

# 中国科学院学部 科学与技术前沿论坛简报 第 153 次

学部工作局院士服务与管理处 编报  
《中国科学》杂志社

2024 年 2 月 20 日

## “神经系统遗传性疾病研究前沿”论坛综述

### 一、国内外研究现状

神经系统遗传性疾病是由遗传因素引起的导致个体出现以神经系统功能缺损为主要临床表现的疾病，包括神经/精神障碍类遗传病、神经退行性遗传病、视网膜遗传病等。这些疾病通常具有明显的遗传特征，病因和发病机制可能涉及染色体结构异常、基因缺陷等特定的遗传变异因素，但目前大多数疾病的发病机制尚不完全清楚，给诊断和治疗带来很大挑战。

神经系统遗传性疾病研究最基本的问题是解析神经系统疾病的遗传变异，阐明遗传变异在调控疾病生理与病理过程中的功能，为疾病的预防、诊断和治疗提供理论基础和科学依据。同时，发现潜在的治疗靶点，开发新的治疗手段和药物，有助于提高患者的生存率和生活质量。

当前，神经系统遗传性疾病研究主要集中在罕见病和单基因疾病。在已鉴定的约 1000 种单基因遗传病中，一些新的分子药物已在临床中应用，而针对已知致病机制的遗传性疾病的基因治疗也迅速发展。针

对常见的神经系统遗传性疾病，如阿尔茨海默病、帕金森病和肌萎缩侧索硬化症等，已开展大量临床研究并开发出新型治疗手段。检测手段从单个基因检测发展到基因组检测，揭示了多种基因和遗传变异与重大疾病的关联性、遗传因素和环境因素的互动与疾病易感性。基于高加索人基因组数据开发的方法可用于疾病风险预测、精细化诊疗等。神经系统遗传性疾病的诊疗高度依赖基因检测技术，从传统到高通量测序技术、再到第三代测序技术和单细胞测序技术，应用越来越广泛。另外，基因组学、蛋白质组学和代谢组学等多组学联合研究手段的应用，使得研究人员能够更深入地了解神经系统遗传性疾病的发病机制和病理生理过程。

在国内，神经系统遗传性疾病研究也备受关注。我国科学家在高通量测序，遗传变异筛查，疾病基因鉴定的遗传基础研究方面取得了快速的发展，同时，在分子机制研究方面，包括细胞信号转导，蛋白互作网络等方面也取得了突破性成果。其次，在细胞模型和动物模型构建，基因编辑技术，高通量筛选领域也有新的发现。在遗传药理学和药物基因组学发展的基础上，提出了个体化药物反应存在种族差异，牵头建立了精准医学新模式。然而，对于罕见病和单基因疾病，我国研究起步较晚，测序技术壁垒较高，目前仍处于相对较为初级阶段。目前亟待解决以下问题：（1）开展罕见病、单基因疾病致病机制研究，发现原创治疗靶点，开发原创治疗手段；（2）基于欧美人群数据库制定的临床诊疗指南不适合中国，需绘制中国人群神经系统遗传性疾病基因图谱、突变谱，建立数据库，揭示致病机制；（3）研发基因检测核心技术，解决基因检测中的卡脖子技术问题。

神经系统遗传性疾病的研究应深入系统地挖掘遗传信息在疾病中扮演的重要角色，进一步深化分子机制探索，发展新的检测技术，进一步促进现有基础研究的转化，开发新的治疗手段，推动神经系统遗传性疾病研究的高水平持续发展，助力推进健康中国建设，提升人

类健康水平。

## 二、论坛概况

2023年12月22~24日，“神经系统遗传性疾病研究前沿”科学与技术前沿论坛在四川省成都市举行。本次论坛由中国科学院学部主办，中国科学院生命科学和医学学部、学部学术与出版工作委员会承办，《中国科学》杂志社、电子科技大学附属医院四川省人民医院、《实用医院临床杂志》编辑部协办。中国科学院院士、电子科技大学附属医院四川省人民医院院长杨正林和中国科学院院士、复旦大学脑科学研究院院长马兰担任论坛执行主席。

