

پزشک و دکتری تخصصی ژنتیک

ابزارهای ویرایش ژن CRISPR نسل بعدی در درمان دقیق بیماری آلزایمر و پارکینسون

فناوری‌های نوظهور ویرایش ژن، مانند سیستم CRISPR، مسیری بالقوه برای پزشکی دقیق هستند که علل ژنتیکی و مولکولی بیماری‌ها را هدف قرار می‌دهند. فناوری‌های CRISPR نسل دوم، شامل ویرایش باز، ویرایش اولیه و انواع Cas مهندسی‌شده، دقت را بهبود بخشیده و استراتژی‌های جایگزینی برای اصلاح دقیق ژن، سرکوب یا فعال‌سازی رونویسی و تعدیل مسیرهای پاتولوژیک در تخریب عصبی ارائه می‌دهند. این ابزارها می‌توانند جهش‌های تک نوکلئوتیدی را اصلاح کنند، تجمع پروتئین پاتولوژیک را کاهش دهند و پاسخ‌های التهابی عصبی را تعدیل کنند که همگی در پاتوژنز بیماری آلزایمر (AD) و بیماری پارکینسون (PD)، هر دو اختلالات عصبی مزمن و پیشرونده، نقش اساسی دارند. متأسفانه، درمان‌های موجود در حال حاضر محدود و عمدتاً تسکین‌دهنده هستند. مطالعات پیش‌بالینی نتایج امیدوارکننده‌ای را نشان داده‌اند که بهبود در نقص‌های شناختی و حرکتی در مدل‌های حیوانی را به همراه داشته است. با این حال، چالش‌های مهمی باید برای اطمینان از تحویل ایمن و مؤثر به CNS، به حداقل رساندن اثرات خارج از هدف و رسیدگی به نگرانی‌های اخلاقی مورد توجه قرار گیرند. تحقیقات بالینی فعلی با هدف تبدیل این یافته‌ها به گزینه‌های درمانی موجود انجام می‌شود. این بررسی همچنین مکانیسم‌های بیولوژیکی، موارد استفاده درمانی و محدودیت‌های فعلی

سیستم‌های CRISPR نسل بعدی را به عنوان ابزارهایی در زمینه AD و PD شناسایی می‌کند که از طریق نقاط قوت منحصر به فرد خود، قابلیت‌های درمانی و تحقیقاتی را ارائه می‌دهند. در نهایت، آینده نورونومیک تراکنشی، امکانات بالینی استراتژی‌های مبتنی بر CRISPR را برای پیشبرد مدیریت بیماری‌های نورودژنراتیو فراتر از درمان تسکینی و علامتی، به سمت یک شکل مکانیکی عملی از اصلاح بیماری تعیین خواهد کرد. شیوع بیماری‌های نورودژنراتیو (NDs) در سطح جهان رو به افزایش است و تهدیدی جدی برای جامعه بشری محسوب می‌شود. طبق آمار سازمان بهداشت جهانی (WHO) از سال ۲۰۱۹، حدود ۵۰ میلیون مورد ND در سراسر جهان وجود داشته است؛ پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۵۰، میانگین جمعیت حدود ۱۵۲ میلیون نفر باشد (Gao و همکاران، ۲۰۲۵). از آنجایی که داده‌ها نشان می‌دهد این اختلالات تعداد قابل توجهی از افراد را تحت تأثیر قرار می‌دهد، طیف گسترده‌ای از رویکردهای درمانی باید برای درمان این اختلال وجود داشته باشد؛ با این حال، تا به امروز تنها چند رویکرد توسعه یافته است. این دلیل علاقه دانشمندان علوم اعصاب به این بیماری است. این بیماری دسته‌ای از بیماری‌های عصبی است که ارتباط نزدیکی با پیری و از دست دادن تدریجی عملکرد زیرمجموعه‌ای از نورون‌ها دارد که در نهایت منجر به تخریب سلول‌ها می‌شود (Jing و همکاران، ۲۰۲۴). AD و PD اختلالات نورودژنراتیو شایع‌تری هستند. با این حال، علت دقیق این بیماری‌ها هنوز ناشناخته است (Gupta و همکاران، ۲۰۲۵). دانشمندان علوم اعصاب در تلاشند تا درمانی دقیق‌تر برای NDها پیدا کنند. علل این اختلالات متفاوت است اما ویژگی‌های مولکولی مشترکی دارند، از جمله التهاب عصبی، پروتئین‌های بدتاخورده تجمع یافته، اختلال در فرآیندهای تخریب، استرس اکسیداتیو، اتوفازی، مرگ سلول‌های عصبی، ناهنجاری‌های اسکلت سلولی، تغییرات در متابولیسم انرژی، نقص‌های DNA و RNA و اختلال در سیناپس‌ها و شبکه‌های عصبی، و همچنین مشکلاتی در سیستم یوبیکوئیتین-پروتئازوم (Rahmani et al., 2022, Wang et al., 2024a, Wang et al., 2024b).

