



亨廷顿舞蹈症(HD)研究信息

用通俗的语言 由科学家撰写

为了全球HD社区而设

[消息](#) [词汇表](#) [关于](#)

[关于](#)

[参与人士](#) [常见问题](#) [法律](#) [基金](#) [共享](#) [统计](#) [题目](#) [联系](#)

[实时更新](#)

[实时更新](#)

[推特](#) [脸谱网](#) [RSS源](#) [邮箱](#)

[查询关于HDBuzz](#)

 

 [中文](#)

[中文](#) 

[čeština](#) [dansk](#) [Deutsch](#) [English](#) [español](#) [français](#) [italiano](#) [Nederlands](#) [norsk](#) [polski](#) [português](#) [svenska](#) [русский](#)

[中文](#)

[更多信息](#)

你在寻找我们的图标吗？你可以下载我们的图标，并在[共享页](#)获取使用指南。

HD基因编辑技术哪家强？

基因编辑工具的使用让这些更靠近HD临床



[Mr. Shawn Minnig](#)撰写 2016年11月07日 [Dr Jeff Carroll](#)编辑 [Xi Cao](#)译制 最早发布于2016年10月31日

最近基因组编辑技术（[基因沉默](#)）正在成为治疗包括亨廷顿舞蹈症在内的遗传疾病的大热门。这些基因编辑方法，包括锌指核酸酶（zinc finger nucleases）和CRISPR/Cas9，那么，这些新的研究领域最近又有哪些令人激动的消息呢？

亨廷顿舞蹈症基因沉默

亨廷顿舞蹈症的[基因沉默](#)通常指通过减少有害亨廷廷蛋白来治疗亨廷顿舞蹈症。第一个进行临床试验的基因沉默药物是反义寡核苷酸（ASOs），减少细胞中的有害的突变亨廷廷蛋白、减少细胞损害。

你的DNA是写着指令的蓝图，而工头弄来了很多蓝图的复印件-mRNA、分给建筑工人们，这样工程才能更有效地进行

大家可能也都知道，ASO药物正在进行临床试验的第一个阶段，也就是评估药物的安全性。但有些读者可能还记得，最近还有一些其他的创新疗法旨在减少有害亨廷廷蛋白。

事实上，另外两个新的基因编辑技术**锌指核酸酶**和**CRISPR**最近也是在研究界有很大的反响。我们先来简单回顾以下这两个基因编辑技术，并且比较一下它们的不同之处。

你应该还记得，以前的生物课上学过的关于DNA的知识。为了组建一个人（比如说你），DNA提供了一套详细的说明书！你身体的每个细胞都像是一个建筑工地，你的DNA就是写满了指令的蓝图，指导细胞如何将小砖块-氨基酸，转化为功能强大的蛋白质，形成你的个人特色，并确保你的身体正常工作。

用来制造特殊蛋白质的DNA指令叫做**基因**。**亨廷顿蛋白**是一种非常重要的蛋白，每个人都有制造这种蛋白的基因。亨廷顿舞蹈症的发生是因为一组遗传指令出错，导致制造的亨廷顿蛋白出现问题。在绝大部分HD患者中，这导致了两个类型的亨廷顿蛋白：突变亨廷顿蛋白和健康的亨廷顿蛋白。

至于大楼...

在你体内的每一个细胞里，DNA被储存和保护在一个称为原子核的地方，打个比方就是，建筑师把非常珍贵的大楼蓝图锁在办公室里。

在一个真正的建筑工地上，如果大家都要跑到建筑师的办公室里去看建筑的蓝图的话，这样是很耗费时间的，也会耽误工程进度。这些过程和我们细胞的运转也是类似的。

为了避免这个问题，细胞会复制一份指令、用于制造蛋白质。复制的指令被称为**信使RNA**，或**mRNA**，它是从原来的DNA复制过来，再被送到细胞，用来制造更多的蛋白质。

可以说我们的DNA是原版的蓝图，而mRNA是复制的蓝图，被工程师交付给工地工作人员来进行工程。大家可能会觉得这些说法有些乱，但你需要知道的是制造一个蛋白质有三个步骤：DNA -> mRNA -> 蛋白质。

ASO，锌指 和 CRISPR：同一个目标，不同的手段

ASO，**锌指** 和**CRISPR**这三种基因编辑技术的目标都是希望减少细胞中的亨廷顿蛋白，但是采取的手段都各不相同。一些亨廷顿舞蹈症基因沉默疗法是针对DNA中的HD基因，而另一些是针对mRNA中的HD基因。

