

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.08.026

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.08.026>

· 综述 ·

## 外泌体在肌萎缩侧索硬化中的研究进展

何锴琳<sup>1</sup>, 张航<sup>1</sup> 综述 王俊岭<sup>2,3,4</sup> 审校

(1. 中南大学湘雅医学院, 长沙 410008; 2. 中南大学湘雅医院神经内科, 长沙 410008;  
3. 中南大学医学遗传学研究中心, 长沙 410078; 4. 神经退行性疾病湖南省重点实验室, 长沙 410078)

**[摘要]** 外泌体是一种直径为40~100 nm的含有双层脂质膜的转运小体, 可由多种类型的细胞释放, 并且广泛分布于血液、脑脊液、唾液等体液中。通过膜蛋白与靶蛋白接触、配体-受体结合以及直接膜融合等多种方式, 外泌体将其携带的蛋白质、mRNA和microRNA等物质转运至靶细胞中, 参与细胞间的通讯, 进而参与多种生理与病理过程。目前研究发现外泌体广泛参与到肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)、阿尔兹海默病、帕金森病等多种神经退行性疾病的发生发展过程中。

**[关键词]** 神经系统退行性疾病; 肌萎缩侧索硬化; 外泌体

## Research progress of exosomes in amyotrophic lateral sclerosis

HE Kailin<sup>1</sup>, ZHANG Hang<sup>1</sup>, WANG Junling<sup>2,3,4</sup>

(1. Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha 410008; 2. Department of Neurology, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410008; 3. Medical Genetics Research Center of Central South University, Changsha 410078; 4. Hunan Provincial Key Laboratory of Neurodegenerative Diseases, Changsha 410078, China)

**Abstract** Exosomes are transporting bodies containing a bilayer lipid membrane with a diameter between 40 to 100 nm, which can be released by various types of cells and widely distributed in body fluids including blood, cerebrospinal fluid, saliva and the systemic circulation thereafter. Through membrane proteins in contact with target proteins, ligand-receptor binding, and direct membrane fusion, exosomes transport proteins, mRNA, and microRNAs that they carry to target cells, participating in cell-to-cell communication as well as a variety of physiological and pathological processes. At present, it is found that exosomes are widely involved in the development of various neurodegenerative diseases such as amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's disease and Parkinson's disease.

**Keywords** neurodegenerative disorders; amyotrophic lateral sclerosis; exosome

收稿日期 (Date of reception): 2019-04-26

通信作者 (Corresponding author): 王俊岭, Email: [wjling8002@126.com](mailto:wjling8002@126.com)

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81671120, 81300981); 国家重点研发计划 (2018YFC1312003); 中南大学创新驱动人才计划 (2016cxs022)。This work was supported by the National Natural Science Foundation (81671120, 81300981), National Key Research and Development Plan (2018YFC1312003), and Innovation Driven Talent Program of Central South University (2016cxs022), China.

肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)是一种选择性上、下运动神经元损害所致的神经系统退行性疾病, ALS的主要临床表现为快速进展的肌无力和萎缩, 最终主要因呼吸肌无力导致的呼吸衰竭而死亡<sup>[1-2]</sup>。ALS早期症状不特异, 容易与颈椎病、重症肌无力等多种疾病混淆, 缺乏特异性生物学标志物, 临床诊断困难, 误诊率高<sup>[3]</sup>, 其诊断后的生存周期为3~5年(平均27.5个月)。该病发展迅速, 目前缺乏有效的治疗方法。ALS多为散发型(sporadic ALS, sALS), 5%~10%的病例为家族性(familial ALS, fALS)。在sALS中, 20%左右的病例也可能与遗传及基因缺陷有关。另外老龄化和环境因素如重金属铝中毒等都与ALS的发病有关, 但其具体机制尚未明确。

外泌体是目前发现的唯一一类内体起源的、由质膜内吞或内陷作用形成的<sup>[4]</sup>直径为40~100 nm的双脂质囊泡。外泌体广泛分布于人体的体液中, 其内容物有高度特异性<sup>[5]</sup>, 不仅包括特异性的蛋白质和脂质, 还包括mRNAs和miRNAs等分子, 这些内容物被外泌体转运至靶细胞并在靶细胞中活跃表达<sup>[6]</sup>。在中枢神经系统中, 外泌体主要来源于神经元与神经胶质细胞, 在脑脊液中的外泌体可以通过蛛网膜吸收、毛细血管与小静脉以及淋巴回流等方式进入全身血液循环<sup>[7-8]</sup>。此外, 全身血液循环中的外泌体可以通过直接跨内皮运输或逆轴浆运输等方式透过血脑屏障进入中枢神经系统。它们可以调节神经元的发育与再生, 并对突触的功能起到一定的调节作用<sup>[6]</sup>。

