·科技事件·

首个较大规模中国人群自闭症基因测序结果出炉

2016年底,第一个较大规模的中国人群自闭症的基因测序研究成果发表在《自然·通讯》杂志上,将对自闭症成因的遗传研究向前推进了一步,对于饱受自闭症困扰的家庭来说,任何微茫的希望都值得期待。

二十几岁的庄天岳,看一遍乐谱就能弹奏出来,可以把NASA历史倒背如流,这样一个看似有着超常能力的人,同时也是一位自闭症患者。在陈国富出品的纪录片中,他被称为"来自遥远星球的孩子"。

发现29个中国人群孤独症高风险基因

中南大学教授**夏昆**与美国华盛顿大学医学院教授**Evan Eichler**及其他同事合作,分析了1543名拥有自闭症谱系障碍的中国人与自闭症风险相关的189个基因。发现约有4%的中国自闭症患者携带有新发突变,这些新发突变分布于29个风险基因上,其中以基因*SCN2A*的新发突变率最高(约1.1%)。

按照夏昆的说法,研究结果表明,这29个风险基因是中国人群孤独症的高风险基因,并且说明孤独症具有高度的遗传异质性,单个基因或变异只能解释极小部分的患者。此外,发现基因*SCN2A*的新发突变率达到1.1%,*SCN2A*编码离子通道蛋白,某些针对离子通道开发的神经精神药物可能对于改善自闭症患者的临床症状具有一定的作用。

华东师范大学教授**杨广学**在接受《科技导报》采访时称,本项基因测试研究有重要意义。价值主要在于对大样本的测查,探究基因型和表型的关系,对于自闭症的成因,临床诊断和类型划分具有参考价值。但他同时也指出,当前中国医疗系统对于自闭症诊断的准确性还存在很多问题,因此大样本的选取也可能存在不准确的问题。

中国科学院上海生命科学研究院神经科学研究所研究员**仇子龙**首先肯定了这项研究成果的重要性,他通过《科技导报》表示,夏昆课题组做了非常重要的贡献。然而,他认为,我们也应该看到在这方面研究中,国内相比于国际先进水平还是有一定的差距。在过去的5~10年内,美国和欧洲的一些国家,在自闭症患者的遗传性方面,已经进行过很多次全基因组范围内的测序了。

根据2015年《中国自闭症教育康复行业发展状况报告》数据显示,中国自闭症个体可能超过1000万,自闭症患病率约为1%,基本相当于全球的平均水平。遗憾的是,并非所有的自闭症患者都像庄天岳一样,在某方面有过人的天赋,他们中的大多数,都只是普通人。

自闭症的研究进展牵动人心,笔者检索发现,在Web of Science数据库中,截至2016年初,"autism"的研究文章数量为7109条,以"自闭症"或"孤独症"为关键词在生物谷网站上检索到新闻100多条。

自闭症成因尚无定论,有效疗法仍需等待

关于自闭症的成因,目前尚无定论。仇子龙介绍说,自闭症的成因还是以遗传因素为主,基因突变以后蛋白质发生了功能上的改变,引起大脑神经的环路功能出现异常。脑内不同的神经环路负责不同的学习、记忆等认知行为,神经环路出现异常,进而会导致行为异常。

他进一步说明,"在自闭症的成因方面,环境因素肯定也有,但是这个问题很难研究,尤其是在遗传因素还没搞清楚的情况下。"仇子龙认为有必要建立更高级的动物模型来进行研究。2016年初,其带领的研究团队曾在《Nature》杂志上发文,首次建立了携带人类自闭症基因的非人灵长类动物模型,并进一步对患有自闭症的转基因猴进行详细的脑成像研究,以期待用基因编辑工具对这些携带自闭症基因的转基因猴进行基因治疗,探索最终治愈自闭症之路。

早在16世纪,"autism"这个词出现之前,就已经出现了关于自闭症患者行为的记载。其后,在对自闭症成因的早期研究中,美国精神医学之父**Leo Kanner**也曾把自闭症的成因归结为父母的冷漠态度,并一度引发"冰箱理论"的盛行。到1980年,自闭症开始被认为是一种广泛的发展障碍。近十多年来,自闭症已经被确定是复杂的脑部发育障碍所引起的。相比于自闭症成因研究的缓慢推进来说,还没有切实有效的针对自闭症核心症状的治疗方法。据悉,目前在使用中的疗法主要可以分为生物和非生物疗法。生物疗法包括抗生素、药物和饮食等;其他治疗方法包括以促进人际关系为基础的疗法、以技巧发展为基础的干预疗法、基于生理学的干预疗法等。杨广学主张采用生态化干预思路,他在《自闭症整合干预》一书中,建议整合家庭、学校、机构、社区的多层干预,构成生态化干预的系统,帮助自闭症患者学会生活、休闲、工作。

仇子龙在谈到自闭症的治疗研究时,也提到"还没有对症下药的治疗方法",但他表达了建立动物模型尤其是灵长类动物模型用于治疗研究的重要性。在他看来,在接近人的动物中构建模型,将有助于在人身上开展临床试验,以此为基础,配合医院进行与神经调控相关的尝试性治疗。

根据夏昆的介绍,本次中国人群自闭症的基因测序属于一个长期连续性的研究计划——基因型-表型关联研究计划(Genotype and Phenotype Correlation for Autism,GPCA)的一部分。目前第2期正在进行当中,已经完成和第1期相当的样本量。对此,杨广学认为该研究第2期样本测序对亚型进行更为具体的划分,可能还有较长的路要走。

纪录片中,庄天岳的妈妈说,她的儿子有时会用自己的方式和陌生人打招呼,很多人被吓到后迅速闪开了,每当此时,庄天岳就会一脸落寞。希望借助科学的发展,自闭症终有一天可以被治愈,我们能够更加深刻地懂得那些来自遥远星球的孩子。

文/王微