

阿尔茨海默病遗传学研究进展

王瑞璇, 满进劲, 李兴义, 陈娟

摘要 基因遗传学是疾病发病机制研究的热点。阿尔茨海默病(AD)是年龄依赖性疾病,至今发病机制不明,且无特效治疗方法。分子生物学研究发现很多基因与AD的发病有关,但有些基因的作用存在争议。本文通过运用文献综述法,总结了近10年来有关文献报告,探讨AD发病基因遗传学的研究现状。

关键词 阿尔茨海默病;遗传学;进展

中图分类号 R741;R741.02;R742 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.04.009

王瑞璇, 满进劲, 李兴义, 等. 阿尔茨海默病遗传学研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14(4): 191-193.

作者单位

湖北民族大学附属
民大医院神经内科
湖北 恩施 445000

收稿日期

2018-12-27

通讯作者

陈娟

596203899@qq.com

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是一个连续的病理生理过程,包括轻度认知功能障碍前期(pre-mild cognitive impairment, pre-MCI)、MCI期和痴呆期。pre-MCI期和MCI期可能持续5~10年,是治疗AD的关键时期^[1]。AD的主要临床症状为进行性记忆力减退、智能障碍及人格改变。MCI的主要临床表现为记忆力轻度受损、学习能力下降,其他认知领域如注意力、执行能力、语言能力和视空间能力也可出现轻度受损,客观的神经心理学检查也可有减退。MCI患者中每年约10%~15%进展为AD,2/3的AD患者由MCI转化而来^[2,3]。AD患者人均消耗的直接医疗费用达到3.1万元/年^[4],给患者的家庭及社会造成巨大的压力。

AD的机制尚不清楚,临床治疗也停滞不前。目前较为认可的AD的发病机制有:β-淀粉样蛋白、Tau蛋白学说,以及氧化应激、炎性及线粒体功能障碍等多种假说。目前,全基因组关联性研究组确定的主要致病途径包括淀粉样途径、免疫系统/炎症、脂质转运和新陈代谢、突触细胞功能/内吞作用和Tau病理学^[5]等。本文主要对分选蛋白相关受体1(sorting protein-related receptor with A-type repeats, SorL1/SorLA)基因、桥连整合蛋白1(bridging integrator 1, BIN1)基因、聚集素基因(clusterin, CLU)和磷脂酰肌醇结合网格蛋白装配蛋白基因(phosphatidylinositol-binding clathrin assembly, PICALM)等与内吞作用^[6]发病机制相关的易感基因进行综述。

1 SorL1 基因

SorL1 是 Vps10p (vacuolar protein sorting 10 protein, Vps10p)受体蛋白家族的一员^[7],是250 KDa的蛋白质受体,其主要功能是对物质进行分选,介导细胞膜之间和细胞器之间的物质转运^[8]。

SorL1 基因位于第11号染色体上(11q23.2-q24.2),其rs2070045位点单核苷酸多态性与北京地区汉族人群遗忘型MCI的发生呈明显相关性,G等位基因可能为危险等位基因^[9]。有观点认为SorL1基因的单核苷酸多态性与散发性AD的发病呈负相关,SorL1基因的改变引起β淀粉样蛋白

(amyloid β, Aβ)变化,过表达的SorL1可减少Aβ的表达^[10]。其作用机制可能是,SorL1与逆向转运体复合物一起,协助淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)由内体系统转运至高尔基网络系统中,减少被β分泌酶切割形成具有神经毒性的Aβ片段的APP,进一步减少Aβ的生成^[11]。

2 BIN1 基因

BIN1 基因位于第2号染色体长臂1区4带,编码多个在大脑和肌肉中表达的剪接体^[12]。BIN1有超过15种的表达形式,其中大多数在大脑中表达,如最长的亚型iso1,它是特定于大脑的亚型,并定位于轴突的初始段和郎飞结^[13]。在中枢神经系统中,BIN1与突触及内吞蛋白等相互作用,可调节突触囊泡内吞和细胞骨架动力。全基因组关联研究将BIN1确定为APOE基因后最为显著的迟发型AD的易感性位点^[14]。敲除APOE基因后,BIN1基因风险位点仍然存在,表明BIN1是迟发型AD相关的独立风险等位基因^[15]。

