

غربالگری کل ژنوم برای اهداف دارویی جدید بیماری HD

دانشمندان کل ژنوم را برای یافتن اهداف درمانی بالقوه جدید برای HD بررسی می کنند. این مطالعه جاه طلبانه داده های زیادی را برای محققان HD فراهم می کند.

ویراستاری شده توسط Dr Jeff Carroll

6 سپتامبر
2023

توسط Dr Rachel Harding

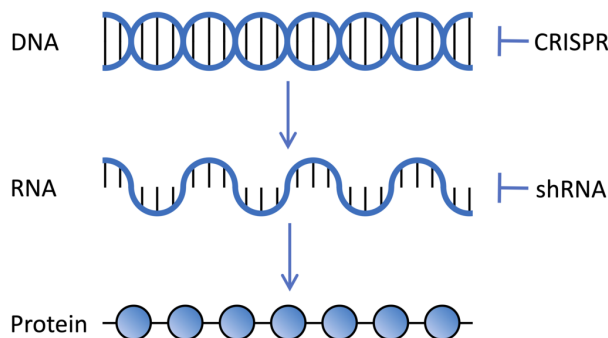
در ابتدا در تاریخ 23 فوریه 2020 منتشر شده است

ترجمه شده توسط Rezvan Hakimi

مطالعه‌ای که به تازگی در مجله "نورون" منتشر شده است، راهکارهای درمانی جدید برای درمان بیماری هانتینگتون (HD) شناسایی کرده است. در کاری که توسط استاد میریام هایمان و همکاران او انجام شد، از فناوری‌های ژنتیکی پیشرفته استفاده شده و چندین ژن را کشف کرده که ممکن است پیشرفت HD را در مدل‌های آزمایشگاهی تغییر دهند. بسیاری از این ژن‌ها قبلاً با HD مرتبط نبوده‌اند و می‌توانند اهداف جدید هیجان‌انگیزی برای محققان در هنگام توسعه داروها و درمان‌ها برای جامعه بیماران HD باشند.

غربالگری جامع کل ژنوم

سلول‌های بدن ما حاوی DNA هستند که هزاران ژن را رمزگذاری می‌کند، که هر کدام دستورالعمل‌هایی را به سلول‌های ما در مورد چگونگی ساخت یک مولکول پروتئین متفاوت می‌دهد. این دستورالعمل‌ها از DNA ما به پیامی به نام RNA رسان رونویسی می‌شوند. سپس RNA توسط ماشین‌های سلولی به مولکول‌های پروتئین ترجمه می‌شود. دانشمندان می‌توانند این فرآیندها را در آزمایشگاه دستکاری کنند تا نقش ژن‌های مختلف را در بدن ما درک کنند.



DNA ژن‌هایی را رمزگذاری می‌کند که به RNA رونویسی می‌شوند و سپس به پروتئین ترجمه می‌شود، مولکول‌هایی که فعالیتها را در سلول‌های ما انجام می‌دهند. فناوری‌های CRISPR و shRNA که در غربالگری‌های ژنتیکی استفاده می‌شوند می‌توانند بیان ژن‌ها را به ترتیب در سطح DNA و RNA تغییر دهند.

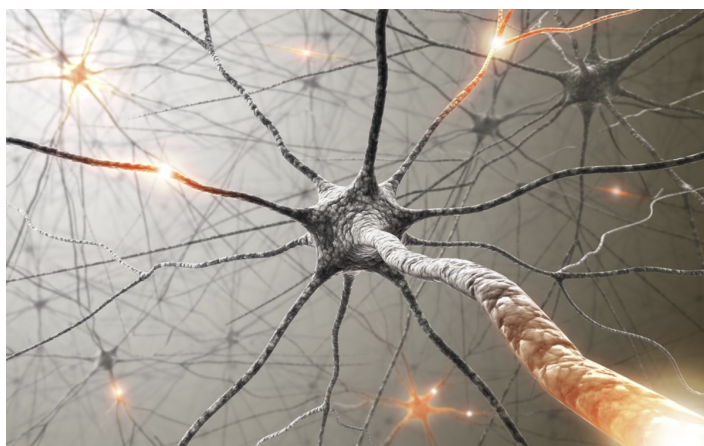
فناوریهای غربالگری ژنتیکی به دنبال درک نقش یک ژن واحد در زمینه های مختلف هستند، در این مورد، محققان پیگیر نقش همه ژن های مختلف در سلول های ما در محافظت در برابر اثرات مخرب جهش HD بودند. بنابراین، ایده این است که هر ژن به نوبه خود بررسی شود تا کشف کنیم که آیا آن ژن تأثیری بر علائم HD دارد یا خیر.

فناوریهای غربالگری ژنتیکی می توانند به روش های مختلف کار کنند، اما هدف همه آنها متوقف کردن یا کاهش بیان پروتئین های ژن های خاص است. ژن ها ممکن است مستقیماً با ویرایش خود ژنوم مورد هدف قرار گیرند. سایر فناوری ها با پیام RNA که از ژن رونویسی می شود تداخل می کنند و برای سلول ها جهت ساخت پروتئینی که ژن کدگذاری می کند ضروری است.

