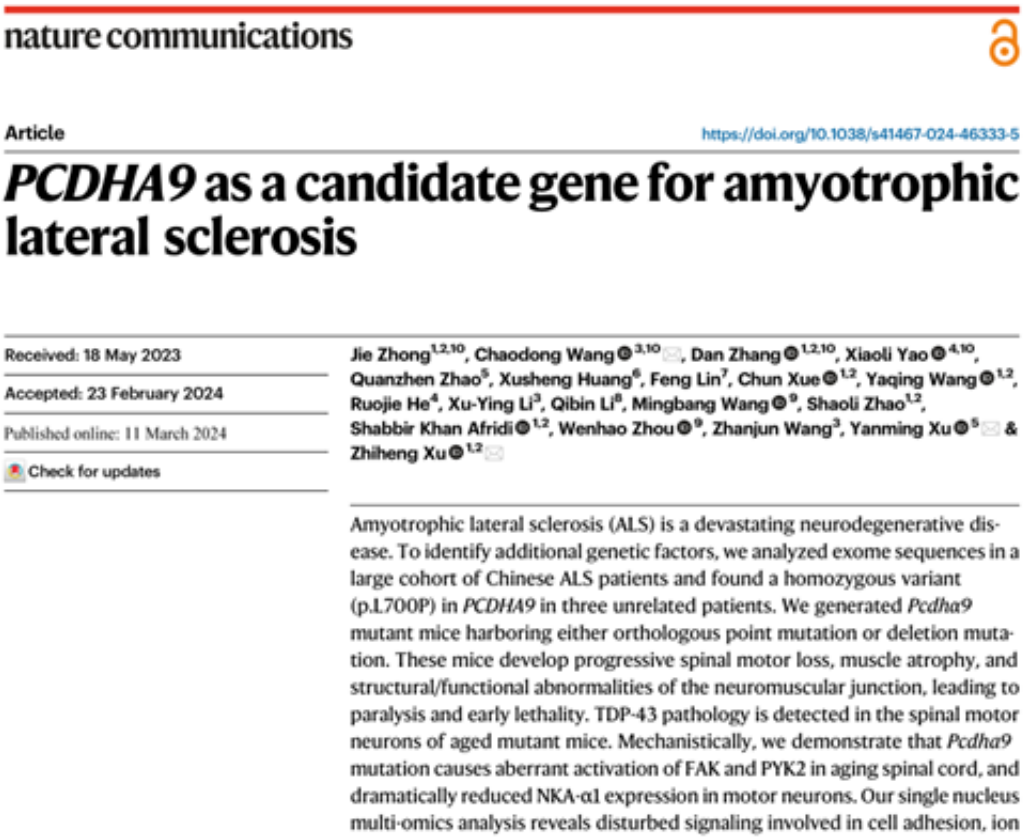
研究发现肌萎缩侧索硬化症的新致病基因

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/26457.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！

研究发现肌萎缩侧索硬化症的新致病基因。3月11日，一项由首都医科大学宣武医院神经内科王朝东教授联合中国科学院遗传发育生物学研究所许执恒研究员、四川大学华西医院徐严明教授、中山大学附属第一医院姚晓黎教授团队的有关肌萎缩侧索硬化症（ALS）研究成果发表于《自然-通讯》。该研究首次在散发型肌萎缩侧索硬化症患者中发现一个全新的ALS致病基因PCDHA9，并通过细胞和动物模型证实其功能及损害机制。



nature communications

Article

https://doi.org/10.1038/s41467-024-46333-5

PCDHA9 as a candidate gene for amyotrophic lateral sclerosis

Received: 18 May 2023

Accepted: 23 February 2024

Published online: 11 March 2024

Check for updates

Jie Zhong[1,2,10], Chaodong Wang[3,10] ✉, Dan Zhang[1,2,10], Xiaoli Yao[4,10], Quanzhen Zhao[5], Xusheng Huang[6], Feng Lin[7], Chun Xue[1,2], Yaqing Wang[1,2], Ruojie He[4], Xu-Ying Li[3], Qibin Li[8], Mingbang Wang[9], Shaoli Zhao[1,2], Shabbir Khan Afridi[1,2], Wenhao Zhou[9], Zhanjun Wang[3], Yanming Xu[5] ✉ & Zhiheng Xu[1,2] ✉

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a devastating neurodegenerative disease. To identify additional genetic factors, we analyzed exome sequences in a large cohort of Chinese ALS patients and found a homozygous variant (p.L700P) in *PCDHA9* in three unrelated patients. We generated *Pcdha9* mutant mice harboring either orthologous point mutation or deletion mutation. These mice develop progressive spinal motor loss, muscle atrophy, and structural/functional abnormalities of the neuromuscular junction, leading to paralysis and early lethality. TDP-43 pathology is detected in the spinal motor neurons of aged mutant mice. Mechanistically, we demonstrate that *Pcdha9* mutation causes aberrant activation of FAK and PYK2 in aging spinal cord, and dramatically reduced NKA-α1 expression in motor neurons. Our single nucleus multi-omics analysis reveals disturbed signaling involved in cell adhesion, ion

?

ALS是一种常见的神经退行性疾病，其发病原因和机制仍未彻底阐明。研究团队通过全外显子和高深度靶向测序，在中国散发ALS队列中发现多名携带PCDHA9同一纯合变体（p.L700P）的患者。通过构建携带该同源点突变或基因缺失突变的Pcdh α 9突变小鼠，发现其出现进行性脊髓运动

丧失、肌肉萎缩和神经肌肉接头的结构/功能异常，导致瘫痪和早期死亡。

进一步证明，Pcdha9突变导致衰老脊髓中FAK和PYK2的异常激活，并显著降低运动神经元中NKA-α1的表达。同时，单核多组学分析揭示在衰老的突变小鼠中与细胞粘附、离子转运、突触组织和神经元存活有关的信号紊乱。

研究人员表示，该成果为ALS尤其是散发型患者的遗传咨询提供了新的证据，也可能为未来的治疗提供全新的靶点。

据悉，王朝东、姚晓黎以及中国科学院遗传发育学研究所钟杰博士及张丹博士后为共同第一作者，许执恒、王朝东、徐严明为共同通讯作者。（来源：中国科学报 张思玮）

相关论文信息：https://doi.org/10.1038/s41467-024-46333-5

作者：王朝东等 来源：《自然—通讯》

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转发