有研究显示,AD患者大脑内BIN1基因表达量增加,BIN1基因是AD患者发病的易感基因。多项大规模、多中心的全基因组相关性研究和验证性研究进一步证实,BIN1基因多态性与AD的发病相关。Wang等^[16]研究发现,BIN1基因影响AD的发病机制可能是通过调节tau蛋白,影响转运、炎症、钙稳态等细胞功能的发挥。张文青等^[17]研究证实,BIN1基因多态性对AD、MCI患者的情景记忆编码无明显影响。本课题组在前期研究中发现,恩施土家族地区遗忘型MCI的发病可能与BIN1基因多态性rs744373位点相关^[18]。关于BIN1基因多态性对MCI发病的影响,尚需进一步研究。

目前认为,BIN1基因影响AD的发病有多个方面,主要是通过干扰tau蛋白的生物水平,影响tau蛋白的形成,影响转运、炎症、钙稳态和调节等细胞功能^[19]。tau蛋白是一种微管相关蛋白,主要存在于神经细胞轴突,与微管蛋白结合组成早期微管组装的核心,其他微管蛋白继续装配在于其上,形成微管。BIN1蛋白与细胞质连接蛋白170的相互作用

可通过微管产生的拉力增加BIN1的固有微管化能力从而维持细胞形态,是细胞骨架的重要成分^[19,20]。

3 CLU

CLU又称丛生蛋白^[22],是一种单拷贝基因,定位于第8号染色体(8p21-12),由8个内含子和9个外显子组成。CLU有分泌型、核型胞质型3种亚型。分泌型主要分布在细胞外,属于生理性存在。核型和胞质型主要分布于细胞内,仅在应激状态下产生,是选择性剪切的产物。正常成人脑中,CLU在下丘脑、脑干核团、脊髓运动神经元、海马及小脑浦肯野区呈高表达,在小胶质细胞内为低表达,在膜重构和细胞可塑性方面起重要作用。

CLU基因rs11136000多态性与高加索人群AD易感性相关,携带T等位基因可能会降低AD发病的风险,但其对于其他种族人群的影响不确定^[23]。而在中国北方汉族人群中,CLU基因的单核苷酸多态性与晚发型AD的易感性相关;位于CLU基因单核苷酸多态性位点rs9331949的等位基因C位点可明显增加AD的发生风险^[24]。也有研究表明CLU基因可能是白族人群LOAD的易感基因^[25]。CLU rs11136000基因多态性引起aMCI患者海马功能连接网络广泛异常,赵琼等^[26]认为CLU rs11136000基因多态性对aMCI患者静息态网络选择性损害,可能参与了aMCI病理过程。

CLU不仅参与A β 的聚集,同时也参与A β 的清除^[27]。蛋白的聚集会激活补体系统和炎症反应,而CLU可抑制补体系统的活化,保持免疫沉默。从而使纤维化的淀粉样蛋白逃避免疫系统的识别,防止过度的炎症反应,有利于A β 聚集形成老年斑。而另一方面,A β 的清除主要有胞吞作用、降解酶及血脑屏障转运3种形式。其中胞吞作用及血脑屏障转运都与CLU有关。CLU可与A β 复合体借助低密度脂蛋白受体相关蛋白-2(low density lipoprotein receptor-related protein, LRP)-2完成胶质细胞的胞吞作用,CLU也可与LRP-1结合,完成血脑屏障转运。一方面CLU可与A β 结合,稳定其结构,介导A β 清除;另一方面CLU可与纤维化A β 结合,稳定其结构,防止免疫识别。而这两者的平衡主要取决于CLU和A β 的比例。当A β 大量存在时,CLU才会参与淀粉样蛋白的聚集,否则便会抑制A β 的聚集。

4 PICALM

PICALM位于染色体11q14位点,是一种参与网格装配的蛋白,能够促进网格蛋白突触小泡的形成,参与网格蛋白介导的内吞作用(clathrin mediated endocytosis, CME)^[28]。CME在大分子物质如生长因子、神经递质等细胞内运输中必不可少。有研究表明,APP可来源于CME细胞表面,抑制CME能够减少APP的细胞内摄作用,减少A β 的产生和释放。突触活动的增多可激发细胞的内吞作用,更多的APP进入胞吞后的胞内区,进一步导致A β 的产生和释放^[29]。

