
科学家构建神经发育障碍研究模型溯源“病根”

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/29561.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！

科学家构建神经发育障碍研究模型溯源“病根”。自闭症谱系障碍属于神经发育障碍，目前我国发生率已经超过1%；智力障碍与发育迟缓在人群中的发病率在1-3%。长期以来，这类以社交异常、智力障碍、发育迟缓为主要症状的神经发育障碍疾病的发生机制并不清晰。

近日，中国科学院广州生物医药与健康研究院研究员陈捷凯团队与合作者，运用病人诱导多能干细胞技术构建神经发育障碍研究模型，揭示了组蛋白赖氨酸甲基转移酶KMT2D和多个锚蛋白重复结构域2（SHANK2）突变的致病机制。相关成果相继发表于《科学通报（英文版）》（Science Bulletin）和《分子精神病学》（Molecular Psychiatry）。

我们开发了高效稳定的神经嵴-类脑器官模型，解析了歌舞伎综合征类器官谱系，首次发现歌舞伎综合征致病基因、组蛋白H3K4me1甲基转移酶KMT2D在神经发育中通过特异性打开类顶板细胞中WNT3A增强子，从而维持神经嵴及神经祖细胞正常发育所必需的WNT微环境。论文通讯作者陈捷凯对《中国科学报》表示。

《科学通报》审稿专家认为，疾病诱导多能干细胞-类器官平台的建立，为深入理解歌舞伎综合征的发病机制提供了有力的支持，并为后续神经发育疾病研究奠定了坚实基础。

据介绍，人类神经发育障碍疾病研究的难点在于人类神经系统与模式动物差别极大，具备更加复杂的细胞类型及神经环路结构；另一方面，发育是一个高度时空动态过程，疾病表型出现的时候已经距离调控异常点（疾病原点）很远，难以追溯。

陈捷凯团队与合作者运用多年来在诱导多能干细胞相关技术和表观遗传调控机制的积累，结合类器官等定向分化手段建立疾病细胞谱系研究平台，追溯疾病起始机制，有效地攻克了相关问题。其中，陈捷凯团队与中山大学附属第三医院教授邹小兵团队合作阐明了KMT2D失活致病的发育分子机制。

研究人员利用人胚胎干细胞以及歌舞伎综合征患者家系诱导多能干细胞细胞，建立含神经嵴的类脑器官分化模型，运用前沿单细胞多组学技术，开发新算法GREE，精准溯源KMT2D失活导致的疾病细胞谱系初始致病细胞——Roof plate样微环境细胞、及其核心增强子——WNT3A增强子。他们攻克了KMT2D-歌舞伎综合征研究的难点，确立了诱导多能干细胞疾病模型和疾病细胞谱系研究范式的有效性。

自闭症谱系障碍由多基因多因素诱发，陈捷凯团队在该问题上潜心研究7年，拓展疾病细胞谱系研究思路，阐明歌舞伎综合征致病基因KMT2D失活的致病机制，还揭示了自闭症易感基因SHA

NK2的新发致病突变SHANK2BY29X的致病神经机制。该部分工作与暨南大学粤港澳中枢神经再生研究院副研究员师玲玲团队合作完成。

陈捷凯团队与合作者队不仅克服了诱导多能干细胞细胞质量控制和基因编辑的难题，还成功地将诱导多能干细胞技术与类器官等分化模型相结合，构建出能够模拟人类神经发育过程并表征疾病发生机制的研究模型，为深入解析神经发育障碍疾病的致病机制提供了强有力的工具。（来源：中国科学报 朱汉斌 胡冰鑫）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.scib.2024.09.004>

<https://doi.org/10.1038/s41380-024-02578-6>

作者：陈捷凯等 来源：《科学通报》

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