本次论坛汇聚了我国神经系统遗传性疾病领域的一批优秀学者，来自北京大学、中南大学、西湖大学、东南大学、四川大学、上海科技大学、中国科学院昆明动物研究所、电子科技大学附属医院四川省人民医院的10余位知名专家作了报告，20余位学者参加了讨论，其中超过一半为活跃在科研一线的45岁以下优秀青年科学家。200多名来自各大高校和科研院所的师生参加了论坛，其中35岁以下学者110余人。

与会专家围绕神经系统遗传性疾病的发育与疾病、非编码区域变异与疾病、神经系统疾病遗传疾病的分子机制、精神疾病表型的遗传机制、基因组定位新技术、基因组结构变异的鉴定和调控、基因治疗等方面进行了深入探讨，并在此基础上探讨了神经系统遗传性疾病的最新进展、亟待解决的科学问题、临床治疗手段的开发。

## 三、报告内容及讨论情况

**报告一：北京大学陆林院士“国内外脑科学计划研究现状及发展态势”**

报告解读了国内外脑科学计划的研究现状和发展趋势。他指出，尽管人类大脑拥有约1000亿个神经元，对其理解仍然处于初级阶段。

随着脑疾病对人类健康的影响日益加重，深入了解大脑的工作机制、开发有效的预防和治疗方法变得至关重要。目前，全球许多国家已启动大型脑科学研究项目。2021年，我国正式部署“中国脑计划”，旨在推动脑科学研究走向国际前沿，主要研究方向包括脑图谱研究、类脑计算技术和脑疾病的诊疗。脑图谱研究将利用动物模型和人群数据构建详细的大脑图谱，从微观到宏观层面深入研究。类脑计算方面，重点发展无创脑机接口技术和类脑芯片，促进基础研究向临床应用转化。报告还介绍了全球其他重要脑科学项目，如“蓝脑计划”“人脑计划”“创新性神经技术大脑研究”等。“中国脑计划”已取得坚实技术储备和成功经验，但面临多个挑战。在研究方面，关键问题包括处理个体差异性和整合不同物种、层次、模式的海量数据。在管理方面，挑战包括整体规划、确定研究重点、促进跨学科合作和多学科人才整合，以实现从基础研究到临床应用的高效转化。报告全面总结了当前脑科学研究概况，并指出未来研究和发展的方向。

**讨论：**与会专家重点关注了神经系统遗传性疾病的最新研究，尤其是遗传学、分子生物学与神经科学的交叉成果，包括利用“中国脑计划”的大数据资源揭示疾病发病机制，以及如何将研究成果转化为有效的临床治疗方法。此外，还探讨了运用人工智能和计算模型分析遗传数据的方法，以及这些技术如何助力神经遗传疾病的理解和治疗。会议还讨论了跨物种大脑图谱建立的挑战与机遇，包括如何处理和解释不同物种的复杂数据，以及确保数据的可比性和准确性。

## **报告二：电子科技大学附属医院四川省人民医院杨正林院士“视网膜疾病致病机制”**

报告深入探讨了视网膜疾病与神经系统遗传性疾病的前沿问题。详细介绍了视网膜的结构和视觉传导通路，并针对不同细胞类型和组织部位的病变，列举了多种致盲疾病。针对小儿视网膜病变、年龄相关性黄斑变性和青光眼这三种严重且难以防治的常见致盲眼病，介绍