研究<sup>[9]</sup>表明: ALS病理改变有细胞内蛋白质的异常聚集和包涵体的形成, 细胞内异常聚集的蛋白质可通过外泌体作为载体传播到周围细胞中。不同于细胞来源的外泌体则对运动神经元有一定的保护作用。因此, 外泌体广泛参与ALS疾病的发生、发展的过程<sup>[10]</sup>, 其高稳定性、特异性的特点以及对神经元可能的保护作用对于ALS的诊断与治疗具有重要意义。

## 1 外泌体与 ALS 的发病机制

ALS多为散发型, 5%~10%的病例具有家族性(fALS), 虽然fALS在总ALS的比例中仅占少数, 但对fALS中致病基因及编码突变蛋白进行详细的机制探讨, 有利于对ALS发病的病理生理机制及后期

的药物治疗等提供帮助。ALS常见的致病基因有SOD1, TARDBP, FUS和C9orf72等。

### 1.1 外泌体通过 SOD1 基因突变引起 ALS 机制中的研究

研究<sup>[11]</sup>表明: 超过20%的fALS伴有SOD1基因的突变。SOD1基因编码超氧化物歧化酶1, 可由星形胶质细胞、成纤维细胞和运动神经元样NSC-34细胞系分泌。目前已发现的SOD1突变类型有近200种。

多项研究发现外泌体参与SOD1突变引起ALS的病理过程。Chia等<sup>[12]</sup>发现: 过表达突变SOD1蛋白的ALS转基因小鼠模型脑内SOD1异常聚集且形成淀粉样蛋白纤维缠结, 说明脑内SOD1突变导致超氧化物歧化酶1异常聚集参与了ALS的发病过程。Münch等<sup>[13]</sup>研究发现: 突变SOD1编码可溶性蛋白, 有利于突变体错误折叠蛋白的聚集, 这种聚集并不依赖于细胞间信息传递, 而与胞外释放物的聚集有关。Grad等<sup>[14]</sup>进一步发现: 错误折叠的hSOD1<sup>wt</sup>蛋白可以通过活细胞释放外泌体和死亡细胞释放蛋白聚集物两种机制在细胞间传播, 初步阐明了病理蛋白在细胞间的传播机制。Gomes等<sup>[15]</sup>发现: 过表达野生型SOD1(SOD1<sup>wt</sup>)和突变型SOD1(SOD1<sup>G93A</sup>)基因的小鼠运动神经元样NSC-34细胞培养上清液中分别可以稳定表达hSOD1<sup>wt</sup>和hSOD1<sup>G93A</sup>, 且SOD1的分泌可能是通过嗜铬粒蛋白介导由外泌体来实现的<sup>[16]</sup>。此外, 他们还发现与hSOD1<sup>wt</sup>相比, hSOD1<sup>G93A</sup>与外泌体结合的程度较低, 推测hSOD1<sup>G93A</sup>更多的是被靶细胞所捕获, 参与运动神经元的损害。

外泌体参与ALS致病的具体过程包括炎症损伤、胶质细胞参与、线粒体功能紊乱和miRNA调节异常等。Gomes等<sup>[15]</sup>发现突变型SOD1(SOD1<sup>G93A</sup>)转基因小鼠外泌体中少量的SOD1<sup>G93A</sup>可引起炎症反应, 促进小胶质细胞的增生从而导致运动神经元的损害。Chang等<sup>[17]</sup>的研究同样发现小胶质细胞释放的外泌体可以传播SOD1等病理蛋白, 促进炎症反应而造成运动神经元的损伤。Basso等<sup>[18]</sup>发现: 过表达SOD1<sup>G93A</sup>的ALS小鼠模型中星形胶质细胞释放的外泌体体积更大, 这一过程可能有利于其限制胞内突变蛋白聚集, 从而对细胞起到保护作用, 然而另一方面, 星形胶质细胞释放的外泌体可以转运突变蛋

白质至其他运动神经元, 致其死亡, 进而导致ALS的发生。Maguire等<sup>[19]</sup>研究发现: ALS患者运动神经元中出现错误折叠SOD1产物聚集、热休克蛋白(heat shock protein, HSP)减少和线粒体功能的减退, 并认为这些病理变化是细胞外基质受损影响胞间物质交换和蛋白质稳态失衡的结果。Parisi等<sup>[20]</sup>发现: 静止和SOD1<sup>G93A</sup>激活状态下小胶质细胞miRNAs的表达存在差异, 后者miR-22, miR-155, miR-125b和miR-146b表达上调, 这些miRNAs通过调节ALS相关炎症基因而起作用, 证明ALS是一种神经炎症性疾病, 并说明这些miRNAs功能失调是ALS的致病机制之一。

