

面对岁月杀手，如何才能让他们忘不了？——南模生物提供多种小鼠模型，助力阿尔兹海默病研究

面对如此大的市场需求，众多药企加入阿尔兹海默症药物开发，但是过去30年针对老年痴呆症的新药开发都以失败告终，很多人开始纷纷抛弃淀粉样蛋白假说，取而代之的是寻找风险因子作为新靶点。今天主要介绍其中两个新靶点：APOE4和TREM2。

相对于肿瘤免疫治疗领域的百花齐放，阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)的药物开发简直就是“全军覆没”，因此当中国首款治疗阿尔茨海默病的原创新药甘露特钠胶囊（GV-971，商品名“九期一”）有条件获批上市时，此消息无疑成为生物医疗领域的重磅消息。

在这短短几周内，对于“九期一”的态度，既有市场的期望和观望，也有部分人对其分子机制以及现有临床数据的质疑。期望也好，质疑也罢，之所以能引起这么大的关注，都是源于阿尔兹海默病该疾病的复杂性。

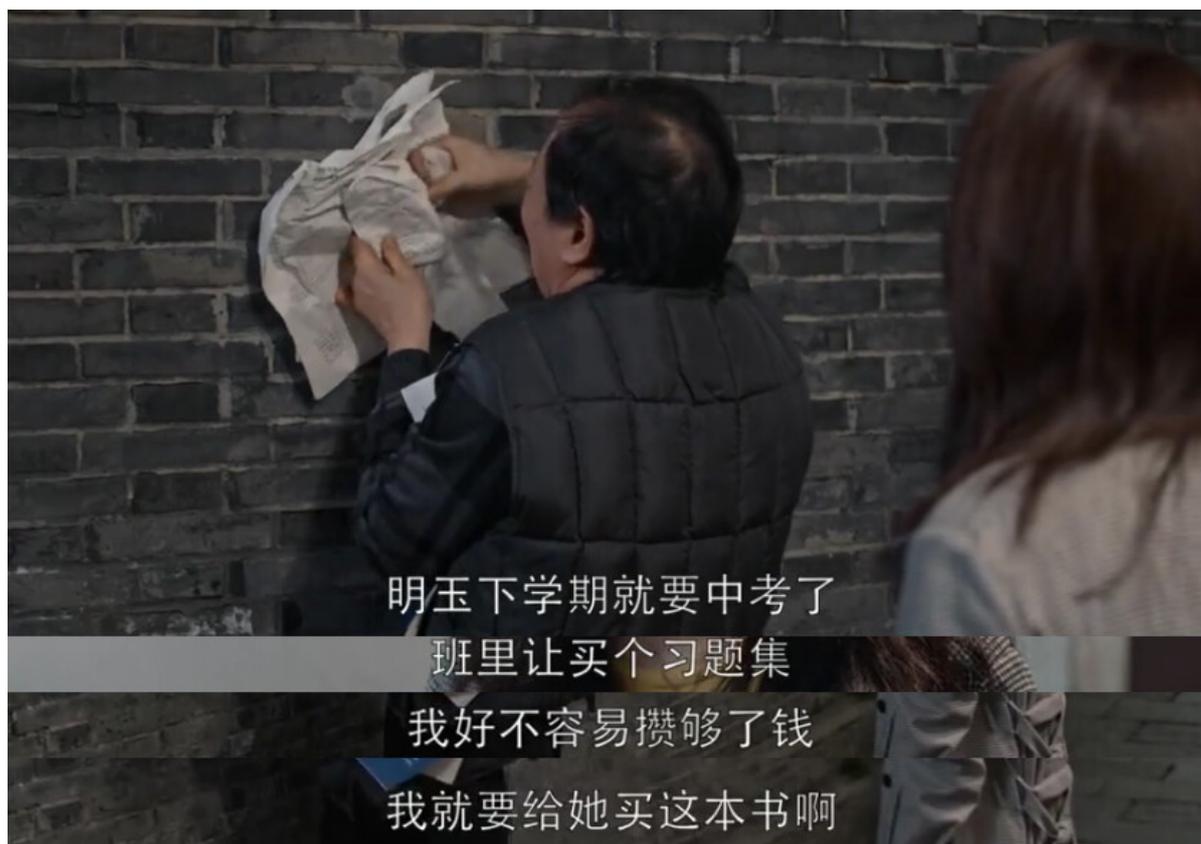
什么是阿尔兹海默病？

从豆瓣评分9.2的《忘不了餐厅》中，我们已经对阿尔兹海默病已经有初步的认识，这个由轻度认知障碍阿尔兹海默病患者组成的特殊群体，很切实的告知我们，阿尔兹海默病不是老了忘事，而是被疾病无情的夺走了记忆：即便是相识五十年的挚交，也相见不相识。



这就是阿尔兹海默病可怕的地方，它是一种起病非常隐匿，而进行性发展的神经系统退行性疾病。

