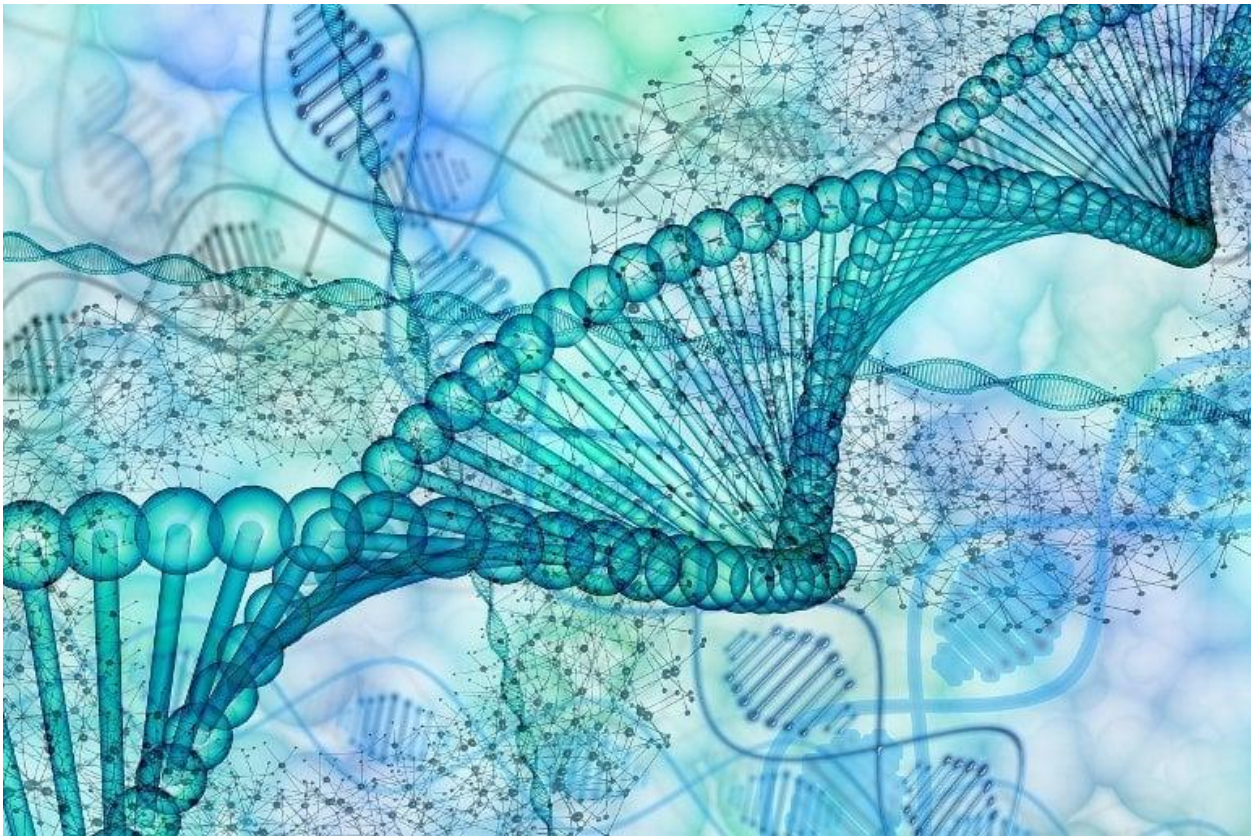
(دکتر مریم اسلامی)

مطالعه بینش جدیدی در مورد جهش های ژنتیکی در اختلالات اوتیسم و نکاتی برای درمان های احتمالی ارائه می دهد



خلاصه: جهش‌های ژن PTEN باعث می‌شود که نورون‌ها تا دو برابر اندازه رشد کنند و چهار برابر تعداد اتصالات سیناپسی به سایر نورون‌ها به عنوان یک نورون طبیعی ایجاد شوند. حذف ژن RAPTOR، یک ژن ضروری در مسیر سیگنالینگ mTORC1، از رشد بیش از حد عصبی و سیناپسی مرتبط با جهش‌های PTEN جلوگیری می‌کند. استفاده از راپامایسین برای مهار mTORC1 تمام تغییرات در رشد بیش از حد نورون ها را نجات می دهد.

منبع: دانشکده پزشکی Geisel در دارتموث

یافته‌های یک مطالعه جدید منتشر شده در Cell Reports که شامل تلاش مشترک بین محققان آزمایشگاه لویکارت در دانشکده پزشکی گایزل دارتموث و آزمایشگاه وستون در دانشگاه ورمونت است، بینش بیشتری را در مورد اساس عصبی بیولوژیکی اختلالات طیف اوتیسم ((ASDارائه می‌کند.) و اشاره به درمان های احتمالی.

در سال های اخیر، محققان ارتباط قوی بین برخی از ژن های جهش یافته و ASD ایجاد کرده اند. یکی از رایج ترین آنها PTEN نام دارد که به طور معمول برای کنترل رشد سلول و تنظیم توانایی نورون ها

برای تغییر قدرت اتصالات خود عمل می کند. هنگامی که PTEN جهش یافته، نه تنها عامل ASD، بلکه عامل ماکروسفالی (بزرگ شدن سر) و صرع است.