了该团队的工作和相关进展。在小儿视网膜病变方面，研究了 *JAG1*、*CTNNA1*、*CTNND1*、*EMC3/EMC1* 等基因在家族性渗出性玻璃体视网膜病变 (Familial Exudative Vitreoretinopathy, FEVR) 中的作用机制。他们发现，Notch 信号通路和 Norrin/beta-catenin 信号通路的异常激活也会导致 FEVR 的发生，从而为视网膜血管发育的机制提供了新的见解。对于老年黄斑变性 (Age-related Macular Degeneration, AMD)，发现了 *HTRA1*、*TLR3*、*FGD6* 等与 AMD 相关的基因，揭示了在高脂饮食和吸烟的影响下，氧化低密度脂蛋白与 CFH 突变相互作用导致 AMD 的机制，为理解环境和遗传因素在 AMD 中的作用提供了新的视角。在青光眼的研究中，通过大数据分析发现了关键基因 *ABCA1*、*PMM2* 和 *RAMP2*，特别是 *ABCA1* 基因的遗传变异会导致其表达降低，影响胆固醇转移功能，从而可能促进青光眼的发展。此外，还发现青光眼患者的外周血高密度脂蛋白 (HDL) 水平较低，进一步实验显示 *ABCA1* 基因敲除会导致小鼠视神经细胞死亡，表明脂代谢异常与青光眼发病有关。报告为深入理解视网膜疾病提供了宝贵的见解，并为未来的治疗提供了新的方向。

**讨论：**与会专家提出，如何看待遗传的异质性问题，为什么同一家系中携带相同突变但是疾病程度差异很大的问题。会议讨论认为，遗传异质性是生物学中一个重要且复杂的议题，特别是在神经遗传性疾病研究中。这一现象表明，即使携带相同的基因突变，不同个体的疾病表现也可能差异显著。这种差异的原因包括：个体独特的遗传背景导致基因型与表型之间的复杂相互作用，环境因素如生活环境和生活方式的影响，以及表观遗传学改变导致的基因表达差异。这些因素共同作用，使基因突变影响的预测变得复杂。因此，个性化和精准医疗在现代医学中变得日益重要，以应对遗传性疾病的多样性和复杂性。

### **报告三：中南大学张灼华教授“帕金森病的致病机制”**

报告重点介绍了帕金森病 (Parkinsons disease, PD) 的部分致病

机制，内容分为两部分。首先，讨论了 *Pink1* 介导的 Drp1S616 磷酸化在突触发育和功能中的重要作用。这种磷酸化通过促进线粒体裂变调节突触的发育和可塑性。在神经元发育和活动中，线粒体不对称地分布在神经元中，其形态和分布的动态变化对神经回路形成和突触效能至关重要。研究发现，*Pink1* 敲除小鼠在树突棘成熟、轴突突触囊泡数量及突触连接方面表现异常，但通过 S616 磷酸化激活 *Drp1* 可以挽救这些缺陷。其次，介绍了 *ATP13A2* 在调节小胶质细胞稳态中的作用，特别是通过调节溶酶体完整性。*ATP13A2* 功能的丧失导致溶酶体损伤，进而激活小胶质细胞并增强突触修剪，这可能是痴呆发展的原因。*ATP13A2* 的突变会导致 Kufor-Rakeb 综合征，一种非典型帕金森病的形式。最近的研究表明，*ATP13A2* 与自噬和其他神经退行性病变的细胞特征相关。在 *ATP13A2* 缺陷的小鼠模型中，观察到类似自噬损伤的衰老依赖表型。*ATP13A2* 缺失影响了自噬体 - 溶酶体融合，导致 HDAC6 活性降低、皮质蛋白乙酰化增加，破坏了 APS-LYS 融合。因此，*ATP13A2* 的失活损害了自噬通量，导致不溶性蛋白积累和线粒体功能受损，这可能是帕金森病的致病机制之一。

**讨论：**关于报告提出的基因治疗使用 AAV 病毒注射后，在体内长时间复制表达，安全性如何的问题，东南大学柴人杰教授指出，AAV 介导的基因治疗在临床上已有多年历史，安全性已基本得到国际认可。当然也有报道指出，在长时间的基因治疗后，体内可能会出现免疫系统的紊乱破坏，但仅是个别特例。至少在治疗后 2~3 年内，很大的排异反应是没有被报道的。而目前 AAV 介导的基因治疗所面临的最大问题是研发和使用成本昂贵，需要新研究、新技术来降低成本。

