
科学家开发出脑钙化症反义核苷酸疗法

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/28899.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！

科学家开发出脑钙化症反义核苷酸疗法。8月8日，中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心、上海脑科学与类脑研究中心研究员熊志奇，联合福建医科大学附属第一医院教授陈万金、临港实验室副研究员程学文，在《神经元》（Neuron）上发表了题为Antisense oligonucleotides enhanceSLC20A2expression and suppress brain calcification in a humanized mouse model的研究论文。该研究发现调控脑内磷酸根浓度的关键基因同时是脑钙化主要致病基因SLC20A2的新型可变剪接调节机制，并据此开发了反义寡聚核苷酸疗法（ASO）。该ASO药物通过增强脑内磷酸根的转运效能，降低脑内磷酸根离子的浓度，进而遏制钙化发生，改善脑钙化的相关症状。这一成果标志着我国科学家在脑钙化症的基因治疗领域取得了进展。

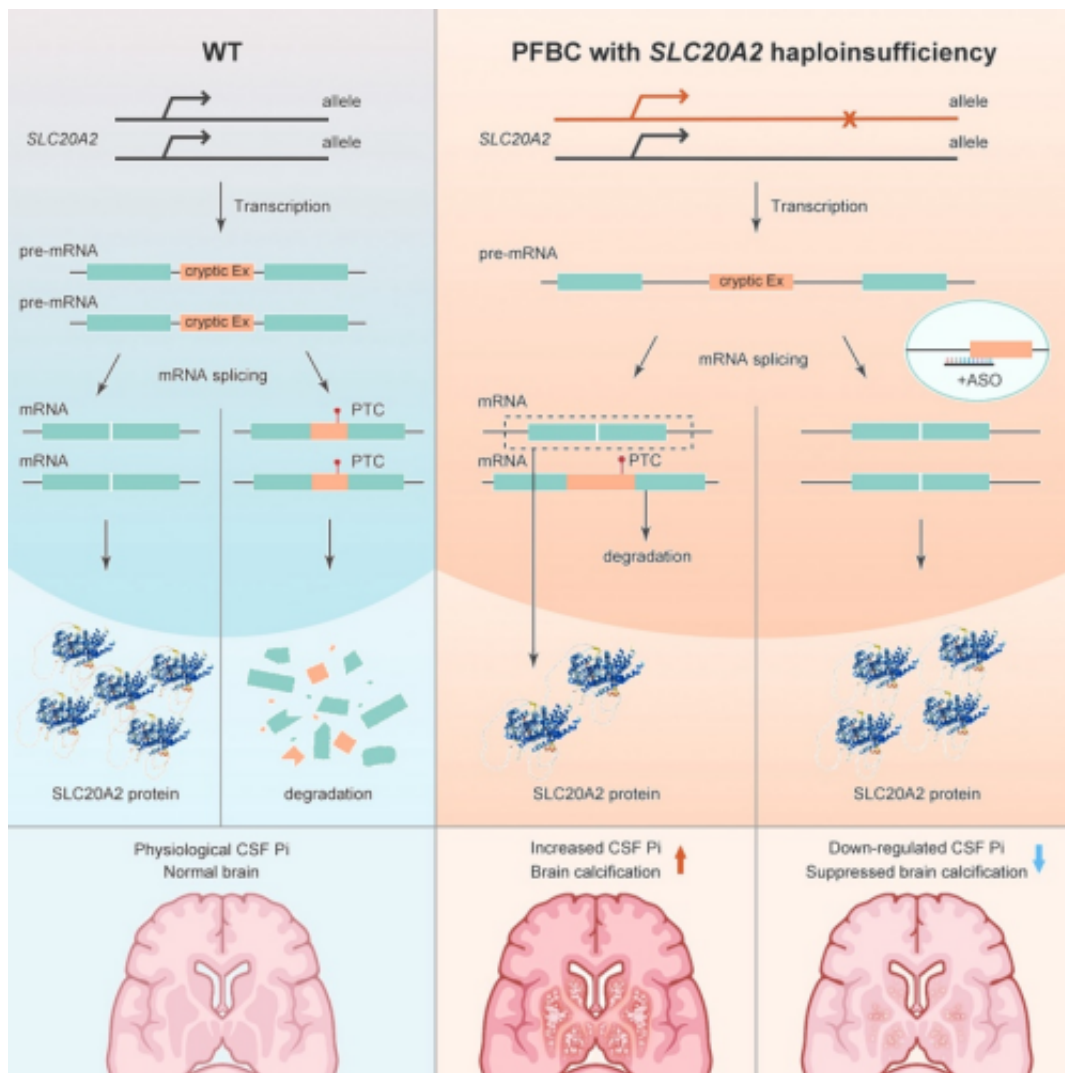
人类社会的老龄化以及预期寿命延长伴随的衰老相关疾病的负担显著上升。机体的衰老过程中，骨骼钙丢失引起骨质疏松，而血管与大脑内出现的异位钙化是心血管疾病与脑功能障碍的重要原因。脑钙化老年人群发生率高达20%，高于阿尔兹海默症、帕金森氏症等疾病。生理性脑钙化斑块较小且进展缓慢；而病理性脑钙化症发病早，进展快，或出现严重的神经与精神症状，如运动障碍、言语不清、痴呆、头痛、头晕和抑郁等。部分脑钙化患者呈现高度家族性遗传。代表性的原发性家族性脑钙化症患者患病率近0.6%，通常在40岁至60岁之间发病。目前，临床上对于脑钙化的治疗策略主要为对症治疗，尚无基于病理机制的有效干预手段。

该研究在数百个脑钙化患者中鉴定了六个原发性基底节钙化家系携带SLC20A2基因的内含子突变，并发现了SLC20A2基因内含子区域存在一些隐蔽外显子序列，且其中包含提前终止密码子。正常情况下，一条染色体上的SLC20A2转录产物近一半会整合有隐蔽外显子序列；在流水线一样的mRNA加工过程中，这部分携带有提前终止密码子标签的不合格mRNA转录本会被细胞内的质检机制降解。内含子序列变异造成该条染色体上几乎所有SLC20A2 pre-mRNA序列均变成不合格品，造成患者脑内Pit2表达不足和脑内磷酸根稳态失衡，导致脑钙化发生。基于这一原理构建的整合人源化突变内含子序列的钙化模型小鼠，出现与临床患者类似的脑脊液磷酸根水平显著升高和年龄依赖的脑钙化病理特征。

在此基础上，该团队设计并筛选了靶向SLC20A2隐蔽外显子序列的ASO药物。在SLC20A2杂合突变患者来源的人成纤维细胞上，ASO干预可以上调SLC20A2的mRNA和蛋白质表达。人源化小鼠模型脑室内一次ASO给药，可以实现持续4个月以上的SLC20A2表达修复。进一步，检测发现，ASO可以降低脑钙化小鼠的脑脊液Pi水平，并抑制脑钙化的发生与进展。此外，脑钙化沉积和磷稳态失衡引起的神经元退行性病变、神经炎症等病理变化也被ASO有效改善。

研究工作得到科技创新2030-脑科学重大专项、国家自然科学基金以及上海市、福建省、临港实验室的支持。（来源：中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2024.07.013>



ASO疗法的干预原理示意图

作者：熊志奇等 来源：《神经元》

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](https://www.iikx.com)转发