



کشف راهی جدید برای مبارزه با سرطان‌های مقاوم به درمان

دانشمندان موفق به کشف پروتئینی موجود در سلول‌های انسان شدند که با کمک آن می‌توان داروهای ضد سرطان مؤثرتری ساخت.

دانشمندان موفق به کشف پروتئینی موجود در سلول‌های انسان شدند که با کمک آن می‌توان داروهای ضد سرطان مؤثرتری ساخت. به گزارش ایسنا، محققان دانشگاه «آیووا» (Iowa) موفق به کشف یک پروتئین جدید شده‌اند که می‌تواند برای مبارزه با سرطان‌های سخت درمان کارآمد باشد. ساختار دوحلقه‌ای و قرقره‌شکل این پروتئین موسوم به «RAD52» از تکثیر دی‌ان‌ای در سلول‌های در حال تقسیم محافظت می‌کند.

محققان در این مطالعه موفق به کشف ساختار شگفت‌انگیز پروتئین ترمیم‌کننده «RAD52» در دی‌ان‌ای انسان شدند. این پروتئین به دی‌ان‌ای‌های در حال تکثیر در سلول‌های در حال تقسیم متصل می‌شود و آنها را تثبیت می‌کند. این کشف، بینش جدیدی در مورد ساختار و عملکرد مجموعه «RAD52-DNA» می‌دهد که می‌تواند به توسعه داروهای جدید ضد سرطان کمک کند.

به نقل از اس‌تی‌دی، «ماریا اسپایز» (Maria Spies)، دکترای بیوشیمی و زیست‌شناسی مولکولی در کالج پزشکی کارو (Carve) در دانشگاه آیووا و نویسنده ارشد این مطالعه می‌گوید: «پروتئین «RAD52» دارای کاربرد دارویی مطلوب برای درمان سرطان‌هایی مانند سرطان پستان و تخمدان و برخی تومورهای مغزی است. این پروتئین کمبود دی‌ان‌ای‌های ترمیم‌کننده را دارد. وی افزود: این موضوع موجب شده این پروتئین به هدفی جذاب برای داروهای جدید ضد سرطان تبدیل شود، زیرا در عین غیر ضروری بودن برای سلول‌های سالم انسان، برای بقای سلول‌های سرطانی که در عملکرد ترمیم دی‌ان‌ای ناقص هستند، ضروری است.

سرطان‌هایی با نقص در ترمیم دی‌ان‌ای به پروتئین‌های جایگزین برای جبران مسیرهای ترمیم آسیب‌دیده تکیه می‌کنند و بر خلاف آسیب‌مداوم به دی‌ان‌ای، رشد و بقای سریع را ممکن می‌سازند. پروتئین «RAD52» یکی از این پروتئین‌های پشتیبان است. در نتیجه، مولکول‌هایی که عملکرد «RAD52» را مهار می‌کنند، ممکن است یک استراتژی مؤثر برای درمان این نوع از سرطان‌ها ارائه دهند.

طی تحقیقات قبلی مشاهده شد که مهارکننده‌های «RAD52» می‌توانند به طور انتخابی سلول‌های سرطانی را از بین ببرند و عوارض مرتبط با پرتودرمانی و شیمی‌درمانی را به حداقل برسانند. این توانایی همانند عملکرد اولین داروهایی است که برای هدف قراردادن سرطان‌هایی با کمبود پروتئین «BRCA1/2» یا با نام دیگر «مهارکننده‌های PARP» تأیید شدند. این داروها اکنون در حال استفاده بالینی هستند. تقریباً 15 درصد از بیماران تحت درمان با داروی «اولاپاریب» (olaparib) که دارای «مهارکننده PARP» است، برای بیش از پنج سال مصون از بیماری باقی ماندند.

اسپایز می‌گوید: ما می‌توانیم با هدف‌گیری پروتئین «RAD52» مستقل یا همراه با «مهارکننده PARP» مجموعه درمان‌های مبارزه با سرطان را افزایش دهیم. با این حال، برای تولید داروهایی که «RAD52» را در سلول‌های سرطانی مهار می‌کنند، ابتدا باید عملکرد «RAD52» را در سطح مولکولی، ساختاری و سلولی بررسی کنیم.

