



面向世界科技前沿、面向经济主战场、面向国家重大需求、面向人民生命健康，率先实现科学技术跨越发展，率先建成国家创新人才高地，率先建成国家高水平科技智库，率先建设国际一流科研机构。

——中国科学院办院方针

[首页](#)[组织机构](#)[科学研究](#)[成果转化](#)[人才教育](#)[学部与院士](#)[科学普及](#)[党建与科学文化](#)[信息公开](#)[首页 > 科研进展](#)

昆明动物所在阿尔茨海默病遗传易感性研究中取得进展

2023-02-16 来源：昆明动物研究所

【字体：大 中 小】



语音播报



阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是病因复杂的神经退行性疾病。研究表明，遗传因素在AD的发生发展过程中扮演着重要角色。近年来基于欧洲血统人群开展的全基因组关联分析 (genome-wide association studies, GWAS)，科学家报道了大量与AD发病显著相关的风险基因及其风险变异。由于AD疾病的复杂性和不同人群遗传背景的差异性，基于我国AD人群的遗传学研究日渐受到关注。

前期，中国科学院昆明动物研究所研究员姚永刚团队在我国早发及家族性AD患者中发现多个国人特异的与AD风险相关的稀有变异位点 (National Science Review 2019)。进一步分析发现，溶酶体组织蛋白酶基因CTSH的稀有变异rs2289702在我国人群中展现出AD发病的保护效应，且其效应在欧洲人群也得到验证，是不同人群共有的AD保护性变异。CTSH基因在AD病人脑组织中呈现高表达趋势。在AD小鼠模型中，该基因表达水平与A β 斑块沉积、tau蛋白过度磷酸化水平正相关。对该变异开展的功能基因组学分析和细胞实验表明，rs2289702是一个调控性变异位点，能够影响转录因子ZPF69B与CTSH基因启动子区结合，从而下调CTSH基因表达。机制研究发现，敲除CTSH可以促进小胶质细胞吞噬A β 42的能力。这提示rs2289702变异导致的CTSH低水平表达是该变异对于AD发病具有保护性效应的原因之一；干预CTSH表达水平是有望缓解AD发生的方式之一 (Neuropsychopharmacology 2023)。