درمان چنین بیماری‌هایی به دلیل چالش‌های موجود در رساندن داروها به سیستم عصبی مرکزی (CNS) به دلیل وجود سد خونی مغزی (BBB) پیچیده است. این لایه با نفوذپذیری انتخابی، مغز را از گردش خون سیستمیک جدا می‌کند و با محافظت از CNS در برابر سموم و مواد مضر، بر رساندن دارو تأثیر می‌گذارد (Naimi et al., 2024). این سد از عبور مولکول‌های بزرگ، بسیار قطبی و غیر لیپوفیل جلوگیری می‌کند و استفاده از حامل‌ها را برای دارورسانی ضروری می‌سازد (Iyer و همکاران، 2024). نوکلئازهای انگشت روی (ZFNs) و نوکلئازهای مؤثر شبه فعال‌کننده رونویسی (TALENs) ابزارهای ژنتیکی مورد استفاده برای درمان NDها هستند. با این حال، توزیع و هدف‌گیری سلولی آنها در مقایسه با سایر روش‌ها دقت کمتری دارد (Aljabali و همکاران، 2024a). این بررسی بر فناوری Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR) اصلاح‌شده ژنتیکی تمرکز دارد که امکان دارورسانی دقیق و حذف ژن‌های معیوب را با کاربردهایی در کشاورزی فراهم می‌کند. نقش CRISPR در NDها نیز مورد بحث قرار گرفته است. گزینه‌های درمانی متعددی، اساس ژنتیکی بیماری‌هایی مانند سرطان، آلزایمر و پارکینسون را هدف قرار می‌دهند. سیستم CRISPR-Cas9 که از یک سیستم ایمنی پروکاریوتی سازگار مشتق شده است، به عنوان یک ابزار قدرتمند ویرایش DNA ظهور کرده است (Guzman Gonzalez و همکاران، 2024). با این حال، انتقال مؤثر سیستم CRISPR-Cas9 همچنان یک چالش مهم است و محققان را بر آن داشته است تا روش‌های مختلف انتقال، از جمله ناقل‌های ویروسی و نانوذرات را بررسی کنند. سیستم CRISPR-Cas به دو دسته طبقه‌بندی می‌شود: کلاس 1، که شامل چندین نوکلئاز مؤثر است، و کلاس 2، که دارای یک نوکلئاز مؤثر است. کلاس 2 شامل Cas9 نوع II و Cas12a نوع V است که هر دو معمولاً برای ویرایش ژنوم در سلول‌های یوکاریوتی استفاده می‌شوند. علاوه بر این، سیستم‌های CRISPR-Cas می‌توانند RNA را ویرایش کنند. سیستم‌های CRISPR-Cas13 نوع VI کلاس 2 از یک پروتئین Cas13 واحد، هدایت

شده توسط RNA، برای برش دقیق RNA تک رشته‌ای هدف استفاده می‌کنند (Xu و همکاران، 2021). تکنیک‌های CRISPR-Cas برای مبارزه با عفونت‌های ویروسی و رفع محدودیت‌های واکسیناسیون سنتی توسعه یافته‌اند. برخلاف روش‌های مرسوم، این تکنیک‌ها نیازی به درک تعاملات بیولوژیکی بین ویروس‌ها و میزبان‌هایشان ندارند و توسعه سریع واکسن‌ها و داروهای ضدویروسی را در طول شیوع بیماری‌ها تسهیل می‌کنند. در میان سیستم‌های CRISPR-Cas، Cas13 با استفاده از RNAهای CRISPR (crRNAها) که پروتئین Cas را به مولکول‌های RNA خاص برای تجزیه هدایت می‌کنند و دارای یک توالی فاصله‌گذار قابل تنظیم هستند، RNA را هدف قرار می‌دهد (Asadbeigi و همکاران، 2024). پروتئین Cas9 و RNA راهنما (gRNA) دو جزء اساسی سیستم CRISPR-Cas9 هستند. Cas9 با کمک gRNA که با توالی DNA هدف مطابقت دارد، مانند یک قیچی مولکولی عمل می‌کند و DNA را در مکان‌های هدف خاص برش می‌دهد (Aljabali و همکاران، 2024b، Chen و همکاران، 2023). کمپلکس Cas9-gRNA توالی DNA خاص را هدف قرار می‌دهد، جایی که Cas9 باعث ایجاد شکستگی در DNA دو رشته‌ای می‌شود. مکانیسم‌های ترمیم سلولی سپس از ترمیم همولوژی-هدایت‌شده (HDR) یا ... استفاده می‌کنند. NDها بیماری‌های مزمنی هستند که به نوروپاتی CNS آسیب می‌رسانند، که برای مسیرهای سیگنالینگ بدن حیاتی هستند (Li et al., 2024a, Li et al., 2024b). این شرایط کیفیت زندگی افراد مبتلا را مختل می‌کند. در حالی که آنها علل مولکولی مشترکی دارند، NDها از عوامل مختلفی از جمله التهاب عصبی، تجمع پروتئین‌های بدتاخورده، استرس اکسیداتیو، کاهش فعالیت میتوکندری و اختلال در سیستم یوبیکوئیتین-پروتئازوم و اتوفاژی ناشی می‌شوند. بسیاری از داروهای موجود می‌توانند ... یا ... بیماری‌های نورودژنراتیو (NDها) تهدید قابل توجهی برای جمعیت سالمندان در سراسر جهان محسوب می‌شوند و منجر به مرگ و میر بی‌شماری می‌شوند. این بیماری‌ها از جمله رایج‌ترین چالش‌های بالینی هستند که در کشورهای توسعه‌یافته و در حال توسعه با آن مواجه هستند. یکی از