## 1.2 外泌体通过 TDP-43 在 ALS 发病机制中的研究

TARDBP基因编码TDP-43蛋白(TAR DNA-binding protein 43), 全世界范围内TARDBP基因的突变频率在fALS和sALS中分别为4%和<1%。TDP-43是一种异质核内核糖核蛋白, 主要在核内分布, 在基因转录、翻译、microRNA发生和RNA结合等过程中起重要作用。研究<sup>[21-24]</sup>发现: TDP-43是ALS和额颞叶痴呆(frontotemporal dementia, FTD)患者病理性胞内包涵体中最丰富的泛素化蛋白, 在FTD或ALS并FTD(ALS-FTD)的发病机制中起重要作用。外泌体通过TDP-43参与ALS的发病过程。Iguchi等<sup>[25]</sup>发现: ALS患者大脑外泌体中TDP-43全长和C端片段水平平均上调, 他们将小鼠来源神经瘤母细胞(Neuro2a)暴露于ALS患者的外泌体中, 发现细胞质中TDP-43重新分布, 证明了外泌体可能有助于病理蛋白TDP-43的传播, 与SOD1不同的是, 他们没有在胶质细胞中检测到含有TDP-43的外泌体, 说明TDP-43并不是通过胶质细胞分泌的外泌体传播的。Feiler等<sup>[26]</sup>从外泌体中成功分离出了TDP-43寡聚体并证明了细胞间存在TDP-43的传递, 且存在于囊泡内的TDP-43优先被靶细胞所摄取, 其毒性高于游离的TDP-43。随后Nonaka等<sup>[27]</sup>发现: 来源于ALS动物脑组织中携带不可溶性TDP-43的外泌体可以通过朊病毒样传播引起正常表达TDP-43的细胞内出现可溶性TDP-43聚集。也有研究表明ALS患者脑脊液中含TDP-43的外泌体并没有病理传播功能, 如Ding等<sup>[28]</sup>发现: 培养于含TDP-43外泌体的ALS-FTD患者脑脊液中的胶质瘤U251细胞系会出现胞内

TDP-43的错误定位和聚集, 而只培养于ALS患者脑脊液或正常人脑脊液中的U251细胞系并不能发现TDP-43的聚集。

外泌体通过TDP-43参与ALS致病的具体过程主要包括炎症损伤和miRNA调节异常。Zondler等<sup>[29]</sup>发现: 相比于正常人, ALS患者外周血中单核细胞受外泌体刺激后促炎细胞因子分泌受损, 同时含有TDP-43的外泌体可以诱导外周血中单核细胞活性增加, 强调了ALS患者存在单核细胞功能失调及循环血液中外泌体对单核细胞活化存在影响。此外, Freischmidt等<sup>[30]</sup>发现: sALS患者脑脊液和血清外泌体中某些miRNA(miR-132-5p, miR-132-3p, miR-143-3p, miR-143-5p, miR-574-5p)的表达发生了改变, 这些miRNA在体外可以与TDP-43结合, 证明miRNAs的功能失调可能通过影响TDP-43进而参与了ALS的发生。

## 1.3 外泌体通过 FUS 在 ALS 发病机制中的研究

FUS(fused in sarcoma/translocated in liposarcoma, FUS/TLN)是一种多功能的DNA/RNA结合蛋白, 主要定位于细胞核, 但可以在细胞核与细胞质中穿梭。部分fALS<sup>[31-32]</sup>和sALS<sup>[33-35]</sup>患者是由FUS基因突变所致。Kamelgarn等<sup>[36]</sup>发现FUS蛋白可以通过外泌体分泌。而Sproviero等<sup>[37]</sup>的研究结果显示: 在ALS患者中, SOD1更多在外泌体中转运, 而TDP-43和FUS更多在微泡中转运, 且ALS患者外泌体与微泡的体积明显变大, 提示外泌体可能参与运输毒性蛋白, 并可能在ALS疾病“朊病毒样传播”中发挥作用。

## 1.4 外泌体通过 C9orf72 在 ALS 发病机制中的研究

C9orf72基因内的(GGGGCC)六核苷酸大片段异常重复扩增突变是ALS和FTD中最常见的基因突变形式, 占fALS的40%~50%, sALS的5%~10%。其致病主要是通过重复依赖的非AUG翻译(RAN)形成二肽重复蛋白(DPRs)。有学者<sup>[38-42]</sup>在C9orf72-ALS/FTD患者的中枢神经系统中均发现了聚集的DPRs, 一些DPRs在神经元体外培养和动物模型体内表达时会引起神经元的退化, 进而导致神经退行性疾病的发生。Westergard等<sup>[43]</sup>发现: DPRs可以通过外泌体依赖和独立运输两种途径在细胞间传播, 可能与ALS的发生和扩散有关(图1)。

