

首页 / 科学研究 / 科研进展 / 正文



科研进展

邱伟、汤常永团队揭示依达拉奉通过激活mTORC1信号通路促进NMOSD髓鞘再生的作用

小 中 大+

稿件来源：附属第三医院 编辑：李童舟、王冬梅 审核：夏瑛 发布日期：2022-09-22 阅读量：140

中大新闻网讯（通讯员罗文静）视神经脊髓炎谱系疾病（NMOSD）是一种由免疫介导的中枢神经系统（CNS）脱髓鞘疾病。迄今为止，仍然缺乏有效的治疗手段促进NMOSD受损神经再生修复，延缓疾病进展。髓鞘再生有助于恢复轴突神经冲动传导，改善疾病预后，可作为NMOSD受损神经再生修复的潜在治疗策略。

近日，中山大学附属第三医院脑病中心邱伟、汤常永团队在国际神经科学经典期刊GLIA（中科院医学大类1区，TOP期刊，IF 8.07）发表了题为“Remyelination in neuromyelitis optica spectrum disorder is promoted by edaravone through mTORC1 signaling activation”的研究论文。研究借助多种NMOSD实验动物模型，从细胞、动物及人体脑组织标本等层面，探寻并验证了可促进髓鞘再生的治疗策略。

研究发现，在体外条件下，传统氧自由基清除剂依达拉奉（EDA）可促进少突胶质前体细胞（OPC）向成熟少突胶质细胞（OL）分化及受损髓鞘再生（图1）。随后在在体条件下，分别通过来源于NMOSD患者的纯化NMO-IgG及对小鼠AQP4胞外域（E5415B）特异的单克隆AQP4-IgG构建小鼠脑实质局部注射模型，验证EDA的髓鞘再生作用（图2）。在此基础上，通过预破坏小鼠BBB后连续腹腔注射NMO-IgG构建NMOSD全身模型，进一步发现EDA可通过减少脊髓髓鞘损伤改善NMOSD小鼠运动功能障碍（图3）。NMOSD患者活检脑组织中哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1（mTORC1）活性下降（图4）。使用mTORC1抑制剂雷帕霉素（RAPA）及激动剂NV-5138调控信号通路活性，发现EDA可能通过激活mTORC1促进损伤髓鞘的再生修复（图5）。

综上，课题组较系统地研究了EDA对NMOSD髓鞘再生的作用及分子机制，为NMOSD的神经再生治疗提供了新的思路，也为下一步开展EDA药物临床试验奠定了理论基础。

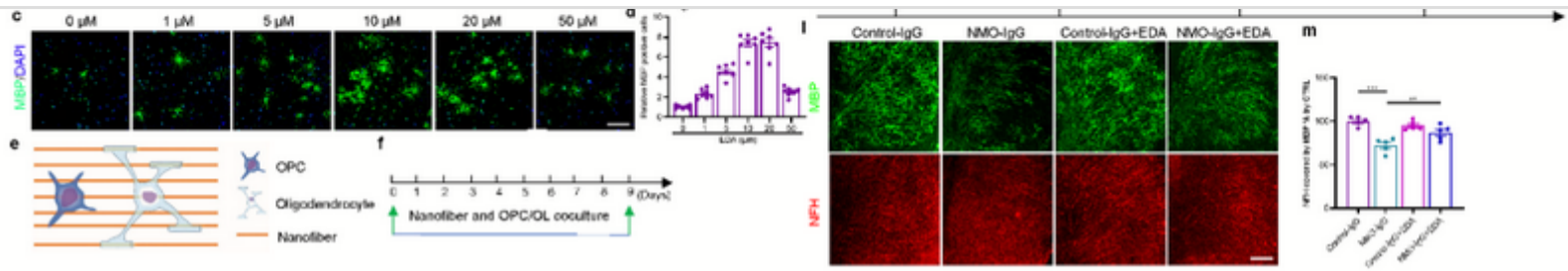


图1：EDA促进OPC向成熟OL分化(a-d)；EDA促进OPC-纳米纤维共培养体系髓鞘形成(e-j)；EDA促进NMOSD器官型脑片髓鞘再生(k-m)