《都挺好》中阿尔兹海默病患者苏大强，刚开始是容易忘事，做馅儿忘记了已经加过盐，然后到兴趣丧失、意志减退，最喜欢的听评弹也没了兴趣，再然后就变得时空障碍，藏私房钱给小时候的明玉买习题集。



而到后期，AD致残率高，患者基本都会丧失独立生活能力，如吃饭不知饥饱，穿衣不会拉拉链，大小便失禁，难以站立等，完全需要他人照料，因此对于患者家庭以及社会带来了沉重的经济负担和护理负担。

阿尔兹海默病分类

阿尔兹海默症分为早发性AD和迟发性AD。

家族性AD也叫早发性AD (early onset AD , EOAD) , 发病年龄通常在30-50岁之间, 最晚不超过65岁。在AD中, 虽然家族性AD只有少数, 不到AD总数的0.5%, 但由于其具有常染色体显性遗传的特点, 便于发现和集中, 因此对家族性AD的研究成为了剖析AD的发生和潜在机制的一个重要途径, 其中已知的致病基因包括三个基因: 淀粉样前体蛋白基因 (APP)、早老素1 (PS1) 基因、早老素2 (PS2) 基因。[1]

散发性AD也叫迟发性AD (late onset AD, LOAD) , 发病年龄通常大于65岁, 遗传因素、环境因素等多种因素综合导致, 无明显家族遗传性特征。晚发性AD占病人的绝大多数, 其中70%散发性AD和风险基因有关。目前已经有100多个基因被报道与散发性晚发型老年痴呆症相关连, 其中至少二十几个基因有相对明确的分子生物学机制, 如下图。[2]

