

基因重启让女性易患自身免疫性疾病

本报讯 一项针对小鼠的研究表明,雌性哺乳动物患狼疮等自身免疫性疾病的风险更高,这是因为随着年龄增长,X染色体失活的基因又会被重新激活。相关论文近日发表于《科学进展》。

法国巴黎城市大学的 Céline Morey 说,这一发现可能适用于包括人类在内的所有哺乳动物,并可以解释为什么老年女性更容易患类风湿关节炎等疾病。

雄性哺乳动物通常有一条 X 染色体和一条 Y 染色体,而大多数雌性哺乳动物有两条 X 染色体。如果两条 X 染色体上的所有基因都是活跃的,那么与男性相比,女性将获得两倍剂量的基因产物。

相反,在胚胎开始发育后不久,X 染色体其中一个拷贝上的大部分基因

都会关闭,这种现象被称为 X 失活。

Morey 和同事着手研究了这一过程,并培养出一种缺乏 X 失活基因的小鼠。这种缺失并不能完全阻止 X 染色体失活——那将是致命的,但它确实削弱了其强度。

起初,这些小鼠看起来很正常。Morey 说:“我们不得不到小鼠变老,才能最终发现问题所在。”直到老年时期,这些小鼠才出现了类似狼疮的症状,如脾脏肿大。

研究小组发现,随着小鼠年龄的增长,其免疫细胞中失活的 X 染色体的几个关键基因被重新激活。这些基因负责调节免疫系统,其中一种被称为 TLR7,已知会影响人们患狼疮的风险。

有人怀疑,高剂量的 TLR7 等基因



在雌性哺乳动物中,X染色体一个拷贝上的基因通常是失活的。

图片来源:
vchal/Shutterstock

会使拥有两条 X 染色体的人对许多传染病更有抵抗力,但也更容易患上自身免疫性疾病,这项新研究则提供了迄今为止最有力的证据。

Morey 希望这一发现可以为类风湿关节炎等自身免疫性疾病提供更好的治疗方法。与男性相比,该病在老年

人和女性中更为常见。

“如果我们确定了与之相关的基因,也许就可以设计出一些针对特定关键因素的治疗方法。”Morey 说。

(李木子)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1126/sciadv.adn6537>

类器官助力癌症和罕见病治疗

可带来动物模型无法提供的见解

本报讯 研究人员一直对类器官表示欢迎,认为这是一种潜在的药物测试方法,甚至可以取消某些形式的动物实验。在近日发表于《自然》的两项研究中,生物学家开发出了肠道和大脑的类器官,可以提高人们对结肠癌的认识,并有助于开发一种罕见神经系统疾病的治疗方法。

“过去 10 年里,人们花了很多时间开发和了解如何制造类器官。”美国康奈尔大学威尔医学院化学生物学家陈水冰说,“现在是时候更多思考如何使用这些模型了。”

据《自然》报道,其中一篇论文的作者、美国斯坦福大学神经科学家 Sergiu Pasca 说,类器官,尤其是由人类干细胞制成的类器官,有时会揭示用动物模型无法搞清的事情。

Pasca 的团队曾研究蒂莫西综合征——一种涉及自闭症、神经系统问题和心脏病的遗传性疾病,但苦于没有好的动物模型,因为潜在突变并不总在啮齿动物身上引起相同的症状。他说:“我们很清楚,需要找到一种体

内测试方法。”

为重现这种疾病,研究人员转而借助大脑类器官。他们从携带导致蒂莫西综合征的突变基因的 3 个人身上提取了干细胞,并培养约 250 天。研究人员用信号分子处理这些细胞,促使其变成大脑类器官,其中包含大脑皮层中发现的每一种神经元。

为了给类器官创造一个更逼真的环境,研究人员随后将这些结构注入大鼠的大脑中。在那里,它们与动物自身的神经元形成连接。这样就形成了一个系统,研究人员可以在其中测试蒂莫西综合征的潜在治疗方法。

人类神经元有 4 种不同形式的钙通道,但其中一种在蒂莫西综合征中存在缺陷。研究人员认为,消除发生突变的钙通道将使其他健康的钙通道取而代之。

为此,研究人员鉴定出一种名为寡核苷酸的短核酸片段,可以通过干扰基因转录物来阻止细胞产生突变形式的蛋白质。他们将寡核苷酸注射到大鼠脑中,大约两周后,类器官和大鼠周

围神经元中大多数有缺陷的钙通道已被取代。类器官中的神经元也发生了改变,从类似蒂莫西综合征患者的较小而简略的形状,变成了健康神经元更大、更复杂的典型形状。

研究团队希望在临床试验中对这一疗法进行人体测试。“这种治疗方法有效期约为 3 个月,因此患者需要经常接受注射。该治疗的优点是其生物效应是可逆的,任何副作用都很短暂。”Pasca 说。

在另一篇论文中,瑞士洛桑联邦理工学院生物工程师 Matthias Lütolf 用小鼠干细胞模拟了人体肠道组织。类器官倾向于以紧密的球状生长,因此研究人员在支架上培养细胞,以重现真实肠道组织的管状结构。

为了制作结肠癌模型,研究人员对细胞进行改造,使其含有附着在致癌基因上的光敏蛋白。这使得他们可以使用蓝色激光启动基因,并在类器官特定部位触发肿瘤生长,然后观察肿瘤在几周内的变化。

研究人员将癌细胞注射到小鼠体

内,产生的肿瘤看起来与人类结肠癌中的肿瘤相似。当研究人员限制生长培养基中的热量时,类器官积累的肿瘤较少;而热量限制会减缓结肠癌患者肿瘤的生长。

Lütolf 对整个类器官引发的肿瘤间差异感到震惊。但他表示,类器官可能有助于研究药物或免疫疗法如何杀死肿瘤,以及个体环境和免疫系统等因素如何影响癌症的发展。Lütolf 团队计划操控肠道类器官,以更好地反映人体系统,并希望它们最终能在某些情况下取代动物模型。

这两项研究“设计得非常好”,陈水冰表示,既然研究人员已经找到了制造不同类器官的好方法,下一步便是研究如何扩大生产规模,并使其更复杂,以反映真实的人类生物学。

(王方)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41586-024-07310-6>

<https://doi.org/10.1038/s41586-024-07330-2>