
研究发现我国阿尔茨海默症人群的重要遗传风险因子

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/3533.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！

研究发现我国阿尔茨海默症人群的重要遗传风险因子。阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)，俗称老年痴呆，是发生在老年前期与老年期的一种常见的神经退行性脑病，主要表现为认知和记忆功能逐渐丧失。其发病率随着年龄增长而显著增加。随着老龄化进程的加剧，全世界的AD患者数量正在急剧增长，导致了沉重的社会经济负担。

遗传因素是AD最重要的风险因子之一，流行病学数据显示AD的遗传力高达79%。前人通过传统连锁分析发现APP、PSEN1和PSEN2是早发家族型AD的致病基因;然而，只有不到5%的患者是由于这些致病基因的突变导致，对绝大部分患者，尤其是对晚发性散发病例而言，存在大量的遗传易感风险基因有待发现。近期的大规模全基因组关联分析在欧洲人群中发现了大量的与晚发性散发型AD遗传风险相关的常见遗传变异位点，为AD遗传机制的解析提供了很多新的思路。然而，目前还有两个关键问题没有解决：(1)已鉴定的AD遗传风险相关的常见遗传变异位点多位于功能未知的非编码区，从统计学相关到功能基因鉴定、机制解析还有很长的路要走;(2)已鉴定的遗传因子主要基于欧洲人群的研究，由于疾病的复杂性与人群遗传背景的异质性，欧洲以外人群的AD遗传因子还没有得到系统深入的研究。针对我国AD群体的系统的遗传分析工作，与我国目前巨大的AD受累人口极不相称。为此，中国科学院昆明动物研究所姚永刚团队与上海精神卫生中心、复旦大学附属中山医院、中南大学附属湘雅二医院、首都医科大学附属北京天坛医院、昆明医科大学第一附属医院等合作，针对我国AD群体开展了系统的遗传分析工作。

该团队首先对极端早发或有家族史的AD病例进行了全外显子组测序，发现补体因子C7基因的一个频率稀有的错义突变rs3792646能显著提高AD发病风险;该遗传风险得到来自我国东部及西南等地的独立散发样本的有效验证。通过与中科院自动化研究所蒋田仔团队合作，基于健康大学生群体进行的遗传影像学关联数据分析发现，rs3792646风险变异携带者相对于非风险变异携带者，在年轻时期即表现出海马体积减小，工作记忆能力减弱。AD患者群体的生存曲线分析发现，风险等位基因携带者的发病年龄将提前约5年。这些结果提示，有AD遗传风险的个体，在发病前数十年已开始有轻微的脑功能性改变，早期预防与干预对于高遗传风险个体尤为必要。研究团队还与昆明动物所研究员盛能印合作，进一步探究了该变异位点潜在的致病效应。功能实验发现，过表达该变异体，可影响淀粉样蛋白A β 的加工处理，干扰免疫反应过程，破坏神经元突触传递功能等，进而促进AD的发生和发展。该研究中产生的全外显子组数据等，已公布于该团队前期搭建的阿尔茨海默病数据库AlzData (www.alzdata.org; Xu et al. 2018. Alzheimer & Dementia)，提供了我国AD研究领域数据共享与利用的范例。该研究工作近期发表在National Science Review上，昆明动物所副研究员张登峰、博士范宇及博士生徐敏为文章的共同第一作者，昆明动物所研究员姚永刚为通讯作者。

除了基于高通量手段对新基因进行筛选外，该团队还对重要通路进行了靶向分析。鉴于大量研究均发现线粒体呼吸链复合物IV，即细胞色素c氧化酶(cytochrome c oxidase, COX)可能参与到AD的致病通路中。该团队在我国汉族AD病例和正常对照样本中对COX的11个组成亚基以及6个装配因子基因中的41个遗传位点进行分析，结果发现COX亚基基因COX6B1和NDUFA4，以及COX装配因子基因SURF1和COX10中的遗传变异与AD发病风险显著相关。进一步分析显示这些基因中与AD相关的遗传位点也与相应基因表达水平显著相关。且这些与AD发病风险相关的COX基因，在AD小鼠皮层中表达均显著下调；其中，Cox10和Ndufa4在小鼠皮层中的表达水平还与小鼠大脑中A β 沉积水平显著负相关。结果提示COX相关基因中的遗传变异，有可能通过调控相应基因的表达水平而影响AD病理变化，进而与AD发病风险相关。相关工作发表在Neuropsychopharmacology上。昆明动物所副研究员毕蕊为文章的第一作者，毕蕊与姚永刚为文章的共同通讯作者。

上述研究得到国家自然科学基金委、中科院脑功能联结图谱先导专项和中科院前沿重点研究项目等的资助。

文章链接：12

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