
研究人员开发新策略为神经退行性疾病治疗开新路

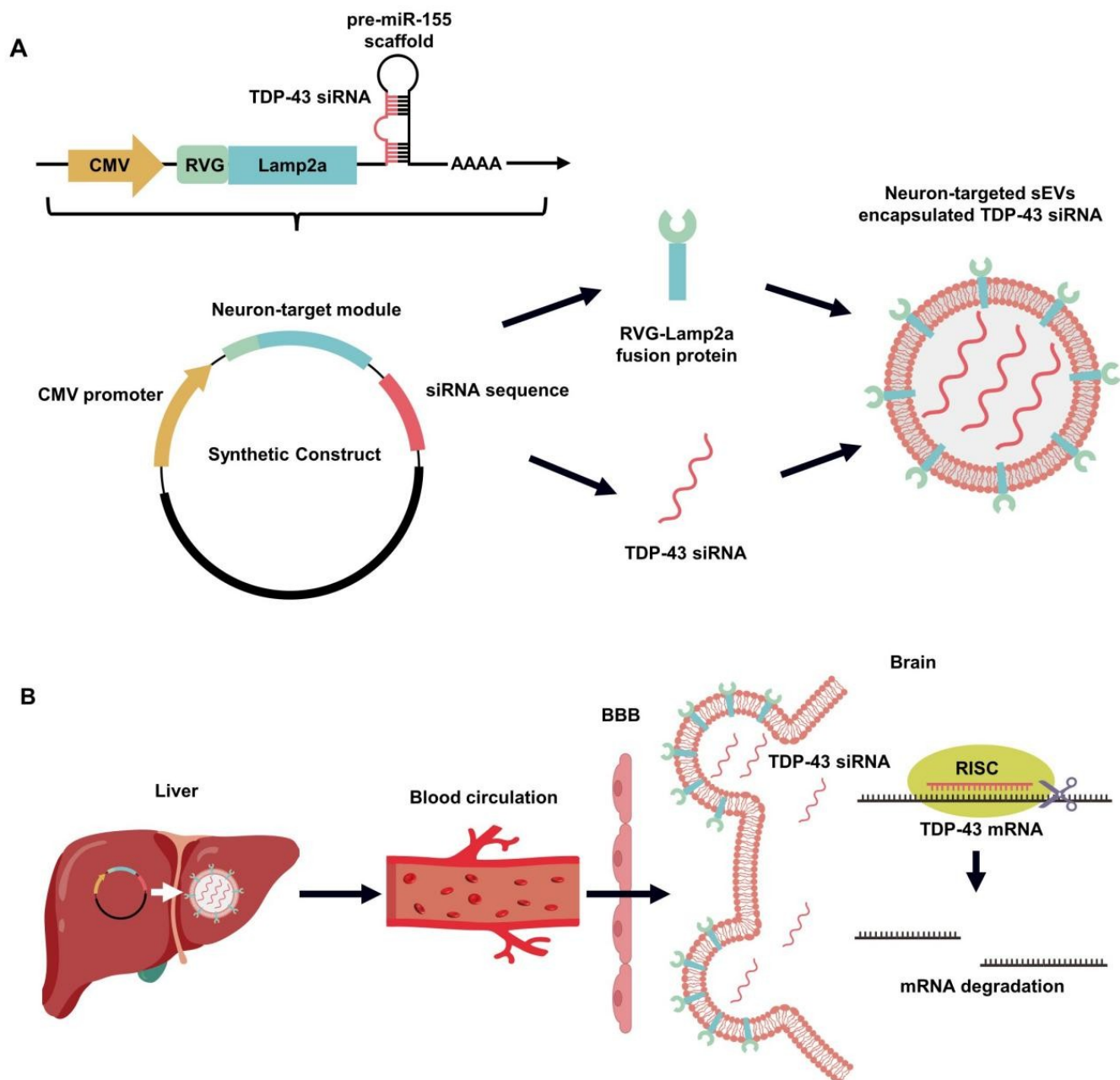
作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/35635.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！

