



前沿解读：阿尔茨海默病的遗传基因找到了？

余坚

Bayer Health Care LLC

今年五月，《自然医学》杂志发表的来自西班牙科学家 J Fortea 团队的研究报告再次引起媒体和科学界的热议^[1]。该研究收集来自国家阿尔茨海默病协调中心 (National Alzheimer's Coordinating Center, NACC) 的 3,297 位脑组织捐赠者的病理数据和目前已经发表的 5 个多中心临床研究的阿尔茨海默病生物标记队列数据，分析尸检病理发现和临床生物标记 (in vivo biomarker) 之间人群中携带特定基因并表达相关生物或疾病特征的个体比例 (外显率)。结果发现几乎所有携带载脂蛋白 E (apolipoprotein E, APOE4) 双基因参与者的脑脊液均呈现出异常水平的 β 淀粉样多肽 (amyloid- β peptide 1-42, A β 1-42) 和 tau 蛋白 (phosphorylated tau at residue 181, pTau181)，而目前这些蛋白纠缠堆积被认为是阿尔茨海默病的主要病理改变。从 55 岁开始，对比 APOE3/3 双基因携带者，APOE4/4 双基因携带者表现出更高水平的异常生物标记。到 65 岁时，几乎所有 APOE4/4 双基因携带者 (>90%) 都表现出异常水平的脑脊液 β 淀粉样蛋白，而且四分之三的携带者的淀粉样蛋白扫描都呈阳性。在人们达到 80 岁时，88% 的 APOE4/4 双基因携带者的淀粉样蛋白和 tau 蛋白水平表现出异常，表明 APOE4/4 双基因的阿尔茨海默病生物学随着年龄的增长几乎完全外显。具

备这些标记物参与者的患病率也随之增加。另外，APOE4/4 双基因、APOE4 单基因和 APOE3/3 双基因携带者出现症状的年龄分别是 65 岁、70 岁和 74 岁，他们确定患阿尔茨海默病的年龄分别是 74、79 和 83 岁，因此携带 APOE4/4 双基因的人比其他人更早出现症状。该研究得出的结论是，APOE4/4 双基因是阿尔茨海默病的一种遗传形式 (图 1, 2)。

这项研究被各大媒体争相报道。CNN 报道说“已知会增加患阿尔茨海默病风险的基因实际上可能是这种疾病的遗传形式”^[2]。《纽约时报》报道称“对于某些阿尔茨海默病来说，遗传是一个原因，而不仅仅是一种风险”。媒体如此报道并非空穴来风，毕竟这项研究发现，拥有 APOE4/4 双基因拷贝的人不仅更有可能发生导致阿尔茨海默病的生物学变化，而且有 88% 的 APOE4/4 双基因携带者会 (240/273) 出现阿尔茨海默病症状，相比 APOE3/4 单一基因和 APOE3/3 双基因携带者患阿尔茨海默病的比例 (分别为 75% 和 54%)，显然 APOE4/4 双基因携带者出现阿尔茨海默病症状的可能性更高 (图 3)。

