

---

# 广州生物院发现基因治疗佐剂引发神经退化

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/2232.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！**

广州生物院发现基因治疗佐剂引发神经退化。9月20日，Cell Death & Disease发表了中国科学院广州生物医药与健康研究院刘兴国课题组研究成果“Polybrene induces neural degeneration by bidirectional Ca<sup>2+</sup> influx-dependent mitochondrial and ER – mitochondrial dynamics”（《聚凝胺启动钙内流介导的线粒体和内质网-线粒体动态改变引发神经退化》）。该研究发现，Polybrene作为广泛使用的基因治疗和感染的佐剂，在低剂量下引发神经退化：小鼠的体内实验表现出运动障碍伴随脑内神经死亡和胶质增生，而在人神经元中诱发浓度依赖性轴突串珠化和碎片化。这一神经毒性的机制是钙离子内流双向调控细胞器重塑：线粒体断裂，内质网片段化并和线粒体耦合，而启动神经退化。

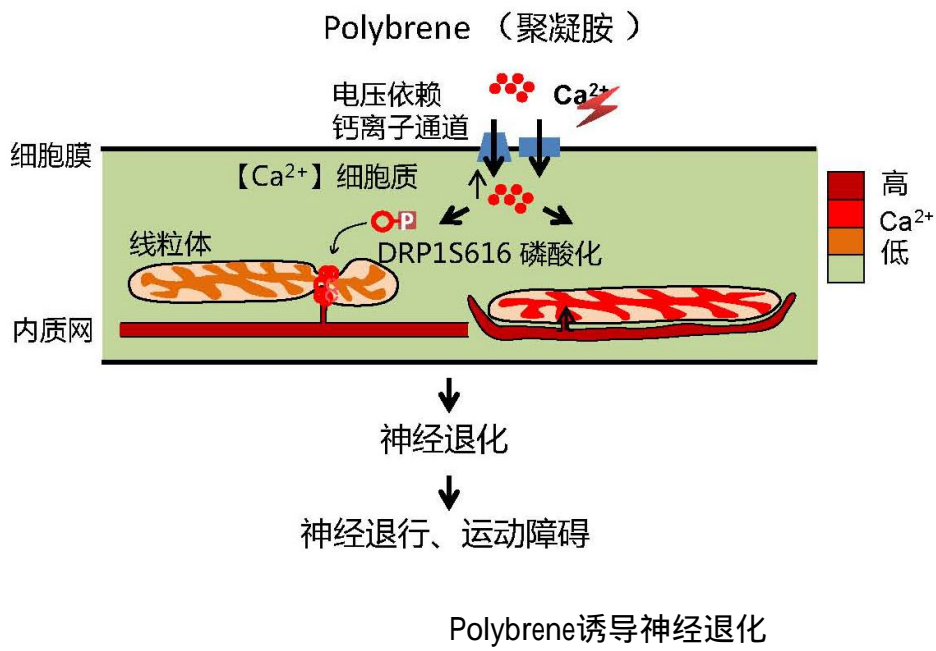
Polybrene(聚凝胺，hexadimethrine bromide)早期作为过量肝素的中和剂在临床使用，但是高剂量引起致死性的肾毒性从而限制了作为肝素中和剂的临床应用。低剂量的polybrene可以中和细胞膜的电荷促进病毒感染，而被广泛用作病毒感染促进剂，应用范围包括病毒相关基因治疗的佐剂和实验室的病毒感染研究。但是低剂量的polybrene对组织特异性毒性并不清楚。

刘兴国课题组通过体内外模型研究了低剂量polybrene对神经系统的毒性。在体内方面，侧脑室注射polybrene造成小鼠行为学(运动障碍)和病理学(神经死亡和胶质增生)上的神经退行表型。在体外方面，polybrene会导致人诱导多能干细胞(iPSCs)分化来源的神经元出现退化。进一步发现polybrene激活VDCC门控的胞外钙内流，导致了神经元胞内钙浓度的异常升高;升高的胞内钙双向调控两种细胞器异常重塑：DRP1S616位磷酸化介导的线粒体断裂和代谢异常，内质网片段化并和线粒体耦合介导线粒体钙超载，从而启动神经退化。

该研究揭示polybrene在低浓度下具有神经毒性，提示注意polybrene在应用中的潜在毒性和对实验结果的干扰;同时向人们展示了亚细胞水平多种细胞器重塑互动与神经退化的关系，为神经退行相关疾病的治疗提供了新的可能靶标。

该研究获得国家重点研发项目、中科院、国家自然科学基金、广东省和广州市的经费支持。

文章链接



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](http://www.iikx.com)转发