

雷帕霉素用于治疗神经退行性疾病研究进展

卢志杰, 王文敏*

昆明医科大学 第一附属医院, 云南 昆明 650032

摘要: 越来越多的研究表明, 雷帕霉素作为一种传统的抗生素, 表现出很强的抗老化作用, 通过阻断哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR), 影响了多种基本的细胞周期, 细胞的生长和增殖, 蛋白质合成和细胞自噬过程, 从而为神经退行性疾病模型提供神经保护作用, 包括帕金森病、阿尔茨海默病、亨廷顿病等。对近期关于雷帕霉素神经保护作用的研究成果予以综述。

关键词: 雷帕霉素; 神经退行性疾病; 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 6376 (2012) 04 - 0281 - 04

Research advances in Rapamycin against neurodegenerative disease

LU Zhi-jie, WANG Wen-min

First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China

Abstract: In recent years, more and more studies indicate that Rapamycin (RAPA) as a traditional antibiotic that exerts strong anti-ageing effects in several species. By inhibiting the activity of mammalian target of Rapamycin (mTOR), RAPA influences a variety of essential cellular processes, such as cell growth and proliferation, protein synthesis, and cell autophagy. Thus, it could provide neuroprotection in several experimental models for neurodegenerative diseases, including Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, and so on. The molecular mechanisms underlying the neuroprotective effects of Rapamycin in recent studies were reviewed.

Key words: Rapamycin; neurodegenerative disease; mammalian target of Rapamycin (mTOR)

雷帕霉素 (Rapamycin, RAPA) 分子式为 $C_{51}H_{79}NO_{13}$, 是一种传统的大环内酯类抗生素, 也作为免疫抑制剂用于器官移植, 此外 RAPA 涂层支架可以抑制血管内皮的增殖, 防止血管再狭窄, 从而用于治疗心血管疾病。近年来许多研究表明, RAPA 对一些年龄相关的神经退行性疾病模型有治疗作用, 包括阿尔茨海默病、帕金森病以及亨廷顿病。本文对这些研究进展予以简要综述。

1 帕金森病

帕金森病是一种常见的原因不明的神经退行性疾病, 主要表现为: 静止性震颤、肌肉僵直、运动迟缓以及一些由于张力增高而表现出的特殊姿势。其发病机制被认为是由于大脑灰质中多巴胺能神经元的大量缺失, 导致纹状体多巴胺被消耗所致^[1]。病理学特征是路易小体的形成, 但路易小体的成因及其对神经退行性疾病的意义尚不知晓。有两个研

究^[2-3]表明, 在 1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶 (MPTP) 诱导的帕金森病模型中, RAPA 可以减轻多巴胺黑质纹状体退化^[1, 4]。但是, 二者所表述的 RAPA 的神经保护机制却不尽相同。Malagelada 等^[5]的研究将 RAPA 所表现出的神经保护作用归因于其阻断了 mTORC1 依赖的细胞前体凋亡蛋白 RTP801。与对照组比较, 在 MPTP 处理的小鼠或帕金森患者的黑质致密部, RTP801 呈现出 mTORC1 依赖的表达升高。在帕金森神经毒素 6-OHDA 或 MPP+ 诱导的帕金森病细胞毒性模型中, RTP801 表达上调通过钝化 mTORC2 依赖的 AKT 磷酸化从而诱导细胞凋亡^[2, 5]。由此可以推断, RTP801 存在于 mTORC1 的下游, mTORC2 的上游。激活的 AKT 可以对 RTP801 超表达诱导的 PC12 细胞凋亡起到保护作用^[6]。据此可以推断, 在 MPTP 处理的小鼠中, RAPA 对其神经保护作用是通过介导阻断 RTP801

收稿日期: 2012-06-01

作者简介: 卢志杰 (1985—), 男, 在读硕士。Tel: 15198791209 E-mail: luzhijie0929@163.com

*通讯作者 王文敏 (1956—), 男, 硕士生导师。Tel: (0871)5324888 E-mail: wmw85@hotmail.com

的上调与对 AKT 的激活^[2]。而 Dehay 等^[3]的研究指出, RAPA 对 MPTP 模型鼠的神经保护作用与诱导溶酶体介导的自噬泡的退化有关, 与 mTOR 无关。

以上研究表明 RAPA 对各种体外或者体内的帕金森模型具有神经保护作用, 这些作用机制互不相同但相互影响, 共同提供了 mTOR 下游的分子靶点, 为 RAPA 发挥功能提供了基础。

