

2016世界亨廷顿舞蹈症治疗学大会第三天

大会最后报告了干细胞和HD的建模



Dr Jeff Carroll撰写

2016年3月09日

Professor Ed Wild编辑

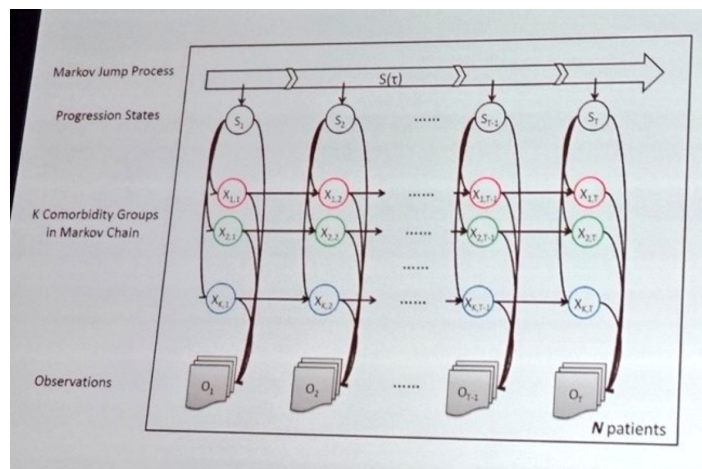
Xi Cao译制

最早发布于2016年2月28日

2016的亨廷顿舞蹈症治疗学大会第三天也是最后一天,为大家带来的细胞替代疗法的最新进展,包括干细胞,以及评估和模型的HD进展的最新方法,以促进大家理解并帮助运行关键的临床试验。

星期四上午-细胞替换,重建网络

会议从一个疯狂的想法开始,我们可能有能力取代脑细胞。Ali Brivanlou 是一个发育生物学家,研究一个受精卵变成一个成年人的过程。Brivanlou实验室使用胚胎干细胞研究人类发展。这些胚胎干细胞具有发育成任何类型的细胞的能力,脑细胞,肌肉细胞等等。Brivanlou好奇早期胚胎细胞的决策过程,胚胎细胞利用这些过程来决定成为什么种类的细胞。



IBM的沃森实验室将他们的超级计算能力用于HD建模

Brivanlou的实验室已经利用CRISPR/Cas9 (昨天讨论过的DNA编辑技术) 诱导ES细胞中的突变HD。所以他现在可以非常准确地比较 HD变异对他感兴趣的发育过程的影响。为什么我们关心这个呢?我们想更好地了解HD蛋白的功能。当我们删除了老鼠体内的HD基因,他们在出生前就死了。所以,亨廷顿蛋白的一些正常功能确实是受精卵到健康宝宝的发育过程中的关键。更好的理解这个功能能帮助我们理解HD蛋白变异了的时候出了什么问题。Brivanlou提醒大家,他说:“人类是不是老鼠”!了解人类的HD要求我们研究人类细胞。

Brivanlou发现突变的HD基因导致的信号的特别变化,这些信号指示增长的胚胎细胞将来成为哪种细胞。

Gerardo Morfini研究HD大脑中的通信问题,在脑细胞的死亡之前,他们会出现交流障碍。神经

元，HD大脑中最容易死亡的细胞，它的主要工作，是将信号传送到另一个细胞。这些信号沿着长长的手臂传下来，科学家称这些手臂为‘轴突的神经元’，Morfini对HD研究中的这种神经元感兴趣。许多脑部疾病是由早期的收缩引起的。当轴突死亡，信息就不能发送到其他细胞。

Morfini和其他人，已经观察到突变的HTT蛋白减慢轴突上的重要东西的交通。轴突可以长-你的坐骨神经的轴突开始在你的背部下部，并一路延伸到你的脚！他发现了突变HTT蛋白触发了一个改变，损伤了控制轴突上交通的电机。当他修正了这个问题，HD小鼠的情况有所改善，这表明可能有一个新的方式来尝试解决HD大脑通信问题。Morfini现在试图找出可能会达到类似目标的好处。

许多不同类型的神经元在一起工作，形成大脑功能组织行为的基础电路。Paola Arlotta想了解每个大脑的神经元如何决定需要哪种类型的神经元来使电路工作。她的实验室开发的技术，让他们将解开完整的大脑，将组成电路的神经元隔离起来。通常情况下，在我们出生之前，神经元决定他们需要在大脑早期发育过程中进行的功能类型。

她感兴趣的是，我们可能能够迫使成人大脑中的神经元成为其他类型的神经元。她表明这是可能的，让她能够重新编程成人的大脑中的电路。

Ann Graybiel (MIT) 是在一个在大脑基底神经节方面的世界顶级专家。基底节对HD是非常重要的，因为他们是HD大脑中最脆弱的部分。基底节最明显的工作是帮助调节运动，这就是为什么HD患者有明显的运动问题。但是，科学家们越来越认识到，大脑中的这些部位在调节情绪和情绪中也发挥着重要的作用。