**报告四：上海科技大学罗振革教授“利用脑类器官解析人脑发育与疾病机理”**

报告介绍了其团队在利用脑类器官解析人脑发育和疾病机理方面的最新成果，指出目前诱导的类脑器官中缺乏血管结构，无法完全模

拟大脑的发育过程和病理特征，因此血管化成为该领域的重要挑战。该团队开发了一种创新技术，通过诱导人胚胎干细胞向中胚层和神经外胚层分化形成血管和神经组织，然后在特定阶段将两种组织融合并共同培养，成功模拟了血脑屏障结构，并在类脑器官中形成完整的血管组织。通过单细胞测序技术，他们发现血管化类脑器官包含几乎所有脑血管相关的细胞类型，如内皮细胞、周细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞和小胶质细胞。这些细胞在血管功能、免疫应答和突触修剪方面具有高度相似性。此外，血管结构还能调控神经发生过程，促进神经干细胞增殖，使皮层结构增厚，并在培养后期保护神经元，减少细胞凋亡。该研究为理解脑发育过程提供了新工具，并为神经系统疾病机理解析、新治疗方法开发和药物筛选提供了新的可能性，在神经科学、干细胞研究和再生医学领域具有重要意义，为未来研究和临床应用奠定了坚实基础。

**讨论：**会议探讨了血管化类脑器官技术在模拟人脑发育和神经疾病机理中的作用及局限性。讨论包括其在重现脑血管系统和神经系统相互作用、脑发育研究、神经疾病和药物测试中的应用潜力，以及该技术是否能全面模拟大脑特征和实验设计中的潜在偏差。此外，讨论了如何进一步优化这项技术以更准确模拟特定神经系统疾病，如阿尔茨海默病或帕金森病，以及未来研究方向和伦理考量。

### **报告五：中南大学/南华大学夏昆教授“神经发育障碍疾病基因结构变异的鉴定及调控机制”**

报告聚焦于神经发育障碍，这类疾病是由大脑发育受损导致的，包括孤独症谱系障碍（简称“孤独症”或“自闭症”）、智力障碍、交流障碍和学习障碍等。孤独症的核心症状包括社会沟通和交往缺陷、刻板重复性行为等，严重影响儿童健康。在我国，孤独症患者已超过1000万，其中0~14岁患儿超过200万。尽管孤独症具有遗传倾向，但其致病机制尚不明确，缺乏有效治疗方法。报告指出，遗传因素在

孤独症发生中扮演重要角色。通过基因组测序，已鉴定出一些与孤独症相关的基因，但这些基因变异只能解释约 30% 患者的病因，说明还需进一步探索遗传机制。三代测序技术的出现，特别是其长读长优势，为基因复杂区域的解析提供了新手段。基于此技术，发现孤独症患者具有异常的短串联重复序列（STR）扩增，且父源 STR 异常扩增大于母源。该团队建立了全国最大的孤独症遗传数据库，并进行了多维度的遗传和表型分析，建立了孤独症基因型-表型关联研究，旨在将孤独症遗传病因与不同临床亚型关联起来。这对于理解孤独症的遗传结构、早期诊断、风险预警以及精准诊疗具有重要意义。

**讨论：**与会专家讨论了基因型-表型关联研究的重要性和挑战。由于不同时期、不同地域人群的遗传背景不同，即使携带相同致病基因突变的家系中也存在患病程度不同的情况，甚至有些家系成员携带突变却无临床表型。这些现象为产前诊断的伦理问题带来了挑战，特别是关于携带致病突变胎儿是否应终止妊娠的问题。因此，基因型-表型关联研究还需更多先进的检测技术和对基因致病机制的深入探究。

