



شکار (hunting) برای تعادل: چگونه در بیماری هانتینگتون پروتئین هانتینگتین جبران خواهد شد

محققان علت و اثر اشکال مختلف پروتئین هانتینگتین را بررسی می کنند. آنها دریافتند هانتینگتین منبسط شده و منبسط نشده به ارتباطات سلولی مغز کمک می کند و مغز ظرفیت شگفت انگیزی برای جبران تغییرات مربوط به بیماری دارد.

توسط Dr Leora و Dr Sarah Hernandez

Fox

ویراستاری شده توسط Dr Rachel

Harding

در ابتدا در تاریخ 5 آوریل 2023 منتشر شده است

20 ژوئیه
2023

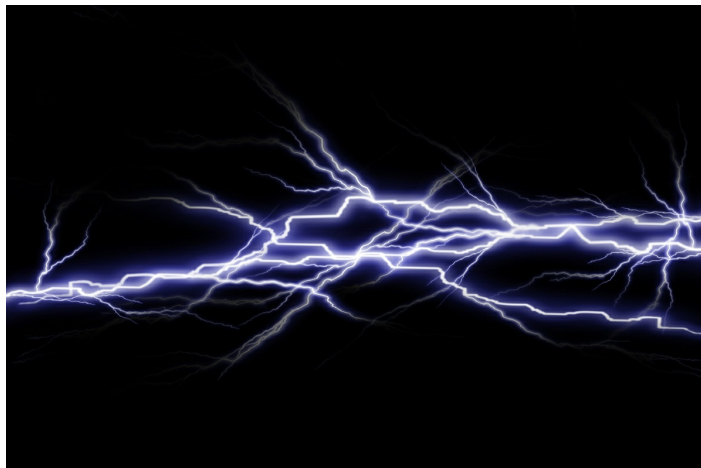
ترجمه شده توسط Hamze
Rahmani

گروهی به سرپرستی دکتر ساندیرین هامبرت از موسسه ملی تحقیقات بهداشتی و پزشکی فرانسه کار جدیدی را در مجله معتبر Science منتشر کردند. تیم دکتر هامبرت تحقیقات بسیار جالبی را روی موش ها انجام دادند تا ببینند چگونه نسخه های منبسط شده و منبسط نشده هانتینگتین (HTT) بر علائم بیماری هانتینگتون (HD) در موش ها تأثیر می گذارد. بیابید آزمایش هایی که آنها انجام دادند و یافته هایشان را بشکافیم.

اشکال مختلف هانتینگتین به بهبود بیماری هانتینگتون کمک میکنند

علت ژنتیکی هانتینگتون، کنش اضافی DNA در ژنی به نام هانتینگتین (HTT) است که منجر به شکل منبسطی از پروتئین هانتینگتین می-شود. اکثریت قریب به اتفاق افراد مبتلا به هانتینگتون یک نسخه از ژن را از والد (پدر/مادر) بدون هانتینگتون خود و یک نسخه منبسط را از دیگر والد خود که مبتلا به هانتینگتون است به ارث می-برند. این بدان معناست که در یک فرد مبتلا به هانتینگتون، نیمی از پروتئین های هانتینگتین کاملاً منظم و منبسط نشده است، در حالی که نیمی دیگر منبسط شده است.

تصور می شود که پروتئین هانتینگتین منبسط شده علت علائم مرتبط با هانتینگتون باشد. با این حال، سؤالاتی در مورد اینکه وجود پروتئین منبسط شده چه مشکلاتی ایجاد می کند، در مقابل اینکه پروتئین "منبسط نشده" ناکافی باعث ایجاد چه مشکلاتی می-شود، وجود دارد.



سلول‌های مغز تا حدودی با ارسال سیگنال‌های الکتریکی، در سراسر مغز ارتباط برقرار می‌کنند. برای مطالعه بیماری‌های مغزی، محققان اغلب این سیگنال‌های الکتریکی را اندازه‌گیری می‌کنند تا ببینند سلول‌های مغز چقدر خوب با یکدیگر صحبت می‌کنند.

برای پاسخگویی به سؤالات مربوط به تعادل سطوح پروتئین هانتینگتین منبسط شده و منبسط نشده در بیماری هانتینگتون، محققان می‌توانند از انواع ترفندهای ژنتیکی در موش‌ها استفاده کنند تا مکان، زمان و مقدار پروتئین هانتینگتین ساخته شده یا بیان شده در مغز و بدن را دستکاری کنند.