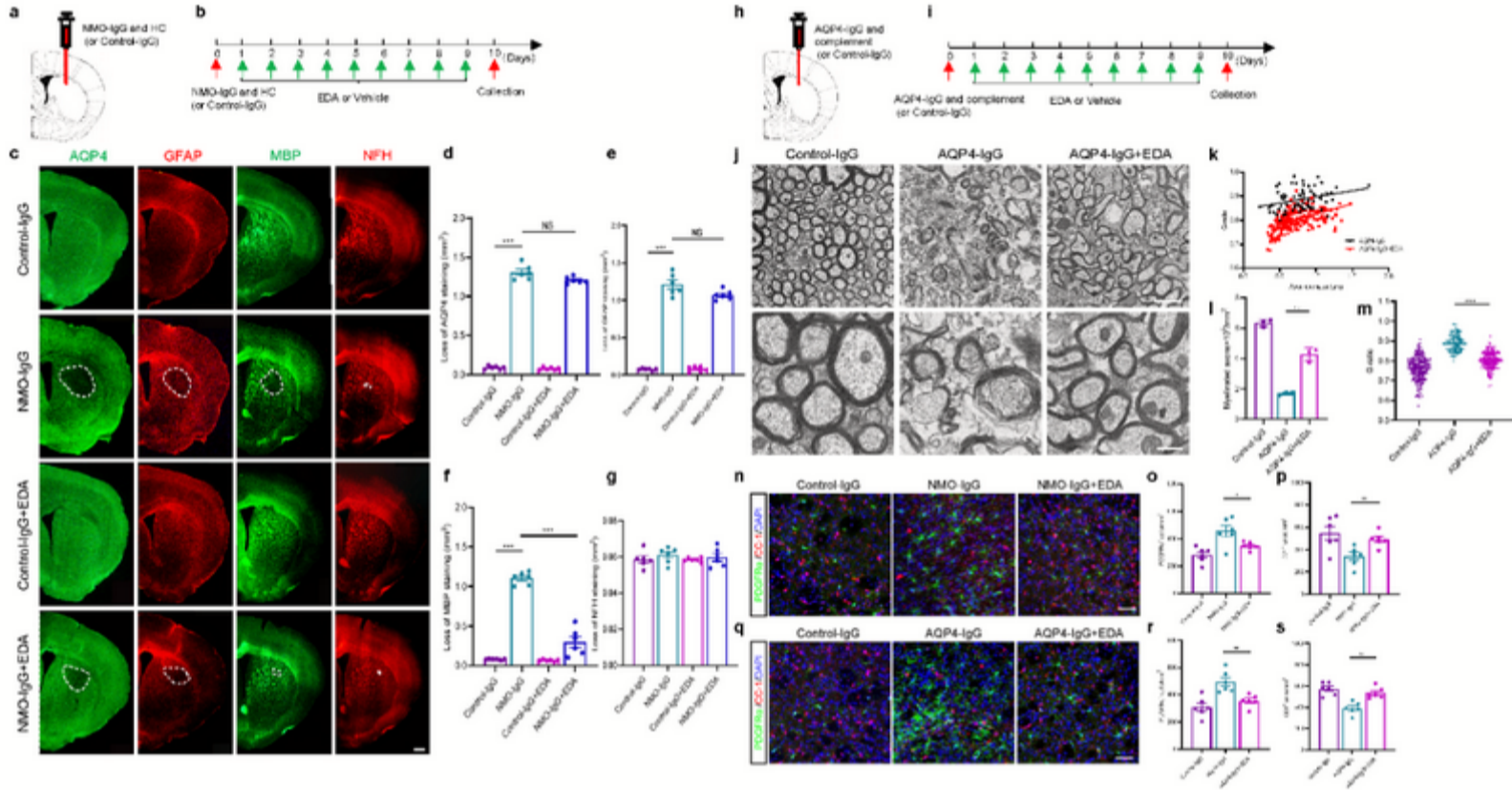


图2：EDA促进NMOSD脑实质局部注射模型小鼠髓鞘再生(a-g)；电镜示EDA使有髓轴突数量增多，新生髓鞘厚度增加(h-m)；EDA促进NMOSD局部模型小鼠病变中OPC向成熟OL分化(n-s)

