

دکتر عباس افراه
بورد تخصصی آزمایشگاه بالینی



تنوع ژنتیکی گسترده در میان سلول‌های یک فرد؛ ما همه موزایک هستیم

پروژه‌ای آزمایشی از یک کنسرسیون ۱۴۰ میلیون دلاری که هدف آن فهرست‌بندی جهش‌ها در سلول‌های ۱۹ بافت مختلف بدن، با استفاده از نمونه‌های ۱۵۰ اهداکننده است. سویچی سانو، پژوهشگر مرکز ملی مغز و قلب و عروق ژاپن، می‌گوید: «مطمئنم این حوزه با سرعت زیادی پیشرفت خواهد کرد.»

یک عمر جهش‌های انباشته

در طول زندگی، سلول‌های هر فرد به‌طور پیوسته دچار تغییرات ژنتیکی می‌شود؛ این تغییرات حاصل خطاهای تکثیر و ترمیم DNA یا قرارگیری در معرض عوامل آسیب‌زای محیطی مانند نور فرابنفش و دود تنباکو باشد. با پیشرفت فناوری‌های توالی‌یابی، درک ما از میزان گسترش موزایکیسم ژنی و تأثیر آن بر سلامت شفاف‌تر شده است.

برای نمونه، انباشت تدریجی جهش‌ها در برخی سلول‌ها، می‌تواند به سرطان منجر شود و از دست رفتن کروموزوم Y در سلول‌های خونی با افزایش خطر بیماری‌های قلبی-عروقی و حملات قلبی مرگبار ارتباط دارد.

پیشرفت‌های چشمگیر در فناوری‌های ژنومی، این امکان را فراهم کرده‌است که پژوهشگران بتوانند تغییرات ژنتیکی انباشته شده در سال‌های زندگی افراد را با دقتی بی‌سابقه ردیابی کنند.

در یک شاهکار فناورانه، محققان کل ژنوم بیش از ۱۰۰ سلول منفرد از یک مرد ۷۴ ساله را توالی‌یابی کردند. یافته‌ها، نمایی از هرج‌ومرج ژنومی غیرقابل پیش‌بینی در این یاخته‌ها آشکار ساخت. یافته‌های منحصر به خود: در برخی سلول‌ها، بازوی اضافی یک کروموزوم، در سلول‌های دیگر: قطعاتی از کروموزوم‌های حذف شده و رویهمرفته مجموعه‌ای از تغییرات کوچک‌تر شامل جهش‌ها، حذف‌ها و تکثیرهای DNA نمایان است. از این میان حذف کامل کروموزوم Y، برآستی جالب بود. جو لوکت، دانشجوی بیوانفورماتیک در دانشکده پزشکی هاروارد و نویسنده اصلی مطالعه، می‌گوید: «بعضی از سلول‌ها واقعا آشفته بودند». این نتایج که در سرور پیش‌چاپ bioRxiv منتشر شده‌است و هنوز مورد داوری قرار نگرفته، یک تصویر جامع از تنوع ژنتیکی درون یک فرد ارائه می‌کند. این مطالعه تنها نقطه شروع است:

با این حال، تعیین فهرست دقیق تفاوت‌های ژنومی بین سلول‌ها یا تشخیص زمان ایجاد آن‌ها بسیار دشوار است. بیشتر توالی‌یابی‌های ژنوم، DNA استخراج شده از هزاران یا میلیون‌ها سلول را به صورت تجمیعی تحلیل می‌کنند؛ رویکردی که جهش‌های محدود به یک یا چند سلول را پنهان می‌سازد. اگرچه فناوری‌های تحلیل تک سلولی پیشرفت کرده است، اما بیشتر بر RNA تک سلولی تمرکز شده است؛ مولکولی که معمولاً با نسخه‌های متعدد در هر سلول حضور دارد. دایان شائو، متخصص مغز و اعصاب بیمارستان کودکان بوستون، می‌گوید: «توالی‌یابی DNA تک سلولی بسیار چالش‌برانگیز است؛ چون تنها دو نسخه از هر ژن وجود دارد».

پیشرفت در توالی‌یابی DNA تک سلولی

لوکت و همکارانش عضو کنسرسیونمی هستند که در سال ۲۰۲۳ توسط مؤسسات ملی بهداشت ایالات متحده تأسیس شد تا ابزارهای جدیدی برای تحلیل موزاییکیسم در سلول‌های غیرتولیدمثلی توسعه دهد. آنها در این مطالعه از روشی به نام تکثیر اولیه هدایت شده استفاده کردند؛ رویکردی که امکان تولید نسخه‌های بیشتری از DNA یک سلول منفرد را فراهم می‌کند و به دنبال آن توالی‌یابی کامل آن ممکن می‌شود. این روش، توان تحلیل انواع متنوع‌تری از سلول‌ها را نسبت به بسیاری از روش‌های پیشین فراهم کرده است.

این تکنیک بر روی سلول‌های ریه و روده بزرگ یک مرد ۷۰ ساله که پس از مرگش اهدا شده

بود، به کار گرفته شد. این رویکرد به محققان اجازه داد نه تنها تفاوت‌های توالی DNA را شناسایی کنند، بلکه زمان تقریبی بروز هر تغییر در طول زندگی فرد را نیز تخمین بزنند. افزون بر این، تیم تحقیقاتی با بررسی الگوهای جهش، توانست عواملی را که احتمالاً باعث این تغییرات شده‌اند، شناسایی کند؛ از جمله نشانه‌های ژنومی مرتبط با قرارگیری در معرض دود تنباکو.

آینده پژوهش: کدام جهش‌ها واقعا مهم‌اند؟

این مطالعه یکی از چندین خروجی اخیر این کنسرسیونمی است، زیرا تیم‌ها در تلاش‌اند که دریابند کدام روش‌ها برای پرسش‌های مختلف کارآمدترند. الکسی ایزوف، زیست‌شناس محاسباتی در کلینیک مایو، هشدار می‌دهد: «فناوری به کاررفته در این پژوهش بسیار قدرتمند است، اما برای پروژه‌های بسیار بزرگ، احتمالاً بیش از حد پرهزینه و پرحجم خواهد بود.»

سانو تأکید می‌کند: «گام مهم بعدی آن است که مشخص کنیم کدام یک از این تغییرات ژنتیکی، بر سلامت اثر می‌گذارند و چگونه؟». لوکت نیز امیدوار است با انباشته شدن داده‌های بیشتر، دقت و قابلیت تفسیر توالی‌های ژنومی در پزشکی افزایش یابد. او می‌گوید: «فرض کنید در یک تحلیل ژنومی سرطان، مجموعه‌ای از جهش‌ها را یافته‌اید. اما آیا این جهش‌ها واقعا مشکل‌سازند؟ آنها را با چه باید مقایسه کرد؟»