载脂蛋白 E (APOE) 基因

美国杜克大学医学中心的学者最早提出 APOE 基因是和阿尔茨海默病有关联的风险基因^[3-5]。他们发现在 42 个晚发阿尔茨海默病家庭中，随着

DOI: 10.14218/MRP.2024.06141
通讯作者: 余坚 Email: jianyu39@gmail.com

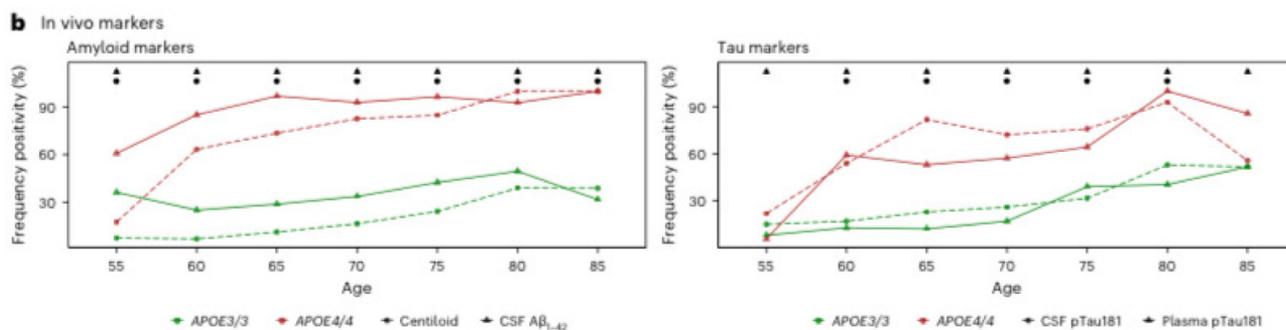


图1 APOE4/4双基因始终表现出较高水平的异常生物标志物；到65岁时，几乎所有APOE4/4双基因受试者都表现出脑脊液淀粉样蛋白-β水平异常。

APOE-ε4 等位基因 (allele) 数量的增加，阿尔茨海默病风险从 20% 增加到 90%，平均发病年龄也从 84 岁下降到 68 岁。APOE-ε4 在遗传上与常见的晚发家族散发性阿尔茨海默病相关，其基因拷贝数量是迟发性阿尔茨海默病病发的主要危险因素。

APOE 基因在人类中具有多态性，由三个等位基因 (ε2、ε3 和 ε4) 组成，参与产生三种不同的 APOE 蛋白亚型：APOE2、APOE3 和 APOE4。每个人都会继承两个 APOE 等位基因，分别从亲生父母各继承一个，这意味着有六种可能的组合：APOE2/2、2/3、2/4、3/3、3/4 和 APOE4/4。其中 APOE-ε2 可能提供一些针对阿尔茨海默病的保护作用，携带 APOE-ε2 等位基因的人患阿尔茨海默病

通常比携带 APOE-ε4 基因的人发病时间要晚。大约 5%-10% 的人拥有 APOE-ε2 等位基因。APOE-ε3 是最常见的等位基因，约占 77%。该基因对阿尔茨海默病没有太大的影响，既不会降低也不会提高患阿尔茨海默病的风险。而如上所述，APOE-ε4 等位基因会提高患阿尔茨海默病的风险，尤其是携带 APOE-ε4/4 双基因的人，几乎可以确定他们会患阿尔茨海默病，大约 15-25% 的人拥有这种等位基因，2-5% 的人携带双拷贝 [6,7]。

APOE 基因位于 19q13 染色体上，在中枢神经系统基因编码表达 APOE 载脂蛋白，参与髓磷脂和轴突膜的修复、生长和维护。在周围血液中，APOE 在胆固醇和甘油三酯代谢中发挥着关键作用 [8]。其

Table 1 | Demographic, clinical and biomarker data from the multisite clinical cohort

	Overall	APOE4/4	APOE3/4	APOE3/3	APOE2/X
NACC					
n sample	3,297	273	1,088	1,565	371
Sex					
Female	1,553 (47%)	130 (48%)	511 (47%)	723 (46%)	189 (51%)
Male	1,744 (53%)	143 (52%)	577 (53%)	842 (54%)	182 (49%)
ADNC					
High ADNC	1,590 (48%)	225 (82%)	696 (64%)	551 (35%)	118 (32%)
Intermediate ADNC	675 (20%)	35 (13%)	225 (21%)	347 (22%)	68 (18%)
Low ADNC	598 (18%)	10 (3.7%)	137 (13%)	360 (23%)	91 (25%)
Not AD	434 (13%)	3 (1.1%)	30 (2.8%)	307 (20%)	94 (25%)
Alzheimer's dementia	2,099 (64%)	240 (88%)	820 (75%)	840 (54%)	199 (54%)
Age at symptom onset	71 (11.2)	65 (8.2)	70 (6.5)	74 (6.8)	74 (8.6)
Age at MCI	79 (9.1)	72 (10)	77 (8.4)	82 (8.2)	82 (9.7)
Age at dementia onset	81 (9.4)	74 (12.2)	79 (9.1)	83 (9.9)	84 (11.4)
Age at death	83 (10.5)	80 (6.7)	85 (7.8)	89 (8.8)	88 (7.3)
Clinical cohorts					

图2 APOE4/4双基因的发病年龄明显更早。

Study Suggests Genetics as a Cause, Not Just a Risk, for Some Alzheimer's

People with two copies of the gene variant APOE4 are almost certain to get Alzheimer's, say researchers, who proposed a framework under which such patients could be diagnosed years before symptoms.