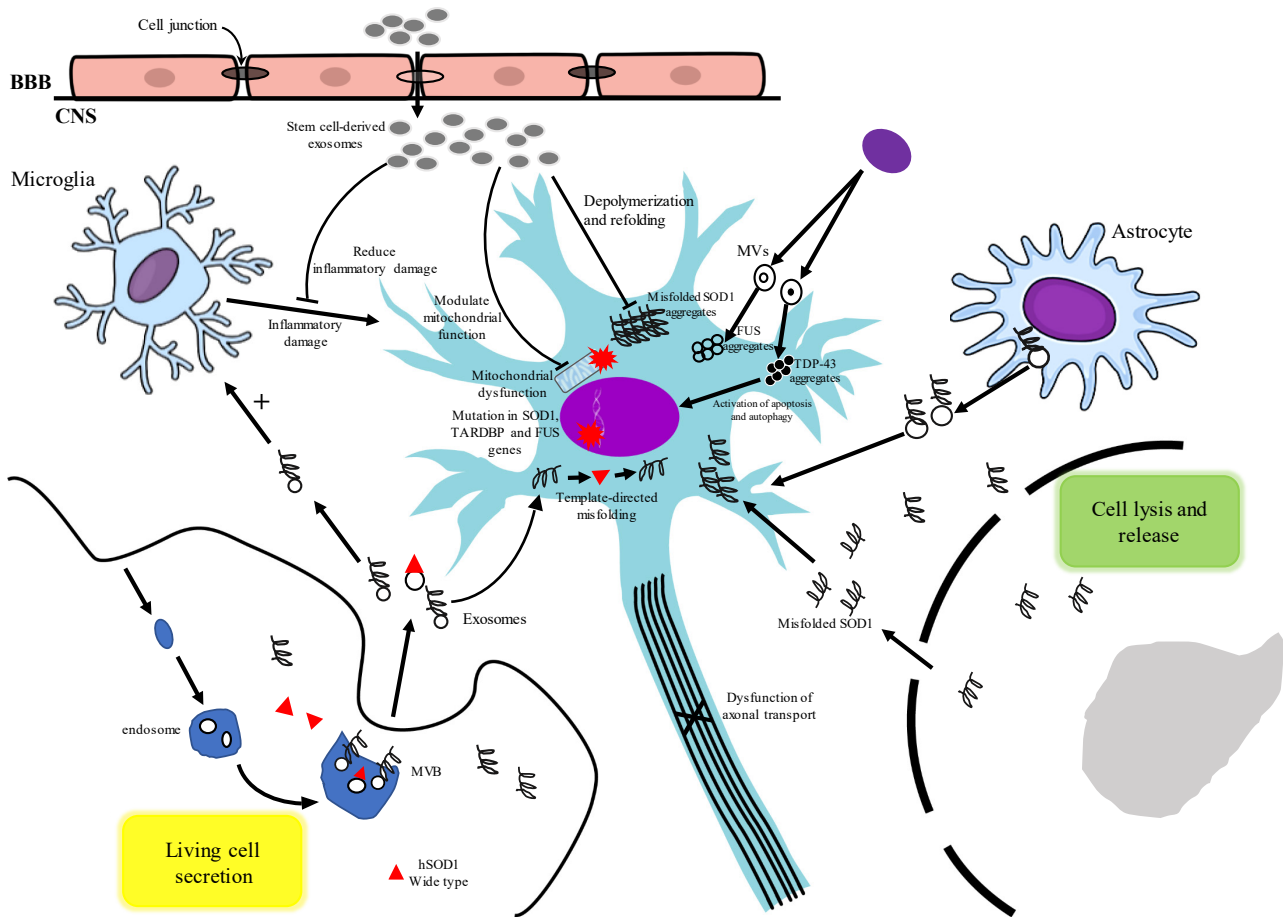


图1 外泌体和病理蛋白在ALS中的作用

**Figure 1 Role of exosomes and aberrant proteins in ALS**

在中枢神经系统中，*SOD1*、*TARDBP*、*FUS*等基因突变导致病理蛋白直接引起神经元的损伤。*SOD1*病理蛋白可以由活细胞分泌外泌体、死亡裂解细胞释放两种方式运输到运动神经元，存在于运动神经元细胞中的*SOD1*病理蛋白一方面可以介导*SOD1*的错误折叠，另一方面可以在细胞中聚集，进而介导运动神经元的损伤。存在于外泌体的少量*SOD1*病理蛋白可引起炎症反应，促进小胶质细胞释放炎症因子损伤运动神经元。*FUS*和*TDP-43*同样可以由外泌体运输至运动神经元，其中*TDP-43*在细胞中聚集后还可以通过激活细胞自噬和凋亡诱导运动神经元的损伤。此外，线粒体和轴突运输功能障碍也参与到ALS的发病中。干细胞来源的外泌体可以通过释放特定物质影响细胞间连接的完整性、增加细胞间渗透性，进而穿过血脑屏障进入神经系统，通过减轻炎症反应、调节线粒体的功能和诱导*SOD1*病理蛋白的解聚与重新折叠等方式对ALS起到治疗作用。