几项病例对照的全基因组关联(GWAS)研究已多次显示各种PICALM基因组与晚发性AD之间的关联^[30]。现有研究未发现中国汉族人群中PICALM基因(rs3851179)的位点多态性与

AD具有相关性^[31]。有研究证明,大鼠认知水平与PICALM的表达水平呈负相关^[32]。在中国大理,也有研究表明PICALM基因rs541458和rs3851179位点突变与AD发病无明显相关性^[33]。

PICALM可能是通过胞吞作用影响A β 的水平从而导致AD的发生。通过促进LRP1内化,PICALM将A β 运输引导至Rab5-和Rab11-阳性囊泡,导致A β 内皮细胞转胞吞作用^[34]。同时突触功能障碍发生在AD的早期阶段,PICALM参与指导囊泡相关膜蛋白2的转运,该蛋白可影响神经递质释放过程中的突触小泡与突触前膜的融合,同时破坏正常的突出囊泡循环,从而导致突触功能的紊乱,进一步影响AD的发生^[35]。

5 小结

本文总结了近年来有关AD发病的遗传学研究,分析认为SorL1基因、BIN1基因、CLU基因和PICALM基因在内吞途径中发挥各自不同的作用,进一步影响Tau蛋白、A β 的生成与表达,从而导致AD发生。但上述基因皆存在多个位点的基因多态性,并且具有人群特异性,要明确上述基因与MCI和AD的关系,还有待于选择更多基因位点进行更大规模人群的研究。

参考文献

- [1] 贾建平,王芬袁,泉秦伟,等.老年性痴呆早期的基因变异研究进展[J].生物化学与生物物理进展,2012,39:698-702.
- [2] Xue J, Li J, Liang J. The Prevalence of Mild Cognitive Impairment in China: A Systematic Review[J]. Aging Dis, 2018, 9: 706-715.
- [3] Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity[J]. J Intern Med, 2004, 256: 183-194.
- [4] 安金,李小旋,任艳艳,等.河北省3个三级甲等医院阿尔兹海默病经济负担调查分析[J].临床合理用药杂志,2018,10:3-5.
- [5] Reitz C. Genetic diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease: challenges and opportunities[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2015, 15: 339-348.
- [6] Guimas AC, Sadat MF, Perdigao C, et al. Impact of late-onset Alzheimer's genetic risk factors on beta-amyloid endocytic production[J]. Cell Mol Life Sci, 2018, 75: 2577-2589.
- [7] Mehmedbasic A, Christensen SK, Nilsson J, et al. SorLA Complement-type Repeat Domains Protect the Amyloid Precursor Protein against Processing[J]. J Biol Chem, 2015, 290: 3359-3376.
- [8] Fagan AM, Perrin RJ. Upcoming candidate cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease[J]. Biomark Med, 2012, 6: 455-476.
- [9] 高欣,于会艳,孙亮,等. SORL1基因rs2070045单核苷酸多态性与遗忘型轻度认知功能障碍的关联分析[J].卒中与神经疾病,2013,20:71-76.
- [10] Jin C, Liu X, Zhang F, et al. An updated meta-analysis of the association between SORL1 variants and the risk for sporadic Alzheimer's disease[J]. J Alzheimer's Dis, 2013, 37: 429-437.
- [11] Andersen OM, Rudolph IM, Willnow TE. Risk factor SORL1: from genetic association to functional validation in Alzheimer's disease[J]. Acta Neuropathologica, 2016, 132: 653-665.
- [12] Tan MS, Yu JT, Tan L. Bridging integrator 1 (BIN1): form, function, and Alzheimer's disease[J]. Trends Mol Med, 2013, 19: 594-603.
- [13] Prokic I, Cowling BS, Laporte J. Amphiphysin 2 (BIN1) in physiology and diseases[J]. J Mol Med (Berl), 2014, 92: 453-463.
- [14] Harold D, Abraham R, Hollingworth P, et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease[J]. Nat Genet, 2009, 41: 1088-1093.
- [15] Wijsman EM, Pankratz ND, Choi Y, et al. Genome-wide association of familial late-onset Alzheimer's disease replicates BIN1 and CLU and nominates CUGBP2 in interaction with APOE[J]. PLoS Genet, 2011; e1001308.
- [16] Wang HF, Wan Y, Hao XK, et al. Bridging Integrator 1 (BIN1)

Genotypes Mediate Alzheimer's Disease Risk by Altering Neuronal Degeneration[J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 52: 179-190.