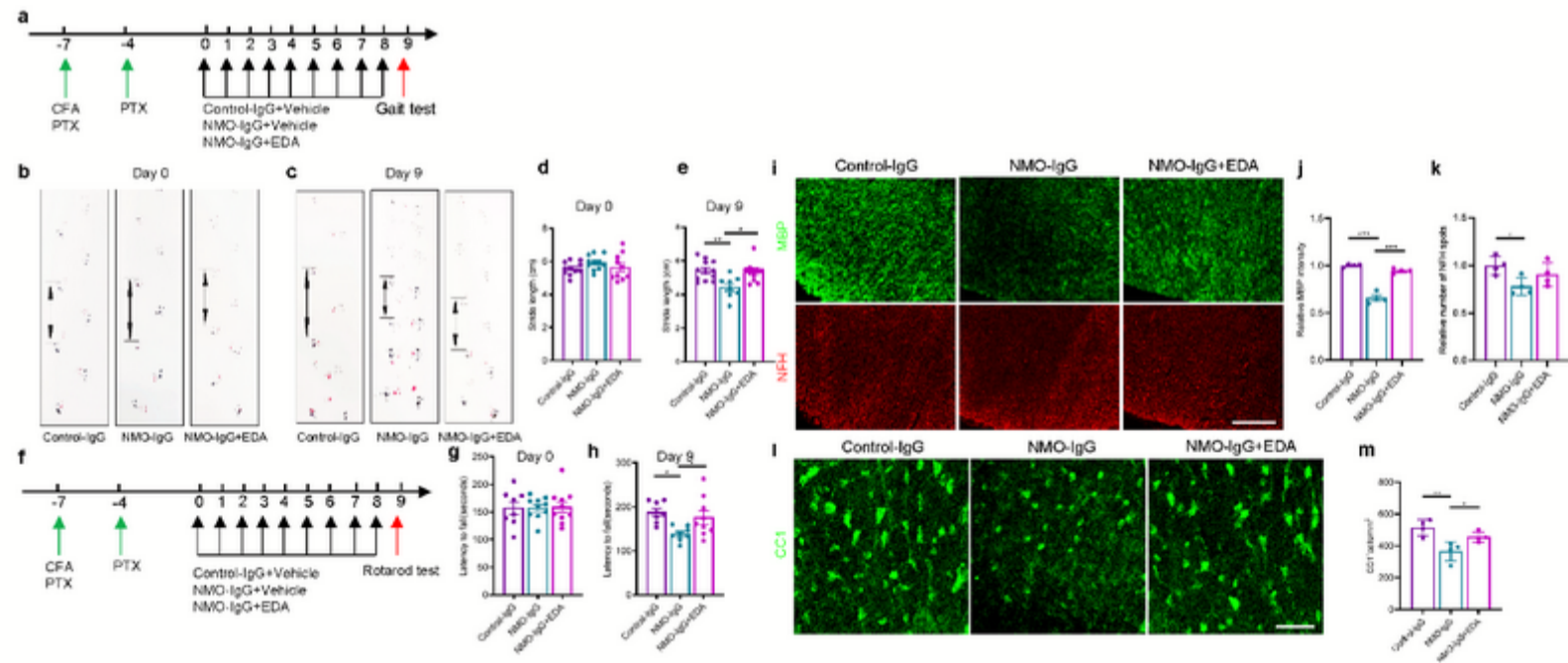


图3：步态分析及疲劳转棒试验提示EDA改善NMOSD全身模型小鼠运动功能障碍(a-h)；EDA减少NMOSD全身模型小鼠脊髓髓鞘损伤及OL丢失(i-m)



