

# Các trình điều khiển biểu sinh cho bệnh Alzheimer được phát hiện

Những phát hiện mới cho thấy Bệnh Alzheimer khởi phát muộn là do những thay đổi biểu sinh - cách thức và thời điểm bật và tắt một số gen nhất định - trong não. Kết quả được công bố trên [tạp chí Nature Genetics](#).

Nghiên cứu do Raffaella Nativio, Tiến sĩ, cựu cộng sự nghiên cứu về Di truyền học, Shelley Berger, Tiến sĩ, giáo sư Di truyền, Sinh học và Tế bào và Sinh học phát triển và Giám đốc Viện Biểu sinh, và Nancy Bonini, Tiến sĩ, giáo sư Sinh học và Tế bào và Sinh học Phát triển, tất cả đều thuộc Trường Y Perelman thuộc Đại học Pennsylvania, đã sử dụng mô não sau khi chết để so sánh các tế bào não trẻ hơn và già hơn khỏe mạnh với những người bị bệnh Alzheimer. Nhóm nghiên cứu đã tìm thấy bằng chứng cho thấy các chất điều hòa biểu sinh vô hiệu hóa các con đường bảo vệ và kích hoạt các con đường tiền phát bệnh ở những người mắc bệnh.

Berger cho biết: “Năm năm qua đã chứng kiến những nỗ lực to lớn trong việc phát triển phương pháp trị liệu để điều trị bệnh Alzheimer, nhưng thật đáng buồn, họ đã thất bại trong việc điều trị cho những người mắc căn bệnh khủng khiếp này. “Chúng tôi đang thử một cách tiếp cận hoàn toàn khác để tiết lộ những thay đổi quan trọng trong tế bào não và những phát hiện của chúng tôi cho thấy những thay đổi biểu sinh đang thúc đẩy bệnh tật”.

Các thay đổi biểu sinh làm thay đổi sự biểu hiện gen mà không cần đột biến DNA, mà là bằng cách đánh dấu các protein đóng gói và bảo vệ DNA, được gọi là histone. Berger nói thêm, “hoạt động của các cơ quan điều hòa biểu sinh có thể bị thuốc ức chế, và do đó chúng tôi rất vui mừng rằng đây có thể là dấu hiệu của bệnh Alzheimer có thể bị tấn công bởi các phương pháp trị liệu mới”.

Trong nghiên cứu này, các nhà nghiên cứu đã tích hợp nhiều phương pháp tiếp cận tiên tiến quy mô lớn về phân tích RNA, protein và biểu thể học của não người sau khi chết để thăm vấn các con đường phân tử liên quan đến bệnh Alzheimer. Họ phát hiện ra sự điều hòa của các gen liên quan đến phiên mã và nhiễm sắc, bao gồm cả các trung tâm của histone acetyltransferase đối với các dấu hiệu mở ra chất nhiễm sắc (các dấu hiệu được gọi là acetyl hóa lysine 27 và 9 trên histone H3, hoặc H3K27ac và H3K9ac). Việc sàng lọc proteomic cũng chỉ ra những dấu hiệu này như được làm giàu trong bệnh Alzheimer. Các phát hiện đã được thử nghiệm chức năng trên một mô hình Drosophila ruồi, để cho thấy rằng việc tăng các dấu hiệu này làm trầm trọng thêm các tác động liên quan đến Bệnh Alzheimer.

Bonini cho biết: “Dựa trên những phát hiện của chúng tôi, có một cấu hình lại của cảnh quan biểu sinh - đó là bộ gen DNA cộng với các protein liên quan - thường theo tuổi tác trong não. “Những thay đổi này không xảy ra ở bệnh Alzheimer và thay vào đó những thay đổi khác xảy ra. Điều đáng chú ý là loài ruồi giấm đơn giản Drosophila, trong đó chúng ta có thể biểu hiện các protein liên quan đến bệnh Alzheimer và tạo ra hiệu ứng Alzheimer, xác nhận rằng các loại thay đổi cụ thể đối với epigenome mà chúng tôi dự đoán có liên quan đến bệnh Alzheimer làm phóng đại độc tính của các protein gây bệnh Alzheimer.”

Những phát hiện này cho thấy rằng Bệnh Alzheimer liên quan đến việc cấu hình lại cảnh quan biểu sinh, với các dấu hiệu H3K27ac và H3K9ac ảnh hưởng đến các con đường bệnh tật bằng cách phá vỡ các vòng phản hồi gen và nhiễm sắc thể. Việc xác định quá trình này làm nổi bật các chiến lược tiềm năng để điều chỉnh các dấu hiệu này trong điều trị bệnh ở giai đoạn đầu.

Nghiên cứu này được xây dựng dựa trên một nghiên cứu trước đó được nhóm công bố vào năm 2018. Giống như nghiên cứu này, họ đã so sánh bối cảnh biểu hiện của bệnh tật với cả đối tượng kiểm soát bình thường về nhận thức và trẻ hơn. Nhóm nghiên cứu đã mô tả sự làm giàu trên toàn bộ bộ gen của một dấu acetyl hóa khác của quá trình acetyl hóa lysine 16 trên histone H4 (H4K16ac). H4K16ac là một sửa đổi quan trọng đối với sức khỏe con người vì nó điều chỉnh phản ứng của tế bào đối với căng thẳng và tổn thương DNA. Nhóm nghiên cứu phát hiện ra rằng, trong khi quá trình lão hóa bình thường dẫn đến gia tăng H4K16ac ở các vị trí mới dọc theo bộ gen và gia tăng ở nơi nó đã hiện diện, thì ngược lại, bệnh Alzheimer kéo theo sự mất H4K16ac khi ở gần các gen liên quan đến lão hóa và bệnh tật.

“Nhìn chung, trong nghiên cứu trước, chúng tôi đã phát hiện ra rằng một số dấu hiệu acetyl hóa nhất định bảo vệ não trong quá trình lão hóa bình thường, trong khi, đáng chú ý là trong nghiên cứu mới của chúng tôi, chúng tôi phát hiện ra rằng các dấu hiệu acetyl hóa khác dẫn đến bệnh tật. Bước tiếp theo là xác định các cơ chế cơ bản của các con đường bảo vệ và suy thoái, điều này sẽ dẫn đến một cách tiếp cận mục tiêu hơn cho liệu pháp điều trị Bệnh Alzheimer,” Nativio nói.

Sep 29, 2020 | Original story from Penn University

Reference: Nativio R, Lan Y, Donahue G, et al. An integrated multi-omics approach identifies epigenetic alterations associated with Alzheimer’s disease. *Nature Genetics*. 2020. doi:10.1038/s41588-020-0696-0.