

"مشاهده" پروتئین سمی هانتینگتین در افراد مبتلا به HD

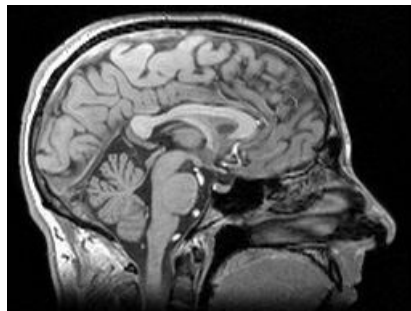
ابزارهای جدید به ما اجازه می دهند توده های پروتئین سمی هانتینگتین را که در طول زمان در مغز افراد مبتلا تجمع می یابد، ببینیم. ردیابی این توده ها ممکن است به ما کمک کند تا درک بهتری از چگونگی پیشرفت HD، کند شدن یا توقف بیماری در طول درمان، داشته باشیم.

توسط Dr Rachel Harding 7 ژوئیه 2023
ویراستاری شده توسط Dr Jeff Carroll
ترجمه شده توسط Rezvan Hakimi در ابتدا در تاریخ 7 دسامبر 2021 منتشر شده است

دانشمندان ابزاری ابداع کرده اند که به ما امکان می دهد توده های سمی پروتئین هانتینگتین را با استفاده از اسکنرهای ویژه «مشاهده» کنیم. افراد مبتلا به بیماری هانتینگتون (HD) فرم سمی پروتئین هانتینگتین را می سازند که در سلول های بدن آنها توده هایی ایجاد می کند که در طول پیشرفت HD تجمع می یابد. ردیابی اینکه چگونه این توده ها در طول زمان در افراد مبتلا به HD شکل می گیرند، یا اینکه وقتی افراد مبتلا به HD از درمان های مختلف استفاده می کنند، چگونه تغییر می کنند، می تواند به ما در درک بهتر پیشرفت HD و اینکه کدام داروها بیشتر به بیماران کمک می کنند، یاری برساند.

این توده های پروتئینی چیست؟

همه ما 2 نسخه از ژن هانتینگتین داریم، اما برای افرادی که بیماری هانتینگتون (HD) دارند، یکی از نسخه های آنها نوعی جهش به نام تکرار افزایش یافته دارد. این جهش در دوره های تکراری در بخشی از کد DNA ژن هانتینگتین رخ می دهد که حروف "A"، "C" و "G" بارها و بارها تکرار می شوند. اگر HD ندارید، کمتر از 35 تکرار CAG در ژن هانتینگتین خود دارید، اما برای افراد مبتلا به HD، جهش به این معنی است که آنها بیش از 35 تکرار CAG در یکی از ژن هانتینگتین خود دارند.



مولکول های پروتئین هانتینگتین با گلوتامین های زیاد نمی توانند به درستی تشکیل شوند؛ بنابراین می توانند توده های سمی ایجاد کنند که نشان داده شده است در طول زمان در مغز بیمار تجمع می یابند؛ با این حال این توده ها در اکثر انواع اسکن مغز مانند MRI قابل مشاهده نیستند.

ژن هانتینگتین دستوری است که سلول های ما برای ساختن پروتئین هانتینگتین استفاده می کنند، بنابراین اگر کد DNA این دستور تغییر کند، پروتئینی که بدن ما می سازد نیز تغییر خواهد کرد. پروتئین ها از زنجیره های بلندی از مواد شیمیایی به نام اسیدهای آمینه ساخته می شوند که از دستورات عملی های مندرج در DNA ما

پیروی می کنند. حروف "CAG" DNA" دستوری برای ساخت اسید آمینه گلوتامین است. این بدان معنی است که اگر تعداد تکرار CAG بزرگتر شود، پروتئین هانتینگتین گلوتامین های تکرار شونده بیشتری خواهد داشت. مولکول های پروتئین هانتینگتین با گلوتامین های زیاد نمی توانند به درستی ساخته شوند، بنابراین می توانند توده های سمی ایجاد کنند.

ما مدت زیادی است که در مورد این توده ها می دانیم و وقتی زیر میکروسکوپ نگاه می کنیم در مغز افراد مبتلا به HD دیده می شود. با این حال، ردیابی این توده ها در بیماران زنده چالش برانگیز بوده و بیشتر دانش ما از آنها از نگاه کردن به آنها در نمونه های مغز پس از مرگ از مدل های حیوانی HD یا بیمارانی حاصل می شود که با مهربانی مغز خود را به تحقیق اهدا کرده اند.

چرا می خواهیم به این توده های مزاحم نگاه کنیم؟

دانشمندان از آزمایشگاه های متعددی در انگلستان، آلمان، ایتالیا، سوئد و ایالات متحده، ابزارهای مولکولی توسعه داده اند که اکنون به ما امکان می دهند این توده ها را در حیوانات زنده "مشاهده" کنیم و امیدوارم به زودی، در بیماران HD نیز بتوانیم از این ابزارها استفاده کنیم. این ابزارها به توده های پروتئین هانتینگتین متصل می شوند و دارای تزیینات شیمیایی به نام رادیوچسب هستند که به معنی این است که وقتی با استفاده از اسکن PET (توموگرافی گسیل پوزیترون) مورد بررسی قرار گیرند، روشن می شوند.

