/ژن درمانی برای بیماری مزمن کلیه/

دکتر مریم اسلامی

پزشک و دکتری تخصصی ژنتیک،فلوشیپ پزشکی بازساختی

بیماری مزمن کلیه (CKD) 10درصد از جمعیت جهان را تحت تأثیر قرار می دهد. با افزایش جمعیت سالخورده جهان، این تعداد نیز افزایش خواهد یافت.

برای نزدیک به 30 سال، شواهد فزاینده از مطالعات متعدد، کمبود کلوتو را با شروع و پیشرفت CKD مرتبط می‌کند.

کلوتو ژنی است که اغلب به دلیل نقش آن در پیری و سلامت شناختی برجسته می شود. کمبود کلوتو با طول عمر کوتاه تر، آسیب شناسی های مرتبط با افزایش سن و تخریب عصبی ارتباط خوبی دارد.

بیان بیش از حد کلوتو مغایرت شگفت‌انگیزی ایجاد می‌کند: فراوانی این پروتئین منجر به افزایش 30 درصدی طول عمر در موش‌ها شد، در حالی که کمبود آن منجر به شرایطی مشابه با پیری انسان شد: تحلیل عضلانی، پوست نازک، ناباروری، پوکی استخوان، تصلب شرایین و موارد دیگر .

فواید شناختی کلوتو بسیار زیاد است. بیان بیش از حد در مغز با افزایش شناخت و حافظه در پستانداران غیرانسانی همراه با افزایش انعطاف پذیری سیناپسی و شناخت در موش ها مرتبط است.

کلوتو در کلیه ها تولید می شود و وجود آن با عملکرد سالم کلیه مرتبط است. مراحل اولیه CKD با کاهش آن همراه است. این امر باعث شده است که محققان کلوتو را به عنوان یک نشانگر زیستی مناسب برای CKD ببینند .

حتی کسانی که در مورد سودمندی آن به عنوان یک نشانگر زیستی نگران هستند، به راحتی به نقش پلیوتروپیک مفید آن در کلیه اعتراف می کنند.

کلوتو همچنین التهاب را کاهش می دهد. اثرات التهابی CKD قابل لمس است و شواهد نشان می دهد که کلوتو پاسخ های التهابی را کاهش می دهد، این احتمالاً به دلیل کاهش فعالیت NF-kB رخ می دهد .

NF-kB ژن های پیش التهابی را روشن می کند. مطالعات همچنین به پروتئینی به نام TNF اشاره می کند که VCAM-1 و ICAM-1 را افزایش می دهد، مولکول هایی که در شرایط مختلف التهابی نقش دارند. Klotho با کاهش اقدامات TNF بر روی آنها با این کار مقابله می کند.

همچنین کشف شده است که بیان بیش از حد می تواند مسیر دیگری (PDLIM2/NF-kB)را برای کاهش تولید ترکیبات التهابیTNF-α ، IL-6وIL-12مهار کند و به جلوگیری از آسیب کلیوی ناشی از سیکلوسپورین A کمک کند. (یک داروی سرکوب کننده سیستم ایمنی که پس از پیوند اعضا استفاده می شود).

عملکرد ضد التهابی خاص کلوتو با کاهشNox2 ، پروتئینی که با استرس اکسیداتیو مرتبط است، بیشتر تقویت می‌شود . Klotho بیان Nox2 را کاهش می دهد و مشخص شد که آسیب اکسیداتیو و مرگ سلولی را کاهش می دهد.

کلسیفیکاسیون عروقی VC، "سخت شدن شریان ها"، فرآیندی که در آن کلسیم، کریستال های سختی را در دیواره رگ های خونی تشکیل می دهد، در اوایل

بیماری مزمن کلیه ظاهر می شود. با بدتر شدن عملکرد کلیه، شیوع آن بیشتر می شود و خطر مرگ قلبی عروقی را افزایش می دهد.

کلوتو به عنوان یک نامزد بالقوه در ارتباط CKD و مرگ و میر قلبی عروقی دیده می شود، زیرا ناهنجاری ها و اختلالات عروقی با کمبود کلوتو افزایش می یابد.

کلوتو با مسدود کردن حرکت فسفات در سلول‌های عروقی و متوقف کردن فرآیندهایی که باعث تبدیل این سلول‌ها به سلول‌های استخوان‌ساز می‌شوند، به جلوگیری از VC کمک می‌کند. در افراد سالم، کلسیفیکاسیون و تجمع مواد معدنی در رگ‌های خونی را کاهش می‌دهد، عملکرد و یکپارچگی سلول‌های اندوتلیال را که مسئول جریان خون، التهاب و تون عروق هستند، حفظ می کند.

اغلب تظاهرات نهایی CKD ،فیبروز کلیه است. این اسکار ناشی از ناتوانی کلیه در التیام است.

آسیب های مزمن، لوله های کلیه را که مسئول بازگرداندن مواد مغذی و مایعات به بدن هستند و گلومرول ها که خون را فیلتر می کنند، باعث می شوند.

آسیب کلیه باعث آزاد شدن فاکتور رشد تبدیل کنندهβ (TGF-β) می شود که منجر به افزایش آسیب و فیبروز می شود.

کاهش سطح کلوتو فعالیت TGF-β را تشدید می کند و فیبروز را بدتر می کند. انبوهی از مطالعات نشان داده اند که TGF-β یک کلید تنظیم کننده پروفیبروتیک در CKD پیشرونده است. کلوتو می تواند سیگنالینگ TGF-β را مسدود کند و فیبروز را کاهش دهد .

اما Klotho تنها در برابر سیگنالینگ TGF-β کار نمی کند. یکی دیگر از عوامل مخرب اصلی در اینجا آنژیوتانسینII (Ang II) است. این مولکول که باعث افزایش فشار خون، تحریک ترشح آلدوسترون و احتباس سدیم می شود، همچنین اثرات پیش التهابی و پیش فیبروتیک در کلیه اعمال می کند.

کاهش تنظیم کلوتو احتمالاً در پیشرفت آسیب کلیوی ناشی از Ang-II نقش دارد، در حالی که القای آن آسیب را به حداقل می رساند و آن را به یک نامزد بالقوه برای درمان آسیب اندام ناشی از Ang II تبدیل می کند.

به عنوان یک درمان چند جانبه با ارزش بالقوه فوق‌العاده در درمان و پیشگیری از CKD ، واضح است که ژن‌درمانی Klotho باید یک مداخله درمانی برای بیماران انسانی باشد.

البته، حفظ سلامت مطلوب به ژن‌های زیادی نیاز دارد که تنها با یک ناقل بهتر قابل تحویل هستند.

CKDممکن است در آینده نزدیک بیش از یک میلیارد نفر را تحت تاثیر قرار دهد، بنابراین بسیار مهم است که درمان‌های امیدوارکننده زودتر به دست بیایند. برای نزدیک به سه دهه شواهد فزاینده ای به کلوتو به عنوان یک پروتئین فوق العاده همه کاره و قدرتمند اشاره کرده است.

https://bioviva-science.medium.com/klotho-gene-therapy-for-chronic-kidney-disease-c130e5a4f0d2