
阿尔茨海默病治疗或迎来新方法

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/31426.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！

阿尔茨海默病治疗或迎来新方法。阿尔茨海默病（AD）是最常见的神经退行性疾病，一旦发病则不可逆转。1月14日，一项发表在《神经元》杂志上的最新成果，或可为AD治疗带来一种更加有效的新方法。

论文通讯作者、深圳理工大学生命健康学院讲席教授叶克强介绍道，他们揭示了大脑里的一种突变基因（ApoE3 R136S）通过阻断微管相关蛋白（Tau）的传播，进而发挥延缓AD患者病程的保护机制。

AD的发生主要是因为大脑中 β -淀粉样蛋白（ $A\beta$ ）和Tau这两种蛋白的异常沉积导致了神经元死亡和一系列病理，而载脂蛋白E（ApoE）又是脑部运输 $A\beta$ 和Tau最关键的蛋白，影响AD的发展。

我们研究发现，ApoE3 R136S这个突变蛋白和Tau有很强的结合力，同时与细胞膜上的受体结合能力下降，导致细胞不能有效摄取具有传播毒性的Tau蛋白，从而阻断Tau的传播，延缓AD进程。论文共同第一作者王蒙蒙解释道。

据了解，人群中有3种常见的ApoE亚型，分别是ApoE2、ApoE3和ApoE4。其中，ApoE2可以理解为一个好人，它的携带者患AD的风险比较低；ApoE4可以理解为一个坏人，它的携带者患AD的风险显著增高；而ApoE3是最常见的基因型，该基因型在人群中占比达70%以上。

王蒙蒙介绍道，越来越多的研究表明，AD的患病风险和不同亚型的ApoE传播 $A\beta$ 或Tau的能力有关。因此，如果有一种可以天然阻断或降低 $A\beta$ 或Tau传播的ApoE蛋白，可能会为AD治疗带来新的希望。

2019年，美国格莱斯顿研究所报告了一例同时携带PSEN1突变和两个ApoE3 R136S的女性。PSEN1突变基因是一种家族性AD遗传基因，相比其他携带PSEN1突变的家族成员在40岁左右确诊AD，ApoE3 R136S使该女性一直到70岁之后才出现非常轻微的认知下降。

这一基因突变的发现非常令人兴奋，但它背后的机制缺乏研究。叶克强说，当时进一步的检查结果表明，尽管该女性大脑中 $A\beta$ 沉积较高，但Tau的沉积显著减少。所以，我们结合ApoE本身作为转运蛋白的功能，猜想ApoE3 R136S突变可能抑制了Tau的病理蛋白在脑部的传递，它可能具有阻碍AD发展的保护作用。

在那之后，叶克强团队开展了一系列实验研究，通过体外分子结合实验、体内免疫共沉淀细胞实

验，他们发现ApoE3 R136S与Tau蛋白的结合能力远高于正常ApoE3，而且细胞实验还表明ApoE3 R136S与Tau的结合能够抑制天冬酰胺内肽酶（AEP）对Tau的剪切及聚集。此外，ApoE3 R136S还同时抑制了神经元对A β 和Tau预形成原纤维（PFFs）的摄取。

此外，他们还在小胶质细胞上进行了类似实验，也得到了ApoE3 R136S抑制Tau传播的结果。在随后的小鼠模型实验中，通过脑部立体定位注射直接表达ApoE3 R136S蛋白显著改善了小鼠的认知功能。

叶克强表示，这一研究揭示了ApoE3 R136S通过更强地结合Tau蛋白，抑制AEP对Tau的剪切和Tau的聚集，同时降低小胶质细胞对Tau的摄取和传播，从而缓解阿尔兹海默症的发展。

这一发现，为未来进一步开发治疗阿尔茨海默病的新方法提供了重要的理论支持。接下来，我们将进行小鼠外周血注射靶向脑部的病毒，实现脑部表达ApoE3 R136S蛋白的实验，进一步验证利用该突变蛋白治疗AD的可行性。（来源：中国科学报 刁雯蕙）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2024.12.015>

作者：叶克强等 来源：《神经元》

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