我国学者提出帕金森病新型神经调控疗法

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/24808.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！

帕金森病是老年人群中最常见的神经退行性疾病之一。左旋多巴是目前临床上最常用的帕金森病治疗药物之一，但该药物除干预帕金森病累及的基底节多巴胺神经环路并恢复其功能外，还非特异性地作用于全脑和全身所有其他多巴胺系统，缺乏选择性并由此引发多种副作用，因而亟需研发高度特异性的帕金森病治疗方法。

11月2日，中国科学院深圳先进技术研究院脑认知与脑疾病研究所/深港脑科学创新研究院路中华/戴辑/鲍进团队，在《细胞》（*Cell*）上，在线发表了题为*Circuit-specific gene therapy reverses core symptoms in a primate Parkinson’s disease model*的研究论文。该研究报道了一种全新的基于逆向腺相关病毒（retrograde AAV）的神经调控策略。这一技术与现有左旋多巴和多巴胺受体激动剂类药物相比最大特点是可以实现对帕金森病累及的基底节神经环路的精准靶向干预，而不影响全脑全身任一其他多巴胺通路和系统，为帕金森病临床治疗提供了潜在的全新精准干预技术。

帕金森病的病因是中脑黑质脑区多巴胺神经元的大量死亡，导致基底节运动控制中枢的两条关键神经通路：直接通路和间接通路的活动失调并表现为一系列以运动障碍为主的临床症状。其中，直接通路中受多巴胺调控的关键节点是纹状体脑区表达D1型多巴胺受体的D1中棘神经元，且这些神经元在运动控制中起到类似“油门”-即促进运动的作用；在帕金森病中这些神经元活动被长期抑制，是导致帕金森病运动症状的关键因素之一。

过往基于啮齿类动物模型的研究发现，只要特异性逆转D1中棘神经元的活动抑制，便可以起到治疗帕金森病运动症状的功效；但实现这一靶向调控需要使用经过遗传改造的、在D1中棘神经元中表达外源蛋白元件的转基因动物，这是在灵长类大脑特别是人脑中完全无法实施的技术策略。该团队通过对这一技术瓶颈进行系统分析发现，若要在纹状体脑区中做到对直接通路的D1中棘神经元进行干预而不影响同一脑区中的间接通路D2中棘神经元（在运动控制中起到类似“刹车”的作用），可以利用这两类神经元的神经环路结构差异，即只有D1中棘神经元的轴突投射至远离纹状体的黑质网状部脑区，而D2中棘神经元的轴突投射至紧邻纹状体的外侧苍白球脑区。

基于这一特有环路结构差异，该研究创新性地提出：将高效感染神经元轴突的逆向AAV病毒递送至黑质网状部，且这些逆向AAV感染轴突并标记D1中棘神经元；而D2中棘神经元的轴突远在苍白球，因此在结构上杜绝了被标记的可能。这一D1中棘神经元靶向标记策略辅以化学遗传学介导的神经活动调控，即可在灵长类脑中对D1中棘神经元/直接通路进行选择性活动调控，从而实现对帕金森病运动症状的靶向干预。该技术创新的优势在于在全脑所有多巴胺通路中，高度选择性地调控了基底节直接通路，而不会干扰全脑和全身其他多种多样的、未受到帕金森病影响的

多巴胺通路和相关功能，从而实现了疾病干预的高度靶向性。

为实现上述策略，科研团队开发了高效逆向标记D1中棘神经元的全新AAV衣壳AAV8R12，以及驱动目标基因在中棘神经元广泛表达的全新启动子G88P2/3/7。通过与深圳先进院脑所和深港脑院研究员李翔合作，该团队筛选了化学遗传学元件rM3Ds以与全身系统给药相匹配。上述组件构成的神经调控体系，能够在小鼠脑中和猕猴脑中靶向激活D1中棘神经元/直接通路。

进一步，动物实验发现，这一基于神经环路逆向示踪的神经调控策略，在灵长类帕金森病模型中高效逆转了运动相关的疾病表型：相较于干预前，干预后动物的运动迟缓症状得到缓解，震颤表型基本去除，运动技巧也得到恢复。
深圳先进院脑编辑中心
研究员路中华在描述这一崭新的靶向神经调控技术的疗效时说道：“ 令人振奋的是，对比现有的左旋多巴药物治疗，新技术表现出多个独有优势。第一，环路靶向神经调控起效更快。第二，环路靶向神经调控单次给药后药效维持至少24小时，而左旋多巴通常药效不超过6小时。第三，环路靶向神经调控在长期持续给药（超过8个月）后药效稳定且不会引发服用左旋多巴常见的副作用-异动症。 ”此外，左旋多巴需要帕金森病人有部分残余多巴胺神经元以将其转化为多巴胺，而环路靶向神经调控不依赖这一转化步骤，理论上为晚期丧失所有多巴胺神经元的帕金森病人提供了可行的全新干预策略。

