

作者: 华嘉俐 曹年闰 来源: 澎湃新闻 发布时间: 2023/7/18 13:52:10 选择字号: **大** **中** **小**

科学家们开始探索使用“基因魔剪”治疗阿尔茨海默病

第一项研究使用CRISPR技术,把阿尔茨海默病小鼠的APP基因末端剪掉一小部分,发现β-淀粉样斑块和相关炎症标志物的数量减少,还看到了神经保护APP的增加,最重要的是,小鼠的行为和神经系统功能缺陷得到了纠正。

第二项研究使用CRISPR/dCas9编辑策略,试图减少APOE ε4,主要候选药物已能稳健地降低阿尔茨海默病患者以及人源化小鼠模型的人诱导多能干细胞衍生的微型大脑中的APOE ε4水平。

基因编辑工具CRISPR正在药物发现领域掀起风暴,科学家们正将“基因魔剪”应用于阿尔茨海默病。

当地时间7月16日,在荷兰阿姆斯特丹举行的2023年阿尔茨海默病协会国际会议(AAIC)上,两项独立研究着眼于基因如何增加患神经退行性疾病的风险,以及基因编辑如何降低风险或保护大脑免受淀粉样蛋白(amyloid protein)积聚的影响。

“攻克疾病总是需要各种各样的方法,CRISPR是另一种可能的技术,我们只是触及了表面。”阿尔茨海默病协会(Alzheimer's Association)首席科学官玛丽亚·卡里略(Maria Carrillo)说,还有许多研究团队正在探索使用CRISPR治疗阿尔茨海默病和神经退行性疾病。

两项研究“修剪”不同的基因

第一项研究来自美国加州大学圣地亚哥分校(UCSD)的苏霍吉特·罗伊(Subhojit Roy)实验室,该研究小组没有把注意力集中在β-淀粉样蛋白本身,而是集中在淀粉样蛋白前体蛋白(amyloid precursor protein,简称“APP”)上,APP会导致大脑中β-淀粉样蛋白的过量产生,从而导致斑块积聚,被认为是阿尔茨海默病的一个标志。

苏霍吉特·罗伊(Subhojit Roy)实验室成员布伦特·奥尔斯顿博士(Brent Aulston)称,APP在阿尔茨海默病中“具有核心和无可争议的作用”。

研究人员对切割APP的不同方法进行了研究,创造了保护性或病理性的产品。奥尔斯顿希望能够减少淀粉样蛋白的产生,同时增加神经保护作用。他们使用CRISPR技术,把阿尔茨海默病小鼠的APP基因末端剪掉一小部分,发现β-淀粉样斑块和相关炎症标志物的数量减少。他们还看到了神经保护APP的增加,最重要的是,小鼠的行为和神经系统功能缺陷得到了纠正,而且他们也没有在正常小鼠身上观察到任何不良的副作用。

“我们相信,这表明在小鼠身上,我们潜在的治疗策略既安全又有效。这些结果证明了未来的研究旨在将APP CRISPR 编辑应用于人体测试是合理的。”奥尔斯顿说,研究小组现在获得了一笔资金,以改进这项技术,希望有一天能在人体上进行测试,但这一过程可能需要数年时间。他们正在计划探索哪种CRISPR酶和向导RNA片段(将CRISPR传递到基因组的正确位置并切割基因的技术组成部分)最有效,以及如何提出一种可以在人类脑细胞中部署的版本。

另一项研究由美国杜克大学(Duke University)鲍里斯·坎特(Boris Kantoz)博士和奥尼特·奇巴-法莱克(Ornit Chiba-Falek)提出,着眼于导致阿尔茨海默病风险的基因,特别是APOE ε4。在APOE的3个等位基因中,APOE ε4被认为阿尔茨海默病的最强风险基因。APOE ε4的存在并不能保证一个人一定会患上这种疾病,仅仅是加大了患病风险。拥有一个基因拷贝的人患病风险增加2-3倍,而拥有两个基因拷贝的人患病风险会增加8-12倍。