**报告六：中国科学院昆明动物研究所李明教授“精神疾病相关表型——创造力的遗传机制研究”**

报告探讨了不同精神疾病与高级认知功能（如创造力）之间可能共享的遗传易感因素。其团队选取了两组 18~45 岁汉族受试者共 4834 人，进行了创造力典型表现测试。排除异常值后，对 4664 名参与者进行了全基因组关联分析和多基因风险评分分析。结果显示，创造力是多基因特征性状，受多个微小变异影响。易患精神疾病和危险行为的遗传变异可能构成创造力的部分遗传基础，证实了创造力与这些特征之间的流行病学关联。该团队进一步选取了创造力“极端”水平个体进行遗传分析，发现位于 *HS6ST3* 内含子区的 rs1924586 与创造力显著相关，且 *HS6ST3* 基因在不同脑区广泛表达。此外，*HS6ST3* 也与抑郁症的遗传风险、冒险行为、自杀行为及执行功能显著相关。动物



模型中，*HS6ST3* 基因敲除小鼠表现出代谢加快、运动量增加、冒险行为及认知灵活性受损，以及突触功能异常。这些发现支持了高级认知功能与神经系统疾病共享遗传基础的假设，并识别了影响创造力的重要基因 *HS6ST3*，为揭示人类特定性状的遗传基础提供了新的思路。

**讨论：**与会专家讨论提出三方面观点：（1）在大规模人群中，在现有的统计方法中没有发现特异的 SNP 区域，但或许继续通过改进统计方法进行再次筛选；（2）可以继续联合其他认知相关数据库（如 AD 等疾病）进行分析；（3）这些认知功能区域是否与海马体、具体的神经元类型等相关还需要继续探索。

### **报告七：福建医科大学陈万金教授“基因非编码区变异的识别及临床意义”**

人类基因组中大部分区域虽然不直接编码功能蛋白，但在疾病和性状发展中扮演着重要角色。非编码区基因变异与多种疾病相关，但其生物学功能和机制仍需深入探索。非编码基因组包含各类基因组元件，从活性调节元件到非活性异染色质区域，其突变反映不同生物学过程。陈万金教授从周芷教授的研究引出对基因不同区域功能的思考。外显子区域虽只占 1% 基因组，却包含 80% 遗传信息；非编码区序列占 99%，携带 20% 遗传基因。因此，全外显子测序是主流疾病机制研究方法。报告介绍了其团队关于神经系统遗传性疾病致病基因的研究，包括发现 7 个新型致病基因，其中 5 种位于编码区，2 种位于非编码区。他提出，当临床外显子基因测序结果与疾病不一致时，应考虑非编码区变异。例如，临床神经纤维瘤孕妇产前诊断案例中，通过全基因组测序分析发现深部内含子突变导致病变；另一家系发现遗传性脑钙化相关的深部内含子点突变，且通过反义寡核苷酸干扰动物模型中的异常剪接可修复脑钙化表型，成为潜在治疗手段。报告强调，除外显子变异外，非编码区基因组变异是未来遗传学研究的关键领域。特别是在中老年疾病中，基因的可变数目串联重复（VNTRs）变异尤其

重要。这些发现对于理解疾病机制和开发治疗方法具有重要意义。

**讨论：**会议讨论指出，目前大多疾病致病基因关注于外显子编码区域，而陈万金教授的报告内容从典型的临床案例表明，在常规检测手段无法辨明基因变异行为时，需重点关注非编码区域的异常。并且以临床案例为抓手，层层探究，善于分析，可以发现更多新的致病基因。与会专家还热烈讨论了非编码基因变异在产前诊断中的应用案例。