- [17] 张文青, 郭宗君, 王志宏, 等. MCI和AD病人BIN1基因多态性与情景记忆能力关系[J]. *青岛大学医学院学报*, 2016, 52: 272-275, 282.
- [18] 陈娟, 夏燕, 高成林, 等. 湖北恩施土家族地区遗忘型轻度认知障碍患者BIN1、ApoE基因多态性[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98: 1322-1326.
- [19] Chapuis J, Hansmannel F, Gistelinc M, et al. Increased expression of BIN1 mediates Alzheimer genetic risk by modulating tau pathology[J]. *Mol Psychiatry*, 2013, 18: 1225-1234.
- [20] Calafate S, Flavin W, Verstreken P, et al. Loss of Bin1 Promotes the Propagation of Tau Pathology[J]. *Cell Rep*, 2016, 17: 931-940.
- [21] Meunier B, Quaranta M, Daviet L, et al. The membrane-tubulating potential of amphiphysin 2/BIN1 is dependent on the microtubule-binding cytoplasmic linker protein 170 (CLIP-170)[J]. *Eur J Cell Biol*, 2009, 88: 91-102.
- [22] Yu J, Tan L. The Role of Clusterin in Alzheimer's Disease: Pathways, Pathogenesis, and Therapy[J]. *Mol Neurobiol*, 2012, 45: 314-326.
- [23] 杜文津, 陈晋文, 陈大伟, 等. 聚集素基因多态性与Alzheimer病相关性的Meta分析[J]. *临床神经病学杂志*, 2012, 25: 3-7.
- [24] 郁金泰. CLU基因多态性与汉族人阿尔茨海默病的关联研究[D]. 中国海洋大学, 2013.
- [25] 罗金玉, 王丽霞, 刘永磊, 等. 聚集素基因rs11136000位点多态性与白族人群晚发型阿尔茨海默病的关联研究[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2016, 25: 240-243.
- [26] 赵琼. CLU基因多态性与遗忘型轻度认知功能障碍患者神经网络的关联分析[D]. 东南大学, 2016.

的关联分析[D]. 东南大学, 2016.

- [27] 彭莹娟, 汤颖. 阿尔茨海默病风险基因研究进展[J]. *中国预防医学杂志*, 2017, 18: 780-785.
- [28] Harold D, Abraham R, Hollingworth P, et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease[J]. *Nat Genet*, 2009, 41: 1088-1093.
- [29] Zhao Z, Sagare AP, Ma Q, et al. Central role for PICALM in amyloid-beta blood-brain barrier transcytosis and clearance[J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18: 978-987.
- [30] Parikh I, Fardo DW, Estus S. Genetics of PICALM Expression and Alzheimer's Disease[J]. *PLOS ONE*, 2014, 9: e91242.
- [31] 毛彩霞, 孙芙蓉, 郁金泰, 等. 磷脂酰肌醇结合网格蛋白组装蛋白基因rs3851179G/A多态性与阿尔茨海默病的相关性研究[J]. *中国临床神经科学*, 2010, 18: 468-473.
- [32] 丁一. PICALM基因对广西红水河流域长寿群体认知衰老的影响及其机制的初步探讨[D]. 广西医科大学, 2017.
- [33] 王丽霞. 大理地区不同民族阿尔茨海默病与PICALM基因RS541458和RS3851179多态性的相关性研究[D]. 大理学院, 2015.
- [34] Zhao Z, Sagare AP, Ma Q, et al. Central role for PICALM in amyloid-beta blood-brain barrier transcytosis and clearance[J]. *Nat Neurosci*, 2015, 7: 978-987.
- [35] Thomas RS, Henson A, Gerrish A, et al. Decreasing the expression of PICALM reduces endocytosis and the activity of beta-secretase: implications for Alzheimer's disease[J]. *BMC Neurosci*, 2016, 17: 50.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第168页)

