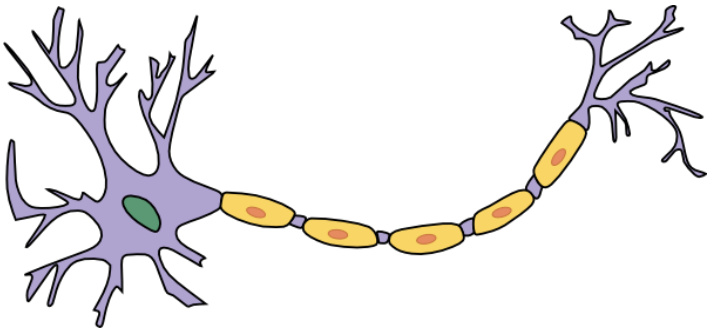
“点亮”亨廷顿病的病情进展过程

科学家们利用携带发光脑细胞的小鼠来观测神经变性的第一步

Dr Tamara Maiuri撰写 | 2014年9月17日 | Dr Jeff Carroll编辑 | Wanglin Liu译制
最早发布于2014年6月25日

亨廷顿病病程长，患者的大脑改变早于临床体征的出现。所以关键在于早期发现并治疗疾病，将之掐灭于萌芽之中。但是这些早于临床体征的改变是什么呢？我们怎样才能发现并针对治疗呢？英国诺丁汉大学医学院及巴伯拉罕研究所的科学家们最近就此问题进行了一项研究，他们培育出带有发光脑细胞的HD小鼠模型，发现在这些小鼠大脑的特定区域，一些早期变化在脑细胞开始死亡之前已出现。而之前的HD研究者们从未想过去研究大脑此特定区域。



在本图中，左侧的小突起为神经细胞的树突。紫色的为胞体。投射至右侧的长线即为神经细胞的轴突。

照片提供：Quasar Jarosz

点亮神奇的彩光

实验小鼠有一小部分神经细胞能被点亮。神经细胞可认为是小型信息处理器，接受来自树突的信号输入，信号在神经细胞胞体中处理后，通过轴突向外输出。

通过轴突输出的信息到达另外一个神经细胞的树突，以此种形式向整个神经网络传递信息，以调节我们的思维，运动及躯体其他功能。在整个大脑内，神经细胞是散在分布并被其他各种细胞以及大脑基质紧密包绕的，所以只点亮一小部分神经细胞可以形成清晰的图像。

神经细胞难以研究的另一个原因是神经的“输出线”即轴突可以非常长。比如说，控制你运动的神经元胞体在大脑皮质中，然而却可以发出轴突直达脊髓，这对于一个小小的细胞来说是相当长的一段旅程！

点亮整个细胞使得研究者们从信号输入点树突开始追踪至胞体，轴突，以及与轴突相接的靶细胞。这就意味着他们可以研究轴突的病变是否会累及靶细胞。了解神经细胞的哪一部位最先受累有利于科学家们发现HD早期的疾病病理过程。

两种不同HD小鼠模型的神经细胞点亮方式如下：一种为转基因小鼠，携带一小段变异HD基因；另一种为基因敲入小鼠，即在正常HD基因中敲入了一段HD扩增片段。

> **“在研究怎么治疗疾病前，我们需要知道细胞的哪一部分发生了病变 ”**

两只小鼠模型的主要不同点是它们发病的速度及严重程度。转基因小鼠模型发病早，12周（ / 12个月）时发病，有利于更快得到药物实验的结果。基因敲入小鼠发病晚，症状较不明显，更难以测量，但是更接近于HD病人的症状，使之成为更精确的的动物模型。在科学研究中，精确与速度常难以兼得，很好地诠释了这两种HD小鼠模型所面临的情况。