### **报告八：西湖大学杨剑教授“绘制人类复杂性状和疾病基因图谱”**

人类大多数性状和疾病是复杂的，受到众多遗传和环境因素的影响，理解复杂性状的遗传结构对人类健康和进化生物学至关重要。虽然全基因组关联研究（GWAS）通过分析单核苷酸多态性（SNP）数据来揭示这些性状和疾病的遗传结构，但 GWAS 在与其他遗传调控机制（如选择性剪接 QTL，sQTL）的关联方面尚未充分探索。报告介绍了其团队开展的相关工作和取得的进展。他们开发了一种称为 THISTLE 的 sQTL 定位方法，以检测异构体-eQTL 效应之间的异质性。这种方法比现有竞争方法具有更高的数据解读和挖掘能力，能够帮助研究人员从 RNA 测序数据中发现选择性剪接的新遗传调控规律，进而推测其潜在的致病机制。同时，定位复杂性状的遗传位点本身是一项极具挑战性的任务，因为每个位点对性状的贡献通常较小。尽管 GWAS 已定位了数以万计的遗传位点，但大多数位点对应的基因仍不明确，这限制了人们对相关分子机制的理解以及把 GWAS 结果转化为生物学机制和临床应用的能力。分子性状位点（xQTL）是影响分子表型（如基因表达、蛋白质水平或表观遗传修饰）的遗传位点。整合 xQTL 数据与 GWAS 结果可以深化人们对遗传变异与复杂性状关联的分子机制理解。该团队还建立了名为 OPERA 的方法，用于高效整合分析大规模人群的基因组学和多组学数据，以精确定位人类复杂疾病相关的基因和基因组功能区。

**讨论：**与会专家讨论了多组学数据在疾病遗传研究中的应用以及

如何建立中国高质量数据集的问题。他们指出，尽管多组学产生了丰富数据，但有效利用和解读这些数据仍是一大挑战。遗传统计学提供了新的解读角度。目前，我国的遗传数据集质量不一，需要建立激励机制、数据共享和政府的支持。杨剑教授建议，应建立健全的激励机制，考虑对领域的整体贡献，同时在符合伦理法规的基础上共享数据，并期望政府推动这一过程，消除数据共享的障碍。

### 报告九：四川大学雷鹏教授“MAPT 相关遗传疾病的分子机制研究”

微管相关蛋白 Tau (microtubule-associated protein-tau, MAPT) 被认为对稳定神经元微管系统、调控神经细胞生长发育、神经传导功能等具有重要作用。Tau 基因的突变足以引起家族性额颞叶痴呆，同时 Tau 也是导致阿尔茨海默病 (Alzheimer's Disease, AD)、皮质基综合征和进行性核上性麻痹综合征等其他 Tau 蛋白病神经退行性疾病的主要因素。除此以外，发育相关罕见神经遗传病，如 17q21.31 微缺失症，也与 MAPT 基因的丢失有关。该课题组多年来研究 Tau 在脑内的功能，探讨其缺失对神经退行性疾病的影响。研究有助于理解 AD 等疾病的分子机制，也有助于理解 17q21.31 微缺失症等罕见神经遗传病。尽管这类患者在幼年诊断时并不致命，但在衰老过程中可能出现严重神经反应。报告还介绍了 Tau 缺失导致的小鼠表型，包括认知障碍、心脏功能异常和胰岛素分泌异常。研究还发现，Tau 具有抑制胰腺内胰岛素释放的功能，可能关联糖尿病和 AD 的发生发展。这些发现为干预这些疾病提供了新思路。显著证明了 Tau 蛋白在细胞内的重要作用，拓展了之前对于 Tau 蛋白仅在中枢发挥作用的假说，并报道了一系列与 17q21.31 微缺失症类似的异常表型，为理解这一类神经罕见病提供了理论依据。在研究过程中发现的多个现象需要引起这类疾病人群的关注。

**讨论：**与会专家讨论了 Tau 蛋白在阿尔茨海默病 (AD) 诊断中的

角色。AD 诊断依赖于 AT (N) 框架，涵盖 A $\beta$ 、Tau 病理和神经元变性的生物标志物。目前，虽然一些外周血检测技术尚未获批准，但正快速发展。血液生物标志物能早期检测 AD，异常时需进一步认知功能评估确诊，正常则排除 AD。Tau 蛋白的聚集物含有少量 tubulin 蛋白，受环境因素影响，在添加 A $\beta$  的表达 Tau 细胞中会逐渐聚集。另外，Tau 蛋白敲除实验显示，外周系统中 Tau 敲除引起的血糖变化独立于中枢系统调控。

