

RNA 疗法治疗渐冻症初见成效

本报讯 一名患有罕见运动神经元疾病的男子,在接受了针对其致病基因突变的靶向药物治疗后,症状得到改善,并能够继续工作。他也成为首位接受这种疗法的患者。研究人员表示,这些早期结果令人振奋,为由罕见突变引起的神经退行性疾病治疗方法的开发奠定了基础。

这名男子患有一种进展缓慢的运动神经元疾病——肌萎缩侧索硬化症(ALS,又称渐冻症)。该病由一种罕见突变引起,会导致蛋白质堆积,从而造成运动神经元死亡。患者接受了一种名为反义寡核苷酸疗法的 RNA 治疗。与通过改变人体基因治疗遗传疾病的典型基因疗法不同,反义寡核苷酸疗法利用短链遗传物质靶向该基因产生的 RNA,从而减少蛋白质的合成。近日,相关研究成果发表于 *Med*。

澳大利亚悉尼大学的 Steve Vucic 表示,尽管目前尚无法确定该疗法能否阻止疾病进展或治愈 ALS,但这一结果是“令人振奋的第一步”。

澳大利亚昆士兰大学的 Fleur Garton 认为,类似的反义寡核苷酸疗法是未来治疗 ALS 患者的方向。大约 5% 至 10% 的 ALS 患者携带已知的基因突变。她补充道,反义疗法似乎是安全的,



英国物理学家斯蒂芬·霍金生前曾患运动神经元病。
图片来源: Santi Visalli

既可用于携带常见基因突变的患者,也可用于携带罕见甚至独特突变以及由多种突变引发疾病的患者。

ALS 会导致大脑和脊髓中的运动神经元死亡,从而引发肌肉无力、说话困难和进行性瘫痪等症状。大多数患者最终需要依靠呼吸机维持呼吸,而死亡通常是由呼吸衰竭引起的。该病目前尚无根治方法,治疗选择也十分有限;确诊后的平均预期寿命约为 2 至 5 年。

这名临床试验参与者的疾病由 CHCHD10 基因突变引起。在遗传性 ALS 患者中,该突变的发生率不到 1%。CHCHD10 基因编码的一种蛋白质能够使线粒体正常运作,而线粒体是为细胞提供能量的细胞器。该基因的缺陷会损害线粒体,并被认为是会导致神经元死亡。

2024 年 4 月至 2025 年 4 月间,该患者先后接受了 3 次 50 毫克剂量的脊髓注射,随后又接受了 3 次 75 毫克剂量的注射。研究人员报告称,该患者未出现任何严重的副作用。此外,他也没有表现出认知功能下降的迹象,而这是 ALS 的一个常见症状。

首次给药一年后,患者血液中的神经丝轻链蛋白水平已降至正常参考范围内。这种蛋白质由受损的神经元产生,因此被视为 ALS 进展的生物标志物。Vucic 表示,这表明这种疗法可能有助于保护患者大脑中的神经元。

在评估运动能力、呼吸和神经功能的测试中,患者的相关分数有所提高,而认知等其他分数保持稳定。一些 ALS 患者的症状在未经治疗的情况下会有短期改善,但论文作者、美国梅奥诊所的 Bjorn Oskarrson 表示,这种情况非常罕见。

针对导致 ALS 的常见基因突变的反义疗法已经被开发出来,但这些疗法的开发至少用了 10 年时间。Oskarrson 说,相比之下,靶向 CHCHD10 的药物

仅用 3 年就研发成功了。他说,能够针对患者的特定突变研发药物,并在动物身上进行测试,然后在患者有生之年用于治疗,这令人惊叹。

Oskarrson 表示,作为临床试验的一部分,该药物已用于至少另外 8 名同样携带 CHCHD10 基因突变的患者。“对一小部分患者来说,这是具有里程碑意义的突破。”他的团队计划继续对试验参与者进行随访,并已获得增加剂量。接受反义疗法的患者需要持续治疗,以维持细胞内的药物浓度。