این نوع ابزارهای مولکولی به عنوان ردیاب های PET شناخته می شوند و در بسیاری از تنظیمات پزشکی و تشخیصی مختلف استفاده می شوند تا به پزشکان و محققان امکان تصویربرداری از بخش های خاص بدن شما را بدهند. بسته به اینکه چه قسمتی از بدن شما قرار است بررسی شود، انواع مختلفی از ردیاب ها را می توان بلع، تزریق یا استنشاق کرد. پس از ورود ردیاب PET به بدن بیمار، او مورد اسکن قرار می گیرد و بخشی از بدن که در آن هدف ردیاب PET وجود دارد، روشن می شود زیرا ردیاب کمی رادیواکتیو است. ابزارهای مشابهی برای مطالعه سایر بیماری ها مانند ترکیب B پیتسبورگ ساخته شده اند که برای مشاهده توده های مشابه در افراد مبتلا به آلزایمر استفاده می شود.

ساخت ردیاب های PET که به محققان امکان می دهد توده های سمی پروتئین هانتینگتین را ببینند، این ایده به دلایل متعدد جذاب است. اولاً، اسکن PET را می توان در چندین مقطع زمانی در طول زندگی بیماران روی آنها انجام داد تا بتوانیم نحوه تجمع توده ها را در طول زمان پیشرفت HD ردیابی کنیم. بسیاری از روش های کنونی ما برای مشاهده توده هانتینگتین در مغز بیماران فعلی فقط در انتهای بیماری در نمونه های بافتی پس از مرگ قابل انجام هستند.

ثانیاً، اسکن PET روشی غیرتهاجمی است و به ما امکان می دهد به مغز نگاهی اساسی بیندازیم، در حالی که روش های دیگری مانند اندازه گیری پروتئین هانتینگتین در مایع مغزی نخاعی تنها مقطعی از آنچه که فکر می کنیم در مغز اتفاق می افتد را ارائه می دهند. سوماً، توده ها از نوع سمی پروتئین هانتینگتین تشکیل می شوند، بنابراین اسکن های PET به محققان امکان می دهد به طور خاص تغییراتی را در این شکل جهش یافته از هانتینگتین اندازه گیری کنند. این با بسیاری از روش هایی که ما هانتینگتین را در مایع نخاعی یا خون اندازه گیری و تجزیه و تحلیل می کنیم که تمام اشکال مختلف هانتینگتین، از جمله پروتئین هانتینگتین سالم را اندازه گیری می کند، متفاوت است.

توسعه اولین لیگاند PET Huntingtin

آگوست گذشته، نسخه اولیه این ابزار به نام CHDI-180R منتشر شد - اولین باری که یک ردیاب PET برای پروتئین هانتینگتین ساخته شد! تیمی به رهبری سلیا دومینگوئز در بنیاد CHDI نشان دادند که مولکول ابزار CHDI-180R می تواند بسیار محکم به توده های پروتئین سمی هانتینگتین در یک لوله آزمایش متصل شود. آنها

همچنین از CHDI-180R برای نشان دادن محل توده‌های هانتینگتین سمی در نمونه‌های مغزی مدل‌های موش HD استفاده کردند.



برای موش‌هایی که فاقد HD، هیچ منطقه‌ای در مغز روشن نمی‌شود، حتی با گذشت زمان و رشد سن، در حالی که برای موش‌های مبتلا به HD، دانشمندان توانستند با استفاده از این ابزار، تجمع گروه‌های هانتینگتین در مغز موش‌های بیمار را با گذشت زمان پیگیری کنند و همچنین هرچه بیشتر زمان می‌گذرد، قسمت‌های بیشتری از مغز روشن می‌شود.

اعتبار تصویر: Bertoglio et al (2021) Eur J Nucl Med Mol Imaging

در مغز موش‌های دارای جهش HD، توده‌هایی از پروتئین سمی هانتینگتین را می‌توان در بسیاری از نواحی مختلف مغز که تحت تأثیر HD هستند، مشاهده کرد، در حالی که در موش‌های بدون جهش HD، این توده‌ها قابل مشاهده نبودند، حتی اگر به آنها نیز مولکول ابزار CHDI-180R تزریق شده بود. در نهایت، دانشمندان نشان دادند که CHDI-180R به خوبی در سراسر مغز پخش می‌شود و همچنین در میمون‌ها و موش‌ها بی‌خطر است.

تنظیم دقیق ابزارها

توسعه ردیاب PET اغلب قبل از یافتن یک ابزار بهینه نیاز به تلاش‌های متعدد دارد، بنابراین همان گروه بین‌المللی از دانشمندان در حال توسعه نسخه‌های دیگر این ردیاب هستند تا گزینه‌های پشتیبان زیادی داشته باشند. نسخه‌های جدید و بهبود یافته این ابزار مولکولی در حال آزمایش هستند تا نحوه انتشار آنها در مغز حیوانات آزمایش شده مشخص شود.