Share full article



93

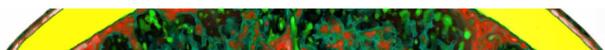


图3 Fortea团队在《自然医学》杂志发表的研究报告引起媒体和科学界的热议。

他研究报道 APOE 在提高生育能力、抵抗感染、降低围产期和婴儿死亡率也起作用^[9]。值得关注的是，一些研究表明携带 APOE-ε4 基因的人比携带其他等位基因的人有轻微的认知优势，至少在阿尔茨海默病临床发病之前，APOE-ε4 基因携带者在认知测试中表现更好^[10]，尽管 β 淀粉样蛋白水平表现异常的人的认知测试平均表现略差于其他人，但是似乎在初期 APOE 的好处可以抵消淀粉样蛋白造成的伤害？抑或者 APOE-ε4 基因同时具有有益和有害的作用，其中有害的作用在生命衰老和自然选择力量较弱时，使平衡发生了变化，使得等位基因的不显的功能也作用和显现出来？

阿尔茨海默病与大脑中的 β 淀粉样蛋白积累密切相关，但是蛋白积累的开始早于疾病出现临床症状数年。携带 APOE-ε4 基因者对比其他等位基因的人更多（4：1）表现出异常的 β 淀粉样蛋白积累（37.5% 比 9.7%）^[10]。

虽然携带 APOE4/4 双基因患阿尔茨海默病的风险非常高，但一些携带 APOE-ε4 等位基因的人并不一定会患上这种疾病。而且，文章第一作者

Fortea 在接受采访时也表示阿尔茨海默病患者中仅有 15% 的人携带 APOE 双基因^[11]。因此，虽然 APOE4 基因会引起与该疾病相关的生物变化，如在大脑中形成 β 淀粉样蛋白斑块，但是拥有一两个该基因的拷贝并不总是会导致认知能力下降等类似的临床症状。有学者认为可能是因为同时保护大脑的其他遗传或环境因素存在，而在研究没有办法完全剔除这些因素；也可能其他位点遗传可能比 APOE 更重要^[12]。毕竟除了 APOE4，阿尔茨海默病还可能与其他 80 多种遗传因素相关。比如，在与阿尔茨海默病相关的基因变异的研究中，另外三种会导致这种疾病的罕见单基因变异也被广泛地研究和报道，包括 21 号染色体上的淀粉样前体蛋白（APP），14 号染色体上的早老素 1（PSEN1），1 号染色体上的早老素 2（PSEN2）。如果亲生父母有携带这三个基因之一的遗传变异，那么他们的孩子就有一半的机会继承该变异基因，如果该变异具有遗传显著性，那么孩子患早发性阿尔茨海默病（<65 岁）可能性就非常大。大约有 10% 的阿尔茨海默病患者属于早发性，而在出现这种情况的人中，10%-15% 是由于 APP、PSEN1 和 PSEN2 的基因变化。另外，患有唐氏综合症（Down syndrome）的人所携带的额外的 21 号染色体上也有着该 APP 基因，也使超过 50% 的唐氏综合症患者会发展出早发性阿尔茨海默病。这三个基因的变化也会导致产生与该疾病相关的异常蛋白质，并在大脑中聚集形成斑块，这是阿尔茨海默病的一个明确的病理改变。

