为何因人而异？科学家或发现推动亨廷顿病进展元凶

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/31452.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！

为何因人而异？科学家或发现推动亨廷顿病进展元凶

。·30多年来，科学家们一直知道亨廷顿病的遗传元凶——有缺陷的HTT基因，但他们无法解释为什么患者的症状要很长时间才出现，以及疾病进展为什么因人而异。

·近日一项发表在《细胞》的研究发现，因亨廷顿病而死亡的患者的大脑细胞中，基因DNA的重复片段变得越来越长，对于细胞和人类来说，这种加速的扩张是致命的。针对某些修复酶进行治疗可能是一种方案。

亨廷顿病（Huntington ’ s disease）是一种罕见遗传性神经系统变性疾病，据《中国亨廷顿病诊治指南2023》，亨廷顿病在各种族人群均有报道，以高加索人种多见，患病率为（10.6~13.7）/10万，日本、中国台湾和香港地区患病率约为（0.1~0.7）/10万，中国大陆尚无流行病学数据。它的典型症状包括舞蹈样不自主运动、认知障碍和精神行为异常。亨廷顿病常导致患者早逝，死因往往与吞咽困难、跌倒受伤或自杀有关。

除此之外，该病的一个特征是，在40-45岁的年龄中最为多见，疾病进展因人而异。30多年来，科学家们一直知道亨廷顿病的遗传元凶——有缺陷的HTT基因，但他们无法解释为什么患者的症状要很长时间才出现，以及疾病进展为什么因人而异。

当地时间2025年1月16日，一项发表在《细胞》（Cell）的研究有助于解释前述问题。这项研究发现，因亨廷顿病而死亡的患者的大脑细胞中，基因DNA的重复片段变得越来越长，对于细胞和人类来说，这种加速的扩张是致命的。

据了解，亨廷顿病患者遗传的HTT基因产生亨廷顿蛋白。这个基因包含一个不同寻常的DNA序列，其中三个核苷酸碱基——胞嘧啶、腺嘌呤和鸟嘌呤（CAG）的序列连续重复多次。大多数人遗传的HTT基因中CAG重复的次数为15-30次，不会患上亨廷顿病，也有一些人的HTT基因中CAG会重复40次及以上，在日后的生活中总是会出现症状。这些基因上的重复会产生一种异常大且不稳定的亨廷顿蛋白，在脑细胞内形成团块。一个人的重复序列越长，这种疾病就越早发作。

科学家们最初认为，只有当HTT基因代代相传时，CAG重复序列的数量才会增加；如果一个亨廷顿病患者的父母也患有此病，那TA可能在年龄更小的时候就已经患病。但证据表明，CAG重复的长度会发生变化。2003年的一项研究分析了因亨廷顿病去世的人捐赠的大脑样本，研究人员

震惊地发现，在大脑的纹状体区域，CAG重复序列大幅扩增。纹状体负责运动和动机，亨廷顿病患者的纹状体会遭到破坏。研究人员报告称，部分扩增后的重复序列长度达到1000次，绝不可能在出生时就存在。

但据《科学》（Science）报道，美国非营利组织遗传性疾病基金会（Hereditary Disease Foundation）的研究项目主任莎拉?埃尔南德斯（Sarah Hernandez）表示，这一发现多年来“ 一直无人问津 ”，因为科学家们并不完全清楚这种被称为体细胞扩增的过程在亨廷顿病中起到了什么作用。16日发表于《细胞》的新研究的共同作者、美国哈佛-麻省理工博德研究所（Broad Institute）的遗传学家、神经科学家史蒂夫?麦卡罗尔（Steve McCarroll）表示，许多研究人员曾认为，长期接触突变的亨廷顿蛋白是引发亨廷顿病的主要原因，它会使细胞逐渐病变。

为了研究体细胞扩增的影响是如何发生的，麦卡罗尔等人测量了HTT基因产生的RNA——它是HTT基因活性的一个标志。这些RNA来自53名亨廷顿病患者和50名非患者死后脑组织中的数千个单细胞。最终，研究人员收集到来自50多万个单细胞的数据，运用计算机建模来估算这些细胞在其生命周期中的变化情况。

他们在受亨廷顿病影响的纹状体神经元中发现了一种独特的发展轨迹：在含有约40次或更多CAG重复序列的HTT基因的细胞中，CAG重复现象会在约20年的时间里缓慢增长。但一旦重复序列达到约80次，新的重复序列的积累速度就会快得多。几年内，重复次数就会达到150次。研究团队把这种现象称作“ 滴答作响的DNA时钟 ”，一旦它走到尽头，神经元就会迅速瓦解，关键基因不再表达，患者在短短几个月后死亡。这些研究结果有助于解释为何患有这种疾病的人直到中年才出现症状：那时大量细胞中的“ 时钟 ”已走到尽头。

该研究的共同作者、博德研究所的软件开发人员谢瓦?卡申（Seva Kashin）表示，由于不同的神经元积累重复序列的速率不同，有些神经元比其他神经元更早跨越致命阈值，纹状体中的损伤是以一种不规则的方式发展的，这可能就解释了为什么亨廷顿病在不同患者身上的发展情况存在“ 巨大差异 ”。

研究共同作者、博德研究所的遗传学家鲍勃?汉德萨克（Bob Handsaker）指出，目前仍不清楚为何重复次数达到80次后扩增会加速，达到150次时就会致命，也不清楚为何纹状体神经元尤其容易受重复序列扩增的影响。HTT基因在全身细胞中都有表达，此前的研究发现，亨廷顿病患者大脑的其他区域也会受损，程度比纹状体轻。

这项研究指出了潜在的治疗策略。麦卡罗尔解释说，其他研究已经确定了一些可能在体细胞扩增过程中“ 协同作恶 ”的酶。当HTT基因转录生成蛋白质时，部分DNA有时会错位，而这些酶在修复问题时会错误地插入额外的CAG重复序列。而完全消除突变HTT蛋白的策略在临床试验中一直困难重重，针对某些修复酶进行治疗提供了一种替代方案。

一些研究团队正在小鼠模型中抑制MSH3酶，目前还没有进入人体试验阶段。卡罗尔说，这类以酶为靶点的治疗方法理论上对已经出现症状的患者可能有效。由于HTT基因在神经元生命的后期才会产生毒性，“ 即使是已经患病的人，其95%的神经元仍有挽救的可能。 ”

参考资料：

1.https://www.science.org/content/article/ticking-dna-clock-brain-cells-drives-progression-huntington-disease

2.https://mp.weixin.qq.com/s/xcjzIau0hPhZ2R-VvxYZsw

（原标题：亨廷顿病进展为何因人而异？科学家或发现推动疾病“元凶”）

作者：曹年润 来源：澎湃新闻

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