

新策略精准调控大脑“卫士”

● 本报记者 刁雯蕙

随着中国人口老龄化加剧,阿尔茨海默病(AD)和其他失智症患者人群不断扩大。在AD患者大脑中常伴随有毒性的 β 淀粉样蛋白(A β)聚集,因此靶向清除A β 毒性蛋白是极具前景的AD药物研发策略。

中国科学院深圳先进技术研究院脑认知与脑疾病研究所研究员詹阳团队开发了一种神经调控策略,可靶向调控小胶质细胞,并实现AD相关病理蛋白的清除。在此过程中,团队创新性地提出了神经保护策略,在清除大脑中A β 毒性蛋白的同时,避免其他有用神经元受到损伤。相关研究成果近日发表于《神经元》。

“小胶质细胞的调控方法有限,该研究给出了一种光遗传调控小胶质细胞的有效刺激方法,发现刺激小胶质细胞可以增强它们的吞噬功能,加快清除AD中的A β 毒性蛋白。该研究给出了一种潜在神经保护新策略,有助于了解AD病理机制和开发新的治疗策略。”中国科学院院士、浙江大学教授段树民如是评价该成果。

光调控大脑“卫士” 清除AD毒性蛋白

免疫细胞作为防止病毒、细菌等病

原体入侵人体的“卫士”,是免疫系统不可或缺的组成部分。小胶质细胞是大脑中中枢神经系统中最主要的免疫细胞类型,主要功能是监测和清除有害物质,如细菌、病毒和死亡或受损的神经细胞。

研究团队建立了一套在体外和体内特异性去极化激活小胶质细胞的方法。他们通过光遗传手段激活小胶质细胞,发现小胶质细胞去极化可以促进脑实质中A β 毒性蛋白的清除。

“去极化是一种非常重要的生理过程,它可以影响许多细胞的功能和代谢。”论文第一作者、中国科学院大学博士生吕泽中解释道。

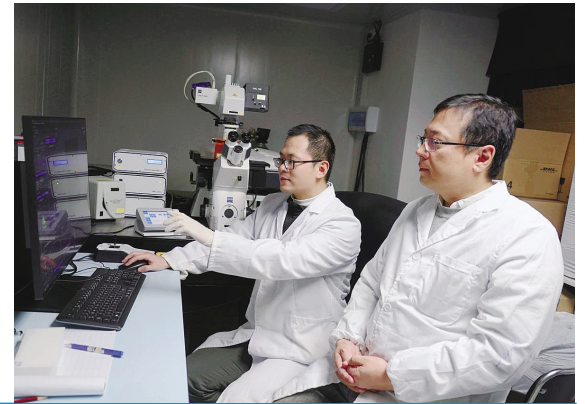
在小鼠模型实验中,研究团队在小鼠大脑脑区植入光纤,发现光遗传激活小胶质细胞可以导致光照区域的细胞数量、形态发生明显变化。光遗传调控针对小胶质细胞具有靶向性和特异性,非光照区域的小胶质细胞没有变化,神经元和星形胶质细胞不受影响。

历时5年 解决“双刃剑”难题

2019年,詹阳团队开始探索稳定操控小胶质细胞的神经调控策略,通过靶

詹阳(右)与吕泽中一起观察实验样本。

中国科学院深圳先进技术研究院脑认知与脑疾病研究所供图



向调控小胶质细胞达到对相关神经退行性疾病的治疗效果。然而,想要特异性精准调控小胶质细胞并非易事。他们发现,通过光遗传手段激活小胶质细胞在促进脑中A β 毒性蛋白清除的同时,会增强对神经突触的消除,对其他有用的神经元造成损伤,是一把“双刃剑”。

“不同时光刺激带来不同的激活效果,刺激时间越长,小胶质细胞包裹的神经突触越多。如何既清除有毒的A β 蛋白,又保护神经元突触,是我们在研究过程中遇到的最大困难。”论文通讯作者詹阳说。

研究团队在探究机理时发现,光刺激小胶质细胞导致神经突触丢失的同时,补体通路分子——C1q升高,且与神经突触形成了更紧密的关联,提示小胶质细胞通过C1q介导神经突触丢失。

