

间充质干细胞治疗脊髓小脑性共济失调机制获揭示

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/19425.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！

间充质干细胞治疗脊髓小脑性共济失调机制获揭示。中国科学院广州生物医药与健康研究院李志远团队研究发现人脐带血来源间充质干细胞（hUCMSCs）可以通过mTOR靶向途径促进TFEB核转位激活自噬溶酶体功能，减少细胞内累积突变蛋白ataxin-3的含量，起到改善神经细胞功能，促进神经发生的作用。相关研究近日发表于Cell Death and Disease。

脊髓小脑性共济失调（Spinocerebellar ataxia, SCA）是一组由小脑及其传入和传出连接变性引起的常染色体显性遗传性共济失调疾病，主要表现为慢性进行性加重的共济失调，临床表现包括姿势和步态的异常、构音障碍、眼球运动障碍、视网膜病变、周围神经损害等。至今仍缺乏阻止该疾病进展的有效治疗方法，目前主要治疗手段是对症治疗缓解症状，故该疾病具有较高的致死、致残率。

脊髓小脑性共济失调3型（Spinocerebellar ataxia type 3, SCA3）也称为马查多-约瑟夫病（Machado-Joseph disease, MJD），是全世界、也是我国最常见的脊髓小脑性共济失调亚型（在我国约占63%），是由ATXN3基因中编码聚谷氨酰胺的CAG序列异常重复扩增所致。已有多项研究表明SCA3患者神经元功能损害早于结构损害，提示对神经元功能的干预可能可改善SCA3疾病症状。

间充质干细胞（MSCs）治疗对神经系统具有较为明确的调节和修复作用，为深入认识并阐明干细胞在治疗SCA疾病方面的机制及其重要意义，在本项研究工作中，研究人员首先通过将SCA3患者的尿液上皮细胞重编程为多能干细胞iPSCs，随后，把iPSCs分化诱导到神经元阶段。通过蛋白免疫印迹实验发现，该SCA3神经元中存在突变蛋白ataxin-3的表达和积累，并且其中自噬水平显著低于正常人对照组。在经过MSCs共培养治疗后，病人组自噬蛋白ULK1，Beclin1和LC3-II的表达水平均显著升高，而突变蛋白ataxin-3的表达则明显降低，反之，外泌体抑制剂GW4869及自噬抑制剂3-MA可以逆转该趋势，导致突变的ataxin-3蛋白在细胞内显著增加。

该研究进一步发现hUCMSCs共培养治疗可促进mTORC1与TFEB分离，促进Ca²⁺从溶酶体释放，导致TFEB脱磷酸化，易位至细胞核内与CLEAR序列结合，上调自噬和溶酶体基因。同时，通过构建Tfeb慢病毒干扰和过表达质粒来抑制和激活神经元中Tfeb基因的表达，实验结果表明，Tfeb基因是hUCMSCs共培养治疗激活自噬溶酶体途径的关键调节因子，也是促进突变蛋白ataxin-3降解的重要靶点。

该研究还发现hUCMSCs共培养治疗可以通过抑制PI3K/AKT的磷酸化，以及激活AMPK的磷酸化来抑制mTORC1，降低mTORC1和TFEB之间的相互作用，促进TFEB去磷酸化以及核转位，从而激活细胞自噬，降解细胞内的突变蛋白ataxin-3，改善SCA3病人神经元的生长和神经细胞功能，

促进病人神经元神经网络的形成。

该研究为探索SCA3疾病的发病机制和治疗奠定了实验基础，并为SCA3疾病和其他神经退行性疾病的治疗提供了一个新策略和新的希望。

相关研究获得国家自然科学基金、广东省自然科学基金和广州再生医学与健康广东省实验室前沿探索项目的资助。（来源：中国科学报朱汉斌）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41419-022-05085-0>

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：李志远等 来源：《细胞死亡及疾病》

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