In the central nervous system, the mutations of *SOD1*, *TARDBP* and *FUS* genes lead to pathological protein aggregation causing neuronal damage. *SOD1* pathological protein can be released by living cells secreted exosomes as well as the pyrolysis of dead cells. By transporting to motor neurons, the *SOD1* pathological protein present in motor neuron cells can mediate misfolding of *SOD1* and, on the other hand, aggregate in cells, which in turn mediates motor neuron damage. A small amount of *SOD1* pathological protein present in the exosomes can cause an inflammatory reaction and promote the release of inflammatory factors from the microglia to damage motor neurons. *FUS* and *TDP-43* can also be transported from exosomes to motor neurons and *TDP-43* can induce motor neuron damage by activating autophagy and apoptosis after aggregation in cells. In addition, mitochondrial and axonal transport dysfunction are also involved in the pathogenesis of ALS. Stem-derived exosomes can affect the integrity of intercellular junctions, increase intercellular permeability, and then cross the blood-brain barrier into the nervous system by releasing specific substances. They can treat ALS by reducing inflammation, regulating mitochondrial function, and inducing depolymerization and refolding of *SOD1* pathological proteins.

## 2 外泌体与 ALS 的诊断

外泌体中所包含的物质具有特异性且与其起源细胞和病理状态有关<sup>[44]</sup>, 因此外泌体能够反映起源细胞包括蛋白质和核酸的生理和病理变化, 具有潜在的生物标志物功能<sup>[45]</sup>。Xu等<sup>[46]</sup>发现: 与正常人相比, ALS患者血清外泌体中miR-27a-3p的表达量衰减并可能参与到ALS疾病的发展中。Properzi等<sup>[6]</sup>发现: 在ALS小鼠模型和患者中参与神经元间功能突触再生的miR-206表达显著增加, 与正常人相比, ALS患者脑脊液中有16个miRNA功能失调, 其中有1个在2型肌强直营养不良患者肌肉中表达上调的miRNA同样在30%的sALS患者脑脊液中表达上调。Ponomarev等<sup>[47]</sup>发现抑制小胶质细胞激活的microRNA-24在ALS患者中表达下调。这些研究结果都表明miRNAs具有作为ALS诊断标志物的潜力。

## 3 外泌体与 ALS 的治疗

作为比微泡更小的细胞外囊泡, 外泌体可以被内皮细胞内化, 随后外泌体通过释放特定物质影响细胞间连接的完整性、增加细胞间渗透性, 进而穿过血脑屏障进入神经系统<sup>[44,48-49]</sup>影响靶细胞的生物学行为<sup>[4,50-51]</sup>, 这一能力为外泌体在ALS患者中的治疗创造了条件。脂肪来源间充质干细胞(adipose-derived stem cells, ASCs)由于其易获得性和可以转移到受损组织并修复受损组织的功能特性而成为神经退行性疾病治疗研究的热点之一<sup>[11]</sup>。

Marconi等<sup>[52]</sup>发现在体给予ALS小鼠ASCs后可以减轻小鼠ALS症状。Bonafede等<sup>[53]</sup>进一步研究发现: ASCs分泌的外泌体可以减轻运动神经元NSC-34暴露于H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>后的氧化损伤, 说明ASCs来源的外泌体对神经细胞有保护作用, 并且可以增加神经细胞对氧化损伤的抵抗力和存活率。Lee等<sup>[54]</sup>发现: 脂肪来源干细胞分泌的外泌体(ADSC-exo)可以调节ALS细胞中SOD1的聚集和线粒体的功能, 促进线粒体功能的恢复, 这表明ADSC来源的外泌体可能对ALS患者有潜在的治疗效果(图1)。然而, 神经细胞分泌外泌体既有利于其清除自身细胞内聚集的病理蛋白, 又会导致病理蛋白在细胞间传递, 所以单纯抑制ALS患者外泌体的产生并不是正确的治疗策略。Iguchi等<sup>[25]</sup>发现单纯抑制外泌体的分泌, 会激起TDP-43聚合物在Neuro2a细