这三个技术中，ASO出现得最早，也是最早用于临床试验的。ASO采用的方法是让细胞杀死信使mRNA（携带DNA 的指令来制造蛋白质）。在接受治疗的细胞中，ASO一直跟着教唆制造有害亨廷顿蛋白的mRNA（信使），让细胞射杀这些mRNA（信使），停止有害亨廷顿蛋白的生产。

虽然大家对于ASO疗法的发展都很激动，但是，ASO疗法依然是一个“治标不治本”的疗法，因为造成HD的元凶（就是DNA中的突变HD基因），依然还在逍遥法外。DNA中依然会有基因突变，也就意味着即便在ASO治疗过的细胞中，细胞将会继续制造突变的mRNA（信使）和蛋白。这意味ASO的治疗虽然有效，但需要终生进行治疗，才能一直抑制细胞中的有害蛋白。

而像**锌指核酸酶**和**CRISPR/Cas9**这些新基因组编辑技术，让科学家们可以针对导致HD的元凶来解决问题，也就是针对 DNA本身。科学家们使用这些技术，可以瞄准DNA中的特定区域，再大展身手。

这其中包括充当细胞的红绿灯。当细胞读取到突变的HD基因的时候，合适的基因组编辑工具可以停止这个过程，告诉它们不要在突变HD基因那里工作。这样一来，突变mRNA或蛋白的制造就会永远停止。值得注意的是，这个不同于ASO，ASO通过降解已经制造出来的mRNA来工作。

另外一项最近很被看好的基因组编辑工具是**CRISPR/Cas9**。这个技术的灵感来源于一些细菌，细菌使用CRISPR/Cas9作为一种免疫系统，允许细胞把外来的DNA插入到它们自身的DNA。非常聪明的科学家们从细菌那里借用这些工具、并重新设计、允许科学家们可以进行精确的基因编辑。

理论上也好，实践上也好，CRISPR技术可以被用来切割的特定的DNA序列、所以细胞无法解读该基因。CRISPR也可以用来改变DNA序列，甚至，在理论上，CRISPR可以修复HD突变。而瞄准突变HD基因，这都会确保突变的mRNA及突变的亨廷顿蛋白都不会再出现，不会再造成任何危害。

安全第一！

大家可能都在想为什么我们还没有在临床中使用这些技术呢？这是因为药物开发需要很多的准备工作，以确保药物是安全和有效的。

首先，科学家们需要找出方法来把这些药物送到大脑中损伤最严重的地方。这是很有挑战的，因为我们的大脑特别擅长把可能有害的东西拒之门外，不幸的是，对于药物，大脑也有相同的策略。如果通过口服药物或者血液传递，在药物到达大脑之前，我们的身体就会把他们分解完，就算药物到达了大脑，也会失去所有的效用。

因为ASO出现的最早，科学家有更多的时间来解决这个问题，虽然目前解决方案仍不完善。在临床试验中，ASOS被注入大脑的脑脊液。这是有效的，但显然比口服药物要更复杂。

“三种基因编辑技术的目标都是希望减少细胞中的亨廷蛋白，但是采取的手段都各不相同”

CRISPR和锌指这些基因组编辑工具的治疗方案要更复杂。因为这些工具实际上是蛋白质，很难被完整地送到细胞里。

为了解决这个问题，研究人员使用无害的病毒，来搭上DNA指令的顺风车：诱导细胞使用制造蛋白质的相同机制，来在细胞内制造基因组编辑工具，基本上是把细胞转化为自己的药物工厂！

锌指技术在HD的新突破

许多研究团队都一直在努力解决前面提到的问题。此前，HDbuzz报道过，一组来自西班牙的研究人员在小鼠身上测试了一种新的锌指药物，短期研究结果显了一些改善。

最近，这一组由Mark Isalan（现在居住在英国伦敦帝国大学）领导的研究小组，设计并测试了一种新版本的药物，来测试是否能延长改善时间和减少大脑中的有害免疫反应，这些反应与输送药物使用的腺相关病毒AAV有关。

在进行生化处理后，Isalan和他的同事们证明，在减少有害亨廷蛋白方面，他们的改进的锌指疗法比他们以前的版本更有效、更持久、更选择性靶向HD基因，并有更好的安全性。