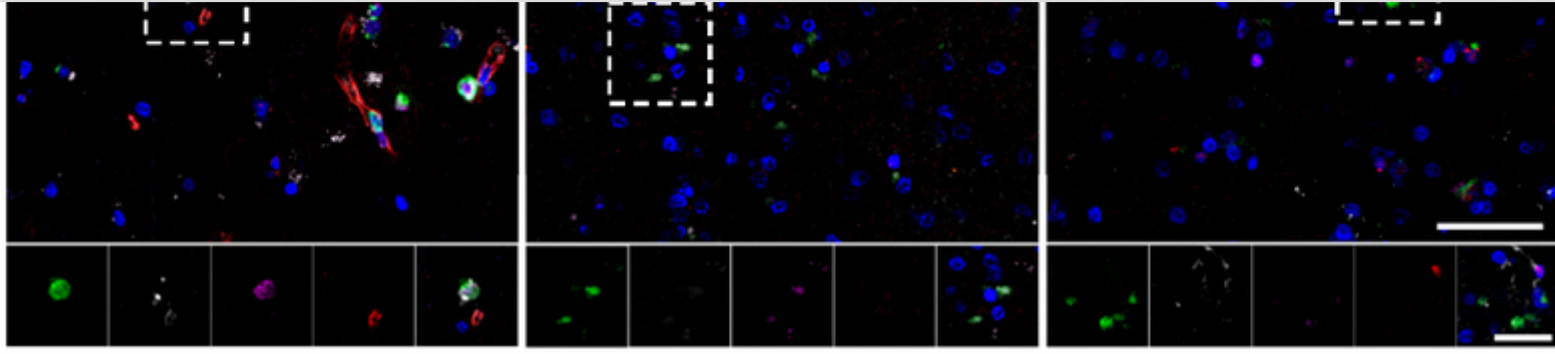


图4: 与对照者相比, NMOSD患者活检脑组织中mTORC1活性下降

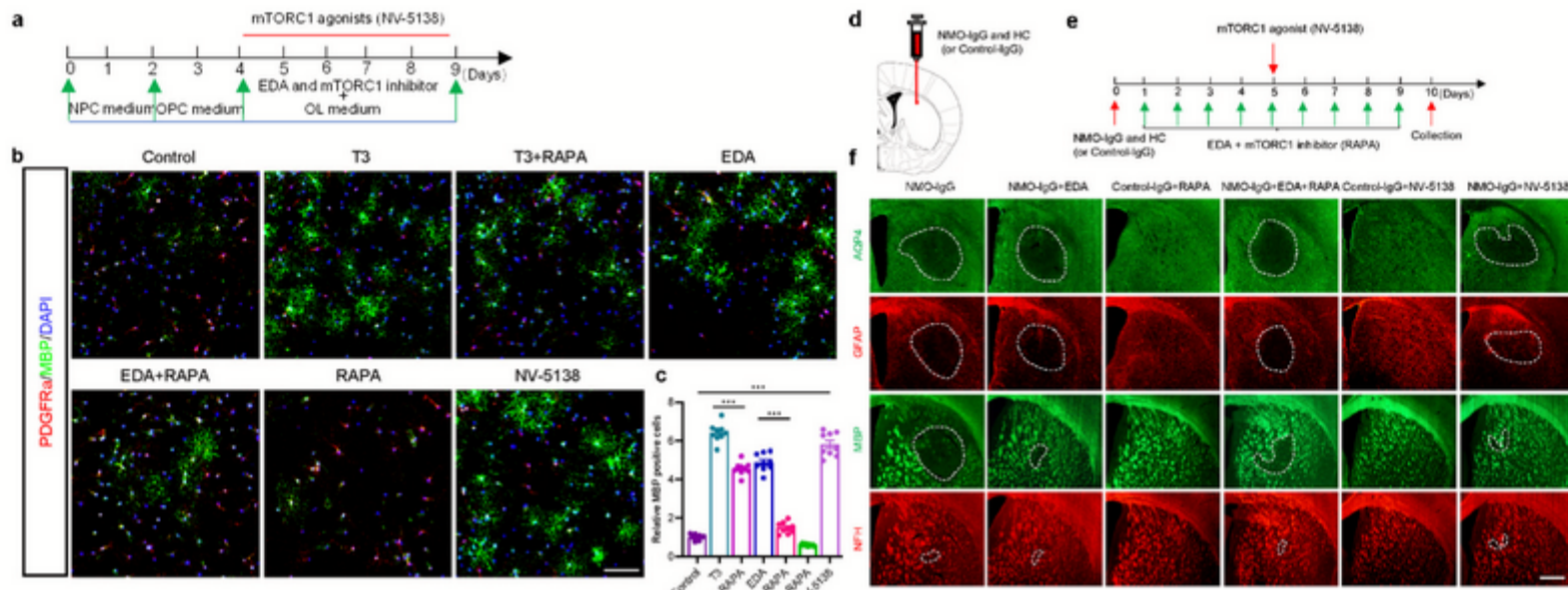


图5: EDA激活mTORC1信号通路促进OPC向成熟OL分化(a-c); 抑制mTORC1通路逆转EDA促髓鞘再生作用(d-f)