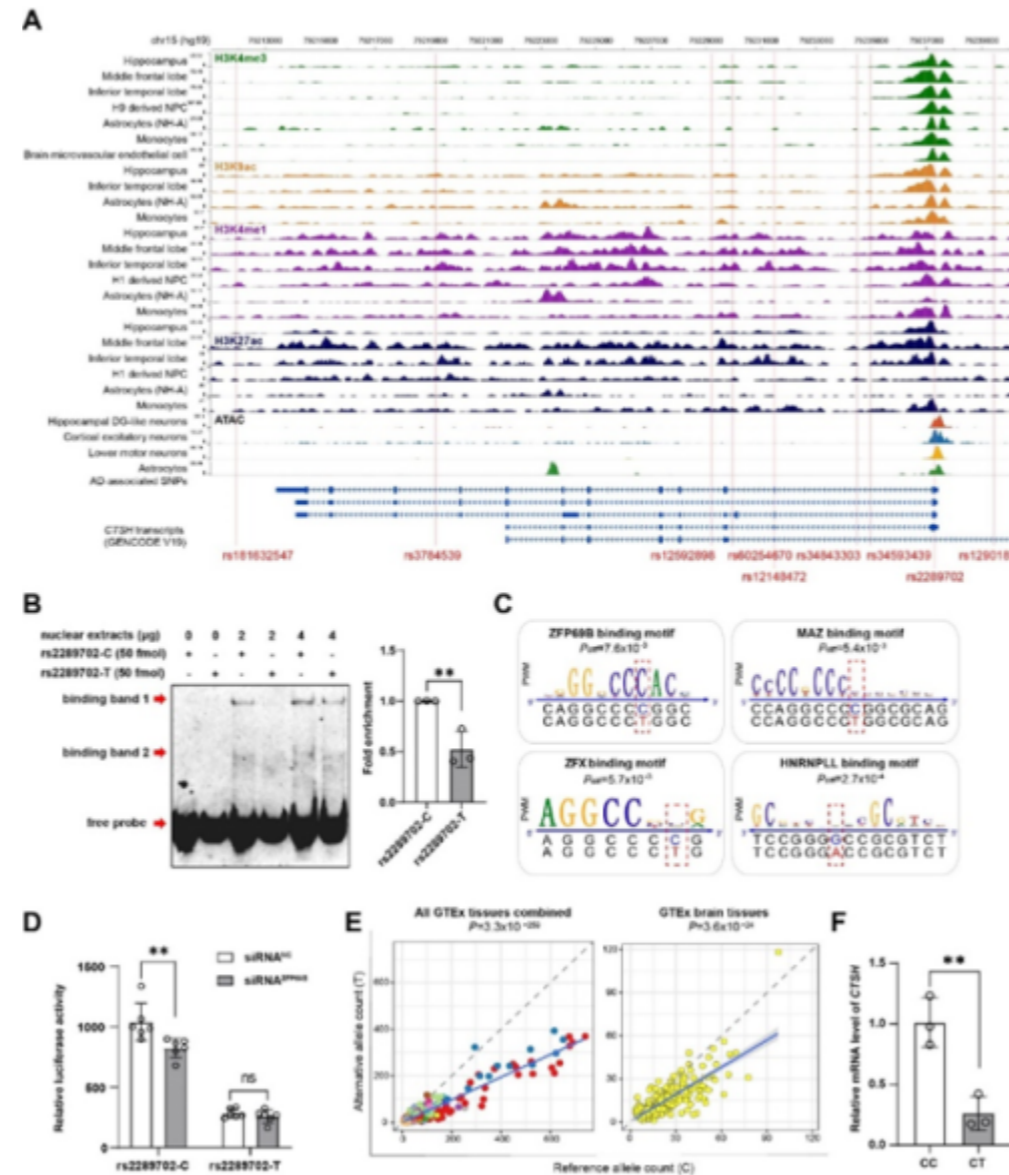
在另一研究中，姚永刚团队对我国散发性AD患者群体开展了目标基因靶向捕获测序，针对细胞因子、趋化因子等免疫通路基因展开分析。研究发现，EGF基因在AD患者中富集功能丢失的变异 (loss-of-function, LoF)，且该基因的常见变异rs4698800与AD遗传风险相关。rs4698800变异可通过上调EGF基因表达水平，从而增加我国散发性AD人群的发病风险。最新的欧洲人群大规模GWAS研究发现，下调该基因的受体EGFR表达水平的遗传变异，在欧洲人群中展现出AD发病的保护作用 (Bellenguez et al. 2022)。上述研究提示，EGF-EGFR通路在AD发生发展过程中具有重要作用，有望作为干预AD的潜在靶点 (Neurobiology of Aging 2023)。

与细胞因子EGF遗传变异和AD相关的研究成果不同，科研人员未在散发性AD人群中发现趋化因子遗传变异与AD风险相关。研究综合分析AD病人和小鼠模型研究数据发现，多个趋化因子的表达水平在AD患者和小鼠模型的脑组织中显著上调，且与AD小鼠的A β 和tau蛋白病理水平显著相关。其中，外周血中



CXCL16基因的mRNA表达水平随着AD严重程度加重而升高，提示CXCL16可作为AD发生发展的潜在生物标志物。孟德尔随机化分析则发现，CCL5的蛋白表达异常可能驱动了AD发病。上述成果表明，虽然未在研究的散发性AD人群中观察到趋化因子遗传变异与AD发病风险相关，但若干趋化因子的表达调控异常，可能参与AD的发生发展过程。CXCL16表达变化作为AD的潜在生物标志物值得进一步研究和临床验证（Alzheimer's Research & Therapy 2023）。

研究工作得到科技部、国家自然科学基金、中科院和云南省等的支持。



rs2289702变异下调CTSH基因表达

责任编辑：侯茜

打印

更多分享



» 下一篇: 苏州纳米所在重塑抗氧化和抗炎损伤微环境促进脊髓再生研究方面取得进展



扫一扫在手机打开当前页

© 1996 - 2023 中国科学院 版权所有 京ICP备05002857号-1 京公网安备110402500047号 网站标识码bm48000002

地址: 北京市西城区三里河路52号 邮编: 100864

电话: 86 10 68597114 (总机) 86 10 68597289 (总值班室)

编辑部邮箱: casweb@cashq.ac.cn

