编读往来

“渐冻人”期待“解冻”

肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis,ALS),与癌症、艾滋病并列,被世界卫生组织列为五大绝症之一。其为运动神经元病的一种,是既累及上运动神经元(大脑、脑干、脊髓),又影响下运动神经元(颅神经核、脊髓前角细胞)及其支配的躯干、四肢和头面部肌肉的一种慢性进行性变性疾病。临床上常表现为上、下运动神经元合并受损的混合性瘫痪。患者成年起病,病程进展非常迅速,可导致全身肌肉进行性萎缩、无力,如同被逐渐冻住一样,直至呼吸衰竭而死亡,因此俗称“渐冻人”。由于感觉神经未受到侵犯,患者的智力、记忆及感觉不受影响。像人们熟知的一代理论物理学大师、科学巨匠霍金就是位“渐冻人”。患者发病后平均生存期仅为2~5年。目前其发病机制尚不清楚,仅能延缓病情进展,无有效的治疗方式。

2003年,第三军医大学西南医院神经内科史树贵团队在重庆潼南县发现一ALS家系,符合ALS诊断标准,属常染色体显性遗传,涉及4代,受累患者多达14例。这一家系具有特殊的临床表型,不同于以往的文献报道,推测该家系可能具有一种新的突变基因。在过去的十年中,该团队始终致力于ALS的临床工作与科学研究,不断从遗传学、分子生物学、蛋白组学等方面进行探寻。证实该家系成员发生了一种新的SOD1基因突变类型(mSOD1),可能是导致该家系发病的原因。目前该团队通过建立表达mSOD1的转基因小鼠,观察转基因小鼠的临床表型,为进一步研究该mSOD1突变类型与ALS发病的关系提供动物模型,以期能为揭示ALS的发病机制提供依据。敬请留意本期发表的文章——《一种新的突变SOD1转基因小鼠模型的构建及鉴定》。

http://aammt.tmmu.edu.cn/oa/DArticle.aspx?type=view&id=201310217

TF/RGD共修饰脂质体:神经胶质瘤的潜在靶向给药系统

神经胶质瘤是颅内最常见的恶性肿瘤。然而,由于其瘤体本身浸润性生长,外科手术不易将其与周围正常脑组织区分;化疗药物一方面由于血脑屏障难于到达脑组织,另一方面对周围健康组织也产生较大副作用。如果能构建一种能够穿透血脑屏障且具有靶向作用的给药系统,则可以有效地实现药物杀肿瘤效果。转铁蛋白(transferrin,TF)受体是一种普遍表达于正常细胞和肿瘤细胞表面的受体蛋白,在脑胶质瘤细胞表面的表达是正常细胞的4~5倍。精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(Arg-Gly-Asp, RGD)的三肽序列已被确认能够特异性地识别含整合素αv亚基的整合素家族,而且具有高度亲和力。脂质体是由磷脂组成的具有双层膜结构的球形结构,既能够在水相包载亲水性的药物,也可以在脂质双层包载亲脂性的药物,同时可以容易地进行表面修饰。那么利用TF、RGD分别和共同修饰脂质体,能否构建成一种针对神经胶质瘤的潜在靶向给药系统?无锡市人民医院神经外科研究人员在这一思路下,制备了3种修饰脂质体。脑胶质瘤U87细胞和构建的肿瘤球模型都可以体外摄取这3种修饰脂质体,且对共修饰脂质体摄取效率高于TF或RGD单独修饰的脂质体。将U87细胞立体定位注射于裸鼠颅内,尾静脉注射修饰脂质体4 h后,荧光活体成像系统下近红外荧光成像直接观察到脂质体蓄积于脑部肿瘤组织,而且TF/RGD共修饰脂质体蓄积效果高于TF或RGD单独修饰的脂质体。研究获得的TF/RGD共修饰脂质体可以靶向给药穿过血脑屏障,避免载药后对正常脑细胞的损伤,两种配体的协同作用可高效地介导药物进入肿瘤细胞。我们期待这种高效的脑胶质瘤靶向给药系统在进一步负载药物后的实验研究中能发挥积极的抗肿瘤效用。该研究论文《转铁蛋白与RGD共修饰脂质体用于脑胶质瘤靶向性研究》已经刊登于我刊2014年第6期,敬请读者留意阅读。

http://aammt.tmmu.edu.cn/oa/DArticle.aspx?type=view&id=201308174