

بارقه نوری بر هانتینگتین (رسیدگی دقیق به هانتینگتین): ابزاری برای اندازه‌گیری کاهش هانتینگتین در واقعیت

ابزار تصویربرداری جدید به این معنی است که دانشمندان اکنون می‌توانند مستقیماً سطح پروتئین سمی هانتینگتین را در مدل‌های حیوانی بیماری هانتینگتون اندازه‌گیری کنند و به ما این امکان را می‌دهد تا کارکرد درمان‌های کاهش دهنده هانتینگتین در مغز را بررسی کنیم

20 ژوئیه

توسط Dr Rachel

2023

Harding

ویراستاری شده توسط Dr Leora Fox

در ابتدا در تاریخ 17 فوریه 2022 منتشر شده است

ترجمه شده توسط Rezvan Hakimi

یک افزونه اخیر به مجموعه ابزار تحقیق بیماری هانتینگتون به ما این امکان را داده که "بینیم" که داروهای کاهش دهنده هانتینگتون چقدر خوب در مغز مدل‌های حیوانی HD کار می‌کنند. یک همکاری بین‌المللی از دانشمندان بلژیک، آلمان، ایالات متحده آمریکا و بریتانیا ابزاری که اخیراً توسعه یافته است به نام لیگاند PET را در مدل‌های موش HD آزمایش کردند. هنگامی که این موش‌ها با درمان کاهش دهنده هانتینگتین تحت درمان قرار گرفتند، محققان توانستند میزان تاثیر این درمان را پیگیری کنند.

لیگاندهای PET چیست و چرا در جعبه ابزار تحقیق درباره HD به آن نیاز داریم؟

لیگاندهای PET یا ردیاب‌های PET ابزارهای شیمیایی هستند که به دانشمندان و پزشکان اجازه می‌دهند قسمت‌های مختلف بدن شما را ببینند. هنگامی که فرد تحت درمان با لیگاند PET قرار می‌گیرد، معمولاً بعد از بلعیدن مایع یا تزریق IV، تصاویر در یک اسکنر PET گرفته می‌شود و ناحیه یا ویژگی خاصی از بدن آشکار می‌شود. این روش اغلب در سرطان، بیماری‌های قلبی و اختلالات مغزی در فواصل زمانی معین استفاده می‌شود تا به پزشکان در تشخیص، ردیابی پیشرفت بیماری یا درک اینکه چگونه یک درمان ممکن است مؤثر باشد، کمک کند.



لیگاند PET برای فعال کردن نواحی یا ویژگی‌های مختلف داخل بدن یا مغز استفاده می‌شود

افراد مبتلا به HD دارای یک فرم گسترش یافته از ژن هانتینگتین هستند که شکل سمی پروتئین هانتینگتین را می‌سازد. این شکل سمی پروتئین نمی‌تواند به درستی ترکیب شود و توده‌هایی را در طول زمان تشکیل می‌دهد. بسیاری از شرکت‌ها و سازمان‌های مختلف در حال تحقیق در مورد داروهای کاهش دهنده هانتینگتین هستند که هدف آنها کاهش توده‌ها یا میزان پروتئین سمی هانتینگتین ساخته شده است. این داروها در آزمایشگاه و کلینیک تحت مطالعه هستند و به اشکال مختلف، از جمله الیگونوکلوئوتیدهای ضد حس، ژن درمانی، و رویکردهای تعدیل اتصال، که همه آنها را [اینجا] بررسی کردیم، وجود دارند (<https://en.hdbuzz.net/>) (313). لیگاند PET در این تحقیق اخیر، که قبلاً درباره آن نیز نوشته‌ایم، به توده‌های سمی هانتینگتین متصل می‌شود و می‌توان از آن برای آشکارسازی آنها استفاده کرد. این ماده می‌تواند برای ردیابی تجمع هانتینگتین در مغز افراد در طول زمان و همچنین نحوه تغییر سطح هانتینگتین در پاسخ به داروهای کاهش دهنده هانتینگتین مفید باشد.