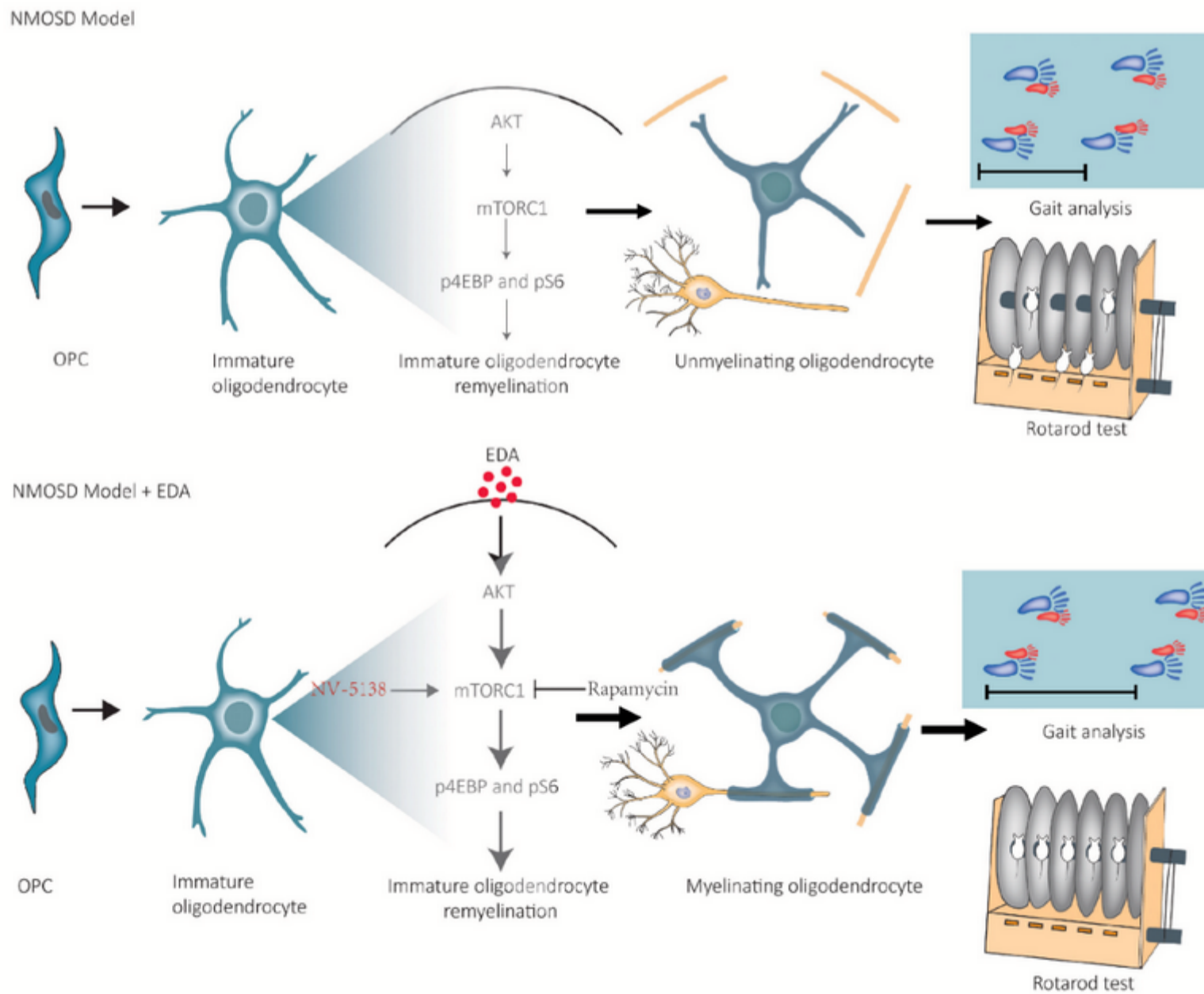


图6: EDA通过激活mTORC1信号通路促进NMOSD髓鞘再生的机制示意图



NMOSD等多个研究方向上屡获进展, 该研究成果将进一步推动NMOSD等神经免疫疾病临床与基础研究。

论文链接: <https://doi.org/10.1002/glia.24271>

[返回列表](#)



中山大学
SUN YAT-SEN UNIVERSITY

地址:广州市新港西路135号 邮编:510275

电话: 020-84112828



中山大学版权所有 COPYRIGHT©1999-2022, SUN YAT-SEN UNIVERSITY 联系我们 - 粤ICP备05008892号