2 阿尔茨海默病

阿尔茨海默病是以记忆力的缺失及认知功能障碍为特点的一种常见的神经退行性疾病, 其神经病理学表现特征是淀粉样斑块及神经纤维缠结(NFTs)的形成^[7]。淀粉样斑块是由淀粉样前体蛋白(APP)水解过程中产生的淀粉样蛋白 β (A β)所组成的细胞外包涵体, 而 NFTs 是高度磷酸化的牛磺酸构成的包涵体。

通过对突变 APP 转染的细胞株和联合转基因阿尔海默茨病大鼠的研究发现, 在上述阿尔海默茨病细胞及动物模型中, mTOR 活性及信号通路有所增加^[8-9]。在这些大鼠中, 高表达的 mTOR 在病理学上与 A β 和 tau 蛋白呈时间和空间上的平行相关性^[8-9]。在体外实验中, 当使用了一种 A β 抑制剂 γ -secretase 后, 降低了 A β 的同时也抑制了 mTOR 的高度激活, 这表明 mTOR 的高表达可能归因于 A β 。此外, 对野生鼠注射表达突变 APP 细胞分泌的 A β 会导致这些动物体内 mTOR 的激活和信号转导。A β 导致的 mTOR 的高表达降低了自噬并且导致 tau 蛋白的过度磷酸化^[9-10]。这将最终导致 A β 和 tau 蛋白的聚集。在两种阿尔海默茨病模型大鼠中发现, RAPA 通过阻断 mTOR 降低了神经元内 A β 的聚集, 降低了脑内致病 A β 42 水平, 减弱了年龄依赖的磷酸化的发生以及 tau 蛋白的堆积^[8, 11]。Ittner 等^[7]的研究表明, 可溶性的 A β 通过改变学习、记忆相关的信号传导路径, 参与了阿尔海默茨病早期的认知障碍的产生。实际上, 基础量 mTOR 的表达对学习和认知是必要的, mTOR 信号通路的过度激活反而会导致认知障碍^[8-9]。基于此观点, 完全阻断 mTOR 通路后, 影响了沙鼠及加州海兔的长期记忆的产生和巩固^[12-13]。所以, 临床上使用 RAPA 用于治疗阿尔海默茨病时应精确控制使用剂量。

3 亨廷顿病

亨廷顿病是一种以感觉运动障碍、痴呆和情绪紊乱为特点的常染色体显性遗传病。其病因是由于亨廷顿蛋白(HTT)的病理性突变。如果突变的亨

廷顿蛋白(mtHTT)不能有效地被去除, 它将在神经元内堆积, 形成毒性寡聚蛋白聚合物, 从而导致细胞凋亡^[14]。目前, 亨廷顿病尚无特效的治疗方法。

一些对体内及体外亨廷顿病模型的研究证实, RAPA 通过诱导和促进自噬过程, 增强其清除能力从而防止易聚合蛋白(如 mtHTT)诱导的神经退行性变。另外, 细胞过表达 74 谷氨酸盐 HTT 片段(Q74)导致了聚合物形成和细胞凋亡。在这些细胞中, RAPA 诱导自噬过程, 增强了 Q74 的清除, 减少了聚合物形成及组织了细胞凋亡^[15]。许多 mTOR 依赖的自噬诱导剂, 例如锂、海藻黏多糖和一种自噬诱导复合物^[16-18]均具有类似的作用。它们与 RAPA 联合应用对自噬的诱导要强于只用其中之一^[16-20]。

许多研究指出 RAPA 或其类似物是通过其诱导自噬过程, 从而增强对 mtHTT 蛋白的清除来发挥治疗亨廷顿病的作用。值得注意的是, RAPA 增强 mtHTT 清除的能力出现在蛋白聚合物及可溶性 HTT 形成的早期, 当其形成多谷氨酰胺聚合物逐渐高度稳定之后, 它将不能被自噬作用所清除^[21]。这就提示 RAPA 应该用于亨廷顿病的早期治疗。