胞中形成, 造成细胞死亡。同时, Maguire等<sup>[19]</sup>发现: 骨髓间充质细胞、神经祖细胞、胎儿成纤维细胞、胎儿星形胶质细胞和肌肉干细胞5种干细胞分泌的外泌体组合可以改善ALS所致的慢性炎症, 修复神经元和肌肉中的线粒体功能, 同时可以重建ECM, TNT与周围神经网络, 恢复内环境, 有利于细胞修复或清除导致ALS的SOD1, TDP-43等错误折叠蛋白, 为ALS的治疗提供了新的治疗策略(图1)。Zhuang等<sup>[55]</sup>和Pusic等<sup>[56]</sup>发现: 外泌体可以通过减少活化的炎性小胶质细胞数量发挥抗炎特性、支持少突胶质细胞并保护神经元(图1)。Ponomarev等<sup>[47]</sup>同样发现给予miR-124抑制小胶质细胞活化有助于改善ALS动物模型的症状。这与ALS发病机制中存在炎症反应损伤运动神经元相符, 同时提示抗炎治疗也是ALS治疗中的重要组成部分。Feneberg等<sup>[57]</sup>在ALS患者脑脊液外泌体中检测到了TDP-43, 并证明脑脊液中的TDP-43主要来源于血液, 这一发现为监测修饰TDP-43蛋白的药物疗效提供了新的思路。

## 4 结语

ALS作为一种罕见的神经退行性疾病, 其发病机制尚未完全明确。外泌体通过转运错误折叠蛋白、影响免疫功能、诱发炎症损伤、干预胶质细胞和线粒体功能等机制广泛参与到ALS的发病过程当中, 但其具体机制还有待进一步研究。此外, 外泌体可以通过其内含的蛋白质、核酸等内容物反映其起源细胞生理和病理变化, 从而具有潜在的生物标志物功能, 在ALS的诊断、疾病进展及疗效评估方面具有十分重要的价值。在ALS的治疗方面, 由于外泌体有易于通过血脑屏障、其双层脂质分子可以保护内容物免受降解和自身细胞来源的外泌体不会诱发机体自身免疫排斥反应等特点使其成为了一种理想的靶向药物载体, 为ALS的治疗提供了新思路。

## 参考文献

1. Rowland LP. Amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Curr Opin Neurol*, 1994, 7(4): 310-315.
2. Chiò A, Logroscino G, Traynor BJ, et al. Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published

