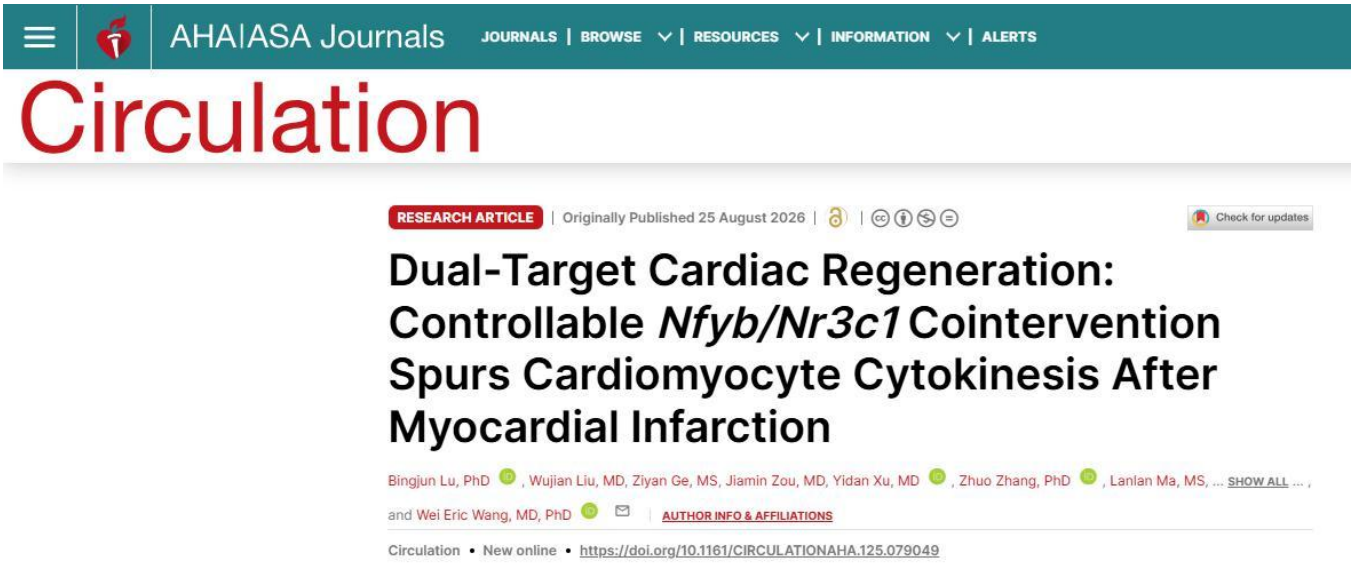
科研团队发现心肌再生“双重开关”，破解心脏再生“密码”

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/41662.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！

心肌梗死，是严重威胁人类生命健康的主要疾病之一。成年心脏几乎没有自我修复再生的能力，如何让受损心脏重新长出健康心肌，一直是业界的难题。北京时间8月25日，陆军军医大学新桥医院心血管内科王伟教授团队的一项原创研究在《循环》在线发表。研究首次揭示心肌细胞增殖受一对“双重开关”精准调控，通过基因联合干预可显著促进内源性心肌再生，为心肌梗死治疗开辟全新路径。王伟教授为通讯作者，博士生卢炳军、刘武剑为共同第一作者。



