不再害“帕”，新技术有望创新帕金森病诊断手段

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/23621.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！

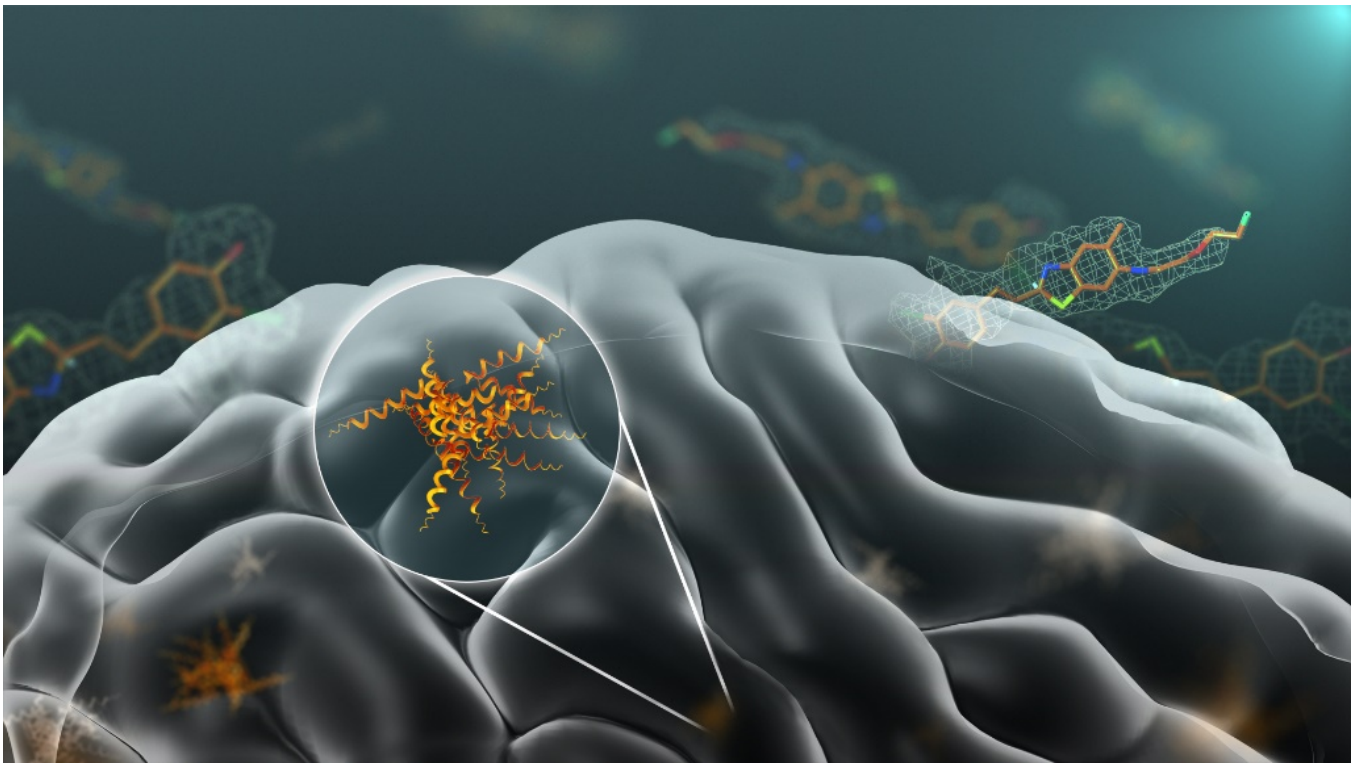
不再害“帕”，新技术有望创新帕金森病诊断手段。

手抖，僵硬，运动迟缓，生活不能自理，长期卧床……帕金森病(Parkinson’s disease，PD)作为全球最难治愈的疾病之一，被称为老年人的健康杀手。目前，全球至少有1000万的帕金森病患者。我国有超过300万的帕金森病患者，是世界上该病患者最多的国家。

帕金森病的诊断主要依靠病史和典型的运动障碍症状，对于早期的非特异性症状，如睡眠障碍或嗅觉丧失的人群，通常很难诊断，使早期帕金森病的误诊率非常高。因此，如何对帕金森病进行精确诊断是一个重要的科学问题。

北京时间7月7日23时，深圳理工大学(筹，简称深理工)生命健康学院讲席教授、中国科学院深圳先进技术研究院脑认知与脑疾病研究所叶克强(原埃默里大学终身教授)团队发表于《细胞》的最新研究成果，有望为这个困扰人类多年的难题提供解决手段。

研究团队首次发现一种很有前景的新型PET示踪剂[18F]-F0502B，可在突触核蛋白病中显像聚集神经细胞突触核蛋白α-Syn，该研究已在小鼠模型和灵长类动物模型上得到验证。目前，研究团队正在对新型PET示踪剂[18F]-F0502B展开临床试验，希望可以早日实现临床应用。



新型PET示踪剂F0502B特异性聚焦显像α-突触核蛋白示意图
图片由中国科学报科学可视化中心制作

审稿人在评价中指出，突触核蛋白病是一种神经退行性疾病，与大脑中α-Syn的聚集有关，因此对这种聚集物的成像检测将具有重要的诊断价值。该结果将引起广泛的生物学和医学界兴趣，并可能为突触核蛋白病或帕金森病的特异性诊断上带来价值。

这是继2022年叶克强团队在《自然》中首次揭示女性更易患阿尔兹海默症的重要原因之后，在《细胞》上再次发表重要成果。该研究中，叶克强为论文主要通讯作者，中国人民解放军空军军医大学项捷博士(前埃默里大学叶克强课题组博士生)为论文第一作者，深圳先进院的博士生李博维为共同作者。

新型示踪剂可特异识别帕金森病重要致病蛋白

为何帕金森病精准诊断对于患者如此重要?

