

# 硫酸乙醯肝素對神經退化疾病的治療與診斷

## 本院覽號

28A-1110824

## 公告日期

2024-08-21

## 智財權狀態

美國臨時案放棄申請

## 摘要

C9orf72的六核苷酸重複序列擴增是肌萎縮側索硬化症 (Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS)和額顳葉失智症 (Frontotemporal lobar dementia)患者中最普遍的突變。此序列擴增會轉譯出二胜肽重複序列(Dipeptide repeats)。其中聚甘氨酸-精氨酸(poly-Glycine-Arginine, poly-GR) 和聚脯氨酸-精氨酸(poly-Proline-Arginine, poly-PR)毒性最強。我們發現硫酸乙醯肝素及其單元分子: 雙糖、四糖和八糖, 能與poly-GR 和poly-PR結合, 並中和poly-GR 和poly-PR在神經母瘤細胞和C9orf72病人誘導多功能幹細胞分化的運動神經元的毒性。這些化合物能延長表現poly-GR 和poly-PR蛋白果蠅的壽命, 以及改善其運動功能。在腦部注射poly-GR的小鼠模型中也改善了其運動功能。我們的結果表明硫酸乙醯肝素衍生物對C9orf72型神經退化性疾病中富含精氨酸的二胜肽重複序列具有診斷及治療潛力。

## 技術優勢

- 目前缺乏對於肌萎縮側索硬化症和額顳葉失智症的治療藥物, 對於延緩其惡化效果也有限, 在這些疾病中, 帶有C9orf72突變者佔了大多數, 所以我們的研究成果有潛在市場。
- 神經退化性疾病的藥物都要面對血腦障壁的困難, 文獻顯示硫酸乙醯肝素寡糖分子可以穿過血腦障壁。
- 硫酸乙醯肝素的合成不易, 目前在全球僅有少數單位有能力進行, 我們擁有的完整雙糖、四糖、以及八糖分子庫更是獨一無二, 所以在找尋適合的藥物以及更進一步改良藥物的方面我們可獨立且迅速的進行。

## 應用範圍

- 利用硫酸乙醯肝素及其衍生物發展治療C9orf72相關神經退化性疾病的藥物
- 利用硫酸乙醯肝素及其衍生物發展預防有C9orf72突變者罹患肌神經退化性疾病的預防性藥物
- 利用硫酸乙醯肝素及其衍生物發展診斷C9orf72相關神經退化性疾病的方法

## 創作人

陳韻如、洪上程



中央研究院  
ACADEMIA SINICA