传输线上的包块

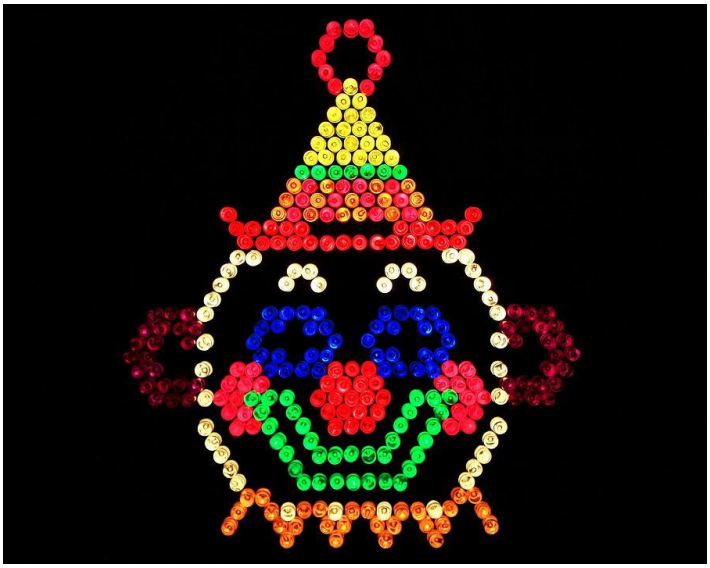
虽然亨廷顿病是大脑疾病，病变却不是遍布于整个大脑。大脑特定区域的细胞比其他区域的细胞更早发生病变和死亡。大脑深处一个叫纹状体的小区域是HD中最脆弱的区域，在疾病进展过程中几乎可以完全消失。

为了研究HD小鼠模型的该特定区域 ，研究团队分别比较了两种动物模型在疾病早期和晚期两个阶段发光神经细胞的形态。出乎意料地是，在转基因小鼠中，尽管已表现出症状，纹状体的神经细胞却很正常而健康。这意味着在这些小鼠中，除纹状体神经元的显著死亡和失去功能外，存在其他因素引起亨廷顿样症状。

至于基因敲入小鼠模型，尽管早期阶段的纹状体神经细胞形态正常，晚期阶段的小鼠则在传递信息的轴突中发现了包块状的肿胀。

轴突肿胀可发生在一些脑部疾病或随年龄增长而出现，然而基因敲入的HD小鼠模型过早表现出该现象。每个轴突对应的胞体和树突（信号输入结构）则形态正常。这个现象非常有趣，因为它提示在这个更为精确的动物模型中，轴突的病变是最早发生的。

如果这一小鼠模型确实展现了亨廷顿大脑疾病早期阶段的病理变化，就会有助于科学家们集中精力研究神经细胞的某特定部位，比如说轴突，亨廷顿病大脑内神经细胞的轴突显著呈现病理变化，这更增加了研究了此部位的必要性。



类似于普通的发光玩具，只点亮一组神经细胞使得图像显现

然而，科学家们并不满足于仅仅研究纹状体内的病变，他们广泛地探索了HD大脑其他区域，期望能找到其他早期病变。令人惊奇的是，轴突肿胀最为严重的区域是一个邻近纹状体被称为终纹的区域，该区域与焦虑样行为有关。

终纹区域的轴突在疾病进展的早期即表现出肿胀，随疾病进展而恶化。每根受累轴突又可以追溯至胞体（该胞体可位于另一个称为杏仁核的大脑区域），胞体形态均正常。这提示HD大脑的此区域亦值得额外研究。

及时处理，事半功倍

即使转基因的小鼠模型也不能准确代表亨廷顿病的患者，这是不凿的事实，目前没有小鼠模型可以精确地告诉我们HD大脑的确切情况。但是本研究结果至少向我们展示，在比较接近人HD患者的小鼠模型中，神经细胞的轴突早于其他部位出现病变。在研究怎么治疗疾病前，我们得先弄清楚细胞得哪一部位受累。尽管基因敲入小鼠有它自身的限制，但却是研究亨廷顿轴突病变的很好模型。

本研究同时表明亨廷顿大脑病变也许并非最先发生在纹状体，然而，在本实验中，由于并不是纹状体内的所有神经细胞均被点亮而可见，我们可能缺失了一些非常重要的信息。但本研究确实提供给我们一片新的值得探索的大脑区域，如果该区域确实是病变的最早部位，那么针对该区域的治疗方案将会阻止疾病的发生，这是非常吸引人的。

作者没有利益冲突需要申明 想了解更多关于本站公开制度的信息，请看常见问题解答。

HDBuzz2011-2024. HDBuzz内容在创作共享许可证下免费共享。
HDBuzz不提供医疗建议。 了解更多请访问hdbuzz.net
于2024年1月10日打印 — 从https://zh.hdbuzz.net/168下载

此文还没有被翻译，它是以原文发表的语言刊登的，我们正在尽快翻译所有内容。