为进一步解决“双刃剑”难题,在

AD小鼠模型中,研究团队在运用光遗传手段激活小胶质细胞的同时,抑制补体通路分子C1q,发现不仅可以清除AD小鼠模型大脑中的A β 毒性蛋白,神经突触也不会被吞噬。

基于此,研究团队建立了一种靶向小胶质细胞的神经调控方法,揭示了小胶质细胞介导的两条独立吞噬路径,分别作用于毒性蛋白和神经突触,为神经退行性疾病中毒性蛋白聚集的治疗提供了新思路和新策略。

詹阳介绍,下一步,研究团队将围绕光刺激小胶质细胞,深入研究小胶质细胞吞噬能力增加的机制。同时,团队还将开发多种神经调控策略,通过多策略联合的方式,在其他神经退行性疾病中进行尝试。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.12.003>

研究揭示肺炎免疫新机制,为临床诊治提供新靶点

本报讯 近日,中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)主任医师冯四洲、副研究员裴晓磊和北京大学教授王应合作在《自然-通讯》发表的一项研究,在国际上首次揭示了SCIMP⁺外泌体主导肺炎早期免疫过程中肺泡巨噬细胞与中性粒细胞的协同抗感染作用机制,为肺炎患者的临床诊治提供了新靶点。

肺炎是严重威胁人类健康的疾病之一,多种病原微生物感染肺组织后,肺泡巨噬细胞或上皮细胞的炎症应激潜能不足时会直接影响外周免疫细胞向感染部位的趋化速度,进而导致病原微生物清除延迟,加重感染,甚至发生急性肺损伤(ALI)或急性呼吸窘迫综合征。

然而,在肺炎早期,肺泡巨噬细胞

与外周免疫细胞(如中性粒细胞等)的协同机制尚不明确。据文献报道,中性粒细胞趋化延迟将导致病原微生物迅速繁殖并诱发强烈炎症损伤过程。因此,阐明肺炎发生过程中肺泡巨噬细胞和中性粒细胞之间的协作机制,对干预肺炎过程具有重要的临床意义。

该研究发现在细菌的刺激下,巨噬细胞可通过外泌体途径快速分泌SCIMP蛋白。通过检测163例患者的病理样本,发现肺炎患者的外周血血浆和肺泡灌洗液中的SCIMP蛋白水平和SCIMP⁺外泌体数量显著高于未发生肺炎患者,且SCIMP的表达水平与外周血中性粒细胞比例密切相关,提示SCIMP可作为肺炎的生物标记物。

在细菌诱导的小鼠ALI模型肺泡

灌洗液中,SCIMP⁺外泌体在细菌暴露后的15分钟内即显著增加,该速度明显快于经典趋化因子或炎症因子的表达速度。此外,该研究发现了SCIMP蛋白/SCIMP⁺外泌体对中性粒细胞的趋化活性,并且依赖SCIMP的N端。通过支气管肺泡灌注的方式,外源性给予小鼠SCIMP⁺外泌体、SCIMP蛋白或SCIMP N端多肽均能通过趋化更多的中性粒细胞,进而显著改善细菌诱导的ALI模型小鼠的生存率。相较于野生型小鼠,细菌诱导Scimp^{-/-}小鼠发生ALI后,趋化至肺部的中性粒细胞显著减少,肺泡灌洗液中的细菌克隆数显著升高,肺损伤严重,死亡率明显较高,而给予SCIMP N端多肽能够显著逆转上述过程。

研究人员表示,该研究搭建了趋化

因子受体筛选平台,成功筛选出SCIMP蛋白的趋化受体是甲酰胺受体(FPRs),验证了SCIMP和FPRs的配受体关系,并证实SCIMP依赖FPRs⁺中性粒细胞发挥改善ALI的作用。

这项研究第一次阐明了“巨噬细胞-SCIMP-FPRs-中性粒细胞轴”在肺炎免疫过程中发挥关键机制,对开发肺炎临床诊治新方法提供了重要的依据。

据悉,冯四洲、裴晓磊、王应为共同通讯作者。裴晓磊、中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)主治医师刘丽和博士生王洁茹为共同第一作者。(张思玮 阚宇轩)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41467-024-44714-4>