我校陈红专团队聚焦阿尔茨海默病的靶标调控研究取得新进展

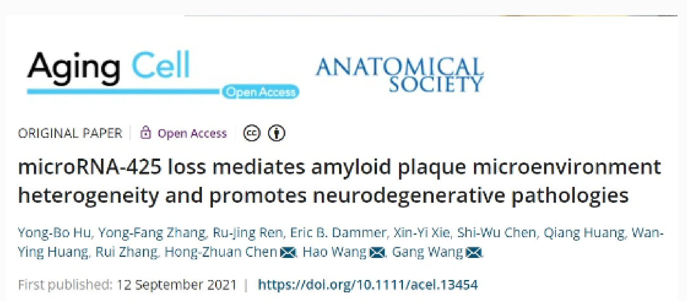
发布时间：2021.09.22 点击：1373

9月21日是世界阿尔茨海默病日，每年9月是世界阿尔茨海默病月。阿尔茨海默病（Alzheimer’s Disease, AD）是发生于老年和老年前期、以进行性认知障碍和记忆力损害为主的神经退行性疾病，是老年期痴呆的最常见类型。AD主要病理特征为大脑萎缩、淀粉样蛋白（Aβ）沉积老年斑、Tau过度磷酸化形成的神经纤维缠结、神经炎症反应和胆碱能神经元丢失等。AD病因及发病机制极其复杂，迄今缺乏有效早期干预手段。因此，阐明阿尔茨海默病病理过程中的分子和细胞调控机理，寻找有价值新药靶标和生物标志物，不仅是脑科学重大前沿研究领域，也是应对老龄化社会所面临严峻挑战的科学选择。我校陈红专教授团队从不同层面揭示阿尔茨海默病的靶标调控取得新进展，为新药研发和生物标志物发掘提供转化医学的概念验证（Proof of Concept）。近期有关成果陆续发表。

从表观遗传学调控角度，发现新型环状RNA分子调控AD病理过程的机制。在Nature旗下顶级杂志Cell Death & Differentiation在线发表Circular RNA Cwc27 contributes to Alzheimer’s disease pathogenesis by repressing Pur-α activity研究论文（https://doi.org/10.1038/s41418-021-00865-1）。团队首先在荷兰AD脑库患者脑组织和AD模型小鼠脑中揭示非编码环状RNA（circCwc27）高表达谱，机制研究表明circCwc27通过与核酸（DNA和RNA）蛋白Pur-α的相互作用来调节神经细胞的功能，circCwc27结合Pur-α将其滞留于细胞质中，阻碍Pur-α入核与下游AD相关基因启动子结合，从而促进APP转录并抑制炎症和记忆相关基因转录。采用序列特异性siRNA敲低circCwc27表达，可缓解AD模型小鼠脑内病理改变，减少胶质细胞活化和炎症因子释放，改善突触功能和记忆功能。论文第一完成人为宋成寰博士，导师陈红专教授，上海交通大学医学院王昊教授为指导教师。

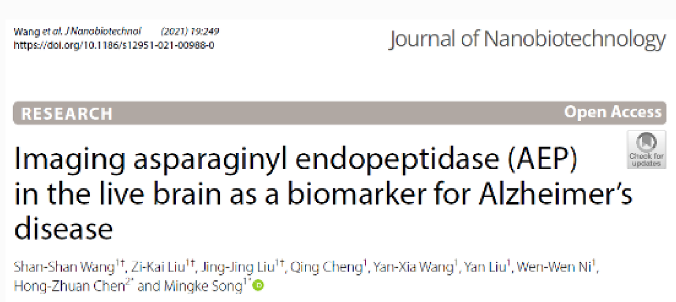

Cell Death & Differentiation
Explore content About the journal Publish with us
nature > cell death & differentiation > articles > article
Article | Published: 09 September 2021
Circular RNA Cwc27 contributes to Alzheimer’s disease pathogenesis by repressing Pur-α activity
Chenghuan Song, Yongfang Zhang, Wanying Huang, Jiyun Shi, Qiang Huang, Minjie Jiang, Yu Qiu, Tao Wang, Hongzhuan Chen & Hao Wang
Cell Death & Differentiation (2021) | Cite this article