研究人员开发新策略为神经退行性疾病治疗开新路。在国家重点研发计划、国家自然科学基金等项目资助下，暨南大学研究员闫森团队携手南京大学教授张辰宇/陈熹团队，成功开发出新型基因治疗策略，用于治疗DNA结合蛋白43（TDP-43）相关神经退行性疾病。相关成果近日在线发表于《脑》（Brain）。

肌萎缩侧索硬化症是致命的神经退行性疾病，患者多在发病数年内死亡。约97%的肌萎缩侧索硬化症病例和约45%的额颞叶痴呆病例中，均发现TDP-43阳性包涵体。TDP-43对RNA稳态至关重要，病理状态下，它会从细胞核清除并在细胞质形成聚集体，引发神经退行性病变。此外，TDP-43作为神经退行性疾病的关键病理蛋白，还与阿尔兹海默症、帕金森病和亨廷顿舞蹈症等多种疾病相关。



靶向TDP-43的体内自组装siRNAs的设计和原理。研究团队供图

?

RNA干扰（RNAi）通过小核酸分子与靶基因碱基互补配对，特异性抑制其表达，在神经退行性疾病治疗中前景广阔。然而，RNAi应用于此类疾病面临诸多挑战，主要是递送难题。传统颅内注射给药有创伤且易引发神经炎症；纳米颗粒载体虽可静脉注射，但存在免疫原性，且难以突破血脑屏障进入中枢神经系统。因此，开发更安全、高效、非侵入性的RNAi给药策略迫在眉睫。

内源性细胞能选择性地将miRNA包装到小细胞外囊泡中，后者可携带miRNA递送至受体细胞，抑制靶基因表达。小细胞外囊泡具有低免疫原性、良好生物相容性，能在体内保护和运输小RNA，还有工程化穿越血脑屏障的潜力。基于此，研究团队基于合成生物学原理，创新设计了一个靶向TDP-43的体内自组装siRNAs合成构建体（质粒DNA形式），包含CMV高效启动子、TDP-43

siRNAs表达骨架以及靶向神经元的RVG-Lamp2a融合蛋白标签。体内自组装siRNAs静脉注射后被肝脏摄取，肝脏细胞表达各功能模块，合成pre-miRNA经内源性加工形成成熟TDP-43 siRNAs，并自发组装到RVG肽修饰的小细胞外囊泡中。这些小细胞外囊泡携带TDP-43 siRNAs进入血液循环，在RVG靶向标签作用下高效穿越血脑屏障，递送至神经中枢系统，靶向TDP-43 mRNA，降低其表达水平。

为评估体内自组装siRNAs减轻TDP-43相关病理的治疗效果，研究团队通过立体定向注射突变TDP-43病毒到纹状体，构建TDP-43疾病小鼠模型，每周两次给药体内自组装siRNAs，持续四周。结果显示，治疗后TDP-43模型小鼠运动功能障碍改善，外源性TDP-43表达水平降低，神经元丢失和胶质细胞增生减少，表明靶向TDP-43的体内自组装siRNAs具有治疗潜力。

基于上述研究，研究团队进一步开发长效体内自组装siRNAs递送策略。利用AAV8高效靶向肝细胞的能力，将其与靶向TDP-43的体内自组装siRNAs结合，实现肝脏中长效稳定表达，单次静脉注射即可实现长期持续治疗效果。该策略减少给药次数，治疗效果良好，临床适用性强，为TDP-43相关神经退行性疾病长期治疗提供了良好应用前景的给药方案。

论文共同通讯作者闫森表示，新策略克服了传统siRNA递送方法的局限，为治疗肌萎缩侧索硬化症和额颞叶痴呆等TDP-43相关神经退行性疾病提供了更简便、高效的治疗策略。（来源：中国科学报 朱汉斌）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1093/brain/awaf330>

作者：闫森等 来源：《脑》

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