鲍里斯·坎特和奥尼特·奇巴-法莱克一直在研究一种表观基因组治疗平台,该平台使用CRISPR/dCas9编辑策略,试图减少APOE ε4,主要候选药物已能稳健地降低阿尔茨海默病患者以及人源化小鼠模型的人诱导多能干细胞衍生的微型大脑中的APOE ε4水平,同时不改变其他中性或保护性APOE变体。

“这些发现令人难以置信地兴奋。”坎特说,“它们提供了概念验证证据,支持我们的方法作为一种高潜力的新策略来治疗甚至可能预防目前无法治愈的阿尔茨海默病。”

奥尼特·奇巴-法莱克表示:“这项研究旨在推动阿尔茨海默病领域像肿瘤学一样向精准医学发展,到目前为止的结果支持进一步的临床前研究,可用于获得美国食品药品监督管理局(FDA)的研究性新药授权,这将允许进行人体试验。”

仍处于非常早期的阶段

阿尔茨海默病是医学研究中最困难的领域之一。7月初,日本卫材药业(Eisai)和美国渤健公司(Biogen)联合开发的Leqembi(通用名:Lecanemab)获得了FDA的完全批准,但它的背后有几十个失败的临床试验。当地时间7月17日,跨国药企礼来(LLY.US)公布其阿尔茨海默病新药Donanemab的完整3期临床试验数据,并表示已向FDA提交上市申请,FDA预计将于年内做出监管决定。

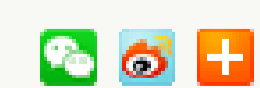
虽然新疗法给患者及其家人带来了一线希望,但Leqembi和Donanemab所属的单克隆抗体类别也不是没有风险,两种疗法的临床试验中都记录了脑肿胀和出血的副作用。

“这意味着像CRISPR这样的创新想法在阿尔茨海默病群体中受到欢迎。”卡里略说,随着Leqembi的成功上市,阿尔茨海默病社群可能会迎来许多很酷的科学成果。

参考资料:

- <https://www.fiercebiotech.com/research/scientists-turn-crispr-scissors-genes-involved-alzheimers>
- <https://www.statnews.com/2023/07/16/alzheimers-disease-crispr-treatments/>

特别声明:本文转载仅仅是出于传播信息的需要,并不意味着代表本网站观点或证实其内容的真实性;如其他媒体、网站或个人从本网站转载使用,须保留本网站注明的“来源”,并自负版权等法律责任;作者如果不希望被转载或者联系转载稿费事宜,请与我们联系。



打印 发E-mail给: **GO**

- | 相关新闻 | 相关论文 |
|------------------------|------|
| 1 新研究为精准预测阿尔茨海默病提供可靠方案 | |
| 2 研究表明果糖可能导致阿尔茨海默病 | |
| 3 老年性痴呆年轻化趋势加剧? | |
| 4 学者发现阿尔茨海默病免疫治疗失败关键原因 | |
| 5 全脑信号为痴呆症研究提供新思路 | |
| 6 新模型可提前十年预测痴呆发病 | |
| 7 脑网络研究为阿尔茨海默病精准诊疗奠定基础 | |
| 8 西地那非可作为阿尔茨海默病候选药物 | |



- | 一周新闻排行 |
|--------------------------|
| 1 知名电力学者别朝红任西安交通大学常务副校长 |
| 2 别朝红任西安交通大学常务副校长 |
| 3 直播回放 2023年青少年高校科学营 |
| 4 中国博士后科学基金特别资助名单公示 |
| 5 给煤炭“变身”后,他又在思索能源的未来 |
| 6 科学家利用电镜方法实现毫米级厚度单晶铜片制备 |
| 7 美国爆发“数据起义”,矛头直指ChatGPT |
| 8 “学霸”EAST是如何炼成的 |
| 9 罕见系外特洛伊行星证据浮现 |
| 10 一路“斩华雄”,他是教学最好的“十八罗汉” |

- | 编辑部推荐博文 |
|----------------------------|
| • 科学网6月十佳博文榜单公布!你的上榜了吗? |
| • 人机融合智能中的事实与价值(新) |
| • 学科布局很重要 |
| • 怎样才能避免心浮气躁,脚踏实地地进行科研工作 |
| • 如何开展河流的健康调查—NRSQA的经验 |
| • 职高还是普高,什么在影响初中毕业生的选择? |
| 更多>> |