اهداف احتمالی برای درمان دارویی
این واقعیت که «RAD52» در سلول‌های طبیعی انسان غیرضروری است، اما برای بقای سلول‌های سرطانی که در حال ترمیم دی‌ان‌ای معیوب هستند، ضروری است؛ هم یک مزیت و هم یک چالش است. مزیت آن، این است که مهار این پروتئین باید بتواند سلول‌های سرطانی را با حداقل اثرات منفی بر سلول‌های سالم بیمار از بین ببرد و چالش آن نیز این است که مشخص شود چه عملکردها و ویژگی‌هایی از «RAD52» باید مورد هدف قرار گیرد.

اسپایز و همکارانش در این مطالعه جدید با همکاری «پیتر پچییری» (Pietro Pichierri)، دکترای پزشکی مولکولی از رم و «اشلی اسپایز» (Ashley Spies)، دکترای کشف دارو و درمان تجربی در کالج داروسازی دانشگاه آیووا موفق به کشف اطلاعاتی درباره ساختار و عملکرد «RAD52» شدند. این اطلاعات به آنها کمک می‌کند تا روش‌های جدید و خاصی را برای مهارکردن این پروتئین به کار ببرند.

محافظت ساختار دو حلقه‌ای از دی‌ان‌ای
اسپایز و پچییری در تحقیقات گذشته دریافتند که وجود پروتئین «RAD52» در محافظت از «چنگال‌های همانندسازی دی‌ان‌ای» مهم است. کار آنها نشان داد که این عملکرد جدید «RAD52» بقای سلول‌های سرطانی را تسهیل می‌کند. در این مطالعه جدید، تیم اسپایز از «میکروسکوپ الکترونی کرایوژنیک» (CryoEM) استفاده کرد تا نشان دهد که پروتئین‌های «RAD52» ساختار قرقره‌ای شکل را تشکیل می‌دهند که از دو حلقه «RAD52» تشکیل شده است و هر کدام حاوی 11 نسخه از پروتئین است که هر سه بازوی «چنگال‌های همانندسازی دی‌ان‌ای» را درگیر می‌کند و از آن در مقابل تخریب بیش از حد محافظت می‌کند.

محققان با استفاده از میکروسکوپ‌های تخصصی ساخته شده در آزمایشگاه اسپایز همچنین توانستند تراکنش‌های «RAD52-DNA» را در شکل تک مولکولی نظارت کنند و نشان دادند که محافظت از «چنگال‌های همانندسازی دی‌ان‌ای» از طریق فعل و انفعالات پویای این پروتئین انجام می‌شود.

اسپایز می‌گوید: با اینکه ساختار تک حلقه‌ای قبلاً مشاهده شده بود، این مطالعه اولین ساختار دوحلقه‌ای روی دی‌ان‌ای را نشان می‌دهد که کاری غیرمنتظره انجام می‌دهد. وی افزود: این ساختار جدید سرخ‌هایی در مورد اینکه کدام بخش‌های مهم پروتئین را می‌توان برای کشف دارو در آینده هدف قرار داد، ارائه می‌کند.

هدف قرار دادن «RAD52» برای تولید داروهای جدید سرطان

تیم اسپایز در حال حاضر مولکول های کوچکی دارد که به «RAD52» متصل می شوند و آن را مهار می کنند، اما این مولکول ها برای توسعه به سمت تولید داروهای قابل آزمایش، باید بیشتر اصلاح شوند تا مؤثرتر و خاص تر عمل کنند. نتایج کار ساختاری و بیوفیزیکی آزمایشگاه اسپایز با مطالعات محاسباتی توسط «اشلی اسپایس» و تصویربرداری مبتنی بر سلول و با وضوح فوق العاده توسط گروه پیچیری در رم تکمیل شده است. تلاش های این آزمایشگاه ها، اهمیت ساختار «RAD52» دو حلقه ای را برای توانایی آن در عمل به عنوان دروازه بان «چنگال های همانندسازی دی ان ای» و بقای سلول های سرطانی نشان داد. اسپایز می گوید: این کار به همراه دانش ساختار و فعالیت به دست آمده ما در این مطالعه، کار آینده را در مورد درک فعالیت ها و مقررات «RAD52» مشخص می کند و اهداف جدیدی را برای مهار آن ارائه می دهد. وی افزود: امیدواریم این اطلاعات به ما کمک کند تا مهارکننده های جدیدی برای این پروتئین ایجاد کنیم و از پتانسیل «RAD52» به عنوان یک هدف دارویی ضد سرطان استفاده کنیم. این مطالعه در مجله Nature منتشر شده است.