Vucic 表示,这些研究结果仍需通过随访期更长、参与者更多的研究加以验证,以证明其持续的疗效。他透露,针对另一种导致 ALS 突变而开发的反义疗法,在治疗了 36 个月后才显示出对肌肉力量的改善效果。

Garton 补充说,要让反义疗法的开发过程更高效、更廉价,并提高药物疗效,还有很多工作要做。她表示,CHCHD10 基因突变还会导致其他疾病如痴呆症,这意味着患有这些疾病的人也可能从反义疗法中受益。(文乐乐)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.medj.2026.101295>

前额叶皮层脑区最大基因图谱问世

本报讯 科学家绘制出了人体前额叶皮层脑区的已知最大规模基因表达图谱。在近日发表于《自然》的 3 篇论文中,研究人员分析了来自 1494 名捐赠者大脑的逾 630 万例基因表达谱。这些研究进一步阐释了前额叶皮层脑区在生命不同阶段的发育情况,有望用于研究衰老、认知衰退和疾病易感性。

人类大脑在生命早期和晚期会经历极大的转变,这些转变会影响人的认知能力、行为和疾病易感性。分析不同生命阶段的基因表达模式,能够了解大脑是如何发生转变的,进而用于研究正常衰老以及神经退行性疾病和神经精神疾病的进展。

前额叶皮层脑区对于关键的认知功能(如解决问题、规划和情绪调节)至关重要,并且对与年龄相关的退化

较为敏感,是值得研究的理想脑区。该脑区是 PsychAD 项目的研究目标,PsychAD 项目旨在探索阿尔茨海默病等疾病的底层机制。这些研究的样本均来自 PsychAD 项目。

在这些来自 PsychAD 项目的论文中,一篇发表于《自然》的论文描述了目前报告的人体背外侧前额叶皮层的最大规模群体尺度单细胞转录组图谱。美国西奈山伊坎医学院的杨辉(音)和同事评估了从婴儿期到生命晚期的 284 名捐赠者大脑的 130 万例基因表达谱,证明了基因表达如何随时间变化。这些变化对应了发育早期的大脑重塑、24 岁之前的稳定、24 岁以后的构成退化,以及 65 岁以后的细胞重编程。研究人员还鉴定出基因表达变化与早期神经元韧性以及晚年神经元脆弱性的关联。

在第二篇发表于《自然》论文中,西奈山伊坎医学院的 Donghoon Lee 和同事报道了一个与脑疾病相关的基因表达变化图谱。他们评估了 PsychAD 项目的完整数据集,其中不仅包含神经典型个体,也包含阿尔茨海默病等脑疾病患者和其他形式的痴呆症、帕金森病、精神分裂症、双相情感障碍个体。无论研究涉及哪种疾病,与基础细胞功能相关的基因表达都有一定的相似性。然而,不同形式的痴呆症与帕金森病之间的基因表达变化相似性显著较强,尤其是与神经元发育和突触功能有关的基因。

西奈山伊坎医学院的 Sanan Venkatesh 和同事在发表于《自然》的第三篇论文中绘制了脑疾病遗传风险如何影响欧洲裔、非洲裔、美洲裔不同人群的特定细胞类型。他们揭示了之前

未知的数千种基因-性状关联,并发现了保守的细胞类型特异性机制。研究人员总结道,相关研究结果有助于深入理解神经退行性疾病的背后机制。

在一篇同时发表的“新闻与观点”文章中,美国范德堡大学的 Jennifer Below 认为,PsychAD 项目的成果为理解前额叶皮层内的健康改变以及疾病相关改变提供了研究资源,有望推动发现更多与神经精神、神经退行性、行为、认知和情感性状相关的基因。(赵熙熙)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41586-026-10271-7>

<https://doi.org/10.1038/s41586-025-09573-z>

<https://doi.org/10.1038/s41586-026-10836-6>