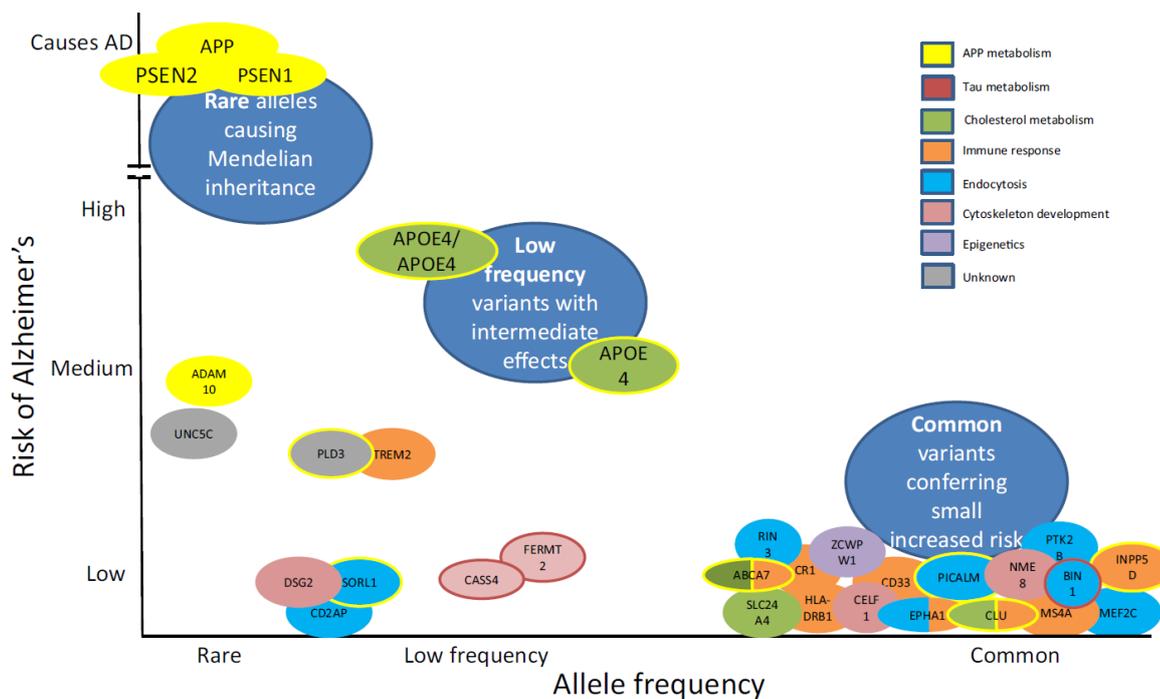


Fig 1. An overview of genes which have been implicated in Alzheimer's disease to date. [2]

治疗情况

目前对于阿尔茨海默病，药物治疗是临床上最主要的治疗方法，治疗作用主要集中在维持退化的神经元功能，对早期的阿尔茨海默病患者有一定的疗效。但由于此病起病较隐匿，不易察觉，患者大多在疾病的中晚期才开始治疗，因此药物治疗的效果不理想，仅能改善患者症状或延缓疾病进展，不能逆转患者认知功能障碍。

有数据统计，目前，全球阿尔茨海默症患者至少达5000万人，且呈爆发性增长，预计到2050年将达到1.5亿人[2]。而在中国，阿尔茨海默病患者也已超1000万人，居世界首位，且每年以30万以上的新发病例增长。

面对如此大的市场需求，众多药企加入阿尔兹海默症药物开发，但是过去30年针对老年痴呆症的新药开发都以失败告终，很多人开始纷纷抛弃淀粉样蛋白假说，取而代之的是寻找风险因子作为新靶点。

新靶点研究

今天我们主要介绍其中两个新靶点：APOE4和TREM2。

APOE4和AD

APOE基因编码一个称为apoE的脂蛋白元（apolipoprotein），主要在肝脏和大脑中表达，主要功能是参与胆固醇的吸收，合成和分配。APOE基因有三种常见的变异型，分别是E2，E3和E4变异型，互相之间，仅有一个核苷酸的区别，目前已确认APOE基因E4变异是最主要的老年痴呆症风险变异。研究发现携带一条E4变异的人群，罹患老年痴呆症的风险增加3倍，而携带二条E4变异，得病风险增加12倍。并且携带E4变异的患者症状出现得更年轻，病程发展更快，脑中的淀粉样蛋白斑块也更多更大更结实。[3,4]

