β-地贫临床表型异质性新机制获揭示

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/31028.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！

β-地贫临床表型异质性新机制获揭示。南方医科大学教授徐湘民团队会同合作者，研究揭示了β-地贫临床表型异质性的新机制。相关成果近日发表于《血液》（Blood）。

游离α-珠蛋白的积累是β-地中海贫血发病机制中的一个关键因素。自噬在清除有毒的游离α-珠蛋白中起着至关重要的作用，从而降低疾病的严重程度。然而，自噬相关基因的天然突变对β-地中海贫血表型异质性的影响尚不清楚。

该研究系统地调查了1022名β-
地中海贫血患者的队列，研究了自噬相关基因突变与疾病表型之间的关系，确定了自噬和beclin 1调节器1（AMBRA1）基因的4个错义突变与疾病的严重度有关。研究发现：在β-地中海贫血小鼠模型中，Ambra1基因的破坏会损害前体红细胞中α-珠蛋白的自噬清除，从而加剧疾病表型。随后，在β-地中海贫血模型细胞和病人原代CD34+造血干细胞进行功能分析证实了AMBRA1促进人红系细胞中游离α-珠蛋白的自噬清除。

进一步的机制研究表明：AMBRA1错义突变体使ULK1蛋白不稳定，抑制LC3脂化，进而阻碍自噬，导致α-珠蛋白沉积增加。此外，这些突变与红细胞的毒性效应相关，包括细胞内活性氧水平增加、更高的凋亡率，以及红系细胞的分化和成熟受损。

论文通讯作者徐湘民表示，该研究阐明了自噬相关基因突变与β-地中海贫血加重之间的分子联系，突出了AMBRA1基因作为β-
血红蛋白病的一个有前途的诊断和治疗靶点的潜在作用。（来源：中国科学报 朱汉斌）

相关论文信息：https://doi.org/10.1182/blood.2023022688

作者：徐湘民等 来源：《血液》

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