این موضوع ممکن است برای خوانندگان HDBuzz آشنا باشد چرا که این فناوری ها مشابه فناوری هایی هستند که در درمان های کاهش هانتینتین استفاده میشوند که در حال حاضر در آزمایشات بالینی مختلف مورد ارزیابی قرار میگیرند. در حالی که در درمان های کاهش هانتینتین فقط ژن هانتینتین مورد هدف قرار می گیرد، در مورد این غربالگری ژنتیکی، پژوهشگران هر ژن را به ترتیب در ژنوم هدف قرار می دهند تا نقش آنها در HD را درک کنند.

مؤسسه Broad، جایی که پروفیسور هیمن در آن مستقر است، یک رهبر جهانی در توسعه کتابخانه هایی است که می توانند برای غربالگری ژنتیکی استفاده شوند. در این مطالعه محققان از دو فناوری مختلف در غربالگری خود استفاده کردند که هر دو توسط انواع خاصی از ویروس ها به سلول های مغز منتقل می شوند. در مرحله اول، RNA های رشته کوتاهی RNA پیام رسان را هدف قرار دادند و با قطع پیام از ترجمه به مولکول پروتئین عملکردی، بیان ژن را کاهش دادند. در مرحله دوم، CRISPR برای ویرایش مستقیم توالی ژن در ژنوم مورد استفاده قرار گرفت و توانایی آن را برای روشن شدن برای ساخت پروتئینی که کدگذاری می کند مختل کرد.

غربالگری های ژنتیکی سیستماتیک در مدل های حیوانی مختلف برای دهه ها برای سیستم های ساده تری مانند کرم ها و مگس ها وجود داشته است. با این حال، انجام این نوع آزمایش ها از نظر فنی برای مغز پستانداران بسیار چالش برانگیزتر بوده است که مانعی برای دانشمندان علاقه مند به انجام این غربال ها برای درک بیماری های نورودژنراتیو مختلف بوده است.



غربالگری های ژنتیکی در سیستم عصبی مرکزی یک مرز جدید در علم پزشکی است.

تیم استاد هایمان توانستند با یافتن راهی برای تجمع و متمرکز کردن مواد شیمیایی که باید به مغز موش ها در غربالگری ژنتیکی تزریق شود، از این مشکلات پیش آینده عبور کنند و موفق به هدفگذاری مستقیم جسم مخطط شدند که منطقه ای از مغز بود که علاقه داشتند مورد مطالعه قرار گیرد. جسم مخطط منطقه ای از مغز است که بیشترین تأثیر را در بیماران HD دارد، به همین دلیل این منطقه انتخاب شد.

بیش از 20000 ژن در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفت

دانشمندان در این مطالعه به جای بررسی ژن‌های آشنای مرتبط با تخریب عصبی در مدل‌های موش خود، رویکردی بی‌طرفانه در پیش گرفتند و یک غربالگری گسترده ژنوم را تکمیل کردند تا نقش تقریباً هر ژن را بررسی کنند. در واقع، آنها تقریباً تمام 22000 ژن موجود در موش‌ها را غربالگری کردند! این یک رویکرد فوق‌العاده جاه‌طلبانه بود و داده‌های زیادی را در اختیار محققان در زمینه HD و فراتر از آن قرار می‌دهد.

از آنجایی که این اولین غربالگری سیستماتیک از همه ژن‌ها در سیستم عصبی مرکزی پستانداران بود، محققان از موش‌های معمولی بدون جهش شناخته‌شده برای بررسی اینکه کدام ژن در بقای سلول‌های مغز در شرایط عادی مهم است، استفاده کردند. ژن‌هایی که قبلاً در غربالگری سیستماتیک در مدل‌های ساده‌تری مانند مگس‌ها و کرم‌ها شناسایی شده بودند، در موش‌ها نیز مهم هستند.

با این حال، در این مطالعه، بسیاری از ژن‌های جدید از جمله چندین ژن که در متابولیسم سلول‌ها نقش دارند، شناسایی شدند. این‌ها قبلاً در سایر صفحه‌های سیستماتیک در مگس‌ها یا کرم‌ها شناسایی نشده بودند، که احتمالاً به این دلیل است که سیستم عصبی مرکزی پستانداران به انرژی بیشتری نیاز دارد و بیشتر به ژن‌هایی وابسته است که به سلول‌ها در تولید انرژی کمک می‌کنند. این یافته‌ها به خوبی یادآوری می‌کند که چقدر برای دانشمندان مهم است که یافته‌های تحقیقاتی خود را در زمینه مدل‌های حیوانی مورد بررسی در نظر بگیرند.



دانشمندان امیدوارند با درک بهتر HD با داده‌های غربالگری ژنتیکی مانند این مطالعه، راهبردهای جدیدی برای ساخت دارو برای بیماران HD بیابند.

