

在实验室动物模型中，新的分子可以逆转亨廷顿病的基因突变

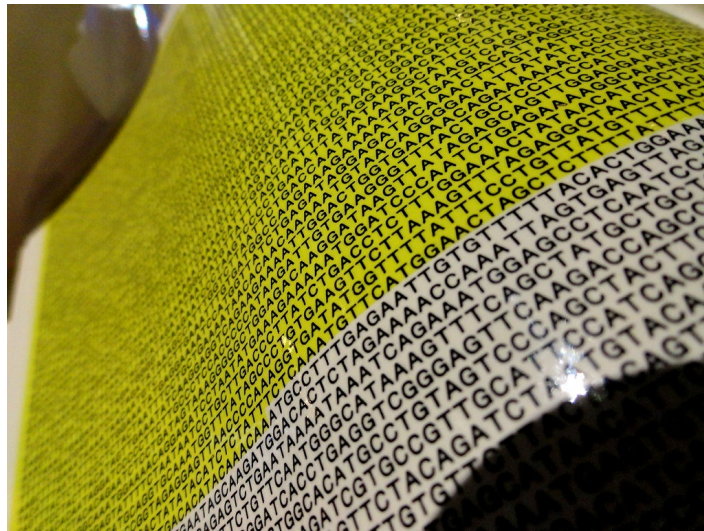
一组加拿大和日本合作的专家组在不同的HD动物模型中发现有一个小的分子可以改变CAG重复序列的长度。

Dr Michael Flower撰写 | 2020年4月23日 | Dr Rachel Harding编辑 | Xi Cao译制
最早发布于2020年3月13日

组加拿大和日本合作的专家组在不同的HD动物模型中发现有一个小的分子可以改变CAG重复序列的长度。

CAG重复序列是很不稳定的

亨廷顿舞蹈症是由亨廷顿基因中编码基因信息的化学“字母”—C, A, G (简称CAG) 的过度重复导致的，这些化学字母会不停的重复，直到这些重复的次数超过一个临界点—36次。



CAG重复可以发生扩增

照片提供：[“Gattaca?” by IRGlover is licensed under CC BY-NC 2.0](#)

事实上，这个重复过程是不稳定的，他们会在舞蹈症患者的一生中持续增长，并且这个重复的增长速度在患者不同身体部位的组织内也是不一样的。

CAG重复数在血液中最稳定的，所以抽血的基因检测得出的检测结果是可靠的。但是在一些大脑深处和运动功能相关的部位，CAG的重复率会增长地非常快—一般可达到1000次的重复。专家认为这些部位的CAG增长与脑细胞的衰变有一定的相关性，所以这也是为什么一些特定的脑部结构在亨廷顿病中变得更加脆弱。

但这是为什么呢？

那是什么导致CAG重复次数变得越来越多呢？大概是一些与基因修复有关的原因。

其实我们的基因每天都在因为不同的原因受到损伤：阳光，二手烟，老化的进程和我们吃的食物都可以导致基因的受损。数百万年以来，我们自身已经演练出了一套快速的基因修复系统，用来防止我们基因组受到的损伤会进一步伤害我们的细胞或者导致癌变。DNA修复的机理和其他细胞内机制是一样的，它们都由遵循特定基因中的指示来完成，而我们的DNA自己本身会指示自己进行修复。

“什么导致了CAG重复的增长？”

几年前我们就知道，有些HD小白鼠的DNA修复系统并不像其它的DNA修复系统那么高效，同时这些小白鼠的CAG重复更加稳定。进一步的发现指出，删除特定的DNA修复基因可以完全防止CAG重复的扩增。

可是，我们的DNA修复系统不是为了预防这些基因突变的吗？一般情况下的确是这样。然而有一个特定的DNA修复系统——叫做错配修复，这个修复系统会把CAG在亨廷顿基因中的重复当作一个错误并试图修复它，但是修复工作又没做好，反而会使重复增加。

