



当前位置: 科技部门户 > 国内外科技动态

[【字体: 大 中 小】](#)

科学家提出逆转FAP分化为脂肪细胞或可改写肢带肌营养不良症2B命运

日期: 2019年07月18日 07:56 来源: 科技部

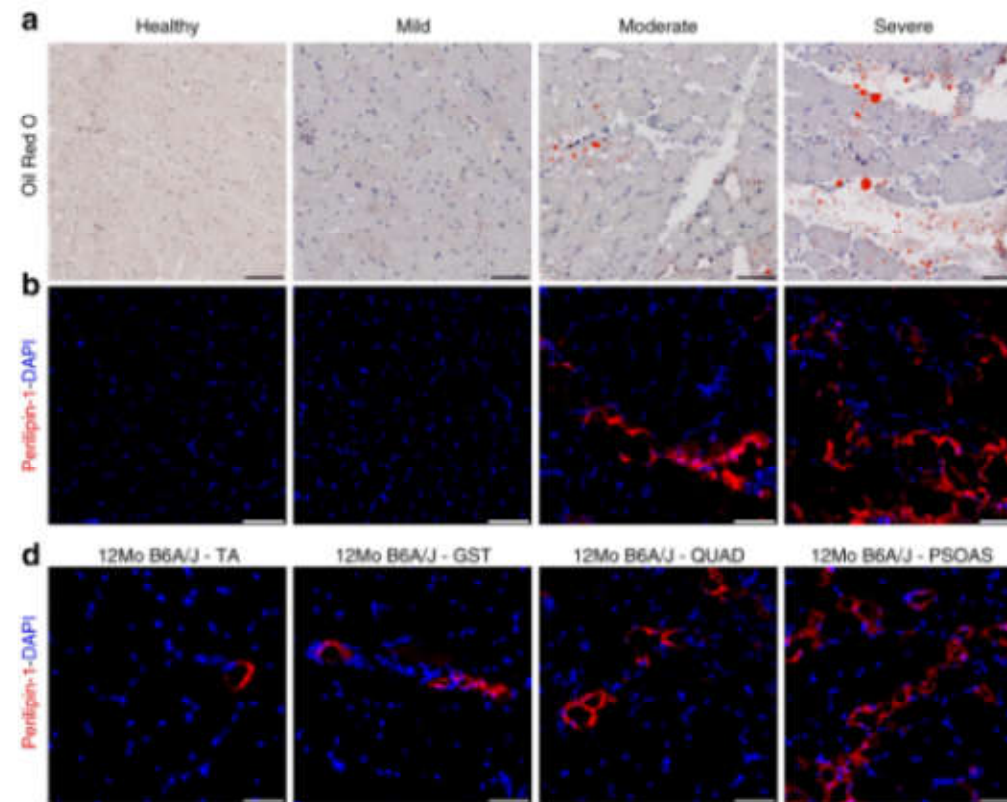


Article | [OPEN](#) | Published: 03 June 2019

Fibroadipogenic progenitors are responsible for muscle loss in limb girdle muscular dystrophy 2B

Marshall W. Hogarth, Aurelia Defour, Christopher Lazarski, Eduard Gallardo, Jordi Diaz Manera, Terence A. Partridge, Kanneboyina Nagaraju & Jyoti K. Jaiswal

2019年6月3日在线发表在Nature Communications上的一项研究表明,肢带肌营养不良症2B(LGMD2B)症状的突然出现是不同细胞类型之间通讯受损的结果,而这些细胞类型有助于健康肌肉的修复,特别是纤维/脂肪前体(FAP),这种细胞通常通过清除碎片和促进肌肉细胞融合成新的肌纤维,在损伤后的肌肉再生中发挥有益的作用。



LGMD2B是由DYSF基因突变引起的，该突变损害了dysferlin的功能，dysferlin是修复受损肌纤维所必需的蛋白质。患者会直到青年期才会出现诸如攀登或跑步困难等症状。

长期以来，这种迟发性肌肉疾病一直困扰着研究人员，因为dysferlin缺失的细胞如果从出生就存在，并一直持续到发育，但直到生命的后期才会影响患者。

这项新研究发现，在缺乏dysferlin的情况下，肌肉逐渐增加膜联蛋白A2的表达，它与dysferlin一样，有助于修复受损的肌纤维。然而，增加膜联蛋白A2在肌纤维外积聚并推动肌肉内的FAP增加，促使这些FAP分化成脂肪细胞，形成脂肪沉积。使用一种现成的药物关闭膜联蛋白A2或阻断FAP的脂肪细胞命运，可以阻止肌营养不良性肌肉的脂肪替代。

该研究通讯作者、美国国家儿童研究所遗传医学研究中心和华盛顿大学基因组学和精准医学系首席研究员Jyoti K. Jaiswal博士说：“我们提出了一种前馈循环，在这个循环中，反复的肌纤维损伤会引发慢性炎症，随着时间的推移，慢性炎症会创造一个环境，促进FAP积累并分化为脂肪，这反过来又会导致更多的肌纤维损伤。”

该研究的第一作者Marshall Hogarth博士补充道：“脂肪细胞积聚成为导致患者肌肉功能突然下降的核心原因。这种关于LGMD2B疾病的新观点开启了以前未实现的干预途径。”

由Jaiswal领导的一个研究团队与西班牙巴塞罗那Santa Scu医院的Eduard Gallardo和Jordi Diaz Manera合作，检查了患有轻度至重度症状LGMD2B患者的肌肉活检。

他们发现，在缺乏药物的实验模型中，肌纤维之间的脂质积聚也有类似的递增趋势，可以预测疾病的严重程度。更重要的是，肌肉损伤可以加速这一过程，在肌肉细胞占据的区域引发脂肪形成替代。

Jaiswal说：“FAP的积累和脂肪形成分化是导致肌肉功能下降的原因，逆转这一趋势可能为LGMD2B提供一种治疗方法。这是一种破坏性疾病，目前没有有效的治疗方法。”

随着该团队继续在这一领域的研究，Jaiswal预测，有希望的现成药物包括batimastat，这是一种抑制细胞外基质酶与基质金属蛋白酶的抗癌药物。该药物在体外减少FAP脂肪生成并减少体内损伤引发的脂质形成。在实验模型中，batimastat也增加肌肉功能。

论文链接：<https://www.nature.com/articles/s41467-019-10438-z>

扫一扫在手机打开当前页

打印本页

关闭窗口



版权所有：中华人民共和国科学技术部

地址：北京市复兴路乙15号 | 邮编：100862 | 联系我们 | 京ICP备05022684 | 网站标识码bm06000001