

## 有毒的信使分子会导致亨廷顿舞蹈症吗？-ASO疗法新视角

除了有毒的蛋白之外，还有其他因素会引起亨廷顿舞蹈症吗？



Dr. Jeff Carroll撰写

2016年12月26日

Xi Cao译制

Professor Ed Wild编辑

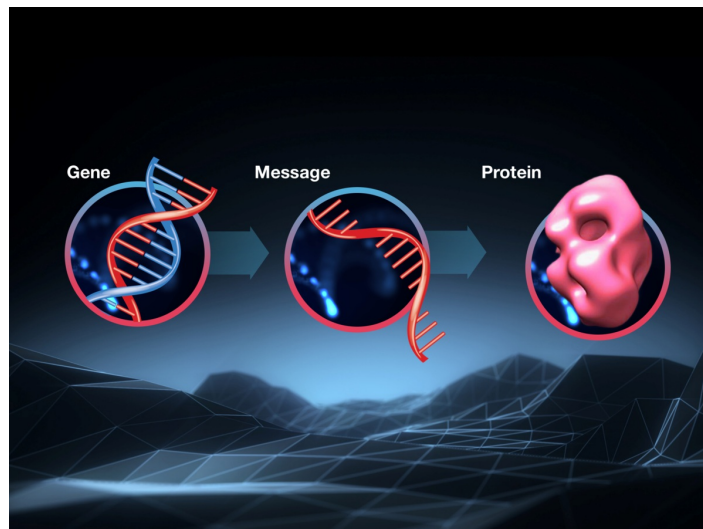
最早发布于2016年12月23日

### 研

究人员长期以来认为，亨廷顿舞蹈症基因是通过指示细胞生产有害蛋白，来造成损害。来自西班牙研究人员的有趣动物试验表明，可能导致亨廷顿舞蹈症的还有其它元凶。

### 生物学的中心教条

每个亨廷顿舞蹈症患者都携带基本遗传突变，突变来自自他们的母亲或父亲。这个突变是在一个叫做HD基因(亨廷顿舞蹈症基因)里。



分子生物学101-HD基因提供指令、指导生成亨廷廷蛋白。一个RNA信使分子,把指令从基因传递到细胞里的蛋白质制造机。

HD基因里有一段DNA序列的过度重复，也就是CAG过度重复，这会导致HD(亨廷顿舞蹈症)。在没有亨廷顿舞蹈症的正常人中，他们的HD基因里大约有20个CAG重复。然而，如果某人的HD基因里，有超过39个CAG重复，那么这个人将来的某一天肯定会出现亨廷顿舞蹈症。

基因被细胞作为指令，来产生蛋白质。蛋白质是细胞的工作机器。我们的细胞可以做的所有事情，都取决于成千上万的不同蛋白质的复杂的相互作用。

从基因中的指令到细胞中的蛋白质，还有一个中间步骤。当需要一个特定的蛋白质的指令时，细胞将指令拷贝到一个叫做**RNA**的新分子中。

因为这些**RNA**带着信息，在细胞中四处旅行，科学家把它们称为信使**RNA** 或**mRNA**。

每当**mRNA**四处走动时，细胞会读取它携带的信息，并且按照说明制造相应的蛋白质。这个程序 - 从基因、到**mRNA**，再到蛋白质 - 是细胞制造蛋白质的方法。

## 谁是捣蛋鬼？

这些环节中的哪个是捣蛋鬼呢？大多数从事HD研究的科学家认为，有毒的突变蛋白导致了亨廷顿舞蹈症，而不是基因或信使**RNA**。有很多证据表明，在携带突变的细胞中，蛋白质的确会导致细胞功能失常。但事实真的是这样吗？

在一些其他遗传疾病中，信使分子本身是疾病的主要原因。一个实例是强直性营养不良疾病（**MD**），也是由于基因遗传序列的一段过度重复引起。在强直性肌营养不良中，携带过度重复的信使分子导致细胞失常，并最终死亡 - **mRNA**是引起疾病的主要原因，而不是蛋白质。