这个对于我们意味着什么？

近期，科研人员对于这方面的研究兴趣大增，主要因为最近在HD患者的大规模基因研究发现有几对DNA修复基因可以影响亨廷顿病症状开始的年龄和疾病进展的速度。一个基于以上发现的假设认为减缓CAG重复的速度可以减缓疾病的发展速度。如果我们发明一种药物可以阻止甚至减少CAG的重复扩增，或许我们就有机会延缓甚至预防HD。

有什么新发现？



尽管NA目前还不是一个治疗HD的药物，对于科研人员它是一个重要的研究工具

照片提供：[“File:Пробирки.jpg”](#) by Konstantin Belash is licensed under CC BY 4.0

Chris Pearson在多伦多的研究团队开发了一种叫naphthyridine-azaquinolone萘啶-氮喹诺酮（文中简称NA）的化合物。这种化合物能够附在CAG重复上，并且阻止它的重复扩增。

通过在培养皿中使用HD患者的细胞做实验，专家确实发现NA可以成功减缓重复扩增的速度，甚至CAG重复的长度也出现了少量的减少。Pearson指出通过阻止基因转录（当基因被用作产生蛋白质的模版时），可以阻止CAG重复扩增。这个说明在转录过程中，亨廷顿重复可能会弯成不正常的形

状，而这正是细胞中的错配修复功能会进行识错并试图矫正的。然而，我们仍然不知道NA在这个过程中到底具体是怎么产生效果的。

实验中，Pearson的团队将NA注入了HD小鼠的大脑的一侧，他们的目标是大脑中的纹状体——这也是在HD中存在大量CAG重复的区域。和没有接受注射的大脑的另一侧相比，纹状体内的CAG扩增确实得到了阻止和减少。

之后，Pearson的团队又展示了NA减少了小鼠细胞内有毒的亨廷顿蛋白的累积。目前，被治疗的小鼠的症状和寿命是否得到改善仍然未知，而搞清楚这一点对科学家判定阻止CAG扩增是否有潜力成为人类的治疗方案。

值得注意的是

“NA成功减缓甚至减少了CAG重复的长度”

如何将药物送达最需要被治疗的区域目前来说是一项很大的挑战；对HD来说，这意味着药物需要送到大脑深处的区域。而NA一旦进入大脑就能自由的作用于各种细胞，但目前已经研发出来的NA分子并不能穿过血脑屏障。科学家们仍需改进现存的NA分子来避免需要直接注入大脑。

DNA修复系统是我们身体的主要防御系统之一，随意改变它可能会带来风险，也这有可能会产生严重的副作用，比如说癌症。Pearson指出NA并不会影响错配修复的主要功能——移除错置的碱基。研究人员仔细分析了整个基因组的突变率，与使用NA的对照组相比，发现突变率没有可检测到的增加。

我们预期在未来，在很早的阶段（还没有任何症状时）就对HD患者进行治疗是可能的；这可能会稳定他们的CAG重复数，并可能延缓或者预防发病。在精子或卵子中的CAG重复数减少可能意味着患者甚至不再会将疾病遗传给孩子。

然而，NA还需要大量的研发工作。比如说，我们需要证明阻止CAG扩展能够减缓疾病的发展，然后我们需要提出一种将NA送到大脑深部区域的方法，最后我们需要确保它是安全且副作用较少的。尽早治疗也意味着患者可能会更长期暴露于癌症类的副作用的风险，所以我们仍然需要更多的努力。

总而言之，NA是一个研究得出令人欣喜的化合物，但是离人们可以把它作为预防和治疗HD的药物的路还很长。

风信子翻译组 翻译：章舒颖 校审：曹茜

Michael Flower 博士没有利益冲突。*Harding* 是Pearson实验室的一名协作者，但是和这个研究没有关系。想了解更多关于本站公开制度的信息，请看[常见问题解答](#)。

HDBuzz不提供医疗建议。 了解更多请访问hdbuzz.net
于2025年5月16日打印 — 从<https://zh.hdbuzz.net/283>下载