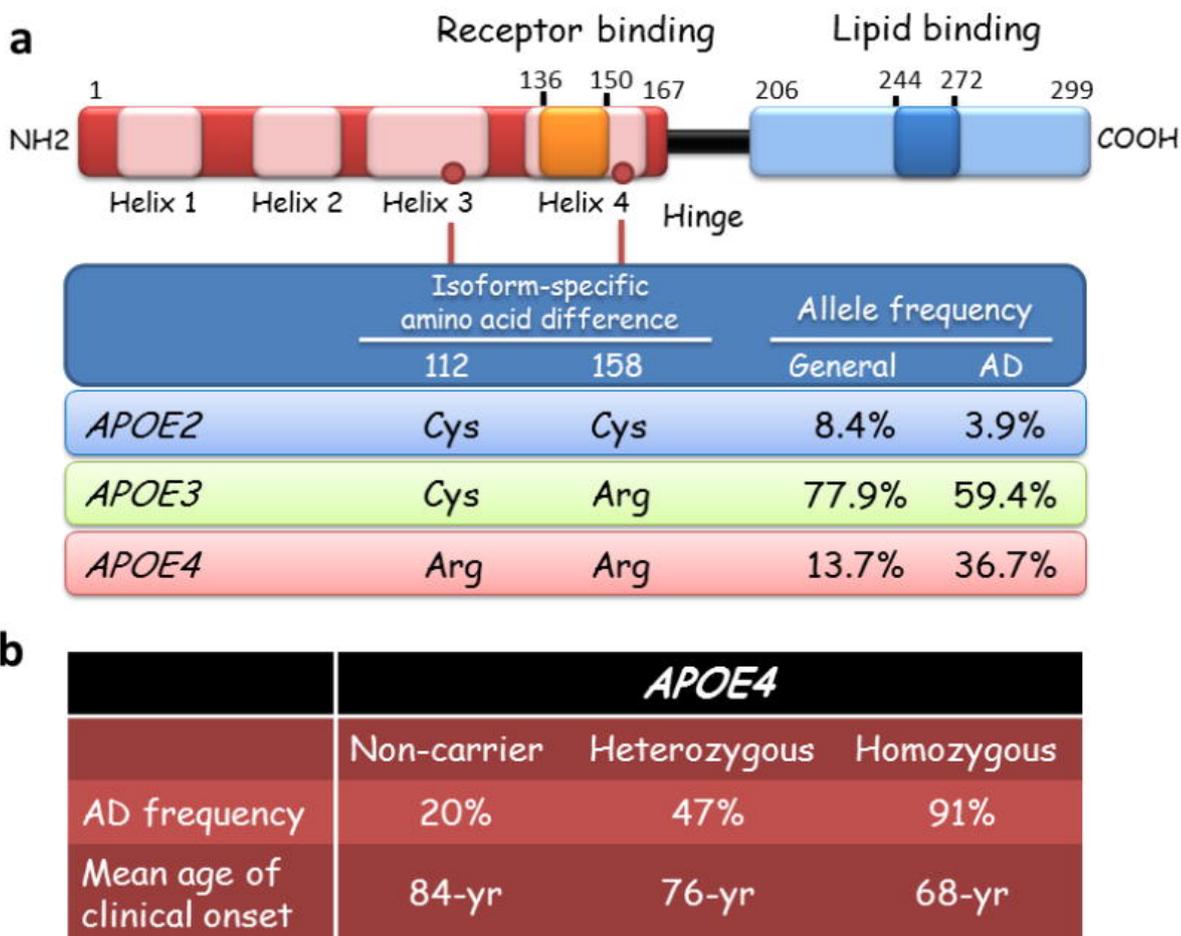


Fig 2. APOE4 is a major genetic risk factor for Alzheimer disease.[3]

对于APOE4的致病机制研究，由于目前实验小鼠多为近交系，很难找到对应人源的APOE变异型，因此通常采用转入人源APOE2/3/4的小鼠来研究APOE变异和AD的关系，目前致病机理尚未有定论。有研究使用P301S Tau的小鼠为研究背景，分析APOE2, APOE3, APOE4对该小鼠的影响，结果发现，相对于APOE2和APOE3, APOE4会引起神经炎症，促进Tau聚集，进而恶化脑部神经的萎缩。[5]

