

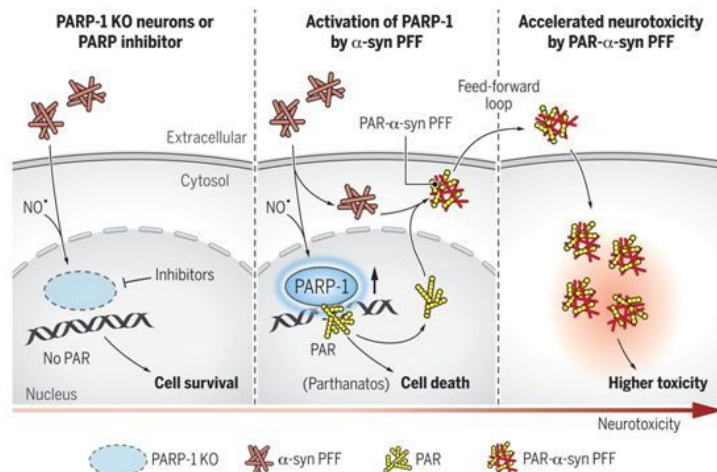


Science: 重磅! 揭示帕金森病中的脑细胞死亡机制

发布时间: 2018-11-05 09:19:37 分享到:

根据帕金森基金会 (Parkinson's Foundation) 的数据, 帕金森病是一种神经系统进行性疾病, 影响美国大约100万人。早期症状包括震颤、睡眠困难、便秘和移动或行走困难, 最终过渡到更严重的症状, 如运动功能丧失和说话能力丧失, 以及痴呆症。大多数人在60多岁时开始出现症状, 但是据报道, 这种疾病也可发生在年仅2岁的患者身上。帕金森病的一种标志是神经细胞退化。

在一项新的研究中, 来自美国约翰霍普金斯大学等研究机构的研究人员以小鼠作为研究对象, 鉴定出导致与帕金森病相关的身体和智力退化的一连串细胞死亡事件。这一结果可能为开发阻断帕金森病进展的药物提供新的靶点。相关研究结果发表在2018年11月2日的Science期刊上, 论文标题为“Poly(ADP-ribose) drives pathologic α -synuclein neurodegeneration in Parkinson's disease”。论文通信作者为约翰霍普金斯大学医学院细胞工程学院主任Ted Dawson博士和约翰霍普金斯大学医学院神经学教授Valina Dawson博士。论文第一作者为约翰霍普金斯大学医学院的Tae-In Kam、Xiaobo Mao和Hyejin Park。



图片来自Science, doi:10.1126/science.aat8407。

这项研究着重关注一种特定的称为Parthanatos的“程序化 (programmed)”细胞死亡通路。这种通路是神经细胞退化的关键驱动因素。它不同于其他已知的程序性细胞死亡形式, 比如细胞凋亡和坏死性凋亡 (通常由于疾病或损伤导致的细胞死亡)。在帕金森病中, Parthanatos通路的第一步是在大脑神经元中错误折叠蛋白的堆积。这些称为 α 突触核蛋白 (alpha synuclein) 的蛋白长期以来一直与帕金森病进展有关, 但是人们并不清楚它们是如何特异性地影响脑细胞的。

为了更多地了解帕金森病中细胞死亡经历的“道路”, 这些研究人员用预先形成的 α 突触核蛋白团块处理实验室培养的小鼠脑细胞, 观察它们在14天内作出的反应。随着这些脑细胞开始死亡, 他们观察到它们“启动”了一种名为PARP1的蛋白, 这种蛋白是通过Parthanatos通路发生细胞死亡的入口。

这些研究人员随后测试了阻断PARP1是否能够拯救这些脑细胞免于死亡。在另一项实验中, 他们再次将 α 突触核蛋白团块添加到健康小鼠的脑细胞中, 接着用阻断PARP1功能的三种药物---维利帕尼 (veliparib, 别名ABT-888), 鲁卡帕尼 (rucaparib, 别名AG-014699) 和他拉唑帕尼 (talazoparib, 别名BMN 673), 当前被肿瘤学家用于治疗乳腺癌和卵巢癌---中的一种处理这些脑细胞。他们发现, 利用这些药物处理的细胞在14天内免受死亡。

为了在活的哺乳动物中测试这一点, 这些研究人员将 α 突触核蛋白团块注射到正常小鼠和经过基因改造缺乏PARP基因的小鼠的大脑中。他们发现, 正常小鼠开始表现出肌肉无力, 协调感缺失和运动减少, 正如在注射三个月后测试它们的握力和从一根垂直杆子上爬下来的能力中观察到的那样。然而, 缺乏PARP的小鼠和正常小鼠接受PARP阻断剂治疗后均未表现出这些能力的下降。

Kam说, “阻断Parthanatos通路中的这个关键步骤保护这些脑细胞免受死亡的证据表明帕金森病就是通过这种机制杀死脑细胞的。”

过去的研究已表明, PARP会导致神经元产生一种称为多聚ADP核糖 (PAR) 的糖, PAR与 α 突触核蛋白结合并增加 α 突触核蛋白聚集在一起的速率。Kam想知道他在受帕金森病影响的脑细胞中观察到的PARP1增加是否会导致类似的效果。

为了验证这一假设, 这些研究人员将PAR与预先形成的 α 突触核蛋白团块一起添加到实验室培养的小鼠脑细胞中。他们发现PAR和 α 突触核蛋白的组合使用形成了一种不同的更具神经毒性的 α 突触核蛋白团块。经过这种组合使用处理的脑细胞的死亡速率要比那些仅接受 α 突触核蛋白处理的脑细胞快25

为了验证这一观察结果，这些研究人员在正常小鼠中重复了这项实验。他们将预先形成的 α 突触核蛋白团块或者毒性更强的PAR/ α 突触核蛋白组合物注射到这些小鼠的大脑中并再次观察它们6个月的时间。那些仅注射 α 突触核蛋白团块处理的小鼠在注射后6个月开始出现退化迹象。然而，接受这种组合物注射的小鼠经历着两倍快的退化，仅在三个月时就表现出显著的退化。

为了评估这种机制是否可以在人类帕金森病中发挥作用，这些研究人员收集了来自21名帕金森病患者在不同疾病阶段的脑脊髓液样本和来自33名健康人的相应液体样本。他们随后测量了每个样本中的PAR浓度。他们发现帕金森病患者的脑脊髓液样本中的PAR浓度大约为健康人中的两倍。这表明PAR浓度与这种疾病的进展存在着关联。

这些研究人员强调，在将他们的研究成果应用于人类之前还需开展更多的研究，但是如果进一步的实验支持他们的结果，那么他们希望与当前制造靶向PARP的药物的制药公司合作开展临床试验以测试这些药物减缓甚至阻断人类帕金森病的能力。

来源：生物谷

[联系我们](#) | [人才招聘](#)

© 版权所有 中国实验动物学会 京ICP备14047746号 京公网安备11010502026480

地址：北京市朝阳区潘家园南里5号（100021） 电话：010-67776816 传真：010-67781534 E-mail: calas@cast.org.cn

技术支持：山东瘦课网教育科技股份有限公司

| [站长统计](#)