ایده استفاده از لیگاند PET برای ردیابی درمان‌های HD به دلایل مختلفی جذاب است. اولاً، این روش غیر تهاجمی است، بنابراین می‌تواند راهی کم‌عارضه‌تر را برای ردیابی چگونگی تغییر سطوح هانتینگتین در مقایسه با روش‌های فعلی، که شامل تجزیه و تحلیل مایع نخاعی جمع‌آوری شده توسط سوراخ کمری است، ارائه دهد. ثانياً، لیگاندهای PET به ما این امکان را می‌دهند که ببینیم دقیقاً کدام مناطق مغز دارای چه سطحی از کاهش هانتینگتین هستند، در حالی که اندازه‌گیری مایع نخاعی تنها یک نمای کلی از آنچه در کل مغز اتفاق می‌افتد است. ثالثاً، لیگاندهای PET یک بازخوانی خاص برای شکل جهش یافته پروتئین هانتینگتین ارائه می‌دهند، در حالی که اکثر روش‌های فعلی سطح کل هانتینگتین - اشکال طبیعی و سمی پروتئین را اندازه‌گیری می‌کنند.

لیگاندهای PET می‌توانند به ما در مطالعه پیشرفت علائم مشابه HD در مدل‌های حیوانی کمک کنند

نویسندگان این مقاله اخیر ارزیابی کردند که لیگاند PET چگونه می‌تواند به توده‌های پروتئین سمی در نمونه‌های مغزی جدا شده از مدل‌های مختلف موش HD متصل شود. آنها نشان دادند که لیگاند PET با افزایش سن موش‌های HD در مناطق مختلف مغز بیشتر و بیشتر فعال می‌شود، در حالی که مغز موش‌های بدون HD خاموش می‌ماند. این به موازات ظاهر توده‌های هانتینگتین است که می‌توان با استفاده از یک "رنگ‌آمیزی" خاص آنها را زیر میکروسکوپ مشاهده کرد.

سپس آنها نشان دادند که لیگاند PET دقیقاً به همان توده‌ها را در نمونه‌های مغزی مدل‌های موش HD و همچنین در یک نمونه مغز پس از مرگ از یک بیمار مبتلا به HD متصل می‌شود. این خبر خوبی است؛ این بدان معناست که لیگاند PET به هدف مورد انتظار متصل می‌شود - توده‌های سمی هانتینگتین.

محققان سپس به بررسی این موضوع پرداختند که لیگاند PET چگونه می‌تواند نشانه‌های HD را در مدل‌های زنده موش در طول عمرشان ردیابی کند. اسکن PET در 4 نقطه زمانی گرفته شد و در موش‌های معمولی هیچ تغییری مشاهده نشد، اما برای موش‌های مدل HD، مغز آنها به مرور زمان روشن شد که نشان‌دهنده تجمع توده‌های سمی پروتئین هانتینگتین است.

ردیابی اثرات درمان کاهش دهنده هانتینگتین در مغز در واقعیت

برای مشاهده اینکه آیا لیگاند جدید PET برای اندازه‌گیری اثربخشی درمان‌های HD مفید است یا خیر، مدل‌های مختلف موش HD با یک داروی کاهش‌دهنده هانتینگتین درمان شدند. داروی مورد استفاده در این مطالعه یک ژن درمانی یک شات است که در آن ویروس به مغز تزریق می‌شود. HDBUZZ در مورد این نوع داروی کاهش

دهنده هانتینگتین، به نام ZFP، به عنوان یک درمان احتمالی برای HD نوشته است و اگرچه این درمان در مدل های آزمایشگاهی عملکردی امیدوارکننده دارد، اما هنوز در انسانها در کارآزمایی بالینی آزمایش نشده است.

برای نظارت بر اثرات ZFP در طول زمان، موش های HD درمان واقعی ZFP را در یک سمت مغز خود و یک درمان ساختگی یا "کنترل" را در سمت دیگر دریافت کردند. مجموعه ای از اسکن های PET در طول زمان نشان داد که در اطراف ناحیه ای از مغز که در آن ZFP واقعی تزریق شده بود، توده های کمتری از هانتینگتین سمی در مقایسه با سمت ساختگی که درمان شده بود، وجود داشت. همچنین دادن داروی ZFP در مراحل اولیه بیماری بسیار موثرتر عمل میکرد.

«لیگاندهای PET تایید می کنند که درمان های کاهش دهنده هانتینگتین زمانی که در مراحل اولیه بیماری داده شوند، بهترین کارایی را دارند.»