تحقیقات قبلی در زمینه هانتینگتون نشان داده است که صرفاً بیان کمی منبسط شده از پروتئین هانتینگتین برای دوره‌های کوتاه در زمان رشد موش‌ها برای ایجاد علائم مرتبط با هانتینگتون در زمانی که موش بزرگتر است، کافی است. اما نکته جالب این است که چنین پدیده‌ای زمانی که نسخه معمولی و منبسط نشده هانتینگتین در هنگام رشد موش حذف شود نیز اتفاق می‌افتد!

تیم دکتر هامبرت اخیراً به بررسی عمیق‌تر اثرات از دست دادن یا به دست آوردن اشکال مختلف هانتینگتین با استفاده از مدل‌های تخصصی موش‌های هانتینگتونی پرداخته‌اند.

اختلال در ارتباطات

سلول‌های مغز تا حدودی با ارسال سیگنال‌های الکتریکی، در سراسر مغز ارتباط برقرار می‌کنند. برای مطالعه بیماری‌های مغزی، محققان اغلب این سیگنال‌های الکتریکی را اندازه‌گیری می‌کنند تا ببینند سلول‌های مغز چقدر خوب با یکدیگر صحبت می‌کنند.

گروه دکتر هامبرت آزمایش‌هایی را برای مقایسه سیگنال‌های الکتریکی در مغز در حال رشد موش‌ها با یا بدون هانتینگتین منبسط شده انجام دادند. محققان در زمانی که موش‌ها بسیار جوان بودند، تفاوت‌هایی را در این سیگنال‌های الکتریکی پیدا کردند. با این حال، سیگنال‌های الکتریکی زمانی که موش‌ها مسن‌تر شدند، از بین رفت و در نهایت با موش‌های دارای هانتینگتین منبسط نشده مطابقت پیدا کرد.

به نظر می‌رسد این نشان می‌دهد که مغز قادر به جبران تغییرات در ارتباطات سلول‌های مغز است که در مراحل اولیه هانتینگتون تجربه می‌کند. سوال بزرگ این است که آیا این جبران به اندازه کافی طول می‌کشد و آیا این تغییرات با علائم هانتینگتون که بعداً در زندگی تجربه میشوند، مرتبط هستند؟

معمای علت و معلولی

محققان هانتینگتون مدت‌هاست که این معمای علت و معلولی را بررسی کرده‌اند و این سوال را مطرح کرده‌اند که آیا علائم خاص مرتبط با هانتینگتون ناشی از حضور پروتئین هانتینگتین منبسط شده است یا از دست دادن نسخه معمولی (منبسط نشده) هانتینگتین.

گروه دکتر هامبرت میخواستند بدانند که آیا افزایش هانتینگتین منبسط شده یا از دست دادن هانتینگتین منبسط نشده باعث تغییراتی می‌شود که آنها در ارتباطات سلولی مغز در موش‌های هانتینگتون خود مشاهده می‌کنند یا خیر. آنها از ابزارهای مولکولی خلاقانه، تنها برای خاموش کردن بیان ژن هانتینگتین معمولی در سلول‌های عصبی در مغز استفاده کردند.

«تیم دکتر هامبرت تحقیقات بسیار جالبی را روی موش‌ها انجام دادند تا ببینند چگونه نسخه‌های منبسط شده و منبسط نشده هانتینگتین (HTT) بر "علائم" بیماری هانتینگتون (HD) در موش تأثیر می‌گذارد.»

جالب توجه است که سلول‌های عصبی با مقادیر کمتر پروتئین هانتینگتین معمولی به روشی مشابه با سلول‌هایی که پروتئین هانتینگتین منبسط شده را بیان می‌کنند، پاسخ دادند، با این تفاوت که سیگنال‌های الکتریکی آنها در طول زمان از بین نرفت. بنابراین به نظر می‌رسد سلول‌های مغزی بدون هانتینگتین معمولی وضعیت بدتری دارند نسبت به سلول‌هایی که هانتینگتین منبسط شده دارند!