4 其他

目前还有一些研究显示, RAPA 或其类似产物通过诱导自噬, 减少了 Machado-Joseph 病模型鼠(表达突变 ataxin3 转基因鼠)体内 ataxin3 活性聚合物的数量及 ataxin3 水平, 从而改善了模型鼠行为能力^[22]; 而在肌萎缩侧索硬化模型中(SOD1G93A 基因鼠), RAPA 通过诱导自噬作用, 促进了线粒体损伤, 加速了神经元细胞的凋亡^[23]; Zhao 等^[24]的研究表明, 通过减弱 mTOR 介导的应激性视网膜色素细胞功能缺失, RAPA 提高和促进了视网膜退行性疾病模型(先天性视网膜色素缺失大鼠)中光感受器数量及功能; Carloni 等^[25]通过对脑缺血-缺氧小鼠模型的研究称, RAPA 通过诱导自噬作用, 降低了 caspase3 活性, 阻止细胞凋亡, 从而遏制了模型中皮质及海马细胞缺失, 缩小梗死面积, 对脑缺血产生有益影响。

5 小结

RAPA 应用于神经退行性疾病的基本原理主要有三个方面: 首先, 神经细胞内异常物质的堆积和蛋白错叠, 并最终以内涵体的形式聚集, 是许多神经退行性疾病的普遍特征。这就提示对缺陷蛋白的处理有助于探索这类疾病的发病机制。许多研究也

表明, 自噬体的退化是造成这种蛋白改变的元凶^[26]。据此, RAPA 诱导的细胞自噬或许可以防止及减弱致病蛋白的异常聚集^[27]。其次, 迟发型神经退行性疾病与老化密切相关, 而 RAPA 在一些物种中表现出较强的抗老化作用。因此, RAPA 可以在中和、抵消老化相关的分子改变方面对神经退行性变带来益处。第三, 许多神经退行性疾病表现出 mTOR 信号通路的失调, 而 RAPA 正是这条通路的特异阻滞剂。这些机制相互协调, 从而使 RAPA 在治疗神经退行性疾病方面有了潜在的可能性。

综上所述, 不论是细胞内还是细胞外的神经退行性疾病模型都可以从 RAPA 的神经保护作用中受益。另外, RAPA 通过降低 mTOR 活性可以延长包括老鼠、果蝇在内的一些物种的寿命^[28]。RAPA 在抗神经退行性变及抗老化方面的杰出表现, 以及在临床使用中的可靠性, 使得其成为了治疗神经退行性疾病的候选药物。

参考文献

- [1] Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models [J]. *Neuron*, 2003, 39(6): 889-909.
- [2] Malagelada C, Jin Z H, Jackson-Lewis V, et al. Rapamycin protects against neuron death in *in vitro* and *in vivo* models of Parkinson's disease [J]. *J Neurosci*, 2010, 30(3): 1166-1175.
- [3] Dehay B, Bové J, Rodríguez-Muela N, et al. Pathogenic lysosomal depletion in Parkinson's disease [J]. *J Neurosci*, 2010, 30(37): 12535-12544.
- [4] Przedborski S, Vila M. The 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine mouse model: A tool to explore the pathogenesis of Parkinson's disease [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2003, 991: 189-198.
- [5] Malagelada C, Ryu E J, Biswas S C, et al. RTP801 is elevated in Parkinson brain substantia nigral neurons and mediates death in cellular models of Parkinson's disease by a mechanism involving mammalian target of rapamycin inactivation [J]. *J Neurosci*, 2006, 26(39): 9996-10005.
- [6] Malagelada C, Jin Z H, Greene L A. RTP801 is induced in Parkinson's disease and mediates neuron death by inhibiting Akt phosphorylation/activation [J]. *J Neurosci*, 2008, 28(53): 14363-14371.
- [7] Ittner L M, Gotz J. Amyloid- β and tau-a toxic *pas de deux* in Alzheimer's disease [J]. *Nature Rev Neurosci*, 2011, 12(2): 65-72.
- [8] Caccamo A, Majumder S, Richardson A, et al. Molecular interplay between mammalian target of rapamycin (mTOR), amyloid- β , and Tau: Effects on cognitive impairments [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(17): 13107-13120.
- [9] Caccamo A, Maldonado M A, Majumder S, et al. Naturally secreted amyloid- β increases mammalian target of rapamycin (mTOR) activity via a PRAS40-mediated mechanism [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(11): 8924-8932.
- [10] Meske V, Albert F, Ohm T G. Coupling of mammalian target of rapamycin with phosphoinositide 3-kinase signaling pathway regulates protein phosphatase 2A-and glycogen synthase kinase-3-dependent phosphorylation of Tau [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(1): 100-109.
- [11] Spilman P, Podlutskaya N, Hart M J, et al. Inhibition of mTOR by rapamycin abolishes cognitive deficits and reduces amyloid- β levels in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *PLoS One*, 2010, 5: e9979.
- [12] Casadio A, Martin K C, Giustetto M, et al. A transient, neuron-wide form of CREB-mediated long-term facilitation can be stabilized at specific synapses by local protein synthesis [J]. *Cell*, 1999, 99(2): 221-237.
- [13] Tischmeyer W, Schicknick H, Kraus M, et al. Rapamycin-sensitive signalling in long-term consolidation of auditory cortex-dependent memory [J]. *Eur J Neurosci*, 2003, 18(4): 942-950.
- [14] Ross C A, Tabrizi S J. Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment [J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(1): 83-98.
- [15] Ravikumar B, Duden R, Rubinsztein D C. Aggregate-prone proteins with polyglutamine and polyalanine expansions are degraded by autophagy [J]. *Hum Mol Genet*, 2002, 11(9): 1107-1117.
- [16] Sarkar S, Krishna G, Imarisio S, et al. A rational mechanism for combination treatment of Huntington's disease using lithium and rapamycin [J]. *Hum Mol Genet*, 2008, 17(2): 170-178.
- [17] Williams A, Sarkar S, Cuddon P, et al. Novel targets for Huntington's disease in an mTOR-independent autophagy pathway [J]. *Nat Chem Biol*, 2008, 4(5): 295-305.
- [18] Sarkar S, Davies J E, Huang Z, et al. Trehalose, a novel mTOR-independent autophagy enhancer, accelerates the clearance of mutant huntingtin and α -synuclein [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(8): 5641-5652.
- [19] Sarkar S, Perlstein E O, Imarisio S, et al. Small molecules enhance autophagy and reduce toxicity in Huntington's disease models [J]. *Nat Chem Biol*, 2007, 3(6): 331-338.
- [20] Sarkar S, Floto R A, Berger Z, et al. Lithium induces