این تیم علاوه بر بررسی توده های هانتینگتین با لیگاند جدید PET، نشانگرهایی را برای انواع خاصی از سلول های مغزی به نام نورون های خردار متوسط نیز بررسی کردند. در افراد مبتلا به HD، این نوع سلول های مغزی با پیشرفت بیماری آسیب می بینند. موش های تحت درمان با کاهش دهنده ZFP هانتینگتین نسبت به موش های کنترل علائم بیشتری از نورون های سالم خردار متوسط داشتند، که ممکن است نشان دهد کاهش سطح پروتئین سمی هانتینگتین می تواند سلول های عصبی محافظت کند.

نکته مهم این است که دانشمندان یافته های خود را در مدل دیگری از موش HD، با روش متفاوتی برای کاهش هانتینگتین، بازتولید کردند. آن ها همچنین آزمایش های کنترلی مهمی را انجام دادند تا ثابت کنند ابزارهای آزمایشی آنها - حیوانات HD، درمان های کاهش دهنده هانتینگتین و لیگاندهای PET - به درستی کار می کنند. نکته کلیدی همه این آزمایش ها این است که این لیگاند PET جدید برای اندازه گیری توده های هانتینگتین سمی در مدل های متعددی که با داروهای مختلف در طول زمان درمان شده اند، مفید است. علاوه بر این، لیگاندهای PET تایید می کنند که درمان های کاهش دهنده هانتینگتین زمانی که در مراحل اولیه بیماری داده شوند، بهترین کارایی را دارند.

مطلب بعدی درباره لیگاندهای PET هانتینگتین چیست؟

اگرچه خبر خوبی است که این ابزار می تواند برای ردیابی علائم استفاده شود و همچنین می تواند به ما اجازه دهد تا اثرات درمان های کاهش دهنده هانتینگتین را در مدل های موش HD ببینیم، آنچه باید به آن دقت کرد این است که آیا این ابزارها در افراد مبتلا به HD به همان اندازه مفید هستند یا خیر. در حال حاضر مطالعه ای برای آزمایش اینکه لیگاند PET هانتینگتین در انسان بی خطر است در حال انجام است. اگر بی خطر باشد، مطالعات بعدی باید نشان دهد که می توان از این ابزار برای ردیابی پیشرفت علائم HD در انسان استفاده کرد. محققان HD بسیار مشتاق خواهند بود بدانند آیا لیگاند PET می تواند برای نظارت بر اینکه چگونه داروهای کاهش دهنده هانتینگتین تجمع توده های سمی در انسان را کند یا قطع می کنند، مورد استفاده قرار گیرد یا خیر.

نویسندگان این مقاله همچنین تعدادی از چالش های دیگر را در استفاده از این لیگاند PET در حال حاضر در نظر دارند. مهمتر از همه، ما همچنان نمی دانیم که چگونه اندازه گیری سطوح هانتینگتین با لیگاند PET با روش فعلی تجزیه و تحلیل مایع نخاعی مقایسه می شود - تجزیه و تحلیل سر به سر این دو رویکرد برای دانشمندان ضروری است تا بفهمند همه این بازخوانی های مختلف ممکن است چه چیزی به ما بگویند.

ما انتظار داریم در جلسه آتی CHDI بحث بیشتری در مورد لیگاند PET Huntingtin وجود داشته باشد، بنابراین برای به روز رسانی های بیشتر این آپدیتها را دنبال 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 **توده‌ها** توده‌های پروتئینی که داخل سلولها در بیماری هانتینگتینون و بعضی از سایر بیماری‌های دژنراتیو تشکیل میشوند.

درمانی درمان

نورون سلول‌های مغزی که اطلاعات را ذخیره و انتقال می‌دهند **ضد حس** نیمی از ماریپج دوگانه DNA که بیشتر به عنوان پشتیبان استفاده می‌شود، اما گاهی اوقات مولکول‌های پیام را تولید می‌کند. **اتصال** برش دادن پیام‌های RNA، برای حذف مناطق غیر کدکننده و اتصال به مناطق کدکننده. **تأثیر** معیاری برای اینکه آیا یک درمان موثر است یا خیر

© 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 11 ژانویه 2024 ایجاد شده است — از <https://fa.hdbuzz.net/319> دانلود شده است