
Science：治疗镰状细胞疾病有戏！抑制蛋白激酶HRI可提高红细胞中的胎儿血红蛋白水平

作者：writer 来源：本站

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/1236.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

2018年7月24日讯，在一项新的研究中，来自美国费城儿童医院、宾夕法尼亚大学和宾夕法尼亚州立大学的研究人员鉴定出一种调节红细胞中的血红蛋白产生的关键蛋白，从而为在未来开发出治疗镰状细胞疾病(sickle cell disease, SCD)的创新性药物提供了一种潜在的靶标。在体外培养的人体细胞中进行的实验表明阻断这种蛋白能够降低让红细胞形状扭曲的特征性镰刀形状。

相关研究结果发表在2018年7月20日的Science期刊上，论文标题为Domain-focused CRISPR screen identifies HRI as a fetal hemoglobin regulator in human erythroid cells。论文通信作者为费城儿童医院的Gerd A.

Blobel博士和宾夕法尼亚大学佩雷尔曼医学院的Junwei Shi博士。Blobel说，我们发现一种在红细胞中具有特定活性的蛋白，它可能是一种‘药物可靶向的(druggable)’靶标，很可能是通过一种小分子---一种可能治疗镰状细胞疾病的药物---加以靶向的。已知一种被称作HRI的信号蛋白或激酶调节血红蛋白的产生，其中血红蛋白是红细胞中携带着铁的组分。

这些新的结果揭示出HRI在一种被称作血红蛋白转换(hemoglobin switching)的过程中发挥着一种意想不到的作用。这是一种通常在新生儿中发生的转换，在此期间，红细胞从产生胎儿形式的血红蛋白转变为成人形式的血红蛋白。导致镰状细胞疾病的突变存在于成人形式的血红蛋白中，这就是这种疾病仅影响出生后的患者的原因。这种突变导致细胞呈现出异常的新月形状，阻塞血管和损害器官，从而造成痛苦的有时甚至是危及生命的结果。血液学家早就知道相比于成人血红蛋白，具有较高比例的胎儿血红蛋白的镰状细胞疾病患者具有较轻的症状。增加胎儿血红蛋白比例的药物羟基脲是当前的标准治疗方法，但它并不适用于所有患者。因此，在这项新的研究中，这些研究人员寻求一种改进的疗法。Blobel和Shi依靠一种使用CRISPR基因编辑技术的筛选工具。

Shi之前开发出这种工具来研究基因的特定功能性结构域，而不会干扰整个基因的功能。在这种特定的筛选中，这些研究人员着重关注一类包含蛋白激酶的结构域，这些蛋白激酶潜在地可通过小分子加以抑制。这种筛选使得这些研究人员发现HRI是一种有助于抑制成人红细胞中胎儿血红蛋白产生的激酶。此外，通过鉴定出一种受到HRI调节的已知抑制胎儿血红蛋白的转录因子，他们的研究有助认识HRI如何抑制胎儿血红蛋白产生。当他们选择性地移除HRI的功能时，他们提高了红细胞中的胎儿血红蛋白水平。至关重要的是，这些研究人员能够降低从镰状细胞疾病患者中获得的红细胞的镰刀形状，同时又不会破坏这些红细胞的活力或成熟，这提示着它们对HRI功能的缺乏具有良好的耐受性。

在这些概念验证实验中，Blobel和Shi进一步研究了当与其他的旨在提高胎儿血红蛋白产生的药物

联合使用时，一种抑制HRI的候选药物是否可能是更加有效的。这些研究人员将HRI移除与泊马度胺(pomalidomide)处理联合使用，其中已知泊马度胺是一种增加胎儿血红蛋白产生的实验性药物。在细胞培养物中，联合使用HRI移除和泊马度胺要比单独使用HRI移除或泊马度胺具有更强的效果，这就支持对镰状细胞疾病进行联合治疗的想法。 Blobel补充道，这一发现的另一个潜在应用可能在于另一种被称作 β -地中海贫血的遗传性血液疾病，这种疾病也涉及异常的血红蛋白。

尽管 β -地中海贫血可由许多不同的突变引起，但是一部分 β -地中海贫血患者在未来可能会也会受益于靶向HRI的疗法。 Blobel说，我们的长期目标是开展后续研究，以便评估这种方法是否能改善患者的临床结果。在这一点上，我们的研究结果提示着HRI是一种开发出治疗血红蛋白病的新疗法的潜在靶标。

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://www.iikx.com)转发