سایر بیماری‌ها مانند آلزایمر نیز دارای توده‌های پروتئینی هستند که در سلول‌های عصبی انباشته می‌شوند، اما این‌ها از پروتئین‌های بالقوه سمی دیگر مانند آمیلوئید بتا ساخته شده‌اند. دانشمندان همچنین بررسی می‌کنند که چقدر این ابزارها برای توده‌های پروتئین هانتینگتین که در طول زمان در بیماران HD انباشته می‌شوند در مقایسه با سایر توده‌های پروتئین بیماری مانند بیماران آلزایمر، به طور اختصاصی عمل میکنند. تاکنون، نتایج بسیار دلگرم‌کننده بوده است، بنابراین دانشمندان اکنون مشتاق هستند که آزمایش ردیاب‌ها را در انسان‌ها آغاز کنند.

چه اقداماتی پیش روی ماست؟

یک کارآزمایی بالینی به نام مطالعه iMagemHTT در حال انجام است که ردیاب هانتینگتین را در افراد بررسی می‌کند. این کارآزمایی از تصویربرداری PET/MRI برای درک اینکه لیگاند PET چگونه هانتینگتین را در مغز ردیابی می‌کند، استفاده خواهد کرد. قبلاً در نشست مجازی CHDI در اوایل سال جاری، برخی از داده‌های اولیه دلگرم‌کننده از مطالعه فاز اول این ردیاب را گزارش کردیم. تاکنون، یافته‌ها دلگرم‌کننده هستند، بنابراین آنها همچنان به اضافه کردن شرکت‌کنندگان به مطالعه ادامه می‌دهند. مقدار توده هانتینگتین در مغز افراد مبتلا به HD نشانگر زیستی خوبی برای پیشرفت بیماری است. بیومارکرها اندازه‌گیری‌های عینی هستند که دانشمندان و پزشکان می‌توانند برای ردیابی پیشرفت HD انجام دهند که می‌تواند برای یافتن بهترین گزینه‌های درمانی و

همچنین بررسی کیفیت عملکرد درمان‌ها مهم باشد. این امکان وجود دارد که بیماران HD در آینده با اسکن PET و با استفاده از این نوع ابزارها تحت نظر باشند. اگر لیگاندهای PET به طور مطلوب کار کنند، می‌تواند در آزمایش‌های آتی برای پیگیری کاهش هانتینگتین در مغز نیز مورد استفاده قرار بگیرد. با وجود مشکلاتی که در برخی از آنها وجود دارد، کاهش هانتینگتین هنوز یک استراتژی امیدوارکننده برای درمان بیماری هانتینگتون است که توسط شرکت‌های Novartis، PTC Therapeutics، Wave و Unique که همه آنها آزمایشات بالینی در دست انجام دارند، پیگیری می‌شود. صرف نظر از اینکه با کاهش هانتینگتین چه اتفاقی می‌افتد، این ابزارهای جدید همچنان‌گیز به دانشمندان این توانایی را می‌دهند - برای اولین بار - پروتئین جهش‌یافته هانتینگتین را در سراسر مغز بیماران زنده HD ردیابی کنند، که پیشرفت بزرگی است.

ما منتظر به روزرسانی‌های بیشتر در این زمینه هستیم!

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

کارآزمایی بالینی آزمایش‌هایی با برنامه‌ریزی بسیار دقیق برای پاسخ به سؤالاتی خاص که در مورد چگونگی تأثیر دارو بر انسان طراحی شده‌اند

مایع مغزی نخاعی مایع شفافی که توسط مغز تولید می‌شود و مغز و نخاع را احاطه کرده و از آنها محافظت می‌کند

نشانه‌گر زیستی آزمایشی از هر نوع - از جمله آزمایش خون، تست تفکر و اسکن مغز - که می‌تواند پیشرفت بیماری مانند هانتینگتون را اندازه‌گیری یا پیش‌بینی کند. نشانه‌گرهای زیستی ممکن است آزمایش‌های بالینی داروهای جدید را سریع‌تر و قابل اعتمادتر کنند.

تکرار CAG کشش DNA در ابتدای ژن هانتینگتون که حاوی توالی CAG است که بارها تکرار شده است و در افرادی که به هانتینگتون مبتلا می‌شوند به طور غیرطبیعی طولانی است.

گلوتامین بلوک ساختمانی اسید آمینه‌ای که در ابتدای پروتئین هانتینگتین جهش یافته بارها تکرار می‌شود

آمیلوئید پروتئین اصلی که در مغز بیماران آلزایمر ساخته می‌شود

توده‌ها توده‌های پروتئینی که داخل سلولها در بیماری هانتینگتون و بعضی از سایر بیماری‌های دژنراتیو تشکیل میشوند.

درمانی درمان

© 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 17 ژانویه 2024 ایجاد شده است — از <https://fa.hdbuzz.net/314> دانلود شده است