Graybiel 好奇HD中的情绪问题，如抑郁，是否是由于基底神经节的功能不协调。她正在研究猴子的大脑电路，比老鼠和果蝇的大脑更接近人类大脑。他们已经确定了哪种非常具体的电路，能帮助猴子自己衡量成本/收益的决定，这也涉及基底节。她现在在制作工具，会让她研究她识别的电路怎样受到HD突变的影响。

史提夫-戈德曼也研究组成大脑的脑细胞，但他也对一个被称为胶质的非神经元细胞感兴趣。神经胶质细胞一度被认为是大脑中较无趣的支持细胞，与其他相邻的神经元细胞相比。但现在已经很明显，神经胶质细胞在大脑中有着巨大的作用，重要影响大脑的功能。关于神经胶质细胞的一个有趣的事情是，他们不像神经元，继续在大脑中分解。戈德曼的实验室发现少量注射了胶质的细胞分裂并最终填满整个大脑。他感兴趣的是，了解神经胶质细胞的变化是否有助于理解HD的大脑功能障碍。他的实验室已经发展出一套技术，创造具有老鼠神经元的小鼠，但拥有人类的神经胶质细胞！

“我们能量一个东西，不代表我们量得好.....就算我们量得好，也不意味着它是重要的。”

通过创建拥有来自HD患者的人类的神经胶质细胞的小鼠，他可以非常精确地研究HD突变如何改变HD大脑。当小鼠神经胶质细胞拥有突变的HD基因，但是他们神经元没有，戈德曼发现他们也发展出类似HD的脑功能障碍。这是令人惊讶的，并支持了一个想法，人类HD的一个部分也包含神经胶质细胞问题。戈德曼有兴趣了解，这个过程是否可以逆转-把正常的人类胶质细胞放到入HD小鼠的大脑，看看这是否有帮助。当他们有人类胶质细胞时，HD小鼠看起来有所改善，并且活得更久，再次支持了一个胶质细胞在HD中潜在的重要作用的理论。

周四下午-测量和建模

今天下午我们来讨论HD的测量和建模，这是运行试验的基本。

首先来自爱荷华大学的**Doug Langbehn**，他是一个统计专家。他说：“仅仅因为我们可以测量某样东，并不意味着我们可以测量得很好，仅仅因为我们可以测量得很好的东西，并不意味着它是最重要的。”他为UCL的Sarah Tabriz的Track HD研究做了所有的数据分析。Track HD是第一个试图比较评估HD的所有方法的试验，从临床，影像学，心理学测试及其他各个方面。他帮助设计研究和理解研究结果。我们现在更擅长这个复杂的东西。像参与者退出和缺失数据会打乱研究的数据分析。像他这样的人努力地让这一切运转起来。

下一位来自渥太华大学的**蒂亚戈-梅斯特**回顾了HD的临床评分工具，它们将症状转化为数字，我们可以用数字来测试药物。你可能也熟悉一些评级尺度，比如被称为标准神经检查统一评分量表的（UHDRS）。重要的是要了解尺度究竟有多有效：他们实际上衡量的是什？在不同的评分者与时间的时候，他们如何改变？梅斯特已经进行了系统的审查，评估和比较所有用于HD的等级量表。他发现数百种不同的评定量表，使得研究比较困难。他的团队提出了以证据为基础的建议。

Jeffrey Long（爱荷华大学）使用来自大型HD试验的数据(如Track-HD, Predict-HD, COHORT, Registry) 来评估各种评定量表。他的分析正在发展出更好的预测进展和招募临床试验的方法。

IBM沃森实验室的**Jianying Hu** 一直利用沃森实验室平台的惊人的计算能力来处理HD数据。沃森实验室的目标是从多个来源获取数据，并使用“机器学习”来预测进展和帮理解HD。如果我们幸运的话，这将有助于指导治疗决策和运行临床试验。沃森实验室已经成功建立了一个肺部疾病的计算机模拟系统，IBM沃森现在转向研究HD。

结束，会议以一个激动人心的结论结束！

等等，还有更多！一个来自**Rachel Harding**博士的令人惊讶的介绍，她来自于结构基因组学协会。她对开放科研过程很有兴趣，并采取了非常勇敢的一步，在网上公布打开她的实验室笔记。任何想要跟进她的实验的人都在她的网站上办到 Lab Scribbles or follow @labscribbles on Twitter。这是一个“开放科学”的勇敢冒险。

作者没有利益冲突需要申明 想了解更多关于本站公开制度的信息，请看常见问题解答。

HDBuzz2011-2025. 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2025年3月28日打印 — 从<https://zh.hdbuzz.net/214>下载