- literature[J]. *Neuroepidemiology*, 2013, 41(2): 118-130.
3. Worms PM. The epidemiology of motor neuron diseases: a review of recent studies[J]. *J Neurol Sci*, 2001, 191(1/2): 3-9.
  4. Bonafede R, Mariotti R. ALS pathogenesis and therapeutic approaches: the role of mesenchymal stem cells and extracellular vesicles[J]. *Front Cell Neurosci* 2017, 11: 80.
  5. Tkach M, Thery C. Communication by extracellular vesicles: where we are and where we need to go[J]. *Cell*, 2016, 164(6): 1226-1232.
  6. Properzi F, Ferroni E, Poleggi A, et al. The regulation of exosome function in the CNS: implications for neurodegeneration[J]. *Swiss Med Wkly*, 2015, 145: w14204.
  7. Brinker T, Stopa E, Morrison J, et al. A new look at cerebrospinal fluid circulation[J]. *Fluids Barriers CNS*, 2014, 11: 10.
  8. Johnston M, Zakharov A, Papaiconomou C, et al. Evidence of connections between cerebrospinal fluid and nasal lymphatic vessels in humans, non-human primates and other mammalian species[J]. *Cerebrospinal Fluid Res*, 2004, 1(1): 2.
  9. Coleman BM, Hill AF. Extracellular vesicles--their role in the packaging and spread of misfolded proteins associated with neurodegenerative diseases[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2015, 40: 89-96.
  10. Polymenidou M, Cleveland DW. The seeds of neurodegeneration: prion-like spreading in ALS[J]. *Cell*, 2011, 147(3): 498-508.
  11. Ciregia F, Urbani A, Palmisano G. Extracellular vesicles in brain tumors and neurodegenerative diseases[J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10: 276.
  12. Chia R, Tattum MH, Jones S, et al. Superoxide dismutase 1 and tgSOD1 mouse spinal cord seed fibrils, suggesting a propagative cell death mechanism in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *PLoS One*, 2010, 5(5): e10627.
  13. Münch C, O'Brien J, Bertolotti A. Prion-like propagation of mutant superoxide dismutase-1 misfolding in neuronal cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(9): 3548-3553.
  14. Grad LI, Yerbury JJ, Turner BJ, et al. Intercellular propagated misfolding of wild-type Cu/Zn superoxide dismutase occurs via exosome-dependent and -independent mechanisms[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(9): 3620-3625.
  15. Gomes C, Keller S, Altevogt P, et al. Evidence for secretion of Cu, Zn superoxide dismutase via exosomes from a cell model of amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Neurosci Lett*, 2007, 428(1): 43-46.
  16. Urushitani M, Sik A, Sakurai T, et al. Chromogranin-mediated secretion of mutant superoxide dismutase proteins linked to amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Nat Neurosci*, 2006, 9(1): 108-118.
  17. Chang C, Lang H, Geng N, et al. Exosomes of BV-2 cells induced by alpha-synuclein: important mediator of neurodegeneration in PD[J]. *Neurosci Lett*, 2013, 548: 190-195.
  18. Basso M, Pozzi S, Tortarolo M, et al. Mutant copper-zinc superoxide dismutase (SOD1) induces protein secretion pathway alterations and exosome release in astrocytes: implications for disease spreading and motor neuron pathology in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(22): 15699-15711.
  19. Maguire G. Amyotrophic lateral sclerosis as a protein level, non-genomic disease: Therapy with S2RM exosome released molecules[J]. *World J Stem Cells*, 2017, 9(11): 187-202.
  20. Parisi C, Arisi I, D'Ambrosi N, et al. Dysregulated microRNAs in amyotrophic lateral sclerosis microglia modulate genes linked to neuroinflammation[J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4: e959.
  21. Elman LB, McCluskey L, Grossman M. Motor neuron disease and frontotemporal lobar degeneration: a tale of two disorders linked to TDP-43[J]. *Neurosignals*, 2008, 16(1): 85-90.
  22. Armstrong RA, Cairns NJ. A morphometric study of the spatial patterns of TDP-43 immunoreactive neuronal inclusions in frontotemporal lobar degeneration (FTLD) with progranulin (GRN) mutation[J]. *Histol Histopathol*, 2011, 26(2): 185-190.
  23. Collins M, Riascos D, Kovalik T, et al. The RNA-binding motif 45 (RBM45) protein accumulates in inclusion bodies in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and frontotemporal lobar degeneration with TDP-43 inclusions (FTLD-TDP) patients[J]. *Acta Neuropathol*, 2012, 124(5): 717-732.
  24. Van Langenhove T, van der Zee J, Van Broeckhoven C. The molecular basis of the frontotemporal lobar degeneration-amyotrophic lateral sclerosis spectrum[J]. *Ann Med*, 2012, 44(8): 817-828.
  25. Iguchi Y, Eid L, Parent M, et al. Exosome secretion is a key pathway for clearance of pathological TDP-43[J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 12): 3187-3201.
  26. Feiler MS, Strobel B, Freischmidt A, et al. TDP-43 is intercellularly transmitted across axon terminals[J]. *J Cell Biol*, 2015, 211(4): 897-911.
  27. Nonaka T, Masuda-Suzukake M, Arai T, et al. Prion-like properties of pathological TDP-43 aggregates from diseased brains[J]. *Cell Rep*, 2013, 4(1): 124-134.
  28. Ding X, Ma M, Teng J, et al. Exposure to ALS-FTD-CSF generates TDP-43 aggregates in glioblastoma cells through exosomes and TNTs-like structure[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(27): 24178-24191.
  29. Zondler L, Feiler MS, Freischmidt A, et al. Impaired activation of ALS monocytes by exosomes[J]. *Immunol Cell Biol*, 2017, 95(2): 207-214.
  30. Freischmidt A, Müller K, Ludolph AC, et al. Systemic dysregulation of TDP-43 binding microRNAs in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2013, 1(1): 42.
  31. Kwiatkowski TJ Jr, Bosco DA, Leclerc AL, et al. Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Science*, 2009, 323(5918): 1205-1208.
  32. Vance C, Rogelj B, Hortobagyi T, et al. Mutations in FUS, an RNA processing protein, cause familial amyotrophic lateral sclerosis type 6[J]. *Science*, 2009, 323(5918): 1208-1211.

