通过胶质细胞向神经元转分化治疗神经性疾病的基础研究获进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/9087.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！

4月8日，《细胞》期刊在线发表了题为《通过CRISPR-CasRx介导的胶质细胞向神经元的转分化治疗神经性疾病》的研究论文，该研究由中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心（神经科学研究所）、上海脑科学与类脑研究中心、神经科学国家重点实验室杨辉研究组完成。该项研究通过运用最新
开发的RNA靶向CRISP
R系统CasRx特异性地在视网膜穆勒胶质细胞
中敲低*Ptbp1*
基因的表达，首次在成体中实现了视神经节细胞的再生，并且恢复了永久性视力损伤模型小鼠的视力。同时，该研究还证明了这项技术可以非常高效且特异地将纹状体内的星形胶质细胞转分化成多巴胺神经元，并且基本消除了帕金森疾病的症状。该研究将为未来众多神经退行性疾病的治疗提供新途径。

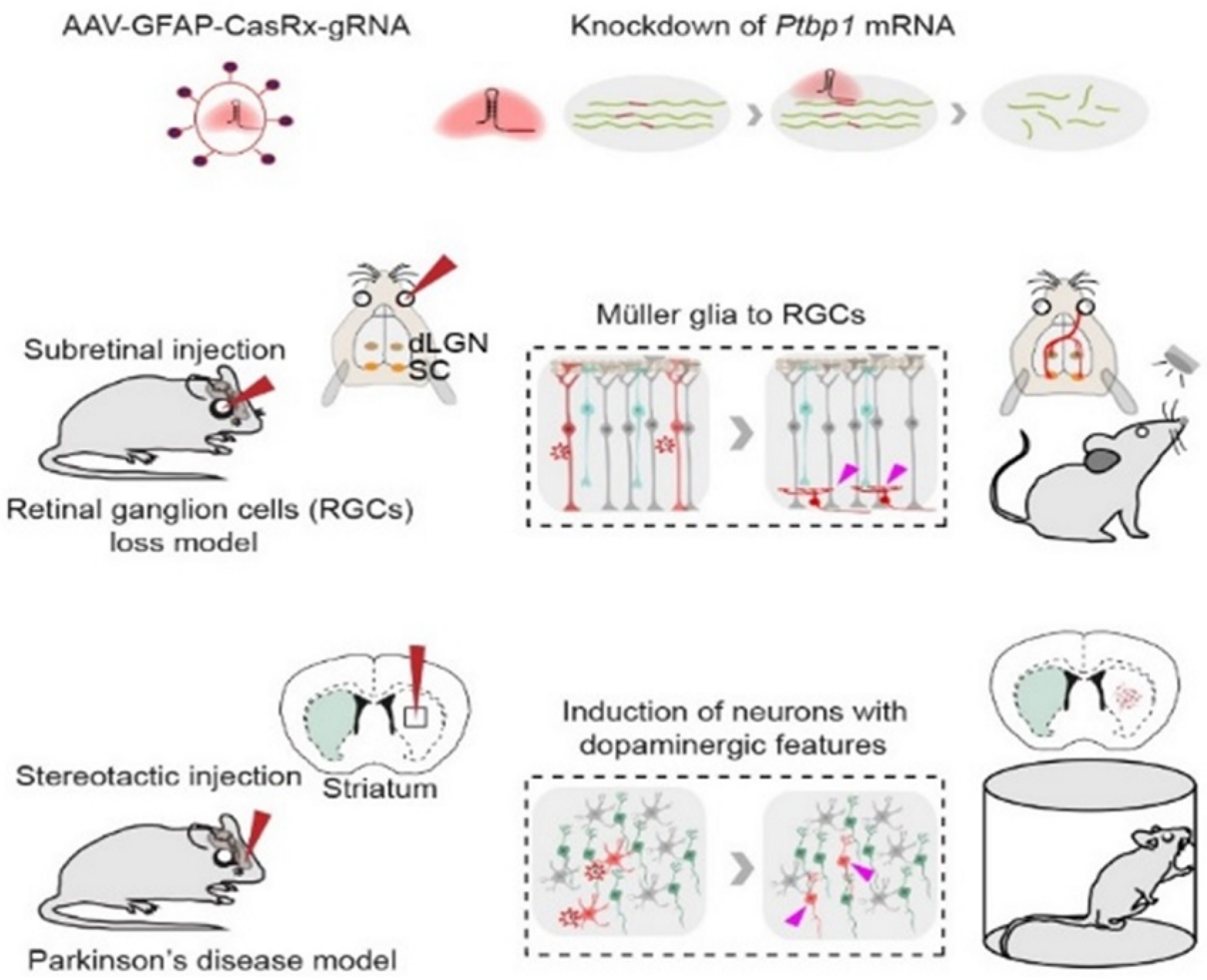
人类的神经系统包含成百上千种不同类型的神经元细胞。在成熟的神经系统中，神经元一般不会再生，一旦死亡，就是永久性的。神经元的死亡会导致不同的神经退行性疾病，常见的有阿尔兹海默症和帕金森症。此类疾病的病因尚不明确且没有根治的方法，因此对人类的健康造成巨大威胁。据统计，目前全球大约有1亿多的人患有神经退行性疾病，而且随着老龄化的加剧，神经退行性疾病患者数量也将逐渐增多。在常见的神经性疾病中，视神经节细胞死亡导致的永久性失明和多巴胺神经元死亡导致的帕金森疾病是尤为特殊的两类，它们都是由于特殊类型的神经元死亡导致。人们之所以能看到外界绚烂多彩的世界，是因为人们的眼睛和大脑中存在一套完整的视觉通路，而连接眼睛和大脑的神经元就是视神经节细胞。作为眼睛和大脑的唯一桥梁，视神经节细胞对外界的不良刺激非常敏感。研究发现很多眼疾都可以导致视神经节细胞的死亡，急性的如缺血性视网膜病，慢性的如青光眼。视神经节细胞一旦死亡就会导致永久性失明。据统计，仅青光眼致盲的人数在全球就超过一千万人。帕金森疾病是一种常见的老年神经退行性疾病。它的发生是由于脑内黑质区域中一种叫做多巴胺神经元的死亡，从而导致黑质多巴胺神经元不能通过黑质-纹状体通路将多巴胺运输到大脑的另一个区域纹状体。目前，全球有将近一千万人患有此病，我国尤为严重，占了大约一半的病人。如何在成体中再生出以上两种特异类型的神经元，一直是全世界众多科学家努力的方向。