محققان فکر می‌کنند که این بدان معناست که پروتئین هانتینگتین برای ارتباط بین سلول‌های مغز در زمانی که موش‌ها بسیار جوان هستند ضروری است و وجود هر دو شکل (منبسط یا معمولی) با افزایش سن موش‌ها به جبران آن کمک می‌کند.

هانتینگتین بر اندازه و شکل سلول‌های عصبی تأثیر می‌گذارد

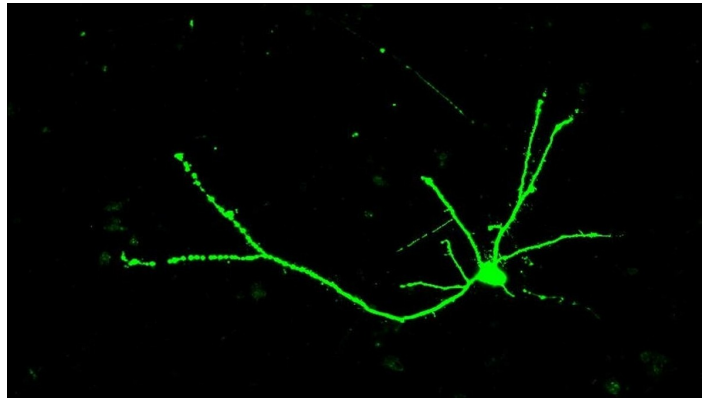
سپس محققان به چگونگی تأثیر اشکال مختلف پروتئین هانتینگتین بر شکل سلول‌های عصبی پرداختند. سلول‌های عصبی به شکل درخت هستند - با جسم سلولی که شامل شاخه‌های زیادی در بالا، یک تنه بلند و یک سیستم ریشه‌ای منشعب در پایین سلول است.

آنها دریافتند که سلول‌های عصبی موش‌هایی که کپی هانتینگتین منبسط را بیان می‌کنند، در زمانی که موش‌ها بسیار جوان بودند، پیچیدگی و شاخه‌های کمتری داشتند. با بزرگتر شدن موش‌ها، اندازه و شکل آنها برای مطابقت با سلول‌های عصبی بدون نسخه منبسط هانتینگتین افزایش یافت.

جالب توجه است، زمانی که آنها آزمایشی را که میزان هانتینگتین معمولی را در سلول‌های عصبی در موش‌ها کاهش داد، تکرار کردند یافته‌های مشابه با یافته‌های قبلی داشتند - یافته‌ها با آنچه در موش‌های هانتینگتون مشاهده شد تطابق داشتند، با این تفاوت که با افزایش سن موش‌ها هیچ جبرانی وجود نداشت. این یک بار دیگر نشان داد که فقدان هانتینگتین معمولی باعث اثرات منفی بزرگتری نسبت به بیان هانتینگتین منبسط (غیرمعمولی) می‌شود!

برای این آزمایش آنها همچنین دارویی به نام CX516 را اضافه کردند که توانایی سلول‌های عصبی را برای ارسال سیگنال‌های الکتریکی افزایش می‌دهد. آنها همچنین این دارو را به جنین‌های موش‌های فاقد هانتینگتین قبل از تولد اضافه کردند. این دارو به طرز هیجان‌انگیزی شکل و اندازه سلول‌های عصبی را بهبود بخشید. این نشان می‌دهد که از دست دادن پروتئین هانتینگتین بر نحوه ارتباط سلول‌ها از طریق سیگنال‌های الکتریکی تأثیر می‌گذارد، اما زمانی که این پروتئین بازبازی شود، مغز می‌تواند آن را جبران کند!

تعادل کلید ماجراست



سلول های عصبی به شکل درخت هستند - با جسم سلولی که شامل شاخه های زیادی در بالا، یک تنه بلند و یک سیستم ریشه-ای منشعب در پایین سلول است.

اعتبار تصویر: Sarah Hernandez

سوال بعدی که محققان پرسیدند این بود که آیا بهبود ارتباطات الکتریکی در مغز موش-های هانتینگتونی دریافت کننده CX516 بر علائم هانتینگتون در موش ها تأثیر-می-گذارد یا خیر. آنها آزمایش های مختلفی را برای بررسی رفتار موش ها را انجام دادند، مانند اینکه موش ها چقدر می توانند از یک شکاف باز عبور کنند یا اینکه چگونه در پیچ و خم ها حرکت می کنند. آنها دریافتند که CX516 نحوه عملکرد موش های هانتینگتونی را در این وظایف بهبود می بخشد.

