



中国科学院昆明分院
Kunming Branch Chinese Academy of Sciences

- 首页
- 组织机构
- 人才教育
- 国际交流
- 党群工作
- 媒体扫描
- 资源服务
- 信息公开
- 专题

公告：昆明分院拟提名申报2020年度云南省科学技术奖励项目（版纳植物园）相关信息公告

请输入关键词 搜索

首页 > 科研进展

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系列新进展

昆明动物研究所 2023-02-11 小中大

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种病因复杂的神经退行性疾病, 社会负担沉重。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), 已经报道了大量与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。

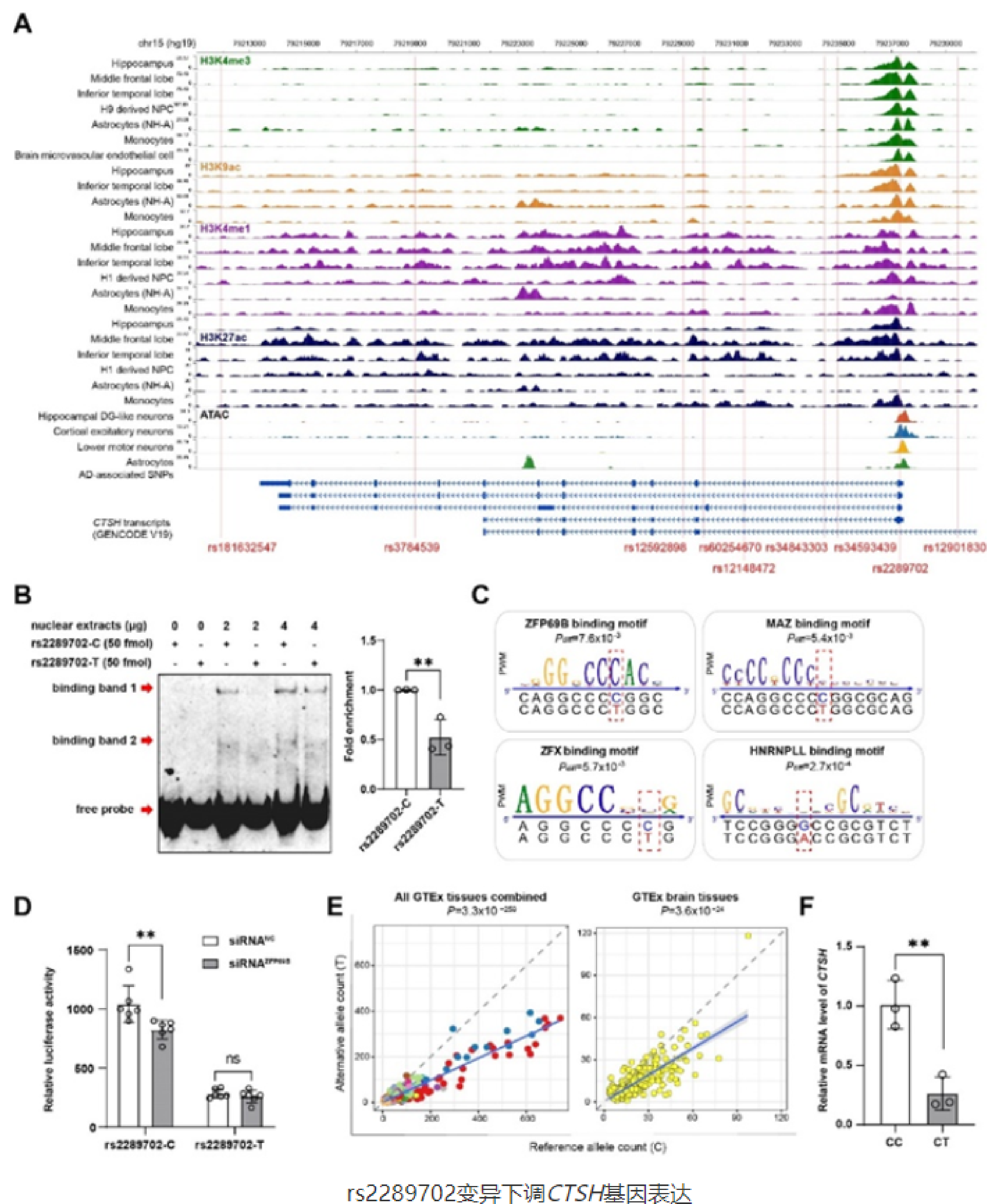
前期, 中国科学院昆明动物研究所研究员姚永刚团队在我国早发及家族性AD患者中, 发现多个国人特有的与AD风险相关的稀有变异位点 (*Natl Sci Rev* 2019)。进一步分析发现, 溶酶体组织蛋白酶基因 *CTSH* 的稀有变异 rs2289702 在我国人群中展现出AD发病的保护效应, 其效应在欧洲人群也得到验证, 是不同人群共有的AD保护性变异。*CTSH* 基因在AD病人脑组织中呈现高表达趋势。在AD小鼠模型中, 该基因表达水平与Aβ斑块沉积、tau蛋白过度磷酸化水平正相关。对该变异开展的功能基因组学分析和细胞实验表明, rs2289702 是一个调控性变异位点, 能够影响转录因子 ZFP69B 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Aβ42的能力。这些结果提示, 由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一个原因; 干预 *CTSH* 表达水平, 是有望缓解AD发生的一种方式 (*Neuropsychopharmacology* 2023)。

在另一项研究中, 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, 集中针对细胞因子、趋化因子等免疫通路基因开展了分析。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。值得注意的是, 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)。这些结果共同提示, EGF-EGFR通路在AD发生发展过程中扮演重要的角色, 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相关的研究结果不同, 团队没有在散发性AD人群中发现趋化因子遗传变异与AD风险相关。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Aβ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。以上结果表明, 虽然团队没有在研究的散发性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, 很可能参与了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)。

以上系列进展发表论文的主要作者包括博士研究生李余和李晓、副研究员毕蕊和徐敏, 以及张登峰研究员和姚永刚研究员。

以上研究工作得到科技部、国家自然科学基金委、中国科学院和云南省等的资助。



rs2289702变异下调 *CTSH* 基因表达

-----相关链接-----

-----院属机构-----

-----友情链接-----



中国科学院
CHINESE ACADEMY OF SCIENCES

单位邮编: 650204 电话: 0871-65223106 传真: 0871-65223217
单位地址: 云南省昆明市茨坝青松路19号 电子邮件: office@mail.kmb.ac.cn
中国科学院昆明分院版权所有
滇ICP备05000233号 滇公网安备53010302001225号 网站标识码:bm48000015



政府网站
找错