神经元原位再生有望治疗帕金森症

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/10205.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

神经元原位再生有望治疗帕金森症。从事分子生物学研究40余年，付向东从未像今天一样感到如此兴奋——从一个完全基于兴趣的科学问题出发，一步步摸着石头过河，最终取得了重大突破。

这一科学突破，不但使他踏入了全新的神经科学领域，同时也将成为帕金森等神经退行性疾病患者的福音。

付向东是美国加州大学圣地亚哥分校细胞与分子医学系教授，他的团队历时近15年，与合作者开创了一种简单而有效的新方法，即仅通过抑制一种名为PTB的RNA结合蛋白，便可将大脑中星形胶质细胞高效地一步转化为功能性神经元，重建受损的神经环路，这为治疗神经退行疾病提供了一种强有力的临床可行的方法。相关研究成果于6月25日作为《自然》杂志封面文章发表。

科学突破的前夜：关键因子PTB

这是付向东团队十年磨一剑的科学突破。

一切，都要从这个故事中的重要角色：一种名为PTB的RNA结合蛋白谈起。

中科院生物物理研究所研究员、论文作者之一薛愿超告诉《中国科学报》：PTB是一种可变剪接的抑制分子，具有调控RNA的稳定性、定位、选择性RNA剪接等作用。

2009年，付向东和当时的博生生薛愿超利用新技术CLIP-seq，在基因组水平认识了可变剪接调控蛋白PTB，且研究证实PTB是一个普遍表达的重要RNA结合蛋白，它联结的是一个广泛的调控网络，在神经发育和肿瘤发生中有重要功能。

付向东告诉《中国科学报》，在研究过程中，他们还发现了PTB蛋白的一个重要特点，它在所有细胞中都有高表达，却在神经细胞这样的分化细胞中不表达。此外，在神经发育发生的过程，PTB蛋白的表达量由高到低。而PTB蛋白下调的同时会诱导另外的一个与PTB有同源性的剪切调节因子nPTB的表达。

然而，由于nPTB在成熟的神经元中难以被捕捉到，一个有效的办法是用siRNA技术敲降PTB，从而诱导nPTB的上升，只是这一过程需要反复执行，枯燥而低效。

随后，薛愿超探索出一种省力的办法：利用shRNA技术建立了一个可长期敲降PTB的稳定细胞系

。不过这同时却带来了副作用——细胞生长得太慢，甚至过几天，细胞停止生长了。

他们百思不得其解，只好先让细胞在培养皿中自生自灭。然而，几周后，一个让他们更加意外地怪异现象出现了：培养皿中原本光滑的细胞生出了很多枝枝叉叉，外观像极了神经细胞。

直觉告诉付向东，这可能是一个重要的科学发现。随后，他们立即又尝试了不同种类的细胞，结果发现，仅仅抑制PTB蛋白，能将各种已分化的细胞（包括成纤维细胞）转分化为神经元样细胞，甚至功能性神经元。

事实上，以如此简单的方式，高效地产生神经元，让我们大吃一惊。付向东和薛愿超很是惊喜。

上述研究成果分别已在《分子细胞》和《细胞》杂志发表，均被认为是重要的科学新发现。

但此时，作为从事分子生物学研究的他们来说，还根本未想到在神经科学领域的应用。

做减法 原位再生神经元

已有研究表明，大脑特定神经元的大量丢失或死亡是导致神经退行性疾病的重要原因。近年来，人们普遍认为，再生医学对于治疗这些以细胞丢失为特征的疾病有着巨大的希望。

薛愿超告诉《中国科学报》，一直以来，人们一直在致力实现用胚胎干细胞替代损失神经元，但其存在分化效率不高，无限增殖导致肿瘤产生等问题。

那么，基于体细胞的可塑性，原位改变这些细胞使其直接转分化为丢失的细胞将意义重大。然而，目前很少有研究能证明转分化细胞能够取代丢失的神经元，并重建内源性神经回路。

正如前文所述，付向东团队已证实，在体外实验中，通过在细胞中人为操纵PTB的水平，可将许多不同类型的细胞转分化为神经元。他们进一步思考：在体内是否也是这样呢？同时，是否能重建受损的神经元回路？

