

年度盘点—神经内科学

2023年阿尔茨海默病研究进展：初现曙光

汪锡金 何怡婧

阿尔茨海默病(AD)又称老年痴呆,起病隐匿,病程缓慢且不可逆,以智能障碍为主。随着人口老龄化的进展,全球AD患者数量逐年增加,严重危害中老年人的健康,也给家庭和社会带来沉重的负担。回望2023年,AD基础研究领域取得很大进展,同时,AD治疗领域也迎来历史性的突破,入选*Science*杂志“年度十大科学突破”。

深入探索AD发病机制
促进潜在治疗靶点开发

随着人类对AD发病机制的深入理解,学者们一直努力探索针对AD的治疗新靶点。髓鞘会随着年龄增长而退化。2023年5月31日,*Nature*发表了一项来自德国马普所的Klaus-Armin Nave团队的研究。该研究发现脱髓鞘和髓鞘功能障碍会导致淀粉样物质沉积,而髓鞘功能障碍会扰乱淀粉样前体蛋白的代谢。减少与年龄有关的髓鞘损伤,可能为预防这种疾病或延缓它的进展开辟新的途径。

Tau蛋白与AD的病理密切相关。2023年8月28日,*Science*发表了一项来自美国宾夕法尼亚大学佩雷尔曼医学院教授杨小鲁团队的研究。该研究发现三重基序蛋白TRIM11可以有效抑制tau聚集并维持神经元的活力和连接性,且TRIM11在AD患者大脑中显著下调,而通过腺相关病毒(AAV)颅内递送TRIM11可改善多种tau蛋白病动物模型的病理、神经炎症和认知障碍。该研究表明TRIM11下调有可能是tau蛋白病产生的一个重要原因,恢复TRIM11表达则可能成为AD的有效治疗策略。

理解AD发病机制的关键挑战之一是将它的标志性特征——A β 斑块、tau缠结和神经元死亡联系起来。2023年9月15日,*Science*发表了一项由多国科学家参与的研究。该研究将人神经元母细胞异种移植至AD小鼠的大脑中,构建出新型AD小鼠模型,并发现人类神经元暴露于A β 斑



汪锡金

块和tau缠结物可启动坏死性凋亡。这种程序化的细胞死亡形式是AD中的神经元死亡的主要形式,在这一过程中长非编码RNA MEG3起到了决定性作用,其过表达能够诱导人类神经元发生坏死性凋亡。这提示将抑制神经元坏死的疗法与以A β 和tau为靶点的干预措施相结合,可能会成为目前AD治疗策略的有益补充。

多组学研究揭示AD发病
机制的细胞类型特异性机制

多组学技术的进步,极大地推动了对AD复杂病理机制的探索。2023年多项研究利用单核RNA测序(snRNA-seq)、单核ATAC测序(snATAC-seq)等组学技术,构建了迄今最全面的转录组学和表观基因组图谱,以单细胞水平描述AD的进展,揭示了AD发生发展中特定细胞类型所涉及的机制,被*Cell*杂志誉为“2023年AD领域史诗级的研究”。

2023年9月28日,*Cell*发表了四项来自美国麻省理工学院蔡立慧团队的研究成果。第一篇文章利用单核转录组和表观基因组数据,揭示了AD发展过程中小胶质细胞转录状态多样性,并筛选出可以调节小胶质细胞炎症状态的重要基因。这一成果为不同阶段AD的治疗策略提供了线索。

第二篇文章利用snRNA-seq生成的老年人前额叶皮层的单细胞转录组图谱,揭示了AD的细胞特异性进展,将抑制性神经元与认知易损性和适应能力联系起来。



何怡婧

第三篇文章首次报道了在晚期AD患者大脑中的表观基因组信息全局丢失现象与神经元等细胞凋亡过程中的潜在关系,系统性阐述了AD在单细胞水平上的调控通路,揭示了该疾病发展过程中的表观基因组和转录组动态变化,并且精细定位了AD的遗传致病位点及其发挥作用的分子机制。

第四篇文章通过对AD患者的前额叶样本进行单核转录组测序,发现AD中由于DNA双链的断裂导致的兴奋性神经元体细胞嵌合基因融合现象增多,断裂区域会富集3D基因组组织构象变化。这些变化一定程度上可以解释神经退行性疾病中的差异基因表达。

2023年11月30日,*Nature Genetics*发表了一个基于转录组和染色质可及性共分析的新方法EasySci,深入分析老化与AD对整个大脑细胞群的影响,识别出了与老化和疾病相关的各细胞亚型,并通过人脑单细胞转录组测定分析,区分出了与AD发生相关的具有细胞型特异性与区域特异性的转录本变化。

疾病修饰治疗的进展

2023年可以称为抗淀粉样蛋白(A β)免疫治疗的里程碑之年。本年度公布的两项针对A β 的疾病修饰治疗(DMT)临床试验结果充分证明了免疫治疗对AD的有效性,改写了传统AD治疗方案,为AD患者带来了新曙光。

仑卡奈单抗是一种靶向A β 原纤

维的IgG1单克隆抗体。2023年1月5日,*NEJM*发表了仑卡奈单抗治疗早期AD的III期临床药物试验结果:在治疗18个月后,仑卡奈单抗使早期AD患者认知能力下降的速度减缓27%,并且仑卡奈单抗组的A β 负荷水平明显较对照组降低。2023年7月6日,仑卡奈单抗率先在美国获批上市;2024年1月9日,仑卡奈单抗在我国获批上市,用于治疗A β 生物标志物阳性的早期AD患者。

多奈单抗是一种针对A β 亚型N3pG的IgG1单克隆抗体。2023年8月8日,*JAMA*发表了多奈单抗治疗早期AD患者的III期临床研究结果:在治疗18个月后,对于合并低或中度tau病理的AD患者,多奈单抗使患者的认知能力下降速度减缓了35%,并帮助72%的患者达到了A β 斑块的清除标准。目前,多奈单抗已向美国FDA递交了上市申请,并在国内开展临床试验,招募受试者进行免费治疗。

此外,针对tau蛋白的新药临床研究也正在推进。MAPTRX是一类反义寡核苷酸(ASO),可以有效降低MAPT信使RNA水平,抑制tau蛋白翻译。2023年6月29日,*Nature Medicine*发表了第一个针对tau蛋白的基因沉默疗法1b期临床研究试验结果,发现在MAPTRX治疗后24周,轻度AD患者的脑脊液中总tau蛋白水平下降超过50%,同时tau蛋白的下降水平呈现药物剂量依赖性,且所有毒副作用为轻、中度。ASO提供了另一种针对tau蛋白的方法,可能对神经退行性疾病领域药物研发产生广泛影响,但MAPTRX最终能否广泛应用于临床仍有待观察。

AD研究的征途上,我们正在稳步前进。我们相信人类对AD的理解将继续深入,也期待更多更精准的药物在不久的将来问世,为全球不断增长的AD患者带来新的希望。

(作者单位:同济大学附属同济医院神经内科)