关于携带 APOE-ε4 基因的人患阿尔茨海默病的风险的科学研究已经有近三十年，携带杂合等位基因的人患阿尔茨海默病的风险高出 3 到 4 倍，而携带 APOE4/4 纯合等位基因的人患阿尔茨海默病的风险高出 12 到 16 倍，于是普遍认为 APOE-ε4 基因是阿尔茨海默病风险因素^[13]，最新的研究确定了 APOE-ε4 基因是某些早发散发性阿尔茨海默病遗传基础^[1]。尽管阿尔茨海默病的发展还和很多其他遗传因素、环境因素、生活方式和大脑衰老有关^[13]，但无论如何，深入研究这些可能与阿尔茨海默病相

关的基因以及它们在疾病发展中的作用，无疑会帮助科学家们找到更多方法来减缓病情进展、推迟发作、缓解症状，甚至预防阿尔茨海默病。

基因疗法在阿尔茨海默病中的应用

如果携带 APOE- ϵ 4 基因能够被确定是导致阿尔茨海默病最根本的遗传基础，科学家就能够通过基因编辑技术 CRISPR/Cas9 精确修改并编辑基因，以纠正与阿尔茨海默病等疾病相关的基因或基因突变。事实上，运用 CRISPR/Cas9 技术在阿尔茨海默病或其他中枢退行性疾病方面的研究已经变得越来越普遍。麻省理工学院 (MIT) 和哈佛大学的研究团队采用 CRISPR/Cas9 技术编辑了来自散发性 (sporadic) 阿尔茨海默病患者的诱导多能干细胞 (induced pluripotent stem cell, iPSC) 的 APOE4 等位基因，将 APOE4 转化为 APOE3 可减弱脑细胞 (如神经元、胶质细胞等) 与阿尔茨海默病相关的表现型 (phenotype)。然而，两者神经元的 β 淀粉样蛋白 (A β 42) 分泌水平并没有明显差异^[14]。在另一项研究中，研究者采用 CRISPR/Cas9 技术将两个阿尔茨海默病个体 iPSC 中的 APOE4 等位基因纠正为 APOE3/3 基因型，与未编辑的 APOE3 神经元相比，APOE4 神经元细胞表现出增强的 tau 磷酸化和 ERK1/2 磷酸化，并以异构体依赖性方式在细胞外释放更多的磷酸化 tau 蛋白^[15]。

在 2023 年阿尔茨海默病协会国际会议 (AAIC) 上，报道了一项研究——在阿尔茨海默病小鼠模型中，研究人员采用 CRISPR 技术对 APP 基因进行编辑，结果发现 CRISPR 治疗可以减少 β 淀粉样蛋白斑块和相关脑部炎症标志物，增加神经保护性 APP 生成物并纠正行为和神经系统功能缺陷。而且，CRISPR 编辑不会对正常小鼠产生不良副作用^[16]。而在会议上报道的另一项研究中提到，通过 CRISPR/dCas9 编辑技术，降低了阿尔茨海默病患者的诱导 iPSC 衍生的微型大脑和人源化小鼠模型的 APOE4 水平，同时并未影响其他中性或保护性的 APOE 变体^[17]。

虽然基因组编辑技术在治疗神经退行性疾病方面具有广阔的前景，但用它来治疗阿尔茨海默病仍然具有挑战性。一方面阿尔茨海默病是一种复杂的疾病，多种影响因素如环境和生活方式等都会影响阿尔茨海默病的发展，到目前为止完全治愈这种疾病似乎依旧不太可能。而且，在 CRISPR/Cas9 基因编辑技术转化为治疗人类疾病的临床手段之前，其安全问题、脱靶效应和递送方法都需要慎重考虑和优化。不容置疑，在临床前研究中，基因治疗已在动物模型上显示出激动人心的结果，证明了该技术具有治疗阿尔茨海默病的潜力。所以尽管存在一些挑战，基因编辑技术在治疗神经退行性疾病方面的潜在益处仍应被重视。

从最初的研究表明 APOE- ϵ 4 基因是阿尔茨海默病症的遗传风险因素 (genetic risk factor) 到如今更加确定它是一种遗传形式 (distinct genetic form)，科学家对 APOE- ϵ 4 基因在阿尔茨海默病中的作用的认知又提高了一层，但是也只能说明 APOE- ϵ 4 基因遗传是导致某些阿尔茨海默病的原因之一。对于阿尔茨海默病而言，针对某种基因的持续研究在完善基因治疗手段和提高其控制疾病症状和进展的有效性是非常重要的。然而，阿尔茨海默病是一种多因素疾病，也可能是由多个基因与环境因素相互作用引起的，不仅仅局限于已知特定的遗传模式。因此，多基因综合评分和综合治疗可能仍将是未来的研究方向。