جالب اینجاست که در تمام آزمایش هایی که اثرات CX516 را در موش های بدون پروتئین هانتینگتین معمولی بررسی می کردند، موش ها بدتر عمل کردند. بنابراین، حتی اگر CX516 ارتباط الکتریکی بین سلول های مغزی را افزایش دهد، به نظر می رسد که در موش های بدون هانتینگتون این کار آسیب-زاست. این نتایج نشان می دهد که مدارهای ارتباطی بین سلول ها چقدر ظریف هستند و انحراف بیش از حد تعادل در جهت دیگر نیز می تواند بد باشد.

شایان ذکر است که محققان CX516 را به عنوان یک داروی بالقوه برای هانتینگتون بررسی نمی-کنند. قبلاً به عنوان یک درمان احتمالی برای بیماری آلزایمر مورد مطالعه قرار گرفته بود، اما خیلی خوب کار نکرد. به احتمال زیاد آنها به روش هایی برای هدف قرار دادن ارتباطات سلولی مغز به همان روشی که CX516 انجام می دهد نگاه می کنند تا بیشتر بفهمند مغز چگونه می تواند تغییرات مرتبط با هانتینگتون را جبران کند.

جبران کمبودهای ارتباطی

چند نکته در این کار وجود دارد. اولین مورد این است که CX516 قبل از تولد به موش های هانتینگتون داده شد. این بدون شک منجر به سؤالاتی در مورد اینکه چقدر باید زودتر درمان کنیم تا برخی از این اثرات را ببینیم، ایجاد می شود.

اگرچه به نظر می رسد این کار نشان می دهد که ما باید افرادی که هانتینگتین منبسط شده دارند را تقریباً به محض تولد درمان کنیم، ممکن است اینطور نباشد. مغز واقعاً در جبران خوب است! بسیاری از مسیرهای اضافی وجود دارد که تضمین می کند اگر مشکلی پیش بیاید، مکانیسم-های دیگر آن را جبران می کنند.

به همین دلیل است که آزمایش های این مقاله شاهد کاهش سیگنال های الکتریکی و تغییر در اندازه و شکل سلول های عصبی با افزایش سن موش ها بود - مغز در حال جبران بود. بنابراین درمان هانتینگتون در بزرگسالی ممکن است همچنان به مغز فرصت دهد تا تغییرات مربوط به بیان هانتینگتین را در دوران جوانی

جبران کند.

نکته دوم در مورد این کار این است که موش ها انسان نیستند! دیدن اثرات در موش تضمینی بر این نیست که ما همان چیز را در انسان مشاهده کنیم.

آنچه یاد گرفتیم

این کار جدید توسط گروه دکتر هامبرت، به جای مطالعه کاهش هانتینگتین برای سود درمانی، اشکال مختلف هانتینگتین را به عنوان یک ابزار کاهش داد - به آنها اجازه داد تا درک عمیق تری از اثرات ناشی از اشکال مختلف پروتئین هانتینگتین در موش-هایی که مدل هانتینگتون بودند، به دست آورند. مطالعاتی مانند این می تواند برای درمان هایی با هدف کاهش هانتینگتین بسیار آموزنده باشد و تصویر کامل تری از آنچه در هانتینگتون اتفاق می افتد به ما بدهد.

این کار همچنین برخی از اثرات ناشی از این بیماری و اثرات ناشی از تلاش مغز برای جبران را شرح می دهد. درک آخرین نکته - اینکه چگونه مغز جبران می کند - می تواند به یافتن تعادل در مغز و ایجاد درمان-هایی برای هانتینگتون کمک کند.

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

درمانی درمان

تاثیر معیاری برای اینکه آیا یک درمان موثر است یا خیر

© HDBuzz 2011-2024. اشتراک گذاری محتوای HDBuzz تحت Creative Commons Attribution-

ShareAlike 3.0 Unported License رایگان است.

HDBuzz منبع توصیه های پزشکی نیست. برای اطلاعات بیشتر hdbuzz.net را ویزیت کنید

در تاریخ 19 ژانویه 2024 ایجاد شده است — از <https://fa.hdbuzz.net/340> دانلود شده است