

在亨廷顿病病人血细胞中的给人启迪的发现

可以在血液中直接测量亨廷顿蛋白的水平，这会对基因沉默研究有所帮助么？



Dr Jeff Carroll撰写

2012年12月13日

Dr Simon Noble编辑

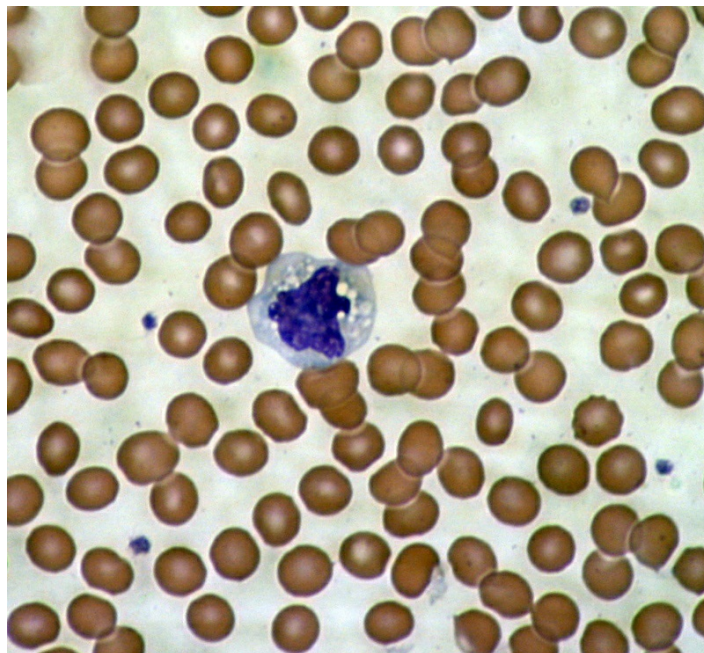
Jianfang Chen译制

最早发布于2012年11月06日

在 基因沉默治疗朝着临床应用前进的同时，一个新的问题出现了：我们怎么能够知道治疗起作用了呢？我们怎么能够知道病人体内的亨廷顿蛋白水平降低了呢？在伦敦和巴塞尔的新研究证明了在血液样品中，亨廷顿蛋白是可以被检测到的，并且其水平会随着疾病进程而变化。

关于测量最重要的是什么？

科学世界里的一个最基本的概念是，在我们可以研究一个事物之前我们必须能够测量到它。我们怎么能够知道一种药物是否有效呢？我们将这种药物用于一个群体，并且给予另外一个非常相似的群体糖丸（安慰剂），然后在两个群体中检测某种症状。如果得到药物的群体比得到安慰剂的群体表现得好，我们就认为这种药物是有效的。



显微镜下的血细胞：红细胞围绕着一个免疫系统的细胞。

PREDICT-HD、TRACK-HD以及其它这样的研究告诉我们许多关于亨廷顿病病程的信息。我们已经从本质上选择了一些症状用于衡量新药物是否有效。

但是在更深的层面上（科学家会说是分子水平上），我们怎么能够知道一种药物是否像我们预想的那样有效呢？在某些情况下，我们可以直接测量药物的作用。

比如，数以百万计的人们在服用他汀类药物以预防心脏病发作。这种药物通过降低血液中的胆固醇水平而发挥作用。所以我们不必等到心脏病发作时才能知道药物是否起效，我们只需要简单的测量血液中的胆固醇含量即可。

每一个亨廷顿病病人都在其DNA上携带有相同的突变：在亨廷顿基因的一端有一段延长的重复序列。基因被细胞用作产生蛋白的蓝图，而蛋白是细胞中做大部分最重要工作的机器。亨廷顿基因告诉机体如何产生亨廷顿蛋白。

最激动人心的亨廷顿病治疗方法之一是以降低亨廷顿病突变携带者大脑中的亨廷顿蛋白水平为目的的基因沉默疗法。因为我们知道每一个亨廷顿病病人都在相同的基因上有突变，所以很容易预想到这种疗法会非常有效。

但是我们怎么能够知道我们设计出来用以沉默亨廷顿基因的药物是有效的呢？在小鼠和其他生物中，我们可以在动物死去之后得到脑组织，然后用常规的实验室技术测量亨廷顿病蛋白的水平。

但是我们不可能得到参与基因沉默临床测试的病人大脑组织。如果我们能够从很容易就能获得的样品（比如血液）中测量到亨廷顿蛋白的水平变化，那将是非常理想的。

伦敦大学学院的Sarah Tabrizi教授和诺华制药公司的Andreas Weiss博士领导的一个科学家团队，着手于应用一种诺华公司发明的技术去测量TRACK-HD研究中志愿者血液样品中的亨廷顿蛋白水平。