该研究中，研究人员首先在体外细胞系
中筛选了高效抑制*Ptbp1*
表达的gRNA，设计了特异性标记穆勒胶质细胞和在穆勒胶质细胞中表达CasRx的系统。所有元件以双质粒系统的形式被包装在AAV中并且通过视网膜下注射，特异性地在成年小鼠的穆勒胶

质细胞中下调*Ptbp1*
基因的表达。大约一个月后，研究人员在视网膜视神经节细胞层发现了由穆勒胶质细胞转分化而来的视神经节细胞，并且转分化而来的视神经节细胞可以像正常的细胞那样对光刺激产生相应的电信号。研究人员进一步发现，转分化而来的视神经节细胞可以通过视神经和大脑中正确的脑区建立功能性的联系，并且将视觉信号传输到大脑。在视神经节细胞损伤的小鼠模型中，研究人员发
现转
分化的视
神经细胞可以让永
久性视力损伤的小鼠重新建立对光的
敏感性。为进一步发掘*Ptbp1*
介导的胶质细胞向神经元转分化的治疗潜能，研究人员证明了该策略还能特异性地将纹状体中的星形胶质细胞非常高效地转分化为多巴胺神经元，并且证明了转分化而来的多巴胺神经元能够展现出和黑质中多巴胺神经元相似的特性。在行为学测试中，研究人员发现这些转分化而来的多巴胺神经元可以弥补黑质中缺失的多巴胺神经元的功能，从而将帕金森模型小鼠的运动障碍逆转到接近正常小鼠的水平。

需要指出的是，虽然科学家们在实验室里取得了重要进展，但是要将研究成果真正应用于人类疾病的治疗，还有很多工作要做。人类的视神经节细胞能否再生？帕金森患者是否能通过该方法被治愈？这些问题有待全世界的科研工作者共同努力去寻找答案。

脑智卓越中心博士后周海波、助理研究员苏锦霖、博士研究生胡新德、周昌阳、李贺、陈昭融为论文共同第一作者，研究员杨辉、博士后周海波为共同通讯作者。同时，脑智卓越中心学术主任蒲慕明、研究员徐华泰、张翼凤、姚海珊和周嘉伟对该研究给予了大力协助。该研究得到脑智卓越中心基因编辑平台、流式平台、光学成像平台和实验动物平台的大力支持。该研究获得中国科学技术部、国家自然科学基金、中科院、上海市的项目资助。



图注：（上）CasRx通过靶向的降解*Ptbp1*
mRNA从而实现*Ptbp1*
基因表达的下调。（中）视网膜下注
射AAV-GFAP-CasRx-*Ptbp1*
可以特异性地将视网膜穆勒胶质细胞转分化为视神经节细胞，转分化而来视神经节细胞可以和正确的脑区建立功能性的联系，并且提高永久性视力损伤模型小鼠的视力。（下）在纹状体中注射AAV-GFAP-CasRx-*Ptbp1*
可以特异性地将星形胶质细胞转分化为多巴胺神经元，从而基本消除了帕金森疾病模型小鼠的运动症状。

研究团队单位：脑科学与智能技术卓越创新中心

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