
一种实验性药物可逆转阿尔茨海默氏症关键症状

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/13693.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！

一种实验性药物可逆转阿尔茨海默氏症关键症状。近日，美国阿尔伯特·爱因斯坦医学院的研究人员设计了一种实验性药物，可以逆转小鼠阿尔茨海默氏症的关键症状。该药物的作用原理是激活细胞清洁机制，通过消化和循环来清除无用的蛋白质，从而改善小鼠记忆力。相关研究结果发表于《细胞》。

在小鼠身上的发现并不总是适用于人类，特别是阿尔茨海默氏症。该研究共同领导者、阿尔伯特·爱因斯坦医学院发育和分子生物学教授Ana Maria Cuervo说，但我们在研究中发现，导致小鼠患阿尔茨海默氏症的细胞清洁能力下降，也会发生在患该疾病的患者身上，这让我们感到鼓舞，这表明我们的药物可能也对人类有效。20世纪90年代，Cuervo发现了这种细胞清洁过程的存在，并称之为分子伴侣介导的自噬（CMA）。

随着人们年龄的增长，CMA的效率越来越低，增加了有害蛋白质积累成不溶性团块损害细胞的风险。事实上，阿尔茨海默氏症和所有其他神经退行性疾病的特征都是患者大脑中存在有毒蛋白质聚集体。该研究揭示了CMA和阿尔茨海默氏症之间的动态相互作用，神经元中CMA的缺失导致阿尔茨海默氏症，反之亦然。

Cuervo团队首先研究了CMA受损是否与阿尔茨海默氏症有关。研究人员通过基因工程使小鼠的兴奋性大脑神经元缺乏CMA。一种脑细胞中缺乏CMA足以导致短期记忆丧失、行走障碍，以及在阿尔茨海默氏症的啮齿动物模型中经常发现的其他问题。此外，CMA的缺失严重破坏了蛋白沉积，通常可溶解的蛋白质已经变成不可溶性的，并且有凝结成有毒聚集体的风险。

Cuervo怀疑反过来也是正确的：早期的阿尔茨海默氏症损害了CMA。因此，他们研究了早期阿尔茨海默氏症的小鼠模型并重点研究了海马体神经元中的CMA活动，他们发现，与对照组动物相比，这些神经元中的CMA活性显著降低。

那么早期的阿尔茨海默氏症呢？也会阻碍CMA吗？研究人员观察了阿尔茨海默氏症患者死后大脑神经元的单细胞RNA测序数据，并发现，在阿尔茨海默氏症早期阶段，CMA的活性受到了一定程度的抑制，而在阿尔茨海默氏症晚期阶段，CMA的抑制作用更强。Cuervo说：当人们到了70或80岁时，CMA的活性通常会比年轻时下降约30%。大多数人的大脑可以弥补这种衰退，但如果再加上神经退行性疾病，对大脑神经元正常蛋白质构成的影响可能是毁灭性的。我们的研究表明CMA缺陷与阿尔茨海默氏症病理相互作用，极大地加速了疾病的进展。

为此，Cuervo团队开发了一种新药，显示出治疗阿尔茨海默氏症的潜力。该药物是通过提高CMA关键成分的受体水平来重振CMA效率。Cuervo表示，该药物将CMA关键成分的受体水平恢复

到年轻水平，使CMA能够清除tau蛋白和其他缺陷蛋白，这样就不会形成有毒的蛋白质团块。

研究人员在两种不同的阿尔茨海默氏症小鼠模型中测试了新药，他们发现，4到6个月口服剂量的药物治疗使患病小鼠的记忆、抑郁和焦虑情况以及行走能力均有所改善。在两种动物模型的大脑神经元中，该药物显著降低了tau蛋白和蛋白质团块的水平。Cuervo表示：我们还为该药物显著减少神经胶质增生感到兴奋，神经胶质增生是大脑神经元周围细胞的炎症和瘢痕形成。神经胶质增生与毒性蛋白质有关，已知在神经变性疾病的持续和恶化中起主要作用。值得一提的是，研究人员发现，即使长时间每天给予该药物治疗，似乎也不会损害其他器官。（来源：中国科学报辛雨）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.048>

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：Cuervo 来源：《细胞》

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](https://www.iikx.com)转发