

新型分子标记物可预测帕金森病细胞治疗结果

●丁思月

近日,《The Journal of Clinical Investigation》在线发表了题为《人类中脑多巴胺能神经细胞分化标志物预测帕金森病细胞治疗结果》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)、灵长类神经生物学重点实验室、上海脑科学与类脑研究中心陈跃军研究组完成。该研究解析了中脑多巴胺能神经分化的单细胞转录组图谱,发现了中脑多巴胺能神经祖细胞的特异性表面蛋白分子,并应用它们获得高纯度的目的供体细胞,形成稳定且可预测的帕金森病细胞治疗结果。

尚无治愈方案

据全球疾病负担研究(GBD)预计,2030年全球将有约930万帕金森病(PD)患者,其中中国约有494万患者。陈跃军介绍,帕金森病主要是源于中脑黑质致密部多巴胺能神经元的退行性病变和丢失,造成纹状体多巴胺含量显著性减少,从而引起肌张力增高、运动迟缓、静止性震颤和步态异常等运动功能障碍。

“临床上尚无治愈帕金森病的有效方案,目前的治疗方法主要是对症治疗,包括以左旋多巴为代表的药物治疗和深部脑刺激。”陈跃军表示,“然而,药物治疗只在早期阶段有效,而脑深部刺激只适用于部分病人,随访成本高,且会引起抑郁症等副作用,因此急需开发新的治疗策略和方法。”

细胞替代疗法(细胞治疗)被认为是

颇有前景的PD治疗策略。细胞治疗通过移植外源神经细胞补充丢失的多巴胺能神经元,进而恢复脑内多巴胺释放水平,消除患者运动功能障碍。

人多能干细胞,包括人胚胎干细胞和人诱导多能干细胞,可以通过体外分化产生可移植的中脑多巴胺能神经祖细胞,为细胞治疗提供了大量的可再生的细胞资源。多个国家相继开展了基于人多能干细胞技术的PD细胞治疗临床试验,然而仍有需要解决的问题。

一是体外分化得到的移植用供体细胞存在高度异质性;二是供体细胞移植后,脑内移植物中的目标神经元(多巴胺能神经元)比例通常较低(不超过10%);三是移植物的细胞组成未知。

陈跃军表示,因此,如何获得标准化的神经细胞产品,以确保移植后稳定且可预测的治疗效果,仍是帕金森病细胞治疗在临床上更广泛和更安全应用面临的主要挑战。

绘制转录组图谱 重建分化轨迹

为解决上述问题,研究团队首先绘制了人多能干细胞向中脑多巴胺能神经细胞分化的单细胞转录组图谱,发现了多巴胺能神经细胞的体外分化过程模拟多个但相邻的人胎脑区域的发育过程,包括腹侧中脑、中脑—后脑边界(MHB,也称峡部)和腹侧后脑,其中只有部分腹侧中脑细胞可以进一步分化为中脑多巴胺能神

经元,而其他脑区的细胞则主要分化为GABA能神经元、谷氨酸能神经元、运动神经元和5-羟色胺能神经元。这解释了人多能干细胞向中脑多巴胺能神经细胞分化产生异质性细胞类群的原因。

“研究进一步重建了人中脑多巴胺能神经细胞的分化轨迹,发现了代表早期或晚期多巴胺能神经祖细胞的特异性表面蛋白分子——CLSTN2和PTPRO。”陈跃军表示,这些表面蛋白分子可以预测体外分化得到的异质性神经祖细胞群终末分化为中脑多巴胺能神经元的效率。

研究从异质性神经祖细胞群中分选富集了分别表达这些表面分子蛋白的神经祖细胞,并移植到PD模型小鼠脑内,发现分选的神经祖细胞移植后可产生高度富集的中脑多巴胺能神经元,比例可达80%,其中大部分(约90%)的多巴胺能神经元为黑质中脑多巴胺能神经元亚型—PD患者脑内主要缺失的多巴胺能神经元亚型。移植物中的多巴胺能神经元可以整合到宿主环路并特异性支配宿主的背侧纹状体。

迈出重要一步

进一步的研究发现,与未分选组相比,分选组的多巴胺能神经细胞具有更高的治疗效力,表现为对宿主纹状体更强的多巴胺能神经支配和只需要移植少量细胞(常规治疗细胞剂量的10%)便可达到治疗效果。



图片来源:摄图网

同时,研究对移植物进行单细胞测序分析发现,未分选组的移植物中中脑多巴胺能神经元比例低,且含有多种类型的非目的神经元,其中包括能够明确造成副作用的5-羟色胺能神经元。而分选组中中脑多巴胺能神经元被高度富集,非目标神经元类型大多被剔除。不同分子标记物分选的移植物具有高度一致的神经元组成,提示移植高度富集的多巴胺能神经祖细胞可以获得稳定且可预测的移植结果。

“该研究绘制的体外分化和体内移植物的单细胞转录组图谱,为中脑多巴胺能神经细胞分化过程中细胞异质性的产生和移植物中非目标细胞的来源提供了更全面的理解。”陈跃军表示,同时,研究建立了一种获得高度纯化的供体细胞的方法,这些供体细胞移植后可以获得稳定且可预测的细胞治疗结果。该研究向实现更有效更安全的帕金森病细胞替代疗法迈出了重要一步。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1172/JCI156768>

蒲慕明院士:科研成果宣传要把握“分寸”

(上接第2版)

蒲慕明认为,填补空白,通常是指做出了某个国外有而国内没有的成果;“从1到100”的渐进式发展,也可称作填补空白。

而只有“从0到1”的创新才能被称为真正的“重大突破”,其能开创新理论和技术的范式、方向,能改变一个研究领域的发展格局。不是在权威期刊上发表了一篇重要文章,就称之为“重大突破”。蒲慕明表示,属于“重大

突破”的工作很少,它需要科研人员长期甘坐“冷板凳”,而且其影响要经得起时间考验,“看看未来有多少人受你工作的影响,才能够定义”。

“事实上,绝大多数的科学研究都是‘从1到100’,但它的重要性并不亚于‘从0到1’。”蒲慕明说,“因为‘从0到1’是证实原理,而‘从1到100’是真正将理论推向实际应用不可少的苦功夫,有时是更难的工作。”

研究生是科技创新的后备力量,

科研诚信需从研究生教育抓起。

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(以下简称神经所)是全国最早进行科研诚信教育的科研机构之一。研究所成立后不久,蒲慕明在年会报告中就曾专门阐述过科研诚信的重要性。2012年,神经所创建开设了科研诚信课程,蒲慕明以及一些研究组长一直担任授课老师。

蒲慕明还在研究生年度论文指导委员会中推动建立“批评文化”。“实验设计

不合理、结果不可靠,委员会的老师们要当场提出来。”蒲慕明说,他参加过上百个研究生的论文指导委员会,“我自己的研究生就曾经被批得体无完肤”。不过,他感到很欣慰,神经所的论文指导委员会发挥了很好的职能,该所毕业的学生很受国际顶尖名校的欢迎,“他们既有接受批评的心态,也有批评别人的勇气,这实际上是一种求实求真的科学态度”。

“诚信是一种习惯。要让年轻一代明白科研活动中的‘灰色地带’是问题,这样才能把握分寸;否则,把‘灰色地带’当成习惯,久而久之,就可能演变为造假行为。”蒲慕明说。