性慢波,增加蝶骨电极可提高阳性率^[13]。本组7例患者中发现脑电图异常者3例(42.8%)。在SCHMITT等^[14]研究认为 σ 波为抗NMDA受体脑炎特征性的脑电图表现,对脑炎预后及治疗有指导意义,对于LGI-1和Caspr2抗体脑炎尚未发现特征性脑电图改变。

目前认为本病的一线治疗方案为静脉注射丙种球蛋白、类固醇激素、二者联用或血浆置换,二线方案为环磷酰胺或利妥昔单抗,伴发肿瘤者进行病因治疗。据相关文献报道,LGI-1脑炎、Caspr2抗体脑炎患者均可出现复发,复发率分别为35%、25%^[15],复发后再次免疫治疗疗效尚不明确。然而,目前尚无统一的治疗规范,其复发与远期预后仍需进一步观察。

综上所述,VGKC复合物相关抗体脑炎临床表现为边缘叶脑炎,多以癫痫为首发症状;LGI-1脑炎多伴有低钠血症、睡眠障碍,不常见面肩臂肌张力障碍;Caspr2脑炎伴有自主神经功能损害。头颅MRI不能鉴别脑炎的类型,脑电图无特征性的改变,脑脊液和血清脑抗体检测有助于确定诊断。多数病例早期免疫治疗有效,少数病例可复发。

参考文献

- [1] Graus F, Titulaer MJ, Balur R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15: 391-404.
- [2] 陈向军, 邓波. 自身免疫性脑炎的诊断标准及其临床指导意义[J]. *中国临床神经科学*, 2016, 24: 336-440.
- [3] Shillito P, Molenaar pc, Vincent A, et al. Acquired neuromyotonia: evidence for autoantibodies directed against K⁺ channels of peripheral

nerves[J]. *Ann Neurol*, 1995, 38: 714-722.

- [4] Leypoldt F, Armangue T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2015, 1338: 94-114.
- [5] Navarro V, Kas A, Apartis E, et al. Motor cortex and hippocampus are the two main cortical targets in LGI1-antibody encephalitis[J]. *Brain*, 2016, 139: 1079-1093.
- [6] Montojo MT, Petit-Pedrol M, Graus F, et al. Clinical spectrum and diagnostic value of antibodies against the potassium channel related protein complex[J]. *Neurologia*, 2015, 30: 295-301.
- [7] Ohkawa T, Fukata Y, Yamasaki M, et al. Autoantibodies to epilepsy related LGI1 in limbic encephalitis neutralize LGI1-ADAM22 interaction and reduce synaptic AMPA receptors[J]. *J Neurosci*, 2013, 33: 18161-18174.
- [8] 黄颜, 郝琳琳. 自身免疫性脑炎与睡眠障碍[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2017, 17: 723-727.
- [9] Cornelius JR, Pittock SJ, McKeon A, et al. Sleep manifestations of voltage-gated potassium channel complex autoimmunity[J]. *Arch Neurol*, 2011, 68: 733-738.
- [10] Ramdhani RA, Frucht SJ. Isolated Chorea Associated with LGI1 Antibody[J]. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*, 2014, 4: pii: tre-04-213-4821-1.
- [11] Irani SR, Pettingill P, Kleopa KA, et al. Morvan syndrome: clinical and serological observations in 29 cases[J]. *Ann Neurol*, 2012, 72: 241-255.
- [12] Peter-Derex L, Devic P, Rogemond V, et al. Full recovery of agrypnia associated with anti-Lgi1 antibodies encephalitis under immunomodulatory treatment: a case report with sequential polysomnographic assessment[J]. *Sleep Med*, 2012, 13: 554-556.
- [13] Blum S, Gills D, Brown H, et al. Use and monitoring of low dose rituximab in Myasthenia gravis[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82: 659-663.
- [14] Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, et al. Extremedelay brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis[J]. *Neurology*, 2012, 79: 1094-1100.
- [15] Jing S, Song Y, Song J, et al. Responsiveness to low-dose rituximab in refractory generalized myasthenia gravis[J]. *J Neuroimmunol*, 2017, 311: 14-21.

(本文编辑:唐颖馨)