### 报告十：东南大学柴人杰教授“基因治疗恢复耳聋的基础研究和临床研究”

耳聋防治是健康中国战略的重点，听力残疾在所有残疾中占 26.6%。毛细胞损伤是遗传性耳聋的主要原因，现有治疗多采用人工耳蜗，但未能完全恢复生理听力。使用 AAV (腺相关病毒) 治疗恢复生理功能，在临床上具有重要意义。研究集中于优化 AAV 系统递送和明确遗传学耳聋的致病基因，如 *TPRN/CLIC5*。报告介绍了该团队发现的新的遗传性耳聋致病基因 *SERPIN6A* 突变，可以导致毛细胞死亡和听力丧失。他们还研究了 *OTOF* 基因突变，这是听力神经病的主要原因之一。基于 AAV 技术，开发了针对内耳的基因治疗方法。在苏州星奥拓维生物技术有限公司支持下进行的临床研究中，5 位患者接受了治疗，其中 1 位患者在治疗后听力得到恢复。这些研究表明，基因治疗在耳聋防治中具有潜在的重要价值，为恢复听力提供了新的可能性。

**讨论：**遗传性疾病基因治疗的有效性和安全性如何？与会专家指出，对于基因比较大，如 *OTOF* 的情况，如何完成大基因的递送是比较困难的地方，需要优化和构建递送策略才能完成基因的有效递送。对于 *OTOF* 的基因，神经元本身的功能是正常的，但年龄越小神经元功能维持越好，需要探讨不同年龄段和神经元功能状态的疗效变化。基因治疗临床前和临床研究要求比较高，临床前需要在小鼠、猪、猴

子等不同体型和背景的动物上进行试验,应充分证实有效性和安全性。

### 报告十一：电子科技大学附属医院四川省人民医院张存金教授 “Th17 细胞在多发性硬化中的作用和临床转化”

报告指出,多发性硬化(MS)是一种与基因、环境和免疫系统相关的自身免疫性疾病。研究发现,基因突变在MS中高发,但机制不明。报告特别指出,*DYSF-ZNF638*基因突变与中枢神经慢性残疾进展速度相关。基因突变影响MS中S1P药物的疗效,*TNFR1*突变的靶向单抗药物可能增加罹患免疫疾病风险,导致治疗失败。*IL-2RA*突变促进MS易感,单抗药物治疗有效。一线治疗药物疗效有限,部分患者产生耐药性,感染风险高,需要精准治疗。Th17细胞在MS致病中起重要作用,通过多种方式致病。肠道因素,如细菌失调、微生物代谢紊乱和代谢物VB5降低,可促进Th17活化和MS进展。提出靶向微生物/代谢物治疗是新策略,菌群移植疗法已在临床试验中显示安全有效。VB5补充疗法正在进行多中心临床试验。细胞内Act1和细胞外IL-37调控Th17在外围持续活化,新型炎症小体调控Th17细胞在中枢持续活化。基于此,报告提出阻断Th17细胞活化、促进髓鞘修复的精准新策略,并利用人工智能进行药物筛选。报告还分享了国际研究进展,包括DICAM单抗特异阻断Th17进入MS中枢的研究。

**讨论:**血管平滑肌与多发性硬化(MS)的关联性尚不明确。欧洲的GWAS研究鉴定出4个与肌肉调控相关的基因,但它们如何引起MS发展尚无研究。张存金教授团队构建了相关转基因杂合小鼠模型,猜测这些基因可能通过肌肉神经相互作用调节免疫,导致中枢神经脱髓鞘改变。HLA基因在欧美MS人群中突变率较高,在我国较低。针对我国人群开展MS研究对提高诊治水平意义重大。