- autophagy by inhibiting inositol monophosphatase [J]. *J Cell Biol*, 2005, 170(7): 1101-1111.
- [21] King M A, Hands S, Hafiz F, *et al*. Rapamycin inhibits polyglutamine aggregation independently of autophagy by reducing protein synthesis [J]. *Mol Pharmacol*, 2008, 73(4): 1052-1063.
- [22] Menzies F M, Huebener J, Renna M, *et al*. Autophagy induction reduces mutant ataxin-3 levels and toxicity in a mouse model of spinocerebellar ataxia type 3 [J]. *Brain*, 2010, 133(1): 93-104.
- [23] Zhang X, Li L, Chen S, *et al*. Rapamycin treatment augments motor neuron degeneration in SOD1 (G93A) mouse model of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Autophagy*, 2011, 7(4): 412-425.
- [24] Zhao C, Yasumura D, Li X, *et al*. mTOR-mediated dedifferentiation of the retinal pigment epithelium initiates photoreceptor degeneration in mice [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(1): 369-383.
- [25] Carloni S, Buonocore G, Balduini W. Protective role of autophagy in neonatal hypoxia-ischemia induced brain injury [J]. *Neurobiol Dis*, 2008, 32(3): 329-339.
- [26] Wong E, Cuervo A M. Autophagy gone awry in neurodegenerative diseases [J]. *Nat Neurosci*, 2010, 13(7): 805-811.
- [27] Rubinsztein D C. The roles of intracellular proteolysis in neurodegeneration [J]. *Nature*, 2006, 443(7113): 780-786.
- [28] Harrison D E, Strong R, Sharp D Z, *et al*. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice [J]. *Nature*, 2009, 460: 392-395.

郑重声明

天津**中草药**杂志社（出版《**中草药**》、*Chinese Herbal Medicines*（CHM，**中草药**英文版）、《现代药物与临床》、《药物评价研究》4本期刊）未与任何单位或个人签署版面合作及论文代理发表协议，凡是以天津**中草药**杂志社及其所属期刊的名义进行的版面合作及论文代理发表等非法活动，均严重侵害了天津**中草药**杂志社的合法权益，天津**中草药**杂志社将保留对其采取法律行动的权利，特此郑重声明。

希望广大作者、读者认准天津**中草药**杂志社门户网站“www.中草药杂志社.中国或www.tiprpress.com”，切勿上当受骗；若发现假冒天津**中草药**杂志社及所属期刊的情况，请检举揭发。

电话：022-27474913 传真：022-23006821 E-mail: zcy@tiprpress.com

天津**中草药**杂志社