研究揭示抑制性tRNA治疗无义突变引起的遗传病

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/17752.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！

研究揭示抑制性tRNA治疗无义突变引起的遗传病。北京时间2022年3月24日，Nature在线发表了美国麻省大学T.H.Chan医学院研究人员最新论文——"AAV-delivered suppressor tRNA overcomes a nonsense mutation in mice"。

该论文报道了首次研发重组腺相关病毒（rAAV）体内递送无义突变抑制性tRNA治疗平台（AAV-NoSTOP）的研究，极大地扩展了基因治疗药物的应用策略。

高光坪教授、王丹教授为论文共同通讯作者，王家明、张跃和Craig A. Mendonca为共同第一作者。

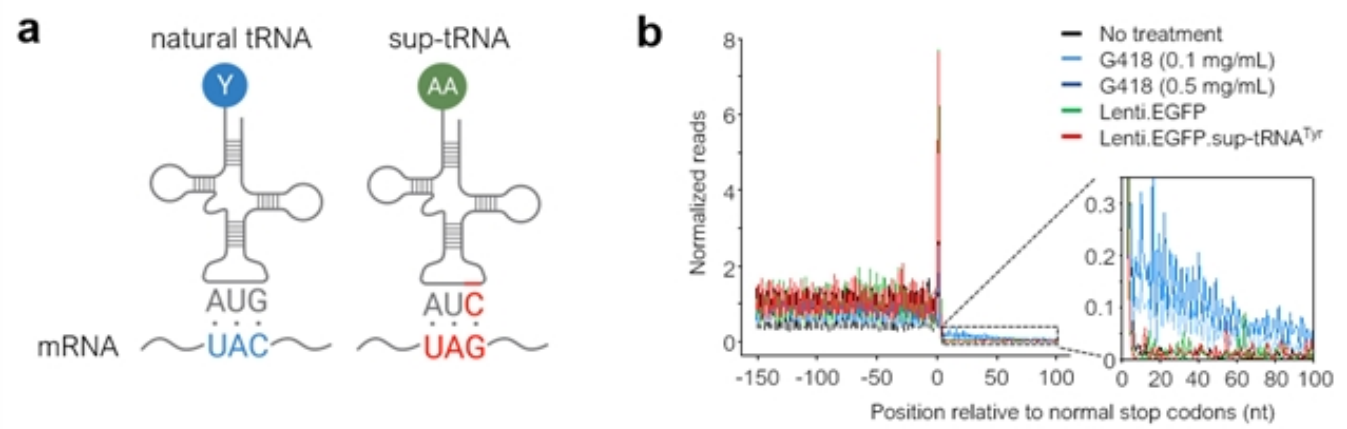
常规的基因治疗是将正常基因的cDNA序列或是有治疗价值的基因（例如，CRISPR相关的基因编辑工具）通过一定的方式导入人体靶细胞内，达到替代或者修复内源缺陷基因、治疗疾病的目的。递送基因非生理水平或者异位表达都可能会导致毒性副作用。尽管基因编辑可以实现生理水平的基因表达水平，但基因编辑工具的编码基因过大和免疫原性仍然是巨大的挑战。

无义突变，即蛋白编码序列中，有义密码子变为提前终止密码子 (premature termination codon，PTC) 的 DNA 突变，引发了大约11%的人类遗传病。抑制性 tRNA (suppressor-tRNA) 能够诱导无义突变的通读，它与天然 tRNA 的序列大部分相同，但它的反密码子（anticodon）通过碱基配对原则可以识别终止密码子（UAG, UGA, UAA）。因此当核糖体在翻译过程中遇到 PTC 时，sup-tRNA可以引入对应的氨基酸到正在合成的肽链中，诱导通读从而获得有功能的全长蛋白。

课题组首次成功地利用重组腺相关病毒将sup-tRNA导入体内，诱导蛋白翻译在无义突变处的通读，在黏多糖贮积症I型（mucopolysaccharidosis type I，MPS-I，Hurler综合征）UAG无义突变小鼠模型上取得了长期稳定安全的疗效。MPS-I是由于溶酶体中α-L-艾杜糖醛酸酶（α-L-iduronidase，IDUA）活性降低或缺乏，导致黏多糖无法在溶酶体中分解，逐渐贮积，造成多系统异常。这种遗传病的发病率大约在十万分之一。MPS-I UAG无义突变小鼠模型可以很好地模拟病人表型，并且成熟的生化指标测量实验能够方便地定量研究AAV-NoSTOP在全身各组织器官中的效率，验证这项治疗平台的疗效及安全性。

研究人员通过改造近同源的tRNA得到能够荷载相应氨基酸的sup-tRNA，首先通过体外报告基因实验证实了sup-tRNA对PTC的有效通读和相应氨基酸在翻译过程中的插入；其次，在病人成纤维细胞中的研究表明，与诱导通读的氨基糖苷类药物遗传霉素G418相比，sup-tRNA更加高效地特异性诱导UAG无义突变的通读，且在正常终止密码子处发生通读的概率更低；第三，重组腺相

关病毒递送的sup-tRNA可以在全身多个组织器官中恢复部分α-L-艾杜糖醛酸酶活性，降低粘多糖过度贮积。长程跟踪实验显示，重组腺相关病毒递送的sup-tRNA的疗效可以持续超过半年以上；第四，sup-tRNA的治疗没有影响体内内源的tRNA稳态，病理学研究以及小鼠的生理生化指标均正常，说明rAAV-sup-tRNA是一种较为安全的基因治疗策略。



图：a. 抑制性tRNA通过碱基配对原则识别终止密码子并引入氨基酸到正在合成的肽链中；b. 与氨基糖苷类药物遗传霉素G418相比，抑制性tRNA在正常终止密码子处诱导通读的可能性更低（红色曲线）。

美国在1983年颁布的《孤儿药法案》中，首次提出了罕见病的概念。据统计，我国有近7000种罕见病，保守估计患者在2000万以上。罕见病中的绝大部分为遗传病，传统的药物对这些疾病疗效有限，基因治疗的出现为这些疾病的治愈带来了希望。

rAAV转导的sup-tRNA是一种全新的翻译通读治疗策略，适应症广泛，有文献报道，已在近1,000个不同的人类基因中发现了7,500多个无义突变；如果为每一种无义突变引起的疾病设计独特的基因治疗策略，这将是一项耗费惊人的项目。而我们开发的sup-tRNA通读治疗策略，同一种sup-tRNA有可能对许多种不同的，但由同一种PTC引起的疾病起效；并且能够在无义突变处精确引入与正常基因编码的相同的氨基酸或是需要的氨基酸。与传统的基因替代疗法相比，rAAV转导的sup-tRNA策略无需提供可能超过rAAV包装限制的、可能引发免疫反应或具有细胞毒性的外源蛋白基因，是一种非常有价值的基因治疗新策略。
论文第一作者张跃评论道。（来源：科学网）

相关论文信息：https://doi.org/10.1038/s41586-022-04533-3

作者：高光坪等 来源：《自然》

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转发