

家族性阿尔茨海默病可通过骨髓移植转移

本报讯 近日,发表于《干细胞报告》的一项研究指出,家族性阿尔茨海默病可以通过骨髓移植转移。当研究小组将携带遗传性阿尔茨海默病的小鼠骨髓干细胞移植到正常小鼠身上时,接受者患上了阿尔茨海默病,而且进展速度更快。

该研究强调了源自大脑外部的淀粉样蛋白在阿尔茨海默病发展中的作用,这样一来,阿尔茨海默病就从一种仅在大脑中产生的疾病转变为一种全身性的疾病。研究人员表示,血液、组织、器官和干细胞的捐赠者应该接受阿尔茨海默病的筛查,以防止在输血和细胞治疗过程中意外传播。

“这支持了阿尔茨海默病是一种全身性疾病的观点,大脑外表达的淀粉样蛋白会导致中枢神经系统症状。”论文通讯作者、加拿大不列颠哥伦比亚大学免疫学家 Wilfred Jefferies 说,“随着探索的深入,阿尔

茨海默病可能只是冰山一角,我们需要更好地控制和筛选血液、器官和组织移植者以及人类干细胞或血液制品等的捐赠者。”

为了测试外部来源的淀粉样蛋白是否影响大脑中阿尔茨海默病的发展,研究人员移植了含有携带家族性阿尔茨海默病的小鼠骨髓,这是人类淀粉样蛋白前体蛋白(APP)基因的一种变体,当被切割、错误折叠和聚集时,就形成淀粉样斑块,这是阿尔茨海默病的标志。他们对两种不同的受体小鼠进行了移植:一种是完全缺乏APP基因的APP敲除小鼠,另一种是携带正常APP基因的小鼠。

在遗传性阿尔茨海默病模型中,小鼠通常在9到10个月大时开始出现斑块,而认知能力下降的行为迹象在11到12个月时开始出现。令人惊讶的是,移植受体表现出认知能力下降要早得多——APP敲除小鼠在移植后6个月,正常小鼠在移植

后9个月。

论文第一作者、加拿大不列颠哥伦比亚大学 Chaahat Singh 说:“我们在6个月里看到了APP基因敲除组显著的行为差异和认知能力下降,这令人惊讶,但也很有趣,因为这表明疾病在移植后加速出现。”

在小鼠身上,认知能力下降表现为没有正常的恐惧,以及短期和长期记忆的丧失。两组受体小鼠也显示出阿尔茨海默病的明显分子和细胞特征,包括血脑屏障渗漏和大脑中淀粉样蛋白的积累。

通过观察完全缺乏APP基因的APP敲除小鼠的疾病转移,研究小组得出结论,供体细胞中的突变基因会导致疾病,而携带正常APP基因的受体动物易患该疾病,表明该疾病可以传播给健康个体。

由于移植的干细胞是造血细胞,这意味着它们可以发育成血液细胞和免疫细胞,但不能发育成神经元。研究

人员在APP基因敲除小鼠大脑中发现的淀粉样蛋白表明,阿尔茨海默病可能是由中枢神经系统外产生的淀粉样蛋白引起的。

最后,小鼠模型的疾病来源是人类APP基因,这表明突变的人类基因可以在不同的物种中转移疾病。

在未来的研究中,研究人员计划测试将正常小鼠的组织移植到患有家族性阿尔茨海默病的小鼠身上是否可以减轻疾病,并测试这种疾病是否也可以通过其他类型的移植或输血传播,同时扩大物种转移研究。

“在这项研究中,我们分析了骨髓和干细胞移植。接下来是要重点检查其他形式的细胞疗法是否也发生了无意识的疾病传播,并直接检验独立于细胞机制的疾病从受污染来源的转移。”Jefferies 说。

(张思玮 阙宇轩)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2024.02.012>

“左撇子”拥有罕见遗传变异

本报讯《自然-通讯》近日发表的一项研究指出,引起蛋白质改变的遗传变异和微管蛋白基因可能与人类左利手的形成有关。这些发现或能增进对左右利手倾向遗传基础的理解。

只有约10%的人是左利手,当右脑半球对这只手的控制更占优势时就会出现这种现象(右利手则反之)。引起优势手的大脑不对称现象在生命早期就已出现,表明这可能与遗传有关。过去的人群研究发现一些与左利手有关的常见遗传变异。这些变异当中有些涉及编码微管蛋白的基因,微管是细胞骨架的一部分,支撑细胞成形。但还不清楚这些基因如何影响左右利手倾向。

为了进一步研究左右利手的遗传基础,荷兰马克斯·普朗克心理语言学研究所 Clyde Francks 和同事利用英国生物样本库中超过35万人的数据进行了基因组筛查,寻找与左右利手相关的会引起蛋白质改变的罕见遗传变异。分析中包括了38043名左利手人士和313271名右利手人士。

研究发现,在人群水平上,因罕见编码变异引起的左利手遗传率较低,只有不到1%。他们还发现,一个编码微管蛋白的名为TUBB4B的基



图片来源:摄图网

因,在左利手人群中含有罕见编码变异的可能性比右利手人群高2.7倍。

作者还研究了与精神分裂症、帕金森病、阿尔茨海默病和自闭症有关的基因在多大程度上与左右利手有关。他们认为,有两个此前发现与自闭症有关的基因DSCAM和FOXP1也可能与左利手相关,但尚未确定其因果关系。

(赵熙熙)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41467-024-46277-w>

揭示胆固醇代谢细菌 肠道微生物组和代谢组分析

本报讯 近日,美国麻省理工学院 Ramnik J. Xavier 研究组发现,肠道微生物组和代谢组分析揭示了胆固醇代谢细菌。近日出版的《细胞》发表了这项成果。

据介绍,越来越多的证据表明,心血管疾病(CVD)与肠道微生物群的变化有关。由于缺乏与诊断性生物标志物相匹配的多组学数据,对潜在机制的理解受到了阻碍。

为了全面描述肠道微生物组对心血管疾病的作用,该研究团队从1429名弗雷明汉心脏研究参与者中获得了粪便宏基因组学和代谢组学。研究组确定了与微生物组和代谢组组成相关的血脂和心血管健康测量。综合分析揭示了与心血管疾病相关的微生物途径,包括黄酮类化合物、 γ -丁胺和胆固醇代谢。来自颤螺菌属的物种与降低粪便和血浆的胆固醇水平有关。

通过功能预测和体外鉴定多种具有代表性的人类肠道振荡杆菌分离株,研究组发现了保守的胆固醇代谢能力,包括糖基化和脱氢。这些发现表明胆固醇代谢是系统发育多样化的颤螺菌属的一个广泛特性,对脂质稳态和心血管健康有潜在的益处。

(柯讯)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.03.014>