

برگردان: دکتر عباس افراه



دستکاری فعالیت ژن برای معکوس کردن روند پیری

یک تیم از محققان تحت حمایت مالی NIH، به رهبری دکتر چانگهویی دنگ، ساؤل ای. ویلدا و هائولی از دانشگاه کالیفرنیا، سانفرانسیسکو، به دنبال فاکتورهای رونویسی بودند که بتوانند فعالیت ژن را به حالت جوان تری بازگردانند. یافته‌های آنها در ۹ ژانویه ۲۰۲۶ در مجموعه مقالات آکادمی ملی علوم منتشر شد.

این تیم سیستمی برای غربالگری تعداد زیادی از فاکتورهای رونویسی ایجاد کرد. ابتدا، آنها تغییرات مرتبط با سن را در بیان ژن شناسایی کردند. برای انجام این کار، آنها فعالیت ژن را در سلول‌های انسانی جوان و پیر به نام فیبروبلاست مقایسه کردند. سپس آنها از ابزارهای محاسباتی برای پیش‌بینی اینکه کدام عوامل رونویسی بیشترین احتمال را برای تأثیر بر فعالیت آن ژن‌ها دارند، استفاده کردند.

این تیم در مرحله‌ی بعد، فعالیت ۲۰۰ فاکتور رونویسی برتر را یک به یک در فیبروبلاست‌های پیر تغییر داد. آن‌ها تغییرات حاصل در فعالیت

تغییر سطح مولکول‌های خاصی به نام فاکتورهای رونویسی، برخی از اثرات پیری را در موش‌ها معکوس کرد.

این یافته‌ها پتانسیل هدف قرار دادن فاکتورهای رونویسی برای مقابله با بیماری‌های مرتبط با سن را نشان می‌دهد.

سطح فعالیت بسیاری از ژن‌ها با افزایش سن تغییر می‌کند. برخی از این تغییرات در بیماری‌های مرتبط با سن نقش دارند. بنابراین، کند کردن یا معکوس کردن این تغییرات می‌تواند به افراد کمک کند تا برای مدت طولانی‌تری سالم بمانند.

مولکول‌هایی به نام فاکتورهای رونویسی بر نحوه بیان یا خاموش و روشن شدن ژن‌ها تأثیر می‌گذارند. تغییر سطح یک فاکتور رونویسی می‌تواند بر بسیاری از ژن‌های دیگر که پیری و پیامدهای سلامتی آن را هدایت می‌کنند، تأثیر بگذارد. اما تاکنون تنها تعداد کمی از این فاکتورهای رونویسی یافت شده‌اند.

ژن را اندازه‌گیری کردند و مشخص کردند که کدام تغییرات فاکتور رونویسی بیشترین تغییرات مرتبط با سن را معکوس می‌کند.

دانشمندان چهار مورد از فاکتورهای رونویسی برتر را برای مطالعه‌ی بیشتر انتخاب کردند. آن‌ها بررسی کردند که وقتی سطح دو فاکتور رونویسی، EZH2 یا E2F3، یا سطح دو فاکتور رونویسی دیگر، STAT3 یا ZFX را افزایش دادند، چه اتفاقی برای فیبروبلاست‌های پیرتر افتاد.

هر یک از این دستکاری‌ها باعث تکثیر بیشتر سلول‌ها و افزایش عملکردهای سلولی شد که با افزایش سن تمایل به کاهش دارند. تغییر سطح چهار فاکتور رونویسی به DNA آسیب نرساند یا تغییرات دیگری مرتبط با سرطان ایجاد نکرد.

فعالیت ژن‌های کدکننده‌ی EZH2 و E2F3 در کبد موش‌های جوان‌تر بیشتر از موش‌های مسن‌تر بود. فعالیت ژن کدکننده‌ی STAT3 در کبد حیوانات جوان‌تر کمتر بود.

دانشمندان در مرحله‌ی بعد سطح یکی از این فاکتورهای رونویسی را در موش‌های زنده تغییر دادند. افزایش سطح EZH2 در کبد موش‌های پیر، فعالیت هزاران ژن دیگر را به سمت فعالیت‌ی که در موش‌های جوان‌تر دیده می‌شود، تغییر داد. همچنین چندین اثر منفی پیری بر کبد را معکوس کرد. تجمع چربی و اسکار کاهش یافت و تحمل گلوکز بهبود یافت. این مداخله باعث

آسیب کبدی یا تغییر در فعالیت ژن مرتبط با سرطان کبد نشد.

نتایج نشان می‌دهد که دستکاری فاکتورهای رونویسی می‌تواند به معکوس کردن برخی از پیامدهای سلامتی پیری کمک کند.

لی می‌گوید: «با تغییر بیان ژن با استفاده از فاکتورهای رونویسی که شناسایی کردیم، فیبروبلاست‌های پیر طوری رفتار کردند که انگار جوان‌تر بودند و سلامت موش‌های پیر را بهبود بخشیدند.»

این یافته‌ها همچنین نشان می‌دهد که رویکرد این تیم ممکن است برای شناسایی تنظیماتی در فاکتورهای رونویسی که می‌توانند سایر مشکلات سلامتی را نیز تسکین دهند، مورد استفاده قرار گیرد. با این حال، از آنجا که فاکتورهای رونویسی می‌توانند بر بسیاری از ژن‌های هدف تأثیر بگذارند، تغییر آنها می‌تواند اثرات ناخواسته‌ای داشته باشد. بدین‌روی پیش از استفاده از این رویکرد در افراد، نیازمند بررسی‌های بیشتری است.

Brandon Levy February 24, 2026

Manipulating gene activity to reverse aging | National Institutes of Health (NIH)