



یک روش جدید انتقال ژن می تواند ژن درمانی برای بیماریهای عضلانی را آسانتر و موثرتر کند

بیماری های ژنتیکی عضلانی سبب تخریب عضلانی پیشرونده و معلولیت فرد می شود و برای آنها روش های درمانی وجود ندارد. در برخی از روش های ژن درمانی، از یک ویروس غیرمضر برای انتقال یک کپی functioning copy ژن بیماری زا به سلول ها استفاده می شود و برای مجموعه ای از دیستروفی های عضلانی در آزمایشات کلینیکی امیدوارکننده بوده اند، اما با مشکلاتی روبرو شده است. دوزهای بالای یک ویروس انتقال دهنده ژن برای رسیدن به عضلات در داخل بدن لازم است و ویروس هایی که در این روش ها استفاده می شوند، اغلب اوقات در کبد بدام می افتند و به عضلات نمی رسند. این امر باعث تجمع شمار زیادی ویروس در کبد شده و اثرات جانبی مضر دارد و حتی باعث مرگ برخی از شرکت کنندگان در آزمایش می شود. محققان در موسسه براود MIT و در دانشگاه هاروارد یک خانواده جدید ویروس های همراه آدنو (AAVs) را پرورش داده اند که دستیابی به بافت عضلانی را بهبود بخشیده و برای بیماران با بیماریهای عضلانی، سالم تر، موثرتر است. این گروه ناقلین ویروسی که محققان به آنها MyoAAV می گویند، در حدود ۱۰ برابر موثرتر در مقایسه با روش های آزمایشی موجود در کلینیک ها به عضلات می رسند و دیگر تا حد زیادی در کبد نمی مانند. این تیم نشان دادند که به علت این کارایی چشمگیر، از MyoAAV می توان برای انتقال ژن های درمانی با دوزهای ۱۰۰ تا ۲۵۰ برابر کمتر از سایر ناقلین ویروسی کاربردی در سایر مطالعات و آزمایشات استفاده کرد و این امر به صورت بالقوه ای خطر صدمات کبدی و سایر اثرات جانبی را کاهش می دهد. در یک مطالعه که در Cell منتشر شد، شریف تابع بردبار یک محقق براود و همکارانش به توصیف چگونگی اصلاح پوسته پروتئینی ویروس AAV که کپسید نامیده می شود برای ایجاد MyoAAV می پردازد. آنها این کار را با استفاده از یک روش که Directed Evolution of AAV capsids Leveraging In Vivo Expression of transgene RNA (DELIVER) نامیده می شود، انجام دادند.

با استفاده از MyoAAV، محققان هم ژن های درمانی یا CRISPR-Cas9 gene-editing system را به طورانتخابی و خاصی به سلول های عضلانی انتقال دادند. آنها عملکرد عضلات را در مدل های موش با دیستروفی عضلانی دوشن (رایج ترین بیماری عضلانی ژنتیکی) و نیز یک بیماری نادرتر به نام میوپاتی میوتوبولار مرتبط با X را بهبود بخشیدند. این محققان علاوه بر این دریافتند که MyoAAV می تواند تا حد بسیار موثری ژن های درمانی را به عضلات در پرمات های غیرانسانی و سلول های عضلانی انسانی انتقال دهد. این یافته ها نتیجه تلاش ۱۰ ساله تابع بردبار (نویسنده اول) است که دوره تحصیلاتی خود را صرف دستیابی به روش های ژن درمانی بهتری برای بیماریهای ژنتیکی عضلانی کرد. هنگامی که تابع بردبار نوجوان بود پدرش با مشکل در راه رفتن مواجه بود و در نهایت هم پدرش ویلچرنشین شد. بعدها بیماری او به عنوان یک بیماری عضلانی ژنتیکی عضلانی تشخیص داده شد. او گفت من پدرم را می دیدم که هر روز حالش بدتر و بدتر می شد. به همین علت این یک دردسر بزرگ بود و ما نمی توانستیم کارها را با هم به عنوان یک خانواده انجام دهیم چرا که بیماری های ژنتیکی بار سختی نه تنها برای بیماران بلکه برای خانواده ها نیز هست. من با خودم فکر کردم این خیلی مشکل بزرگی برای این بیماران هست و باید راهی برای درمان آن وجود داشته باشد و این انگیزه برای من شد تا ۱۰ سال در حیطه ژن درمانی کار کنم. اینها گفته های دکتر تابع بردبار می باشد که در آزمایشگاه پردیس ثابتی به عنوان عضوی از براود و استاد دانشگاه هاروارد است.

تعداد زیادی مطالعات مهندسی کپسید وجود دارد که آنها اطلاعات زیاد یاد گرفته ایم، اما چیزهایی که ما انجام داده ایم خیلی جامع است. ما یک خانواده از کپسید ها را بکار گرفتیم و به مکانیزمی که ژن ها انتقال می یابند، دست پیدا کرده ایم و نشان دادیم که این مکانیزم در بین گونه ها محافظت شده است و نیز نشان دادیم که ما می توانیم یک روش درمانی در مدل های حیوانی با بکارگیری یک مقدار دوز پایینی از ویروس فراهم کنیم. در حال حاضر ما تا حد زیادی در مورد اینکه چگونه این روش می تواند برای توسعه داروهای موثر برای بیماران مورد استفاده قرار گیرد، بسیار شگفت زده هستیم (گفته های دکتر تابع بردبار).