参考文献

- [1] Fortea J, Pegueroles J, Alcolea D, Belbin O, Dols-Icardo O, Vaque-Alcazar L, *et al.* APOE4 homozygosity represents a distinct genetic form of Alzheimer's disease. *Nat Med* 2024;30(5):1284-1291.
- [2] Goodman B. Genes known to increase the risk of Alzheimer's may actually be an inherited form of the disorder, researchers say. 2024.
- [3] Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, *et al.* Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993;261(5123):921-923.
- [4] Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, George-Hyslop PH, Pericak-Vance MA, Joo SH, *et al.* Association of

- apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 1993;43(8):1467–1472.
- [5] Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance M, Enghild J, Salvesen GS, *et al.* Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90(5):1977–1981.
- [6] Chernick D, Ortiz-Valle S, Jeong A, Qu W, Li L. Peripheral versus central nervous system APOE in Alzheimer's disease: Interplay across the blood-brain barrier. *Neurosci Lett* 2019;708134306.
- [7] NIH/NIA Alzheimer's Disease Genetics Fact Sheet. <https://www.nia.nih.gov/health/genetics-and-family-history/alzheimers-disease-genetics-fact-sheet#:~:text=The%20APOE%20gene%20is%20involved,some%20protection%20against%20the%20disease>. Accessed on May 2024.
- [8] Martínez-Martínez AB, Torres-Perez E, Devanney N, Del Moral R, Johnson LA, Arbones-Mainar JM. Beyond the CNS: The many peripheral roles of APOE. *Neurobiol Dis* 2020;138104809.
- [9] Rusted JM, Evans SL, King SL, Dowell N, Tabet N, Tofts PS. APOE e4 polymorphism in young adults is associated with improved attention and indexed by distinct neural signatures. *Neuroimage* 2013;65364–373.
- [10] Lu K, Nicholas JM, Pertzov Y, Grogan J, Husain M, Pavicic IM, *et al.* Dissociable effects of APOE-ε4 and β-amyloid pathology on visual working memory. *Nat Aging* 2021;1(11):1002–1009.
- [11] Neergaard L. A gene long thought to just raise the risk for Alzheimer's may cause some cases. AP May 6, 2024 <https://apnews.com/article/alzheimers-dementia-cause-gene-apoe-memory-c1b4f0abfc708d3be0bb9c5fb70cbc77> Accessed May 2024.
- [12] Sherrington R, St George-Hyslop PH. Alzheimer's Disease: Molecular Genetics. *Encyclopedia of Neuroscience*. Academic Press; 2004:265–267.
- [13] Frisoni GB, Manfredi M, Geroldi C, Binetti G, Zanetti O, Bianchetti A, *et al.* The prevalence of apoE-ε4 in Alzheimer's disease is age dependent. *J Neurol, Neurosurg, Psychiatry* 1998;65103–106.
- [14] Lin YT, Seo J, Gao F, Feldman HM, Wen HL, Penney J, *et al.* APOE4 Causes Widespread Molecular and Cellular Alterations Associated with Alzheimer's Disease Phenotypes in Human iPSC-Derived Brain Cell Types. *Neuron* 2018;98(6):1141–1154.e7.
- [15] Wadhvani AR, Affaneh A, Van Gulden S, Kessler JA. Neuronal apolipoprotein E4 increases cell death and phosphorylated tau release in Alzheimer disease. *Ann Neurol* 2019;85726–739.
- [16] Aulston BD, Branes K, Checka N, Parra-Rivas LA, Roy S. *In vivo* safety and efficacy of a CRISPR-based gene therapy for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* 2023;19e076735.
- [17] https://aaic.alz.org/releases_2023/crispr-gene-editing-treatment-potential-alzheimers.asp. Accessed on May 2024.