علاوه بر مدل موش کنترل، در این آزمایش از دو مدل مختلف موش HD، R6/2 و ZQ175 استفاده شد که هر دو به طور گسترده در ادبیات تحقیق HD توضیح داده شده‌اند. با مقایسه ژن‌های شناسایی‌شده در غربالگری در مدل‌های موش HD با ژن‌های شناسایی‌شده در موش‌های کنترل، دانشمندان می‌توانند علاوه بر ژن‌هایی که به طور کلی بر عملکرد سلول‌های مغز تأثیر می‌گذارند، بفهمند که کدام ژن به طور خاص برای HD مهم است.

در غربالگری ژنتیکی انجام شده بر روی دو مدل موش HD مورد استفاده در مطالعه، تقریباً 500 ژن به عنوان مهم در پیشرفت HD شناسایی شدند. بسیاری از این ژن‌ها در مسیرهایی نقش دارند که دانشمندان قبلاً در مطالعات دیگری مانند مطالعات انجمن گسترده ژنوم (GWAS) که به دنبال ژن‌هایی بودند که می‌توانند سن شروع علائم HD را در بیماران انسانی تغییر دهند، شناسایی کرده‌اند. اینها شامل ژن‌های درگیر با مسیرهای

ترمیم آسیب DNA است که یکپارچگی ماده ژنتیکی ما را حفظ می‌کند و همچنین ژن‌هایی که مسیرهای رونویسی و نحوه پردازش RNA پیام‌رسان در سلول‌ها و در نتیجه ساخت مولکول‌های پروتئین را تنظیم می‌کنند.

اهداف ژنی جدیدی نیز در غربالگری شناسایی شدند، از جمله ژن‌های متعلق به خانواده Nme. قبلاً گزارش شده بود که ژن‌های Nme با انتشار در برخی سرطان‌ها مرتبط هستند، اما این اولین بار است که آنها به HD مرتبط دانسته می‌شوند. هیمن و همکارانش فکر می‌کنند که هدف قرار دادن مسیر Nme ممکن است در کمک به سلول‌های مغز در خلاص شدن از پروتئین هانتینگتین جهش یافته در مغز HD مهم باشد. اگر بتوانیم درمانی طراحی کنیم که این مسیر را تعدیل کند، این می‌تواند راهی بالقوه برای کمک به درمان HD باشد.

سرنخ‌های جدید برای ساخت داروهای جدید HD

حتی با وجود بسیاری از آزمایشات بالینی پیشگامانه که در حال آزمایش درمان‌های مختلف برای بیماران HD هستند، مهم است که محققان همچنان به دنبال راه‌های جایگزین برای ساخت داروهای جدید برای HD باشند. این تحقیق داده‌های زیادی را در مورد HD فراهم می‌کند که در مغز مدل‌های موش کار می‌کند و همچنین به ما ایده‌هایی درباره اهداف جدیدی می‌دهد که به عنوان اهداف دارویی بالقوه دنبال می‌شوند، که ممکن است روزی به مراحل کشف دارو ختم شود. دیدن این که چگونه این سرنخ‌های جدید توسط محققان در سراسر جهان دنبال می‌شوند و همچنین چگونه این فناوری ممکن است برای سایر بیماری‌های تخریب‌کننده عصبی اعمال شود، هیجان‌انگیز خواهد بود.

نویسندگان هیچ تضاد منافی برای اعلام ندارند. برای اطلاعات بیشتر در مورد خط مشی افشای ما، به [سوالات متداول ما](#) مراجعه کنید...

واژه نامه

پروتئین هانتینگتین پروتئین تولید شده توسط ژن هانتینگتون

نورودژنراتیو یک بیماری که به واسطه عملکرد اشتباه و مرگ تدریجی سلول‌های مغزی (نورون‌ها) ایجاد می‌شود.

متابولیسم فرآیند دریافت مواد مغذی توسط سلول‌ها و تبدیل آنها به انرژی و بلوک‌های ساختمانی برای ساختن و ترمیم سلول‌ها.

رونویسی اولین مرحله در ساخت پروتئین از دستور ذخیره شده در یک ژن. رونویسی به معنای ساختن یک کپی از ژن به صورت RNA، یک پیام‌رسان شیمیایی مشابه DNA است.

CRISPR سیستمی برای ویرایش DNA با روش‌های دقیق

درمانی درمان

نورون سلول‌های مغزی که اطلاعات را ذخیره و انتقال می‌دهند

ژنوم نامی که به تمام ژن‌هایی داده می‌شود که حاوی دستورالعمل‌های کامل برای ساختن یک فرد یا موجودات دیگر هستند

R6/2 مدل موش بیماری هانتینگتون موش‌های R6/2 از نظر ژنتیکی دارای ژن غیر طبیعی تغییر یافته اند که باعث می‌شود قطعه مضر پروتئین هانتینگتین جهش یافته تولید کنند.

© HDBuzz 2011-2024. اشتراک‌گذاری محتوای HDBuzz تحت Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License رایگان است.

HDBuzz منبع توصیه‌های پزشکی نیست. برای اطلاعات بیشتر hdbuzz.net را ویزیت کنید
در تاریخ 20 فوریه 2024 ایجاد شده است — از <https://fa.hdbuzz.net/279> دانلود شده است