لانه گزینی در عضلات

حیطه ژن درمانی پیشرفت های چشمگیری در بازیابی کپی های عملکردی ژن های مخرب برای تعدادی از بیماریهای ژنتیکی داشته است. انتقال ژن های عملکردی به سلول های عضلانی در معالجه بیماریهای عضلانی امیدوارکننده ولی با این حال چالش برانگیز هم بوده است. تابع بردبار گفت که دانشمندان در ۱۵ سال گذشته

در حال انجام کار پیش بالینی برای ژن درمانی در بدن موجود زنده بوده اند و پیشرفت بسیار چشمگیری در این زمینه داشته اند. ما این را می دانیم که اگر شما مقدار کافی دارو را بداخل سلول هدف برسانید، موثر خواهد بود. همه اینها در ارتباط با رساندن یک دوز ایمن این ویروس می باشد.

تابع بردبار و تیمش کار را بر روی AAV9 (یک روش معمول انتقال ژن مورد استفاده در ژن درمانی) شروع کردند و از DELIVER برای ارتقاء تواناییش برای انتقال ژن ها بداخل سلول های عضلانی استفاده کردند. این محققان در ابتدا میلیون ها کپسید مختلف AAV را با افزودن رشته های آمینواسید تصادفی به بخشی از کپسید AAV که بر روی سطح ویروس قرار دارد و به سلول ها می چسبد، تولید کردند. آنها سپس این کپسید ها را به موش و پریمات های غیرانسانی تزریق کرده و در ادامه از بافت عضلانی در بدن نمونه گیری کردند و در این کار آنها بدنبال کپسیدهایی بودند که بار ژنتیکی خود را به طور موفقیت منقل کردند.

آنها یک خانواده واریانتهای کپسید به نام MyoAAV یافتند که دارای ساختار سطحی خاص بوده و به طور اختصاصی سلول های عضلانی را هدف قرار می دهند و آنها در وهله بعدی از MyoAAV برای معالجه بیماری عضلانی ژنتیکی در مدل های حیوانی استفاده کردند. تابع بردبار گفت روش ما منحصر به فرد است چون ما یک مجموعه زیادی از کپسیدها را بررسی کردیم و از یک معیار انتخابی بسیار دقیق استفاده کردیم و ما بدنبال این بودیم تا کپسیدهایی را بیابیم تا نه تنها به صورت فیزیکی بداخل سلول وارد شوند، بلکه علاوه بر این در طی مراحل مختلف انتقال ژنتیکی، ادامه یافته و ترانس ژن هایشان را بیان کنند.

ترمیم ژن در موش

در مدل موش با دیستروفی عضلانی دوشن، MyoAAV حامل CRISPR-Cas9 سبب ترمیم گسترده تر ژن مخرب به نام دیستروفین در بافت عضلانی در مقایسه با AAV9 معمول حامل اجزای CRISPR شد. علاوه بر این، عضلات حیوانات معالجه شده با MyoAAV مقاومت و عملکرد بیشتری را از خود نشان دادند. در همکاری با آزمایشگاه Alan Beggs در بیمارستان Boston Children تیم تحقیق نشان دادند که MyoAAV علاوه بر این در معالجه میوپاتی وابسته به X (XLMTM) در موش (یک بیماری که بعد از ۱۰ هفته در این حیوانات کشنده است)، موثر است. بعد از دریافت مقادیر ۱۰۰ برابر کمتر از ویروس که در حال حاضر در آزمایشات کلینیکی مورد استفاده قرار می گیرد، ۶ موش معالجه شده با MyoAAV در این مطالعه، عمرشان هم اندازه عمر موش های طبیعی بود. اما موش های درمان شده با AAV9 تنها حداکثر تا ۲۱ هفته زندگی کردند. علاوه بر این، MyoAAV طراحی شده برای پریماتهای غیرانسانی نیز ژن ها را به عضلات این حیوانات با کارایی بسیار

بیشتر از کپسیدهای طبیعی کنونی مورد استفاده در آزمایشات کلینیکی، انتقال دادند. MyoAAV علاوه بر این به طور موفقی ژن ها را به سلول های انسانی در آزمایشگاه انتقال دادند. کپسیدهای MyoAAV مختلف از یک مکانیزم مشابهی برای انتقال ژن ها به سلول های عضلانی موش و سلول های عضلات انسانی استفاده کردند و این بدین معنی است که MyoAAV می تواند برای انتقال بالقوه عضلانی ژن در بین گونه های مختلف استفاده شود. همه این نتایج، کاربری وسیع ناقلین MyoAAV را برای انتقال به عضلات نشان دادند. این ناقلین در مدل های بیماری مختلف و در بین ژن ها، استرین ها و گونه های مختلف، کارایی دارند که نشان دهنده قدرت این خانواده از AAVs می باشد. این مطلب را Amy Wagers (نویسنده ارشد این مطالعه)، پروفیسور و رئیس مشترک دپارتمان سلول های بنیادی و زیست شناسی ترمیمی دانشگاه هاروارد و سرمایه گذار مرکز Joslin Diabetes مطرح نمود. ما یک مجموعه بسیار زیادی اطلاعات در مورد این کلاس ناقلین داریم و می دانیم که این حیطة می تواند آغازکننده مطالعات جدید و بسیار شگفت کننده باشد.

این تیم تحقیقاتی متشکل از دانشجویان تحصیلات تکمیلی از جمله Alexandra Stanton، Kim Lagerborg و Simon Ye در آزمایشگاه Sabeti و در آزمایشگاه براود اعتقاد دارند که DELIVER پتانسیل ساخت کپسیدهای بسیار ویژه و ویروسی برای هر نوع بافتی را دارد که این می تواند مشوق توسعه روش های درمانی ژن ها برای بیماریهای ژنتیکی تاثیرگذار بر روی اندام های مختلف و مورد نیاز درمان باشد.

مترجم: دکتر مهدی زارعی

منبع: broadinstitute.org

هرگونه نسخه برداری از این مطلب با ذکر نام مترجم و انجمن حمایت از مبتلایان به دیستروفی بلامانع است.