33. DeJesus-Hernandez M, Kocerha J, Finch N, et al. De novo truncating FUS gene mutation as a cause of sporadic amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Hum Mutat*, 2010, 31(5): E1377- E1389.
34. Belzil VV, Valdmanis PN, Dion PA, et al. Mutations in FUS cause FALS and SALS in French and French Canadian populations[J]. *Neurology*, 2009, 73(15): 1176-1179.
35. Corrado L, Del Bo R, Castellotti B, et al. Mutations of FUS gene in sporadic amyotrophic lateral sclerosis[J]. *J Med Genet*, 2010, 47(3): 190-194.
36. Kamelgarn M, Chen J, Kuang L, et al. Proteomic analysis of FUS interacting proteins provides insights into FUS function and its role in ALS[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862(10): 2004-2014.
37. Sproviero D, La Salvia S, Giannini M, et al. Pathological proteins are transported by extracellular vesicles of sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients[J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 487.
38. Ash PE, Bieniek KF, Gendron TF, et al. Unconventional translation of C9ORF72 GGGGCC expansion generates insoluble polypeptides specific to c9FTD/ALS[J]. *Neuron*, 2013, 77(4): 639-646.
39. Gendron TF, Bieniek KF, Zhang YJ, et al. Antisense transcripts of the expanded C9ORF72 hexanucleotide repeat form nuclear RNA foci and undergo repeat-associated non-ATG translation in c9FTD/ALS[J]. *Acta Neuropathol*, 2013, 126(6): 829-844.
40. Mori K, Arzberger T, Grasser FA, et al. Bidirectional transcripts of the expanded C9orf72 hexanucleotide repeat are translated into aggregating dipeptide repeat proteins[J]. *Acta Neuropathol*, 2013, 126(6): 881-893.
41. Mori K, Weng SM, Arzberger T, et al. The C9orf72 GGGGCC repeat is translated into aggregating dipeptide-repeat proteins in FTL/ALS[J]. *Science*, 2013, 339(6125): 1335-1338.
42. Zu T, Liu Y, Banez-Coronel M, et al. RAN proteins and RNA foci from antisense transcripts in C9ORF72 ALS and frontotemporal dementia[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(51): E4968-E4977.
43. Westergard T, Jensen BK, Wen X, et al. Cell-to-cell transmission of dipeptide repeat proteins linked to C9orf72-ALS/FTD[J]. *Cell Rep*, 2016, 17(3): 645-652.
44. Jarmalaviciute A, Pivoriunas A. Exosomes as a potential novel therapeutic tools against neurodegenerative diseases[J]. *Pharmacol Res*, 2016, 113(Pt B): 816-822.
45. Bang C, Thum T. Exosomes: new players in cell-cell communication[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2012, 44(11): 2060-2064.
46. Xu Q, Zhao Y, Zhou X, et al. Comparison of the extraction and determination of serum exosome and miRNA in serum and the detection of miR-27a-3p in serum exosome of ALS patients[J]. *Intractable Rare Dis Res*, 2018, 7(1): 13-18.
47. Ponomarev ED, Veremeyko T, Barteneva N, et al. MicroRNA-124 promotes microglia quiescence and suppresses EAE by deactivating macrophages via the C/EBP- $\alpha$ -PU.1 pathway[J]. *Nat Med*, 2011, 17(1): 64-70.
48. Zhou W, Fong MY, Min Y, et al. Cancer-secreted miR-105 destroys vascular endothelial barriers to promote metastasis[J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(4): 501-515.
49. Tominaga N, Kosaka N, Ono M, et al. Brain metastatic cancer cells release microRNA-181c-containing extracellular vesicles capable of destructing blood-brain barrier[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6716.
50. Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends[J]. *J Cell Biol*, 2013, 200(4): 373-383.
51. Kourembanas S. Exosomes: vehicles of intercellular signaling, biomarkers, and vectors of cell therapy[J]. *Annu Rev Physiol*, 2015, 77: 13-27.
52. Marconi S, Bonaconsa M, Scambi I, et al. Systemic treatment with adipose-derived mesenchymal stem cells ameliorates clinical and pathological features in the amyotrophic lateral sclerosis murine model[J]. *Neuroscience*, 2013, 248: 333-343.
53. Bonafede R, Scambi I, Peroni D, et al. Exosome derived from murine adipose-derived stromal cells: Neuroprotective effect on in vitro model of amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Exp Cell Res*, 2016, 340(1): 150-158.
54. Lee M, Ban JJ, Kim KY, et al. Adipose-derived stem cell exosomes alleviate pathology of amyotrophic lateral sclerosis in vitro[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 479(3): 434-439.
55. Zhuang X, Xiang X, Grizzle W, et al. Treatment of brain inflammatory diseases by delivering exosome encapsulated anti-inflammatory drugs from the nasal region to the brain[J]. *Mol Ther*, 2011, 19(10): 1769-1779.
56. Pusic AD, Pusic KM, Clayton BL, et al. IFN $\gamma$ -stimulated dendritic cell exosomes as a potential therapeutic for remyelination[J]. *J Neuroimmunol*, 2014, 266(1/2): 12-23.
57. Feneberg E, Steinacker P, Lehnert S, et al. Limited role of free TDP-43 as a diagnostic tool in neurodegenerative diseases[J]. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 2014, 15(5/6): 351-356.

本文引用: 何锴琳, 张航, 王俊岭. 外泌体在肌萎缩侧索硬化中的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(8): 1783-1789. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.08.026

Cite this article as: HE Kailin, ZHANG Hang, WANG Junling. Research progress of exosomes in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(8): 1783-1789. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.08.026