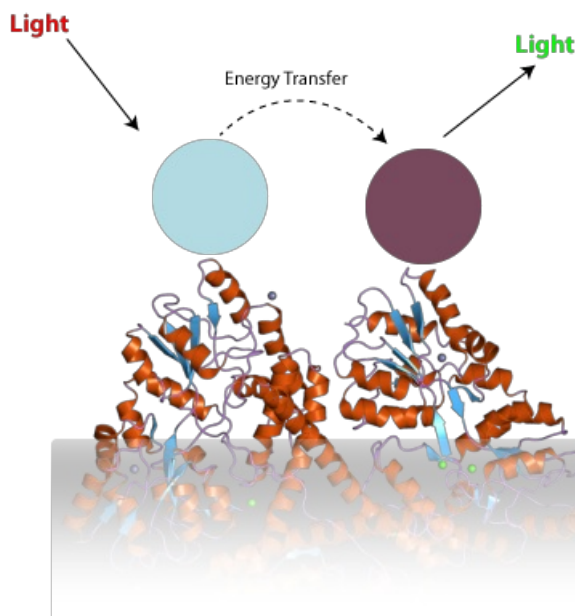
新技术遇到的新问题

这个团队应用了一种非常灵敏的叫做“时间分辨荧光共振能量转移”的技术，简称TR-FRET。这种技术使用一对抗体（可以与另外一种蛋白粘附的蛋白）去标记亨廷顿蛋白。

这项技术的细节非常复杂，但其基本的原理是用一定频率的光激发其中的一个抗体，会导致另外一个抗体发出具有不同频率的光。这个不同频率的光的强度就可以告诉我们有多少亨廷顿蛋白。这种方法的优势就在于它非常灵敏，使得测量很小体积的生物样品（比如血液）中的亨廷顿蛋白变为现实。

Tabrizi的团队长久以来对亨廷顿病中的免疫系统激发非常感兴趣。他们发表了文章证明亨廷顿病病人的免疫系统是活动亢进的。这听起来是件好事，但是科学家们知道过于活跃的免疫系统可以是有害的，并且可以影响大脑。

基于这种兴趣和TR-FRET在小样品中测量亨廷顿蛋白的能力，这个团队着手于在亨廷顿病病人的血液中测量不同细胞中的亨廷顿蛋白含量。因为免疫系统包括在血液中循环的细胞，他们认为测量免疫细胞中的亨廷顿蛋白会是有帮助的。



TR-FRET的原理。两种抗体（蓝色和紫色）粘附于某种蛋白（比如亨廷顿蛋白）并改变光线的性质使其可以被我们检测到

他们发现了什么？

他们的发现既有趣又复杂。在不同类型的免疫细胞中，他们发现亨廷顿蛋白的水平是不随着亨廷顿病的病程所改变的。这对于证明这项技术可以准确的测量血液样品中的亨廷顿蛋白的水平是非常有用的。

于是他们应用不同的抗体，使得它们只能识别突变型的亨廷顿蛋白。请记住，绝大多数的亨廷顿病人（这项研究中的所有参与者）都有两种不同的亨廷顿蛋白，正常型和突变型。

当他们只测量突变型的亨廷顿蛋白时，他们发现在具有亨廷顿病症状更长久的病人中的信号有所增强。所以看起来更晚期的病人的血液中的免疫细胞有更多的突变型亨廷顿蛋白。这个发现有些惊人，但是我们应该关注于到底发生了什么吗？

大脑和身体的联系

这就是观察性研究的能力所在了。因为这个团队对贡献血液样品的志愿者做了检查，他们可以观察血液中的变化和贡献者的亨廷顿病症状。

他们发现血液中免疫细胞的突变型亨廷顿蛋白的含量越高，病人的亨廷顿病的症状就越严重，并且具有更严重的大脑萎缩现象。所以不管是什么原因造成了升高的蛋白含量，这都是值得研究的。

接下来的试验显示，积聚在血细胞中的亨廷顿蛋白是一些短的亨廷顿蛋白的碎片。这此之前很多试验室都发现亨廷顿蛋白会被切断为很多小的片段，而这些片度对细胞是有毒性的。

这项工作有什么帮助？

这项工作是非常引起人们兴趣的，因为它提示很可能在亨廷顿病病人的血液免疫细胞有亨廷顿蛋白的断裂和积累。但现在还有很多尚未解决的谜团：在这些免疫细胞中正常型的亨廷顿蛋白有什么作用？突变型亨廷顿蛋白的积累是否和亨廷顿病病人中的过度活跃的免疫系统有关？

就眼前的利益而言，这项研究证明在小体积样品中测量正常型和突变型亨廷顿蛋白是可行的，这是一个会在亨廷顿病研究中非常有用的技术进步。而且，这项技术可以用于追踪血液中的突变型亨廷顿蛋白的含量。这对于科学家们设计药物临床试验，特别是关于基因沉默疗法的试验，是非常有用的工具。

在未来的工作中需要进一步研究的是，血液中的亨廷顿蛋白水平是否反映了大脑中的亨廷顿蛋白水平。如果答案是肯定的话，那么这将是一个可以衡量治疗是否降低了大脑中的亨廷顿蛋白含量的尺度。

HDBuzz的共同主编之一Ed Wild博士，是这篇文章的其中一位作者。Wild博士没有参与选择这篇文章作为HDBuzz的内容，也没有进行任何编辑工作。Simon Noble博士作为客座编辑给予了帮助。想了解更多关于本站公开制度的信息，请看常见问题解答。

HDBuzz2011-2021. HDBuzz内容在创作共享许可证下免费共享。

HDBuzz不提供医疗建议。 了解更多请访问hdbuzz.net

于2021年4月01日打印 — 从<https://zh.hdbuzz.net/104>下载

此文还没有被翻译，它是以原文发表的语言刊登的，我们正在尽快翻译所有内容。