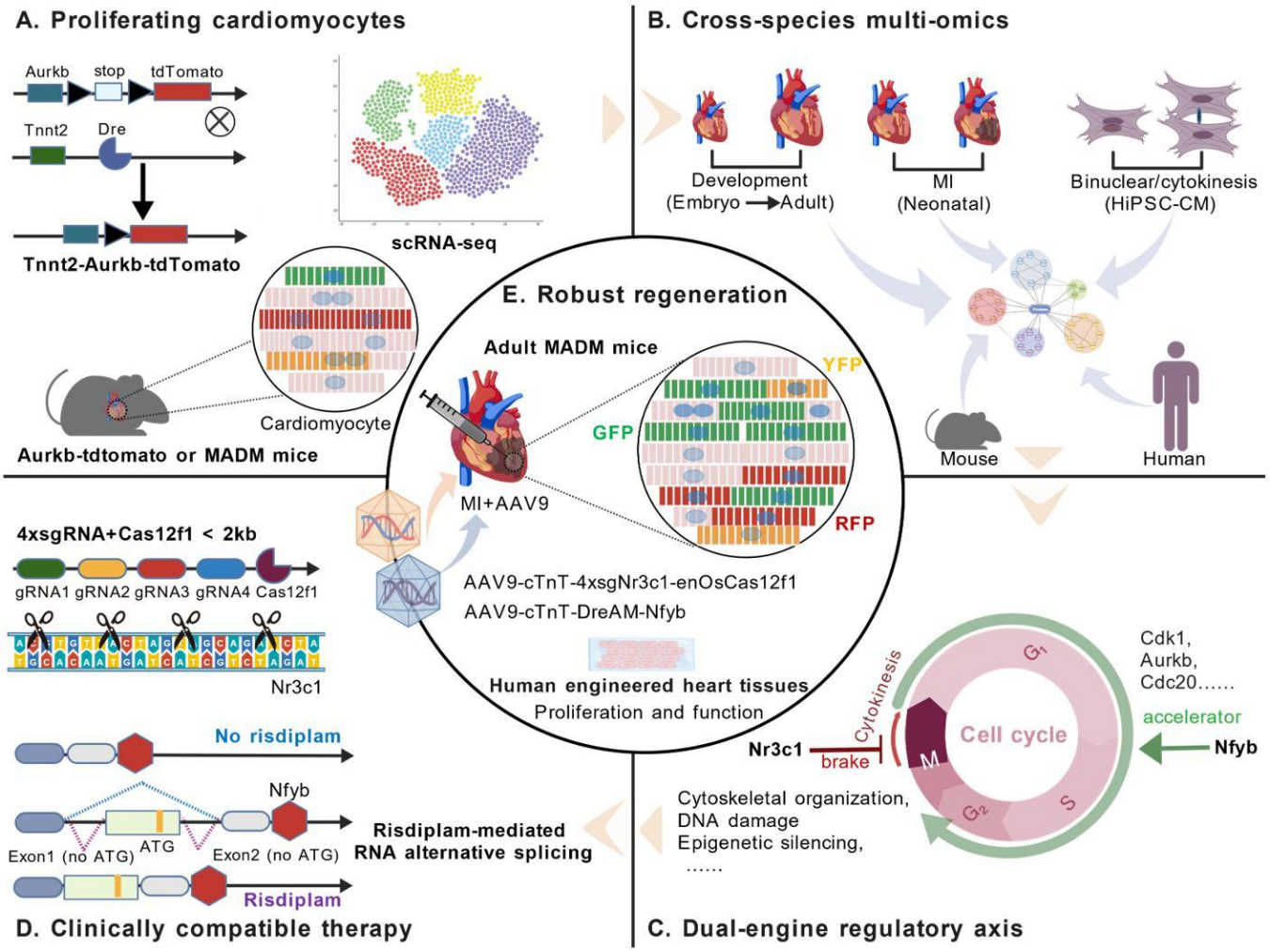
发表论文截图

心肌为什么很难再生？既往研究表明，心肌再生的主要来源是心肌细胞的增殖分裂。新生儿的心脏拥有强大的自我修复能力，但随着个体成年，心肌细胞基本“停下生长脚步”。一旦遭遇心梗，大量心肌细胞坏死，身体却无法长出新的心肌来填补缺损，心脏泵血功能就此受损，这也是心梗导致心衰和死亡的根源。多年来，科学家们一直在研究，是什么锁住了成年心肌的再生潜能？

为解开这一谜题，王伟教授团队构建了两套谱系示踪小鼠模型，在单细胞层面精准捕获正在发生分裂，以及已经完成分裂的心肌细胞，开展组学解析。科研人员整合涵盖人类在内的跨物种转录

组大数据，对比分析新生儿到成年阶段的基因表达变化，层层筛选；进一步比对出成年心脏内部，具备潜在增殖能力的心肌细胞和普通心肌细胞之间的基因表达差异。

经过细胞实验与动物模型反复验证，团队从海量基因中筛选锁定一对关键调控因子：NFYB与NR3C1。简单来说，NFYB是推动心肌细胞进入分裂周期的“油门”，而NR3C1则是抑制增殖的“刹车”。单独激活“油门”或单独松开“刹车”，均能观察到一定程度的心肌细胞增殖；二者一促一抑，共同组成控制心肌再生的“双重开关”。



双靶点可控心肌再生模型示意图

实验证实，只踩“油门”，或是只松开“刹车”，改善效果有限。只有同时激活“油门”NFYB、解除“刹车”NR3C1的抑制，才能产生强大的协同效应，唤醒沉睡的心肌再生能力。

基于这一发现，研究团队设计了一套可临床转化的基因治疗系统，一方面，借助临床可用药物实现对NFYB表达的可控诱导，精确调控“油门”，避免基因过度激活带来的风险；另一方面，采用紧凑型CRISPR基因编辑工具，在心肌细胞中松开NR3C1的“刹车”，从而解除其对增殖的阻断作用。

在心梗小鼠模型中，这套双靶点联合干预疗法收获了振奋结果：心脏瘢痕面积减少约一半，心功能提升约三分之一。通过被学界公认为心肌再生金标准的双标记嵌合分析技术验证，治疗组中28%的新生心肌细胞呈成簇分布，证明其确实来源于原位增殖。按此方法严格测算，成年心肌细胞的增殖能力提升了超过28倍。研究还在心脏类器官模型上验证，这套方案同样能够促进人类心肌细胞增殖，为未来走向临床打下扎实基础。

（受访者供图）

作者：雍黎，陈蔷 来源：科技日报

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转发