

收藏本站 设为首页

English 联系我们 网站地图 邮箱 旧版回顾



面向世界科技前沿, 面向国家重大需求, 面向国民经济主战场, 率先实现科学技术跨越发展,
率先建成国家创新人才高地, 率先建成国家高水平科技智库, 率先建设国际一流科研机构。

——中国科学院办院方针



官方微博



官方微信

[首页](#) [组织机构](#) [科学研究](#) [人才教育](#) [学部与院士](#) [资源条件](#) [科学普及](#) [党建与创新文化](#) [信息公开](#) [专题](#)

搜索

首页 > 科研进展

科学家提出治疗渐冻人症新策略

文章来源: 神经科学研究所 发布时间: 2019-04-08 【字号: 小 中 大】

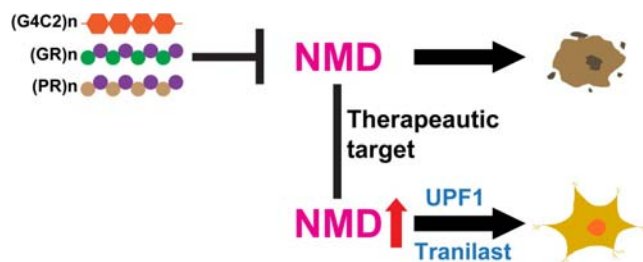
我要分享

4月1日,《大脑》杂志在线发表了题为《重新激活无义介导的mRNA降解通路可有效对抗C9orf72双肽重复序列的神经毒性》的研究论文。该项研究揭示了导致部分肌萎缩性侧索硬化症(ALS)的新机制,证实了激活无义介导的mRNA降解通路可以作为治疗ALS的新策略,并发现了一种现有的用于治疗哮喘的药物有可能成为治疗ALS的新药。该研究工作由中国科学院神经科学研究所、神经科学国家重点实验室徐进研究组完成。

ALS, 俗称渐冻人症, 是一种由于运动神经元进行性死亡造成的严重的神经退行性疾病。目前对ALS缺乏有效的干预治疗手段。一旦确诊, 患者多在3-5年内去世, 因此对ALS新药的研发有迫切需求。C9orf72的遗传学变异不仅是造成家族性ALS最常见的因素, 也会导致部分散发性ALS。与多数基因突变不同, C9orf72 基因非编码区内的六碱基重复序列(HRE)是致病的主要原因。这些重复序列还可以被翻译成具有神经毒性的双肽重复序列。同时, 有证据表明C9orf72和其他一些ALS致病基因可能会影响RNA代谢等共同的功能通路, 但是它们造成神经毒性的具体机制尚不完全明确。

在该研究中, 徐进团队首先通过对ALS患者大脑组织、人源细胞进行大量生物信息学数据的分析和比对, 发现C9orf72 六核苷酸重复序列可以抑制一条称为无义介导的mRNA降解(NMD)通路。然后他们在细胞、果蝇、小鼠等实验模型中运用多种方法对这一结论进行了验证, 并发现了C9orf72双肽重复序列可以通过增加应激颗粒(stress granule)并减少Processing body的产生来抑制NMD这一细胞生物学机制。NMD是细胞中清除有害、错误RNA产物的一种监测及防御机制。因此, 他们尝试激活NMD通路来阻碍C9orf72重复序列的神经毒性并检验NMD作为药物靶点的可能性。在细胞和果蝇模型中增加NMD通路的核心蛋白UPF1的表达可以有效阻碍C9orf72重复序列的神经毒性。此外, 通过对一些潜在的NMD激活剂进行反复验证, 他们发现Tranilast有稳定的激活NMD通路的特征, 并可以同样对C9orf72重复序列的神经毒性起到保护作用。鉴于从1980年代开始Tranilast(曲尼斯特)就在临床中用于治疗哮喘, 并具有较强的安全性, 也可以通过血脑屏障, 这项新的研究将促进Tranilast及其他NMD激活剂作为治疗ALS创新药的动物实验及临床研究, 为ALS患者带来新的希望。

该项工作主要由徐进课题组博士许望超在研究员徐进的指导下完成, 并得到了包普花、蒋昕和其他作者的帮助。该工作得到国家自然科学基金(81771425)、百人计划和上海浦江人才计划(12PJ1410000)的资助。相关发明专利在审批中。



模式图。C9orf72六核苷酸重复序列或GR/PR通过抑制NMD通路造成神经元退化(上排)。通过过表达NMD核心基因UPF1或给予NMD激活剂Tranilast处理重新激活NMD通路后具有神经保护作用(下排)。

(责任编辑: 叶瑞优)



© 1996 - 2019 中国科学院 版权所有 京ICP备05002857号 京公网安备110402500047号 联系我们

地址: 北京市三里河路52号 邮编: 100864

热点新闻

中科院召开2019年度网络安全和...

中科院与丹东市举行工作会谈
合肥综合性国家科学中心理事会第二次会...
中科院量子创新研究院理事会第二次会议举行
中科院与山东省举行科技合作座谈并签署...
中科院与新疆维吾尔自治区举行科技合作座谈会

视频推荐



【新闻联播】“率先行动”
计划 领跑科技体制改革



【安徽卫视】中科院新发明
烧不着的宣纸

专题推荐

