
学者发现阿尔茨海默病免疫治疗失败关键原因

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/21876.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

学者发现阿尔茨海默病免疫治疗失败关键原因。

免疫疗法是目前最有希望治疗阿尔茨海默病(AD)的策略之一。然而，基于该疗法的抗体药物开发却在临床试验中屡屡失败。近日，中科院过程工程所研究员刘瑞田团队经过多年研究，发现AD抗体药物介导神经突触过度丢失是导致免疫治疗失败的原因，并提出了无效应片段(Fc段)或无效应功能的 淀粉样蛋白(A β)抗体具有较好的AD治疗前景这一新策略。这项研究于近日发表在Signal Transduction and Targeted Therapy上。

神经突触是构成神经回路、产生记忆和神经活动的重要基础。小胶质细胞作为中枢神经系统中的固有免疫细胞，其正常生理功能之一在于补体依赖性地识别并吞噬低活性的神经突触，参与神经突触发育调节和导引认知相关的突触可塑性。A β 聚集形成的毒性寡聚体(A β 寡聚体)是AD的主要致病因素，该寡聚体与神经突触之间极易结合，导致神经突触功能紊乱和损伤，从而诱发小胶质细胞对其吞噬清除。神经突触的大量丢失导致认知功能损伤，是AD患者记忆力下降的主要原因。

研究团队基于对啮齿类动物原代神经细胞和AD转基因动物模型的研究发现，在AD免疫治疗过程中，靶向A β 的全效应抗体可特异结合神经突触上的抗原—A β 寡聚体，继而激活补体系统，诱使小胶质细胞以类似生理性的突触修剪机制，对抗原-抗体-补体复合物连同神经突触进行过度吞噬，造成AD患者神经突触的大量丢失和认知功能进一步的破坏，从而导致AD免疫治疗的失败。

而无Fc段或无效应功能的A β 抗体由于不会激活补体级联反应，则不会诱导这种急性突触清除和认知损伤。同时，研究团队分别在人源和鼠源神经干细胞诱导分化的神经元细胞水平上，对二者的神经突触再生速度进行了对比研究，发现人的突触再生速度远远低于小鼠，这也解释了AD免疫制剂在动物实验中表现良好，而在临床试验中屡遭失败的原因。

刘瑞田介绍，该机制的发现，为AD免疫治疗新药的设计和研发提供了指导，同时，也可对其他中枢神经系统疾病的免疫治疗研究提供帮助。

中科院过程工程所博士孙小英、副研究员于晓琳和博士生朱杰为该论文共同第一作者，研究员刘瑞田和于晓琳为共同通讯作者。

该工作得到了中国科学院战略性先导科技专项(XDB39050600)、国家自然科学基金项目(82150107, 81971610)和中国科学院绿色过程制造创新研究院自主部署项目(IAGM2020C29)等项目的支持。(来源：中国科学报 刘如楠)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41392-022-01273-8>

作者：刘瑞田等 来源：《信号转导与靶向治疗》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发