

刘光慧等发现引起早衰的原因

Guanghui Liu Found the Reason of Premature Aging

中国科学院生物物理研究所刘光慧实验室与美国国立卫生研究院(NIH)国家癌症研究所 Tom Misteli 研究组合作, 通过筛选具有逆转人类细胞衰老潜能的基因, 发现转录因子 NRF2 (NF-E2-related factor 2) 介导的细胞抗氧化通路的紊乱是导致细胞衰老的驱动力。

此外, 通过筛选具有激活 NRF2 通路功能的小分子化合物, 发现一种用于治疗脂肪肝的 NRF2 激动剂奥替普拉 (Oltipraz) 可以延缓间充质干细胞衰老的进程, 并提高其体内活性。该研究成果于 6 月 2 日以 Article 发表在 Cell 杂志。

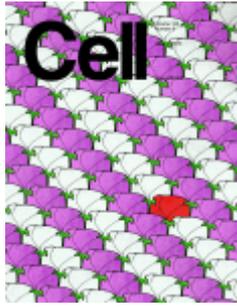
儿童早衰症 (Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome, HGPS) 是一种极为罕见的人类早衰类疾病, 患者从 1 岁开始衰老, 其平均寿命仅为 13 岁, 多死于动脉粥样硬化并发的心血管疾病。这种自然发生的罕见疾病, 为研究人类衰老提供了独特的视角和强有力的体系。

21 世纪初, 科学家发现儿童早衰症是由于染色体上编码 A/C 型核纤层蛋白的 LMNA 基因发生点突变所致, 这种突变引发一种被称为 progerin 的突变蛋白在细胞核中的异常累积, 进而导致一系列衰老相关的细胞缺陷, 包括细胞核膜受损、异染色质丢失、DNA 损伤修复能力减弱等。然而 progerin 是如何启动细胞内的分子开关, 继而触发了细胞衰老的级联反应, 这一至关重要的科学问题迄今尚未得到解答。

研究人员结合高通量 RNA 干扰筛选和高内涵生物成像, 获得了 NRF2 抗氧化信号通路可以直接调控儿童早衰症细胞衰老这一线索。研究表明, 异常表达的 progerin 与转录因子 NRF2 结合, 并将其捕获锁定在细胞核膜上, 使之无法正常激活下游抗氧化基因的表达, 引起细胞的慢性氧化应激。在年轻的正常间充质干细胞中抑制 NRF2 的活性可以模拟儿童早衰症的多种加速衰老的细胞缺陷, 而在儿童早衰症患者诱导多能干细胞 (iPSC) 衍生的间充质干细胞中重新激活 NRF2 可以有效逆转细胞加速衰老的表型。

奥替普拉 (Oltipraz) 作为一种 NRF2 激动剂, 已经被 FDA 批准应用于治疗脂肪肝和肝纤维化的三期临床试验。研究人员发现这种小分子可以逆转儿童早衰症间充质干细胞加速衰老的表型, 并能延缓其在体内的耗竭速度。

这些研究结果不仅有助于加深人们对于人类衰老的认识, 而且为延缓衰老及防治衰老相关疾病提供了新的靶标和策略。Cell 杂志同期发表的 Leading Edge Previews 指出, "确立 progerin 和 NRF2 的功能联系将有益于通过靶向激活 NRF2 通路以改善儿童早衰症的治疗。激活 NRF2 能通过降低活性氧和炎症反应以降低血管动脉粥样硬化 (儿童早衰症的主要死因) 的发生, 激活 NRF2 也可能通过改善间充质干细胞中的氧化还原稳态以提高细胞的基因组稳定性, 从而防止干细胞在体内的加速耗竭"。



Repression of the Antioxidant NRF2 Pathway in Premature Aging
抑制引起早衰的 NRF2 抗氧化通路

中科院生物物理所 刘光慧

2016 年 6 月 2 日

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.017>

Hutchinson-Gilford progeria syndrome (HGPS) is a rare, invariably fatal premature aging disorder. The disease is caused by constitutive production of progerin, a mutant form of the nuclear architectural protein lamin A, leading, through unknown mechanisms, to diverse morphological, epigenetic, and genomic damage and to mesenchymal stem cell (MSC) attrition *in vivo*. Using a high-throughput siRNA screen, we identify the NRF2 antioxidant pathway as a driver mechanism in HGPS. Progerin sequesters NRF2 and thereby causes its subnuclear mislocalization, resulting in impaired NRF2 transcriptional activity and consequently increased chronic oxidative stress. Suppressed NRF2 activity or increased oxidative stress is sufficient to recapitulate HGPS aging defects, whereas reactivation of NRF2 activity in HGPS patient cells reverses progerin-associated nuclear aging defects and restores *in vivo* viability of MSCs in an animal model. These findings identify repression of the NRF2-mediated antioxidative response as a key contributor to the premature aging phenotype.