

BRCA1

除了是乳腺癌易感基因， 還與阿爾茲海默症有關聯

轉載於 許世明教授 2015.12.12 Facebook
中國醫藥大學醫學院基礎醫學研究所 講座教授

BRCA1（乳腺癌易感基因1，**breast cancer susceptibility gene 1**）是科學家於 1990 年發現的首個直接與遺傳性乳腺癌相關的易感基因。據研究證實，女性 **BRCA1** 突變攜帶者患乳腺癌的風險高達 60-80%，同時也會顯著增加患卵巢癌的風險（15-45%）。

除了乳腺癌、卵巢癌，**BRCA1**基因突變還與前列腺癌、結腸癌等相關。

11 月 30 日，**Nature Communications** 發表一篇文章，首次證實 **BRCA1** 參與調控學習和記憶功能，與阿爾茲海默症相關。格萊斯頓研究所 (**Gladstone Institutes**) 的科學家首次發現 **BRCA1** 蛋白在神經元中同樣扮演著重要角色。

這一最新發現顯然與其在癌症中與「細胞異常增殖」的發現相悖，因為神經衰退性疾病通常都表現為「腦細胞萎縮」。

BRCA1 蛋白下降影響，影響神經元 DNA 損傷修復，**BRCA1** 蛋白功能之一是修復損傷的 DNA，而在神經元細胞中，DNA 雙鏈斷裂屬於正常現象。所以研究人員推測，神經細胞 DNA 鍛鍊和修復處於一個循環，其正常週期是保證學習和記憶功能的關鍵。一旦，損傷和修復失衡，這些基本功能就會受到壞影響。

阿爾茲海默症患者神經細胞 **BRCA1** 蛋白表達量降低，研究團隊以過世的阿爾茲海默症患者大腦為研究材料，重點分析神經元細胞 **BRCA1** 蛋白表達量。數據顯示，與正常人相比，阿爾茲海默症患者的神經元 **BRCA1** 蛋白表達量降低了 65-75%。

研究人員亦發現在阿爾茲海默症患者大腦富集的 β -澱粉樣蛋白會抑制 **BRCA1** 蛋白表達，這就意味著 **BRCA1** 蛋白降低可能是導致阿爾茲海默症患者大腦 DNA 修復功能受損的一個重要原因。

經由正常化 **BRCA1** 蛋白含量和功能，有望能夠保護神經元細胞免受過多的 **DNA** 損傷，可能成為最終阻止阿爾茲海默症患者神經損傷和認知能力衰退的醫療手段。

DNA repair factor BRCA1 depletion occurs in Alzheimer brains and impairs cognitive function in mice. doi:10.1038/ncomms9897
BRCA1 is regulated by neuronal activity, protects the neuronal genome, and critically supports neuronal integrity and cognitive functions.

Pathological accumulation of A β depletes neuronal BRCA1, which may contribute to cognitive deficits in AD.

阿司匹林可作用預防或治療 阿爾茲海默症和帕金森氏症？

轉載於 許世明教授 2015.12.12 Facebook
中國醫藥大學醫學院基礎醫學研究所 講座教授

水楊酸是乙酰水楊酸和阿司匹林的主要分解產物，也是調控植物免疫系統的關鍵激素。水楊酸及其衍生物被用於治療疼痛、發燒和炎症已有數千年。目前美國每天消耗八千萬片阿司匹林，主要用於治療心臟病發作、中風和某些癌症。

康奈爾大學湯普森研究所 **Daniel Klessig** 教授專注於水楊酸的研究已有很多年，主要目標為植物。水楊酸對一些植物的影響已有研究證實，然而這些影響機制在人體的效應與植物等同。

阿司匹林可作用於阿爾茲海默症和帕金森氏症？

如今看來，水楊酸令人印象深刻之處可能要延伸至老年痴呆症、帕金森病和亨廷頓氏病。研究發現水楊酸的代謝物可與 3-磷酸甘油醛脫氫酶 (**GAPDH**) 結合，而 **GAPDH** 是老年痴呆症、帕金森病和亨廷頓氏病的罪魁禍首。

GAPDH 是葡萄糖代謝過程中的關鍵酶，在細胞中還擔任信號傳導等重要角色。氧化應激 (**oxidative stress**) 被認為是導致這些疾病的主要原因，氧化應激會導致過多的自由基和其他活性化合物。**GAPDH** 在這種條件下被修改並進入細胞核，增強蛋白質的週轉從而導致細胞死亡。治療帕金森病的藥物 **deprenyl** 就是通過阻止 **GAPDH** 進入細胞核起作用。水楊酸阻止 **GAPDH** 進入細胞核，研究發現水楊酸可綁定 **GAPDH** 阻止其進入細胞核，研究人員還發現其他兩種物質與 **GAPDH** 結合比水楊酸效果更好。其中一種物質是甘草中水楊酸的自然衍生物，另外一種是實驗室合成的衍生物。

今年早些時候，**Klessig** 研究小組確定了另外一種水楊酸的靶向目標蛋白，稱為高速遷移組 1 (**HMGB1**)，這種蛋白可導致炎症，並與幾種疾病有關，包括關節炎、紅斑狼瘡、膿毒症、動脈粥樣硬化和某些癌症。低量的水楊酸可抑制這些炎症，水楊酸衍生物對這些炎症的抑製作用是水楊酸的 40-70 倍。

Human GAPDH Is a Target of Aspirin's Primary Metabolite Salicylic Acid and Its Derivatives.

[10.1371/journal.pone.0143447](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143447)