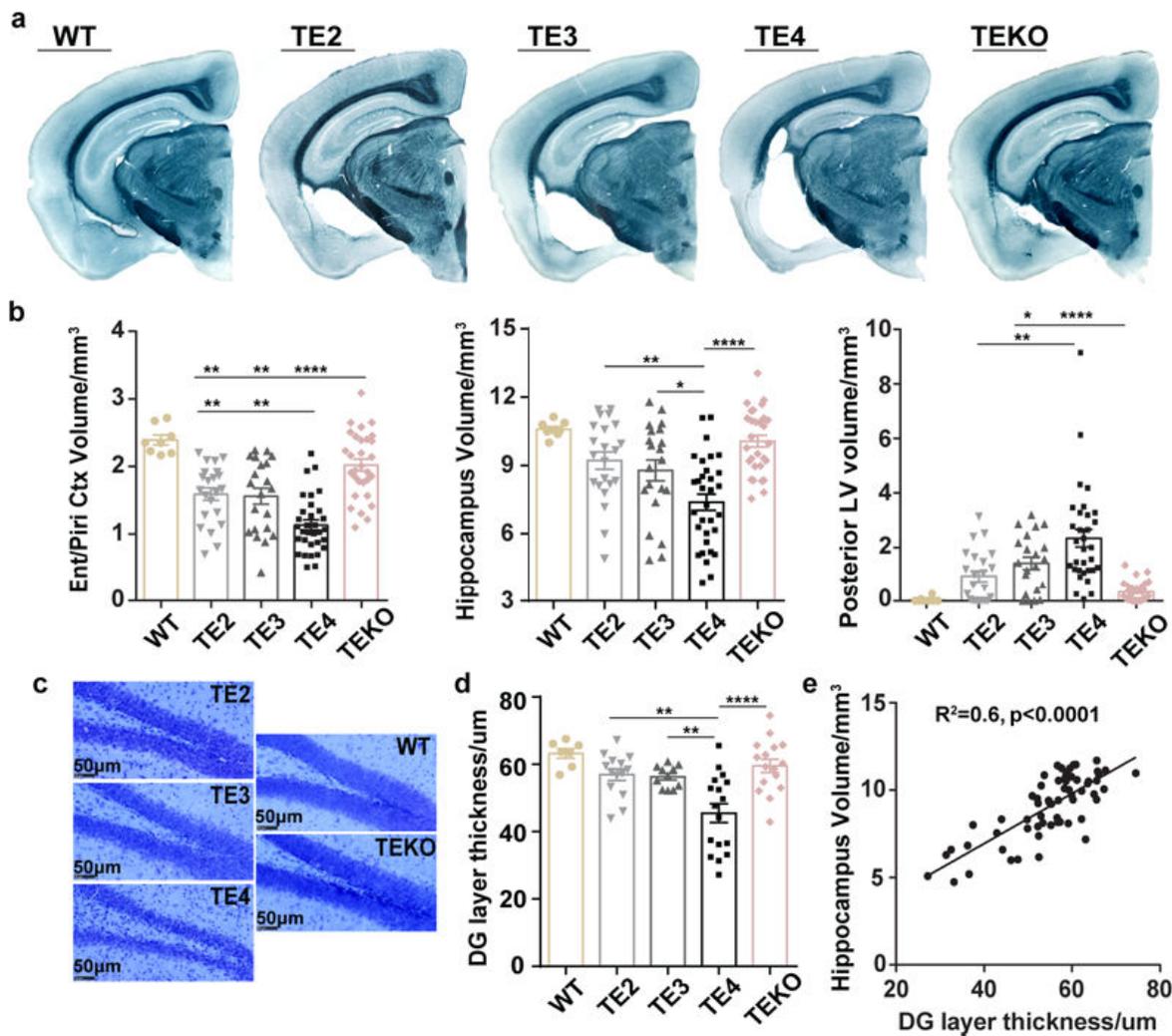


Fig 3. ApoE4 exacerbates neurodegeneration in P301S mice. [5]

南模生物现提供APOE2, APOE3, APOE4的人源化小鼠, 直接将人源APOE替换小鼠内源Apoe, 助力APOE变异的致病机理研究。

点击下方进入订购页面

[APOE2-HU](#)

[APOE3-HU](#)

[APOE4-HU](#)

[Apoe-KO](#)

TREM2和AD

髓系细胞2中表达触发受体 (TREM2) 是一种跨膜糖蛋白, 主要在小胶质细胞上表达。TREM2作为骨髓细胞上的先天免疫受体, 在炎症和细胞吞噬中都有重要角色。2013年《新英格兰医学杂志》的重要研究发现某