2013年，本研究第一作者、博士毕业于中科院生物物理所的钱浩加入付向东团队作博士后，他受到过系统的神经科学的训练，给研究团队注入了新力量。

他们以大脑中最丰富、可塑性强的非神经元细胞星形胶质细胞作为转分化对象，以帕金森病（帕金森病的病因是中脑黑质多巴胺神经元的丢失）作为疾病模型。

付向东表示，星形胶质细胞的特点是，当大脑受到神经损伤后，星形胶质细胞就会不断增生，而后形成胶质疤痕从而继续造成神经损伤。如果我们把一部分增生的细胞变成神经元，即不会结疤又可补充丢失的神经元，实现‘一箭双雕’的目的。

他们设计了系统而严谨的实验方案，先给小鼠右脑注射有毒性的多巴胺类似物6-OHDA杀死多巴胺神经元，使得老鼠出现了运动障碍等帕金森症状。随后，利用类腺病毒表达的RNA干扰分子或反义寡核苷酸（ASOs）暂时抑制PTB的合成，并刺激星形胶质细胞转化为神经元，对小鼠进行治疗。

实验表明，小鼠中脑内部分星形胶质细胞转化为多巴胺神经元且逐渐成熟，转分化效率高，数量

增加了30%-35%。更重要的是，受损的神经通路也恢复了。

从小鼠的肢体运动和反应来看，经过治疗的小鼠在单次治疗后3个月内恢复正常。为了了解恢复能保持多久，研究人员对部分治疗小鼠留出了2年（小鼠生命周期大约为2年左右）的观察期，结果表明，修复的神经元为终生痊愈，并无反复。

实验结果的确amazing，但你如何证明的确是转化而成的新神经元直接起作用，使运动功能恢复，而非是它修复了别的东西后整体起的作用？来自同行的评阅建议，让付向东他们深受启发。

随后，他们采用了一种化学遗传学方法进行测试验证，即把一种特殊的受体hM4Di表达在新神经元上以响应麻醉剂（CNO，N-氧化氯氮平），让新神经元暂时失去与其它神经元通讯的能力，中断神经通路，但神经元并无损伤。

研究发现，不加麻醉剂的情况下，运动功能在3个月后都恢复了，而加了麻醉剂后，60分钟内运动障碍重新出现，但过段时间麻醉效应消失后，运动功能再次恢复。

这些研究数据提供了强有力的证据，表明的确是星形胶质细胞转分化形成的新神经元在起作用。付向东说。

全新策略带来新希望

审稿人认为，该研究具有革命性的意义。

该研究的合作者、加州大学圣地亚哥分校杰出的神经科学教授威廉·莫布里说，这种治疗神经退行性病变的全新策略给我们带来了希望，即使那些处在疾病晚期的患者也有可能得到帮助。

谈及漫长的研究历程，付向东深有感触。他表示：真正原创性的科学研究有很多不可预见性，这项工作基本是走一步看一步，最多往前看两三步；同时，来自不同领域的交流、同行的建议甚至批评，给了他们很多的启发，我们把所有的点评都看成前进的动力，来改进我们的研究。

在付向东看来，研究并未结束。

我们提供了一个作为疾病治疗的全新的思路。但人的大脑比老鼠复杂得多，在人脑中神经元能不能长、能否重建受损的神经通路、是否会有副作用等一系列问题，还需要慢慢解决。付向东期待着，这种方法能在不久的将来通过灵长类动物试验、临床试验，真正成为帕金森等诸多神经退行性疾病的治疗方法。（来源：中国科学报 韩扬眉）

相关论文信息：https://doi.org/10.1038/s41586-020-2388-4

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。
作者：付向东等 来源：《自然》

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发