"در مطالعات قبلی، آزمایشگاه ما و بسیاری دیگر نشان داده‌اند که جهش‌های PTEN منجر به افزایش تعداد اتصالات سیناپسی تحریکی بین نورون‌ها در موش‌ها می‌شود - که ما معتقدیم می‌تواند مبنای اساسی برای علائمی باشد که در بیماران ASD نشان داده می‌شود." برایان لویکارت، دکترا، استادیار زیست شناسی مولکولی و سیستمی در دانشکده پزشکی گایزل دارتموث توضیح می دهد.

برای تقلید از نقایص ژنتیکی یافت شده در بیماران مبتلا به اوتیسم انسانی، لویکارت و همکارانش ویروس هایی را مهندسی کرده اند تا ژن طبیعی PTEN موش را حذف کرده و آن را با ژن PTEN انسانی جهش یافته جایگزین کند. آنها سپس از تصویربرداری پیچیده و تکنیک های الکتروفیزیولوژیکی برای بررسی نحوه تغییر عملکرد نورون ها در موش ها استفاده کردند.

لویکارت می‌گوید: اساساً چیزی که ما دریافتیم این است که باعث می‌شود نورون دو برابر یک نورون طبیعی رشد کند و با انجام این کار حدود چهار برابر تعداد اتصالات سیناپسی با سایر نورون‌ها نسبت به یک نورون طبیعی ایجاد می‌کند.

او خاطرنشان می کند که این کار به عنوان پایه ای برای مطالعه جدید عمل کرد، که در آن تیم تحقیقاتی به دنبال کسب اطلاعات بیشتر در مورد نقش سایر ژن ها و مسیرهای سیگنالینگ در از دست دادن طبیعی PTEN بودند.

او می‌گوید: «ما توانستیم تشخیص دهیم که اگر ژنی را که به نام Raptor شناخته می‌شود، یک ژن ضروری در مسیر سیگنال‌دهی mTORC1 خارج کنید، تمام رشد بیش از حد نورون‌ها و سیناپس‌هایی را که با از دست دادن طبیعی PTEN رخ می‌دهند، نجات می‌دهد.

ما همچنین دریافتیم که با استفاده از داروی راپامایسین برای مهار مسیر - mTORC1که برای رشد نورون ها و تشکیل سیناپس ها ضروری است - تمام تغییرات در رشد بیش از حد نورون ها را نجات می دهد.

در یک کارآزمایی بالینی در اوایل سال جاری، هنگامی که راپامایسین برای کودکان تجویز شد، فوایدی برای علائم اوتیسم نشان داد.

"یک نکته این است که کار ما نشان می دهد که برای داشتن بهترین شانس برای داشتن اثر درمانی، این تغییرات ژنتیکی مرتبط با ASD واقعاً باید قبل از شروع علائم مورد هدف قرار گیرند."

با این حال، یافته‌های این مطالعه پیامدهای مهمی برای درک بهتر مبنای عصبی ASD و توسعه درمان‌های مؤثر برای بیماران دارد.

اگر متوجه شدیم که درمان با دارویی مانند راپامایسین به‌اندازه کافی زود، مشکلات رفتاری واقعی اوتیسم را در یک بیمار انسانی برطرف می‌کند، به ما می‌گوید که واقعاً به چیزی رسیده‌ایم – این تغییراتی که در مدل خود می‌بینیم و برطرف می‌کنیم. لویکارت می گوید ارگانیسم پایه سلولی یا فیزیولوژیکی اوتیسم در انسان است.

نکات برجسته

Pten KO منجر به افزایش رشد عصبی و عملکرد سیناپس تحریکی می شود

مهار دارویی mTOR از تغییرات مورفولوژیکی Pten KO جلوگیری می کند

Raptor KO فنوتیپ های مورفولوژیکی و سیناپسی Pten KO را نجات می دهد

عملکرد پایین دست mTORC1 برای رشد نورون ها و تشکیل سیناپس ضروری است

خلاصه

فسفاتاز و همولوگ تنسین حذف شده روی کروموزوم 10 ((PTENیک تنظیم کننده منفی مسیر سیگنالینگ AKT/mTOR است. جهش در PTEN در بیماران مبتلا به اوتیسم، صرع یا ماکروسفالی مشاهده می شود.

در مدل‌های موش، از دست دادن Pten منجر به هیپرتروفی عصبی، تحریک پذیری بیش از حد، تشنج و رفتارهای مشابه ASD می‌شود. مکانیسم‌های مولکولی زیربنایی این فنوتیپ‌ها به خوبی مشخص نشده‌اند.

ما تعیین کردیم که کدام یک از انحرافات ناشی از از دست دادن Pten در شکل و عملکرد عصبی توسط کمپلکس mTOR 1 پایین دست ((mTORC1هماهنگ شده است.

مهار mTORC1 با واسطه راپامایسین از افزایش اندازه سوما، مهاجرت، تراکم ستون فقرات و رشد بیش از حد دندریتیک در نورون‌های گرانول شکنج دندانه دار Pten جلوگیری کرد.

حذف ژنتیکی رپتور برای ایجاد اختلال در تشکیل کمپلکس mTORC1، هیپرتروفی عصبی ناشی از از دست دادن Pten را مسدود کرد. ضبط‌های الکتروفیزیولوژیکی نشان داد که اختلال ژنتیکی mTORC1 باعث افزایش واسطه‌ای از دست دادن Pten در انتقال سیناپسی تحریکی شد.

ما نقش اساسی mTORC1 را در سازماندهی هیپرتروفی عصبی ناشی از از دست دادن Pten و تشکیل سیناپس شناسایی کرده‌ایم.

https://neurosciencenews.com/pten-asd-21767/