些TREM2基因变异能够显著提高阿尔茨海默病的患病风险。

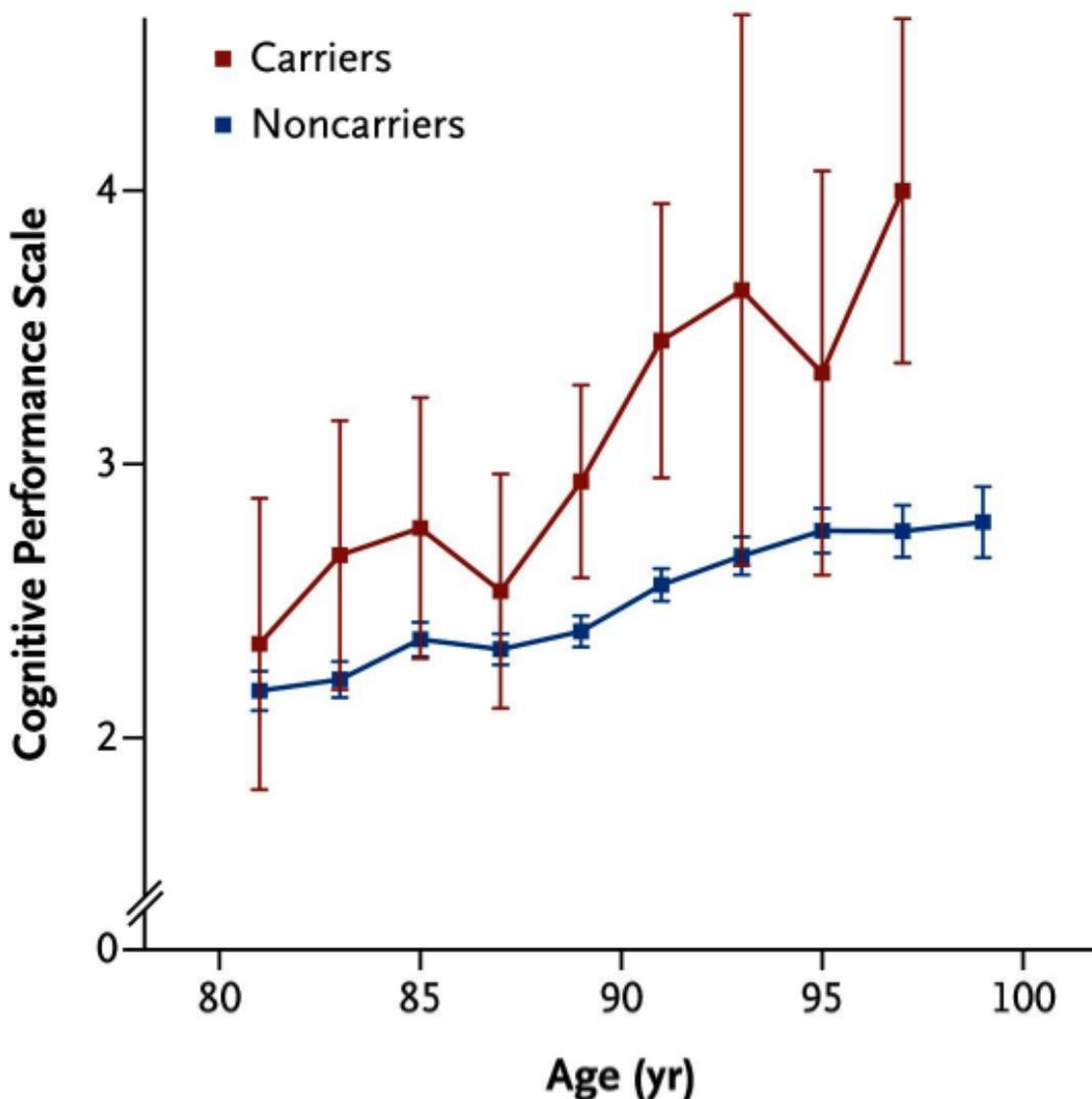


Fig 4. Cognition as a Function of Age in Controls Who Were Carriers or Noncarriers of the rs75932628-T Variant Associated with the Risk of Alzheimer’s Disease.[6]

TREM2其突变与AD风险的增加高度关联，但是关于TREM2如何参与并影响AD病理进程尚不十分清楚。错义突变rs75932628-T预测的结果是R47H，研究发现，在淀粉样蛋白斑中，TREM2是小胶质细胞的吞噬功能的关键，R47H突变或者TREM2缺失都可能降低TREM2的活性，有害物质的清除能力下降，从而引起大脑损伤。[7]