ویژگی‌های کلیدی NDها آسیب برگشت‌ناپذیر سلولی است که شامل اختلال در آستروسیت‌ها و فعال شدن میکروگلیاها می‌شود. برای درک بهتر علل این بیماری‌ها، دانشمندان علوم اعصاب عواملی مانند هموستاز کلسیم، اکسیداتیو را بررسی کرده‌اند. ظهور سیستم ویرایش ژن CRISPR-Cas9 انقلابی در ویرایش در مقیاس بزرگ ایجاد کرده است. این سیستم روشی ساده‌تر و کارآمدتر از تکنیک‌های سنتی که به جهش‌زاهای فیزیکوشیمیایی وابسته هستند، ارائه می‌دهد. علاوه بر این، مزایای متعددی نسبت به ابزارهای ویرایش ژن موجود، از جمله TALEN ها و ZFN ها، دارد. گزینه‌های موجود برای ساخت کتابخانه‌های گسترده نامناسب هستند زیرا فاقد ویژگی هستند، طرح‌های پیچیده‌ای دارند و با چالش‌های توزیع مواجه هستند (چن و همکاران، 2018). CRISPR، یک سیستم دارورسانی دقیق که یک بافت یا ژن سلولی خاص را هدف قرار می‌دهد، می‌تواند ایجاد شود. با اطمینان از اینکه داروی درمانی دقیقاً به نقطه‌ای که قرار است به آن پردازد، تزریق می‌شود، این دقت به حداقل رساندن عواقب خارج از هدف کمک می‌کند. هرگونه تزریق باید این اثر خارج از هدف را به حداقل برساند تا سمیت را کاهش داده و فواید درمانی دارو را افزایش دهد (جین و همکاران، 2024). علاوه بر این، یک اصلاح ممکن است در تجویز پزشکی دقیق بسیار مفید باشد، زیرا CRISPR به عنوان یکی از سیستماتیک‌ترین تکنیک‌های ویرایش ژن موجود در حال حاضر در نظر گرفته می‌شود. برخلاف تکنیک‌های ویرایش ژن جایگزین، مانند TALEN ها و ZFN ها، CRISPR ساده‌ترین و کارآمدترین است (لیو و همکاران، 2018). برای تعیین اینکه چه تعداد ژن را می‌توان برای افزایش یا کاهش استفاده مولد از نانوذرات لیپیدی-mRNA به کار برد، اولین ژنوم قابل دارو (7795 ژن) با استفاده از مقیاس CRISPR توسعه، اعتبارسنجی و اعمال شد. پلتفرم آرایه‌بندی شده. این غربالگری ۱۳۰ مورد مشکوک را پیدا کرد. بودجه سال‌های اخیر که در این مقاله گنجانده شده است، شامل برخی مطالعات پیش‌بالینی است که انجام شده و در برخی مقالات به آنها اشاره شده است، که در جدول ۴ جمع‌آوری و ارائه شده‌اند. کشف فناوری ویرایش ژن

CRISPR، تحقیقات بیماری‌های نورودژنراتیو، به ویژه برای بیماری‌هایی مانند AD و PD را متحول می‌کند. ظرفیت آن برای انجام تغییرات ژنتیکی دقیق، رویکردی امیدوارکننده در برابر علت‌شناسی ریشه‌ای این بیماری‌ها را نشان می‌دهد. با کشف روزافزون فناوری‌های تحویل CRISPR، در حالی که متاستاز رد می‌شود، چنین شانس‌هایی برای داشتن درمان‌های شخصی‌سازی شده و مؤثر در آینده، بسیار بیشتر از قبل به نظر می‌رسد. چنین مداخلاتی ممکن است شامل اصلاح... توسعه تکنیک‌های انتقال CRISPR نشان‌دهنده‌ی پیشرفتی در درمان‌های آینده‌نگر برای بیماری‌های نورودژنراتیو مانند AD و PD است. این بیماری‌ها که سال‌ها به دلیل آسیب‌شناسی پیچیده و عدم وجود درمان‌های قطعی، غیرقابل درمان تلقی می‌شدند، اکنون در خط مقدم پزشکی ژنتیکی و مولکولی ظهور کرده‌اند. تولد سیستم‌های CRISPR-Cas یک ابزار ویرایش دقیق، سریع و شخصی‌سازی‌شده را فراهم کرده است که می‌تواند مستقیماً جهش‌های ژنتیکی مسبب و ... را هدف قرار دهد.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S15681637250019>