## 四、共识及建议

神经系统遗传性疾病研究近年来虽取得显著进展,但仍面临转化研究未达预期、早期诊断难度大、生物样本数据库建设缺乏统一标准、

部分复杂疾病遗传基因不明确等瓶颈问题。针对这些科学前沿的核心问题，与会专家强调，需发挥学科交叉优势，探索 and 开发原创性新技术、新方法，推动研究进展，深入理解疾病生理病理过程，并在早期诊断、治疗等领域发挥重要作用。为实现目标，与会专家提出以下方案：绘制中国人群神经系统遗传性疾病基因图谱和突变谱，建立数据库；开发创新研究方法，突破早期诊断、精准治疗、个体化用药、基因编辑和基因治疗等技术难题；集结顶尖遗传领域专家，组建国际影响力国家创新队伍，引领遗传学基础与转化研究发展，提升我国在神经系统遗传性疾病基础研究和转化研究的综合实力。实施这些方案有望推动我国神经系统遗传性疾病研究取得更多突破性进展，为疾病的早期诊断和治疗提供有力支持，为改善患者的生活质量和健康状况做出积极贡献。

## 五、对未来研究方向的展望

近年来，我国神经科学研究发展迅速，神经科学的战略地位逐渐凸显。除了 2018 年分别在北京和上海成立脑科学和类脑研究中心以外，在全国还布局了 5 个神经领域的国家重点实验室，涉及研究方向包括分子神经科学、认知神经科学与学习、医学神经生物学、脑与认知等。国家、地方政府、企业等不同来源的资助，使得神经科学研究的软硬件条件不断改善，研究队伍逐渐壮大，研究水平不断提高。然而，在我国神经科学研究高速发展的同时，对神经系统遗传性疾病的研究仍然不足，许多遗传学神经系统疾病的致病基因、致病机制不明，遗传因素和环境因素在疾病发展和转归中的作用尚不明确。会议认为，开展以下几个方面的研究，将有利于加深对神经系统遗传性疾病的认识，有利于提高对神经系统遗传性疾病的诊治水平，提高人口健康。

1. 建立全国性样本库与技术创新：建立一个包含多民族背景的全全国性神经系统遗传性疾病样本库，标准化、开放且共享。目标是开发新的遗传信息存储与分析方法，以及识别复杂精神类疾病遗传致病机

制的高新技术，并建立高效的基因-疾病关联分析系统。

2. 疾病早期诊断与预防：明确神经系统遗传性疾病的致病谱和诊断指标，实现早期诊断和预警，降低发病率和严重程度。实现临床数据数字化，利用人工智能辅助诊断，并推广简便的产前遗传筛查技术，降低出生缺陷比例。

3. 基因与疾病关系研究：探索神经系统遗传性疾病中基因与表型的相互关系，并建立疾病模型。从分子到器官不同层面开展研究，揭示基因功能和信号传导机制，并运用系统生物学分析研究环境因素与遗传因素的交互作用。

4. 基因治疗研究：开展针对致病机制明确的神经系统遗传性疾病的基因治疗研究，开发高效基因治疗递送系统，实现精准、低脱靶基因编辑，旨在研发具有自主知识产权的治疗手段。

## 六、论坛特色

本次论坛为神经系统遗传性疾病领域的学者提供了一个学术思想交流碰撞的平台。与会专家就如何进一步加强我国神经系统遗传性疾病研究进行了充分的讨论，提出建设性意见：（1）联合全国神经系统遗传性疾病研究领域的研究人员，建立神经系统遗传性疾病数据库，描绘中国神经系统遗传性疾病的遗传突变谱，提升我国神经系统遗传性疾病的诊断能力和水平；（2）进一步探究致病基因导致疾病发生的分子机制，探索基因、代谢、环境在神经系统遗传性疾病发生发展中的交互关系，为神经系统遗传性疾病治疗手段的开发提供理论基础；（3）加强基础研究向临床研究转化，打通实验室到病房的“最后一公里”，提高神经系统遗传性疾病的治疗水平，推动神经系统遗传性疾病研究的高水平持续发展。

（作者：杨正林，中国科学院院士，电子科技大学附属医院四川省人民医院院长；马兰，中国科学院院士，复旦大学脑科学研究院院长）

联系方式：中国科学院学部工作局院士服务与管理处，向岚，010-59358006