这些都是非常令人兴奋的发现，这些使锌指疗法正在日益成为治疗人类HD的一个可行选择！

CRISPR在HD领域的新突破

尽管CRISPR被认为是基因组编辑的最精确方法，但是这项技术也是一个新事物，还有待科研人员花更多的时间去发掘。

为了使CRISPR成为HD的疗法之一，最近Jong Min Lee带领一组研究人员，在麻省总医院，开发出了一种CRISPR，可以在培养皿中选择性地编辑HD基因的突变复制。利用CRISPR高度特异性的靶向能力，他们指导接受治疗的细胞去减少突变的HD基因，而保留健康的HD基因复制。

当然，在培养皿里检测药物的有效性，要比在活的有机体身上测试药物要容易。对于像CRISPR这样的基因编辑技术就更难了 -就我们现有的知识来说，我们需要一个病毒携带的指示，到**1000亿**个脑细胞中来拯救受突变HD基因影响的细胞。

另一个风险是，CRISPR和其他基因组编辑工具对DNA的修改是永久性的。这不同于ASO，ASO最终会从脑中清除掉，这意味一旦停止治疗，ASO的影响会随着时间的推移消失。

这听起来好像是一件好事！如果我们可以用一个疗程就治愈HD，这样不是特别省事吗？然而，永久性删除HD基因和减少亨廷蛋白可能会导致的长期影响依然不确定。永久地删除HD基因可能会导致一些严重的健康问题，我们需要花更多的时间来研究这些。

接下来呢？

锌指和CRISPR治疗这些基因组编辑技术需要更多的时间去成熟起来，才能成为治疗亨廷顿舞蹈症的可行疗法，但这里的研究表明，我们已经向前走出了重要的步伐。

虽然最近的研究表明，锌指疗法在HD的小鼠模型中是有效的。但由于小鼠的大脑比一个硬币还小，在人类的大脑进行试验将更加复杂，人类大脑更大，更复杂，并有许多其他挑战需要克服。CRISPR治疗可能需要更多的时间，因为我们目前还只是刚到达小鼠试验的阶段。

然而，我们也没有理由变得气馁，事实上我们认为，当前研究最精彩的部分是，目前有更多的开发HD疗法的尝试。即使有一个尝试没有成功，我们也在稳步发展，开发新的治疗方法。

最近两个制药公司—Sangamo生物科学和Shire制药公司联手，希望尽力加快发展HD的锌指疗法，虽然药物开发将需要一段较长的时间。我们认为，到目前为止取得的进展让我们很兴奋！

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。](#)





了解更多

[Lee和同事对CRISPR在突变HD基因的研究](#) [全文需要付费或者登记](#) [Isalan和同事描述他们锌指疗法在HD小鼠的试验](#) [免费浏览期刊](#)
[CRISPR如何帮助科学家编辑DNA-动漫](#)

题目
[疾病改善](#) [药物开发](#) [动物模型](#) [基因沉默](#) [基因治疗](#) [反义的](#) [基因编辑](#) [一种基因组编辑技术](#)
[更多信息](#)
相关文章

[Uniqure公司领先HD基因治疗](#)

2019年2月12日

[降低亨廷顿蛋白疗法汇总](#)

2018年12月13日

[孩子有时也会患上亨廷顿舞蹈症](#)

2018年10月15日

[上一个](#) [下一个](#)

- [词汇表](#)
- [基因沉默](#) 用目标分子告诉细胞不要产生有害亨廷顿蛋白的一项治疗亨廷顿病的方法
- [了解更多的专业的词汇定义](#)

亨廷顿舞蹈症(HD)研究信息

用通俗的语言 由科学家撰写

为了全球HD社区而设

HDBuzz

[消息](#)

[专栏回顾](#)

[关于](#)

[HDBuzz基金合作伙伴](#)

[HDBuzz专题内容的网址](#)

[**new_to_research**](#)

参与人士

[**meet_the_team**](#)

[**help_us_translate**](#)

实时更新HDBUZZ

输入你的电邮地址或者在[电邮名单页](#)选择其他项目以登记收取我们的每月电子报告

留下空白	邮箱地址	实时更新
------	------	------



HDBuzz2011-2019. HDBuzz内容在[创作共享许可证](#)下免费共享。

HDBuzz不提供医疗建议。详细内容请阅读[使用条例](#)。

HDBuzz2011-2019. 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2019年4月14日打印 — 从<https://zh.hdbuzz.net/228>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。