

## 复旦上医彭勃/毛颖等团队提出验证胶质细胞转分化的基本原则

2021年12月08日

作者：吴苡婷

记者从复旦大学上海医学院获悉，复旦大学脑科学转化研究院彭勃课题组、复旦大学附属华山医院毛颖课题组和上海市精神卫生中心袁述飞课题组的研究人员通过联合攻关，利用活细胞成像、严谨谱系追踪和药理学等多个手段对NeuroD1介导的小胶质细胞-神经元重编程现象进行了系统性探索。2021年12月6日，相关研究成果发表在神经科学顶级期刊《神经元》(Neuron)上。

中枢神经系统(CNS)主要由神经元和胶质细胞组成。与外周组织器官不同，成年后哺乳动物中枢神经系统的神经元几乎不能再生。在神经退行性病变中(如阿尔兹海默病、帕金森病、亨廷顿病和脑中风等)，神经元会大量死亡。死亡的神经元无法再生，从而造成不可逆的严重脑功能损伤。与静态的神经元不同，胶质细胞具有一定的再生能力。研究人员提出通过病毒工具操控某个分子，诱导胶质细胞发生重编程，使其分化成神经元，实现神经元的原位再生。从而利用一类可再生的细胞(胶质细胞)补充损失的不可再生的细胞(神经元)，实现神经退行性病变的治疗。胶质细胞的重编程现象首先由德国马克斯·普朗克神经生物学研究所的Magdalena Götz教授课题组阐述，他们在2002年报告了PAX6可诱导星形胶质细胞重编程为神经元。随后，一系列研究聚焦在该研究领域，包括德州大学西南医学中心张春立课题组，宾夕法尼亚州立大学的陈功课题组等，这些方案均是通过操控单个因子，将星形胶质细胞转变成神经元。虽然星形胶质细胞能够再生，但是其再生能力相对较弱，因而，研究人员提出能否通过诱导其他再生能力强的胶质细胞类型重编程为神经元。

小胶质细胞是中枢神经系统内再生能力最强的胶质细胞。复旦大学彭勃课题组前期研究发现，小胶质细胞于再殖条件下，能够通过自我增殖的方式平均每天再生20%的细胞。若是能通过诱导小胶质细胞重编程，那么将相当于发现了一个无穷无尽的补给源，可用来大量补充受损的神经元。然而，领域内对该现象充满争议。

在该研究中，研究人员提出了充分证明胶质细胞-神经元重编程所需的三个基本原则：第一是通过严谨的明确的谱系追踪，设置合理设计的对照组证明，并排除存在病毒泄漏的可能性；第二是通过明确的活体/活细胞成像证据，观察到胶质细胞-神经元的转变过程；第三是若是杀掉该类型的胶质细胞，那么该因子所介导的胶质细胞-神经元转分化将不会发生。

在观察小胶质细胞-神经元转变过程方面，研究人员通过活细胞成像方式进行观察，并没有发现表达NeuroD1的小胶质细胞发生到神经元的形态学转变。恰恰相反，研究人员发现表达NeuroD1后，会引起小胶质细胞的大规模死亡。通过BCL2途径可以对抗由NeuroD1小胶质细胞诱导的死亡，说明其NeuroD1不仅不能诱导小胶质细胞重编程，而会诱导小胶质细胞的凋亡。这也很好解释了为何前人和该研究团队观察到的“小胶质细胞转变为神经元”假象的比例很高(>90%)的原因：成功表达NeuroD1的小胶质细胞诱导发生凋亡而死去，因而最后剩下的细胞大都是非特异性泄漏细胞。

最后，研究人员通过CSF1R抑制剂PLX5622杀死脑内99%的小胶质细胞，发现即使在这种情况下，依然会有很高比例的“小胶质细胞起源神经元”，且比例与不杀小胶质细胞的对照组相当。研究结果更加确认了前人所观察到的“小胶质细胞-神经元重编程”并非真实情况，而是来自于病毒非特异性泄漏所产生的实验假象。

复旦大学彭勃团队利用小胶质细胞的再生能力，开发了三种方案(Mr BMT, Mr PB和Mr MT)，首次在全脑尺度上实现小胶质细胞的高效外源性移植/替换。该方案可用于治疗由小胶质细胞突变引起的疾病。然而，细胞移植所面临的挑战之一是如何防止外源性细胞失控。在小鼠模型中，常用诱导白喉毒素(DT)表达的方式杀死特性类型的细胞。由于小鼠没有白喉毒素受

体，因而死亡细胞所释放出的白喉毒素不会杀死邻近的细胞。然而，由于人类细胞存在白喉毒素受体，因而该方案不能用于临床实践。由于NeuroD1可以诱导小胶质细胞凋亡，因此该研究团队提出通过体外改造的方式，在移植/替换的小胶质细胞中放入诱导表达NeuroD1的元件。一旦移植/替换的小胶质细胞失控，可以通过该分子开关诱导小胶质细胞凋亡，从而提升小胶质细胞替换/移植的安全性。

上海市精神卫生中心饶艳霞博士为该论文的第一作者和共同通讯作者。复旦大学脑科学转化研究院彭勃教授、复旦大学附属华山医院毛颖教授和上海市精神卫生中心袁逖飞教授为共同通讯作者。

编辑：chenying 审核：陈颖

证件信息：沪ICP备10219502号 (<https://beian.miit.gov.cn>)

 沪公网安备 31010102006630号 ([http://www.beian.gov.cn/portal/registerSystemInfo?](http://www.beian.gov.cn/portal/registerSystemInfo?recordcode=31010102006630)

[recordcode=31010102006630](http://www.beian.gov.cn/portal/registerSystemInfo?recordcode=31010102006630))

中国互联网举报中心 (<https://www.12377.cn/>)

Copyright © 2009-2022

上海科技报社版权所有

上海科荧多媒体发展有限公司技术支持



([//bszs.conac.cn/sitename?method=show&id=5480BDAB3ADF3E3BE053012819ACCD59](http://bszs.conac.cn/sitename?method=show&id=5480BDAB3ADF3E3BE053012819ACCD59))