学者解析多发性硬化认知功能障碍发病机制

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/28206.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！

学者解析多发性硬化认知功能障碍发病机制。7月12日，记者从中山大学获悉，中山大学附属第三医院脑病中心教授邱伟和副研究员汤常永团队揭示了星形胶质细胞来源的壳多糖酶3样蛋白1（CHI3L1）通过CRTH2/RAGE-β-catenin信号通路参与调控脱髓鞘海马的神经发生和认知功能。相关成果发表于《细胞报告》（Cell Reports）。

多发性硬化症是一种免疫介导的中枢神经系统炎症脱髓鞘疾病，主要表现为运动、感觉、认知和神经精神功能障碍。值得注意的是，超过50%的多发性硬化症患者存在认知功能损伤。然而，目前的疾病修正治疗对多发性硬化症患者的认知损伤改善有限。因此，深入研究多发性硬化症认知功能损伤的病理生理机制，寻找新的治疗靶点进而延缓多发性硬化症认知功能的下降至关重要。

在脱髓鞘和再髓鞘海马中，CHI3L1水平、海马神经发生和认知功能呈动态改变。团队发现，相较于健康对照者，多发性硬化症患者血清和脑脊液中CHI3L1水平明显升高，血清中CHI3L1含量与认知功能评分呈负相关。另外，在双环己酮草酰二腙/蕾帕霉素（CPZ/Rap）诱导的脱髓鞘海马中，激活的星形胶质细胞内CHI3L1的表达逐渐上调，神经干细胞的数量逐渐减少，神经元的树突长度和复杂度逐渐下降，学习行为受到明显抑制，而这些改变在再髓鞘过程中得以逆转。

在脱髓鞘海马中，神经干细胞的分化、新生神经元的发育和功能连接受到抑制。团队发现CPZ/Rap小鼠海马内未成熟神经元和成熟神经元的细胞数量减少，RFP+新生神经元的树突长度、复杂度和新生神经元之间的连接受损，证实CPZ/Rap抑制了神经干细胞的分化和新生神经元的发育和功能连接。

星形胶质细胞内特异性敲除Chil1可改善脱髓鞘海马的神经发生缺陷及认知功能障碍。团队应用ALDH1L1-CreERT2；Chilflox/flox小鼠，发现Chilflox/flox逆转了CPZ/Rap处理对神经干细胞增殖分化、新生神经元发育和认知功能造成的损害作用。

CHI3L1与晚期糖基化终末产物（RAGE）受体结合，通过减少β-Catenin信号传导抑制海马神经元发育。研究发现敲降RAGE能挽救CHI3L1过表达和CPZ/Rap干预条件下的新生神经元发育异常。此外，调控CHI3L1/RAGE/β-catenin信号通路可以改善多发性硬化症小鼠模型中新生神经元的发育缺陷。

联合应用CRTH2和RAGE抑制剂可挽救脱髓鞘海马的神经发生缺陷和认知功能障碍。联合应用CRTH2和RAGE抑制剂不仅挽救了脱髓鞘诱导下的神经干细胞增殖和分化异常，而且促进了脱髓鞘海马中的树突和棘突发育，明显增强了脱髓鞘小鼠的认知功能。

抑制GSK-3β激活或激活β-catenin信号可挽救脱髓鞘海马的神经发生和认知功能障碍。应用GSK3β抑制剂和β-catenin激活剂都能有效抵消脱髓鞘对海马神经发生和新生神经元发育的抑制作用，并能挽救脱髓鞘海马的认知缺陷。

该研究证明来源于星形胶质细胞中的CHI3L1是多发性硬化症患者和小鼠模型中成体神经发生缺陷及认知功能障碍的关键分子。通过CHI3L1-CRTH2/RAGE-GSK3β/β-catenin信号通路调控脱髓鞘海马的神经发生，可能作为改善神经系统自身免疫炎性疾病认知功能障碍的潜在策略。（来源：中国科学报 朱汉斌）

相关论文信息：https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.114226

作者：邱伟等 来源：《细胞报告》

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