从Aβ蛋白沉积相关微环境（APAM）层面，探索AD病理过程转录后调控新机制。在老年医学领域权威期刊Aging Cell在线发表题为microRNA-425 loss mediates amyloid plaque microenvironment heterogeneity and promotes neurodegenerative pathologies的研究论文（https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/acel.13454）。AD病理过程中Aβ蛋白沉积和APAM异质性存在互作，非编码miR-425其中发挥重要作用。研究发现miR-425敲减小鼠脑内出现APAM显著改变，促进神经退行性病变发生和认知功能障碍。相反，上调脑内miR-425可显著缓解AD模型小鼠脑内APAM变化包括Aβ蛋白沉积相关病理和一系列神经炎症反应，从而促进神经发生和突触功能恢复，改善学习记忆能力。机制研究揭示miR-425的关键靶基因为APP和PTEN。论文第一完成人为胡勇博博士，导师陈红专教授，上海交通大学医学院王刚教授和王昊教授为指导教师。


Aging Cell Open Access ANATOMICAL SOCIETY
ORIGINAL PAPER | Open Access
microRNA-425 loss mediates amyloid plaque microenvironment heterogeneity and promotes neurodegenerative pathologies
Yong-Bo Hu, Yong-Fang Zhang, Ru-Jing Ren, Eric B. Dammer, Xin-Yi Xie, Shi-Wu Chen, Qiang Huang, Wan-Ying Huang, Rui Zhang, Hong-Zhuan Chen, Hao Wang, Gang Wang
First published: 12 September 2021 | https://doi.org/10.1111/acel.13454

从神经血管单元（Neurovascular Unit, NVU）完整性，探讨重塑NVU改善AD认知功能的新策略。相关研究工作在国际权威杂志Advanced Science正式发表，论文标题为Multifunctional Nanostructure RAP-RL Rescues Alzheimer’s Cognitive Deficits through Remodeling the Neurovascular Unit（https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/advs.202001918）。NVU由神经元-胶质细胞-血管构成，是维持脑微环境稳定的重要结构基础。该研究通过研发多功能一体化的脂蛋白仿生纳米结构RAP-RL，多靶点重塑NVU的结构及功能，有效地逆转AD模型小鼠的空间学习和记忆障碍。论文第一完成人为章倩博士，导师陈红专教授，上海交通大学医学院高小玲研究员为指导教师。

从早期生物标志物，构建荧光纳米探针和大脑成像新技术。研究工作在Journal of Nanobiotechnology在线发表，论文标题为Imaging asparaginyl endopeptidase(AEP) in the live brain as a biomarker for Alzheimer's Disease（https://doi.org/10.1186/s12951-021-00988-0）。已知AD患者和动物模型脑组织的天冬酰胺内肽酶（AEP）出现增年性明显上调，AEP过度激活可引起tau蛋白病理性剪切和促进Aβ生成，被认为是AD发病早期启动因子和潜在药物靶标。研究团队在前期模拟脑衰老及退行性变的SAMP8快速老化小鼠揭示AEP可作为AD疾病修饰干预的药理学靶点，论文正式发表于Translational Neurodegeneration，题目为Pharmacological inhibition of asparaginyl endopeptidase by δ-secretase inhibitor 11 mitigates Alzheimer’s disease-related pathologies in a senescence-accelerated mouse model（https://doi.org/10.1186/s40035-021-00235-4）。在此研究基础上，进一步利用AD模型APP/PS1小鼠证明AEP月龄相关病理变化特征，特异性AEP抑制剂可有效阻止AD的早期病理进展。同时，率先设计并构建了AEP活性依赖的荧光纳米探针，进一步应用小动物活体成像技术对其脑部AEP进行成像分析，显示5-8月龄APP/PS1小鼠AEP活性动态增高的特征，为AEP大脑成像手段作为AD早期生物标志物转化研究提供实验依据。研究团队宋明柯副研究员和我校陈红专教授为2篇论文共同通讯作者。


Wang et al. J Nanobiotechnol (2021) 19:249
https://doi.org/10.1186/s12951-021-00988-0
Journal of Nanobiotechnology
RESEARCH Open Access
Imaging asparaginyl endopeptidase (AEP) in the live brain as a biomarker for Alzheimer’s disease
Shan-Shan Wang[1†], Zi-Kai Liu[1†], Jing-Jing Liu[1†], Qing Cheng[1], Yan-Xia Wang[1], Yan Liu[1], Wen-Wen Ni[1], Hong-Zhuan Chen[2*] and Mingke Song[1*]

（科技处）