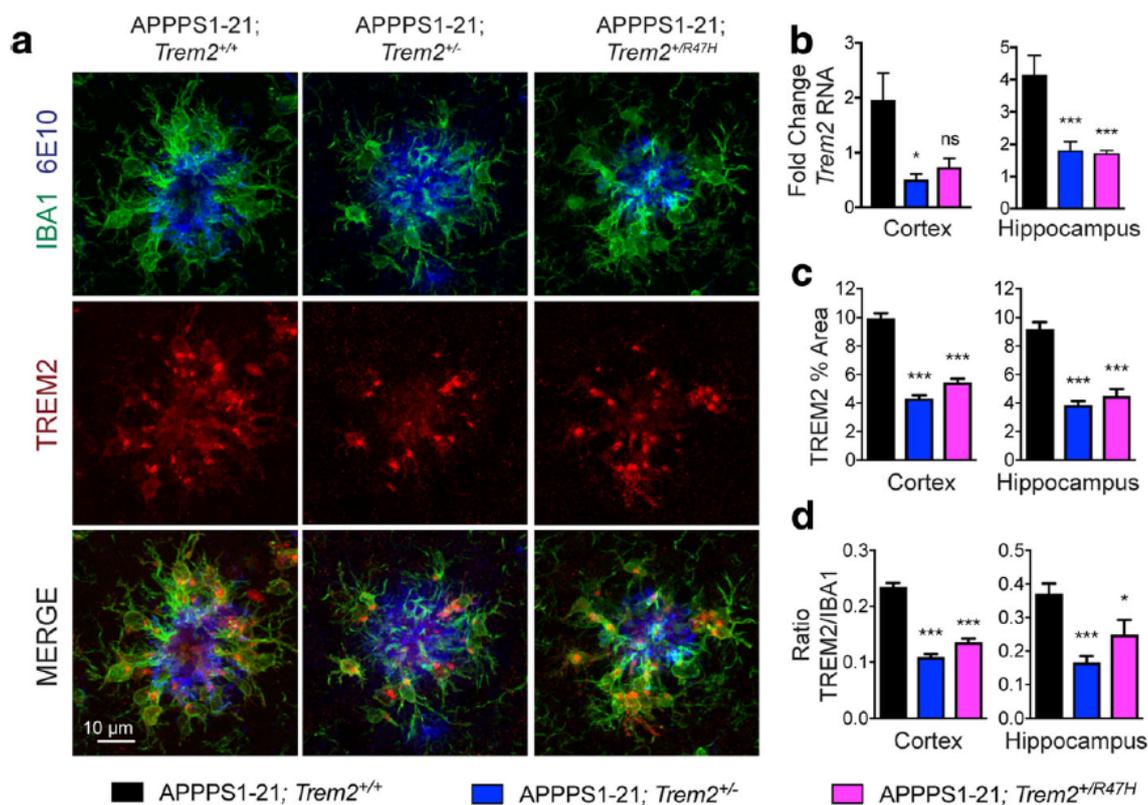


Fig 5. Plaque-associated myeloid cells are reduced in mice expressing the Trem2 R47H variant.[7]

南模生物现提供Trem-KO，Trem2-CKO，以及Trem2-(R47H)，助力Trem2的致病机理研究。

点击下方进入品系订购页面

[Trem-KO](#)

[Trem2-CKO](#)

[Trem2-\(R47H\)](#)

何时才能让他们忘不了?

AD的研究充满挑战，从第一次使用阿尔茨海默病这一名词至今，已经一百多年的时间，而我们对于疾病的认识仍然很粗浅。

但是也相信，挑战和机遇并存，在这一百多年里，虽然我们依然无法清楚地解释疾病的发生机制，但是随着研究的进展，不断提出了淀粉蛋白级联假说，Tau蛋白假说，APOE4假说等等。

希望在未来的某天，阿尔兹海默病能够被攻克，美好记忆能永存。

主要参考文献:

- [1] Alzheimers Res Ther. 2011 Jan 6;3(1):1.
- [2] Eur J Neurol. 2018 Jan;25(1):59-70.
- [3] Nat Rev Neurol. 2013 Feb; 9(2): 106-118.
- [4] European Journal of Neurology 2018, 25: 59-70.
- [5] Nature. 2017 September 28; 549(7673): 523-527.
- [6] New England Journal of Medicine. 2013:368, 107.
- [7] Mol Neurodegener. 2018 Jun 1;13(1):29.