

“奇迹病例”挑战主流理论： “天选”老年痴呆患者为何逃过一劫

本报讯 近日,《自然-医学》发表的一项研究发现,一名从基因上看注定患阿尔茨海默病(又称老年痴呆)的男子,在75岁依旧没有认知衰退迹象,这是全球第三例记录在案的“奇迹病例”。该研究成果对患病期间破坏大脑的蛋白质及其靶向药物的作用提出了质疑。

自2011年以来,一项名为“显性遗传阿尔茨海默病网络”(DIAN)的研究一直在跟踪一个家族,其多名成员都携带一个名为PSEN2的基因突变。这种突变会导致大脑产生易于凝结成斑块的淀粉样蛋白。这些斑块被认为是神经退行性病变的诱因,而携带该突变基因的家庭成员无一例外在50岁左右患上阿尔茨海默病。

后来,该家族一名61岁的男子以完全正常认知功能出现在从事DIAN研究的诊所。研究人员惊讶地发现,他携带了致命的PSEN2基因突变。该男子的母亲也携带同样的突变,她的13个兄弟姐妹中有11人也是如此。他们都在50岁左右患上阿尔茨海默病。

当扫描结果显示该男子的大脑与阿尔茨海默病患者的大脑相似时,研究人员更加震惊。“他的大脑充满了淀粉样蛋白。”



神经细胞被淀粉样斑块包围。

图片来源:SPL

美国圣路易斯华盛顿大学的行为神经学家、论文合著者Jorge Llibre-Guerra说。

然而,该男子的大脑中没有tau蛋白缠结。后者是另一种在神经元内部形成缠结的蛋白质,正电子发射断层扫描(PET)显示,他的大脑中只有少量异常的tau蛋白,且只存在于枕叶中。枕叶是负责视觉处理的脑区,通常不会受到阿尔茨海默病影响。

在10年的时间里,Llibre-Guerra和同事进行了记忆测试和其他认知评估,以确定这名男子是否真的对阿尔茨海默病具有抵抗力。总体而言,他的测试分数正常,且多年保持稳定,有些分数甚至因为练习而上升。

随后,研究人员获得了该男子适应力的遗传学解释。

研究人员发现,这名男子有9种基因变异,但这些变异在他的患病亲属中并不存在。其中6个变异以前从未与阿尔茨海默病联系在一起,但与神经炎症和蛋白质折叠等疾病有关。

Llibre-Guerra怀疑,这些变异的组合,加上生活方式和环境因素,可能解释了该男子为何比直系亲属多维持20多年免受阿尔茨海默病困扰。与大多数阿尔茨海默病患者相比,该男子大脑中的炎症较少,表明他的免疫系统可能对淀粉样斑块没有强烈反应。

之前的研究发现,两名携带必然导

致早发性阿尔茨海默病基因的人发生了保护性突变,但DIAN研究中的这名男子并不携带这种基因突变。

美国哈佛医学院的临床神经心理学家Yakeel Quiroz的研究发现了前述两名具有保护性变异的人,不过研究人员仍需确定哪些变异在起作用,以及它们是如何起作用的。Quiroz说,这些发现与淀粉样蛋白是阿尔茨海默病主要驱动因素的主流理论背道而驰。

Quiroz的团队在与Llibre-Guerra团队合作,研究这3个对遗传性阿尔茨海默病具有抵抗力的人的相似之处。

Llibre-Guerra说,研究结果表明,限制tau蛋白在大脑中的扩散可能足以延缓甚至阻止阿尔茨海默病的发展。针对早发性阿尔茨海默病患者的临床试验可能很快就会揭示这是否属实:DIAN研究目前正在测试2023年获美国食品药品监督管理局批准的lecanemab——一种攻击淀粉样蛋白的抗体,与攻击tau蛋白的新型抗体联合使用的效果。

(赵宇彤)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1038/s41591-025-03494-0>

美国国立卫生研究院 资助术后慢性疼痛研究

本报讯 美国国立卫生研究院(NIH)近日为圣路易斯华盛顿大学医学院研究团队拨款500万美元,用于开展术后慢性疼痛产生机制的研究。相关研究有望为个性化预防和管理术后疼痛提供新思路。

尽管手术后出现疼痛是常见现象,且通常会在几周内缓解,但约20%的患者会出现持续数月甚至数年的慢性疼痛。这不仅严重影响患者生活质量,还可能导致阿片类药物的过度使用。由于不同患者的疼痛类型和严重程度差异巨大,治疗变得非常困难。

“我们尚不清楚为什么某些患者在术后会出现持续性疼痛,而其他患者不会,也不了解为什么患者的症状会有如此大的差异。”该项目负责人、华盛顿大学的Simon Haroutounian表示,“掌握这些知识将有助于开发个性化风险评估和疼痛管理方案,帮助患者作出更明智的医疗决

策,降低长期使用阿片类药物的风险。”

疼痛是一个复杂的生理过程,不仅涉及不愉快的感觉,还包括受损组织、神经系统、免疫系统以及患者的情绪和心理反应等多个因素的相互作用。目前仍缺乏预测、预防和治疗术后慢性疼痛的有效工具。

为此,研究团队将对300多名手术患者进行跟踪研究,通过分析遗传、分子、神经免疫和行为特征,找出导致术后疼痛差异的关键因素。研究人员将利用机器学习对患者分类,并建立相应的动物模型,以期找到更有针对性的治疗方案。

“我们组建了一个涵盖疼痛生物学、疼痛管理、重症监护、心理学、免疫学和计算机科学等多个领域的研究团队。”Haroutounian说,“通过多学科合作,我们希望能够全面了解术后慢性疼痛的发生机制,为开发个性化治疗方案奠定基础。”

(宋书扉 冯丽妃)

合成组织者细胞通过 空间和生化指令引导发育

本报讯 美国加利福尼亚大学旧金山分校Wendell A. Lim等研究人员发现,合成组织者细胞通过空间和生化指令引导发育。相关研究成果近日发表于《细胞》。

研究人员设计了形态发生因子分泌的组织者细胞,这些细胞通过细胞黏附自组装,在小鼠胚胎干细胞(ES细胞)周围形成特定结构。通过诱导组织者细胞分泌形态发生因子WNT3A及其拮抗剂DKK1,研究人员生成了不同范围和陡峭度的形态发生因子梯度。

这些梯度与形态发生结果密切相关,WNT活性从最小值到最大值的范围决定了前后(A-P)轴细胞谱系的分布。值得注意的是,尽管浅梯度的WNT活性导致A-P轴谱系截断,但却产生了较高分辨率的组织形态,例如与内皮网络相关的跳动的、室腔化的心脏样结构。

因此,合成组织者细胞集成了空间、时间和生化信息,为系统且灵活地引导ES细胞或其他前体细胞在形态发生领域朝不同方向发育提供了强有力的工具。

(柯讯)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.11.017>