帕金森病患者早期症状隐匿，部分患者首发症状并非震颤、僵直等典型运动症状，而是以非运动症状为主，导致患者容易被误诊、漏诊。帕金森病的病理特征主要表现为黑质多巴胺能神经元变性缺失和路易小体形成，这是帕金森病诊断的金标准，但这只能在逝去的帕金森病患者体中才能检测到，对于病人疾病的诊断与治疗并没有任何实质性的帮助。

目前尚无对帕金森病早期精准诊断的特异性方法。

帕金森病一旦发生，将随时间推移而渐进性加重。有证据提示，在疾病早期的病程进展较后期快，帕金森病的早期精准诊断并开始早期治疗，能够争取掌握疾病修饰治疗的时机，使患者尽早进行有效治疗，缓解病情，延长生存期。

脑成像扫描是辅助帕金森病诊断和排除运动障碍等其他潜在原因的极好工具，当与详细的病史和体格检查相结合时，可以帮助医生对疾病做出准确的诊断。

α-突触核蛋白(α-Syn)作为帕金森病、路易体痴呆、多系统萎缩等神经退行性疾病的关键致病蛋白，也是帕金森病成像诊断中一个极有价值的成像靶点。此外，帕金森病患者脑内α-Syn聚集物密度低于阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)患者脑内Aβ(β-淀粉样蛋白)和Tau(微管相关蛋白)聚集物密度。因此，开发α-Syn的特异性PET示踪剂更具挑战性。

尽管在开发α-Syn
PET示踪剂这一领域上已取得了一些进展，但迄今为止，全球尚未发现可应用的α-Syn
PET示踪剂。

为了满足这些迫切的临床需求，通过近五年的努力，叶克强团队通过对α-Syn结合配体的研究，发现了一些共同的分子结构特征，据此筛选并合成了一系列分子衍生物，并进行了体外α-Syn、Aβ和Tau纤维结合实验。团队通过有机合成进一步优化了顶层结构骨架，随后对含有路易小体、富含Aβ和以过度磷酸化Tau蛋白为主要成分的神经原纤维缠结的小鼠脑切片进行免疫荧光和组化分析。最后，得到了一种新型苯并噻唑-乙烯基-苯酚衍生物(F0502B)。

研究团队进一步通过冷冻电镜确定了α-Syn原纤维结合F0502B的复合物的原子结构，观察发现，运用氟-18放射同位素标记的小分子化合物以高亲和力和高选择性结合了α-Syn原纤维。

由此，我们可以得出[18F]-F0502B(氟-18标记的小分子化合物)是一种很有前景的在突触核蛋白病中显像聚集α-Syn的先导化合物。论文第一作者项捷表示。

新技术或成帕金森病诊断金标准

一直以来，叶克强团队致力于包括在帕金森病在内的神经退行性疾病的发病机制、早期诊断与药物开发的研究。在系统总结了团队上百篇前沿学术论文成果基础上，叶克强团队提出大脑中存在一条‘C/EBPβ/AEP神经信号通路’，该通路的激活是导致神经退行性疾病的核心推动因素的研究理论，相关研究成果发表于Nature, Cell, Nature Medicine, Nature Communications, Cell Research等国际顶尖杂志。

对帕金森病的关键病理特征进行影像学检查将是衡量疾病进展和改变疾病进展的治疗效果的最直接、可能也是最敏感的手段。

在进一步的验证实验中，叶克强团队鉴定了这种新型的苯并噻唑-乙烯基-苯酚衍生物(F0502B)，[18F]标记的F0502B与α-Syn纤维的特异性结合高于Aβ和Tau纤维，并且能够选择性标记小鼠PD模型中的α-Syn聚集物。

有用的神经影像放射性示踪剂应具有以下化学和药理特性，即高血脑屏障通透性、快速从正常脑组织和血液中清除、对靶点的高亲和力和高结合选择性。我们在小鼠体内药代动力学研究表明，F0502B具有良好的脑通透性，可迅速从正常脑组织中清除。项捷说道。

此外，恒河猴PD模型体内PET显像显示[18F]-F0502B能特异性识别其体内的α-Syn聚集物。而且，在两种非人灵长类PD模型中，聚集的α-Syn水平可能随着时间的推移而增加，导致PET特异性结合信号的升高。

叶克强表示，放射性配体的开发为α-Syn的显像和突触核蛋白病的诊断提供了一种有前景的先导化合物[18F]-F0502B，在脑显像中能够提供病理生理学和分子水平信息，可以在不同的突触核蛋白病中有成像应用，并可能有助于在临床试验中监测治疗效果，为帕金森病的诊疗决策提供有力的科学工具。

α-Syn示踪剂是目前帕金森病及相关疾病精准诊疗的重要瓶颈之一。叶克强团队的研究表明，如果能够在后继的临床试验中展示出相应的敏感与特异性，将彻底改变这类疾病的临床诊疗规范，也为未来新一代的治疗药物研发提供有力的工具。浙江大学附属第一医院教授、原美国西雅图华盛顿大学终身教授章京评价道。

如果有脑显像示踪剂可以在患者脑中显像出帕金森病核心致病机制的α-Syn异常聚集，有望显著提升帕金森病的早期精准诊断，同时可成为纵向评估靶向α-Syn疾病修饰疗法的靶标监测关键指标，这一直是帕金森病研究领域最为迫切的需求之一。复旦大学附属华山医院神经内科副主任王坚说道，叶克强团队在该研究中所发现的新型示踪剂有可能是帕金森病研究领域迈向疾病修饰疗法的坚实一步。(来源：中国科学报 刁雯蕙)

相关论文信息：https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.06.004

作者：叶克强等 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转发