

---

# 昆明动物所在阿尔茨海默病遗传易感性研究中取得进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/21947.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！*

昆明动物所在阿尔茨海默病遗传易感性研究中取得进展。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的稀有异义变异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Aβ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，集中针对细胞因子、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, Loss of Function, LoF），且该基因的常见变异rs4698800与A

---

D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 $\beta$ 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。

研究团队单位：昆明动物研究所

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](http://www.iikx.com)转发