有一群科学家一直认为，**mRNA**（信使分子）可能在亨廷顿舞蹈病中是有害的。来自西班牙的一个小组的新工作表明，这些想法可能是对的。

## 早期细胞工作

2012年，来自巴塞罗那大学的Eulalia Marti领导的一组研究人员报告了一些与HD基因信使有关的非常有趣的工作。他们发现来自突变 HD基因的信使分子可能对实验室培养的细胞有毒性，而正常基因的信使分子对细胞无毒。突变的HD基因会导致亨廷顿舞蹈症患者出现症状。

这是令人惊讶的，因为研究团队一直小心确保，正在研究的信使分子实际上不能指导细胞制作突变蛋白。他们还做了一些详细的后续实验，并确定了细胞中一些导致信使分子毒性的关键因素。

这个案例是在实验室的培养皿里发生的，那它也会在活生生的大脑里发生吗？所以Marti的团队接下来将他们的注意力转移到亨廷顿舞蹈症的小鼠模型，和HD患者。在小鼠和患者大脑的病变区域中，他们发现了HD基因信使分子的毒性片段的证据。当它们从这些大脑中、仔细地消除了所有的蛋白质和其他东西时，只留下信使分子，他们发现这些信使分子对健康的细胞有毒。

这证明了，在HD基因的信使分子，有趣的事情发生。这也提醒了我们，除了有毒的突变蛋白外，还有其它因素引起了HD。

“新研究用了一个非常聪明的办法来证明信使分子是有害的”

## 小鼠研究

最近，Marti的团队发表了一个非常有趣的后续研究，发现了一些非常重要的结果。这项新研究使用一种很聪明的方式，来证明信使分子可能是有害的，而且这种伤害可能对亨廷顿舞蹈症很重要。

Marti和她的团队想办法阻止了HD基因信使分子的毒性，同时也不改变HD基因产生的蛋白质数量。换句话说，信使分子仍然在那里，仍然可以被细胞读取信息、制造蛋白，但它不再对细胞有毒性。

他们用的办法就是使用反义寡核苷酸或ASO。大家可能也听说过ASO，因为目前ASO正在被用于临床试验中，进行亨廷顿舞蹈症治疗的试验。一般来说，ASO的职责是想办法进入细胞，找到信使分子。

目前Ionis药企正在主导ASO治疗亨廷顿舞蹈症的临床试验，ASO会找到HD基因信使分子，并摧毁信使。没有信使分子，就没有遗传信息指令，也就没有指令去指导有毒蛋白质生产 - 我们希望这将保护细胞不受伤害。该方法也叫亨廷顿降低或者基因沉默。

但Marti和她的同事用ASO做了一点不一样的事情。ASO会进入细胞，找到HD信使分子，一旦ASO找到信使分子，就一直粘住信使分子。不会去摧毁信使分子，也不会改变蛋白质生产的数量。

为什么他们想要这么没用的ASO呢？因为，Marti的团队发现，通过绑定到HD基因信使，信使的毒性也被阻止了。总之，他们发现了一个非常酷的工具，来测试HD基因信使的作用。

当他们将这种特殊的ASO注射到HD小鼠的大脑中时，他们发现结果和预期的一样，信使的毒性减少，但HD蛋白没有出现变化。令人惊讶的是，他们发现虽然小鼠的细胞中仍有大量的突变HD蛋白，小鼠的身体表现却得更健康。

## 这意味着什么？

这项研究提醒了我们，在亨廷顿舞蹈症的致病原理的研究中，我们必须不断质疑我们的假设。因为这是一种非常复杂的疾病，都可能会有多种原因 - 而在这项研究结论，信使和由突变基因产生的蛋白质都是有毒的，也是完全合理的。

这对于HD疗法意味着什么，尤其是正在进行的ASO基因沉默的临床试验？我们还不确定，但是，Ionis正在开展临床试验的ASO类型，应该对这两种类型的毒性效应都有帮助 - 由信使引起的毒性和由毒性蛋白质引起的。许多其它降低亨廷顿蛋白的疗法也包括去除有毒的信使和蛋白质。即使，一些未来的治疗只能降低蛋白质的水平，这对亨廷顿舞蹈症患者来说，也是一个好消息！

现在Marti和她的团队已经开拓了方向，未来的研究人员可以根据他们的研究开展新的疗法。

---

*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。*

---

HDBuzz2011-2020. 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](https://hdbuzz.net)

于2020年11月01日打印 — 从<https://zh.hdbuzz.net/230>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。