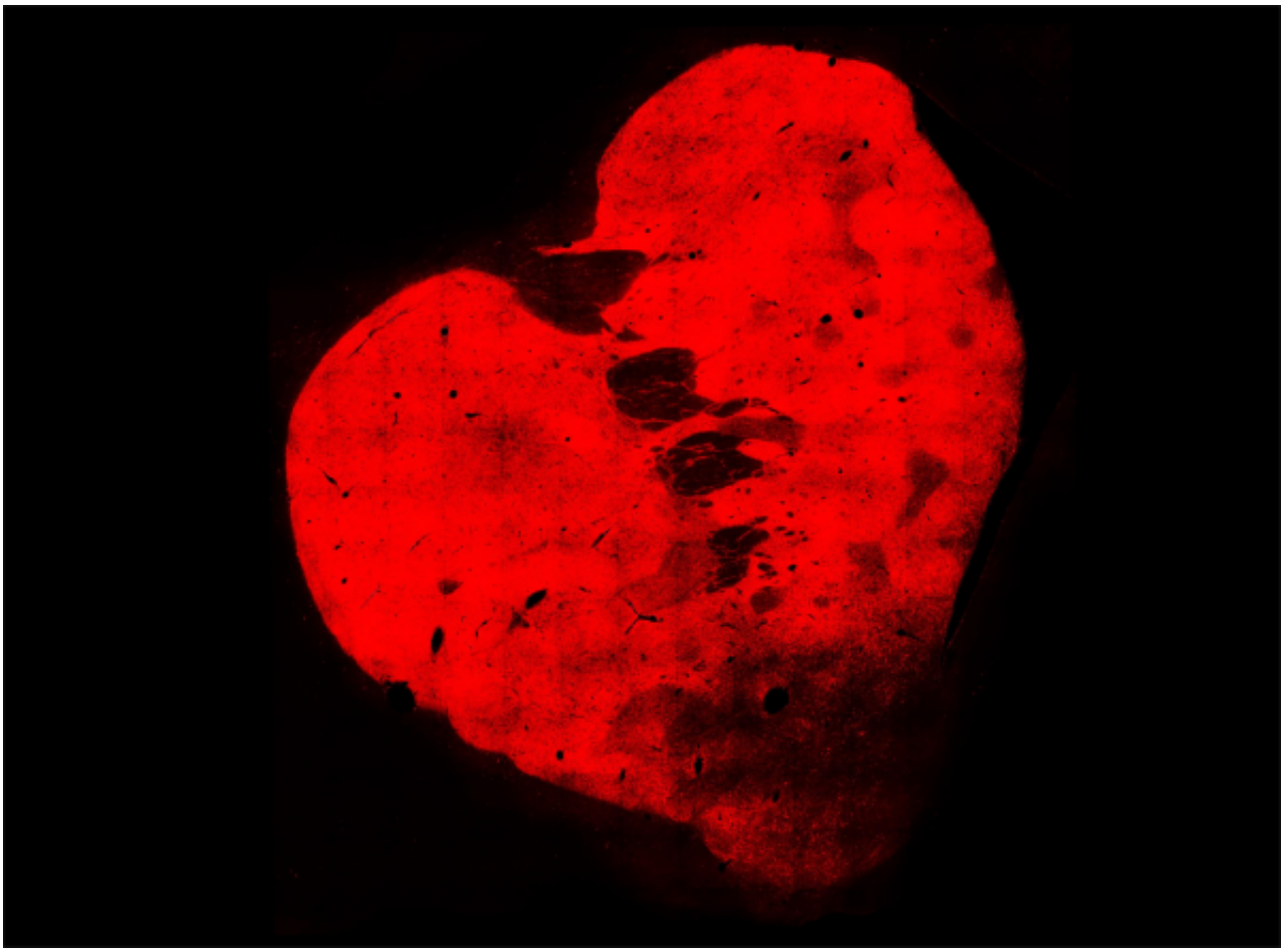
研究团队正在积极开展这一技术的临床转化工作。几乎所有的神经系统疾病均伴随特定神经环路的功能异常，而过往技术尚未实现在灵长类脑中对这些疾病累及的重要神经环路进行精准功能矫正以达到干预疾病表型的目的。本研究建立的神经调控框架和技术体系，为在灵长类脑中实现靶向干预疾病神经环路，并逆转疾病表型提供了重要范例。

深圳市妇幼保健院、徐州医科大学、南方医科大学、中国科学院上海药物研究所中科中山药物创新研究院等的科研人员参与研究。

论文链接



逆向AAV介导的帕金森病神经环路靶向神经调控策略



靶向标记策略高效标记猕猴纹状体脑区

研究团队单位：深圳先进技术研究院

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