

## 畅君雷团队在 Wnt 信号通路与脑卒中病人溶栓后出血转化的相关性研究取得进展

中国科学院深圳先进技术研究院蛋白与细胞药物研究中心畅君雷团队与吉林大学第一医院脑血管病中心杨弋教授团队在 Wnt 信号通路与脑卒中病人溶栓后出血转化的相关性研究取得进展。相关成果“Variants of *WNT7A* and *GPR124* are associated with hemorrhagic transformation following intravenous thrombolysis in ischemic stroke (*WNT7A* 和 *GPR124* 基因的变异体在缺血性脑卒中病人中与静脉溶栓之后的出血转化相关)”于 2020 年 9 月 29 日在线发表在 *CNS Neuroscience & Therapeutics* 上。

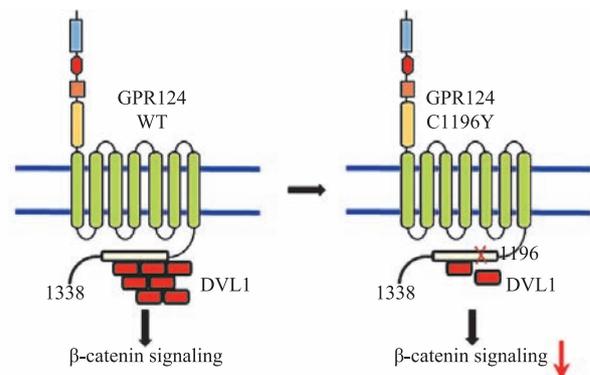
接受静脉溶栓治疗的缺血性脑卒中病人常发生血脑屏障破坏和出血转化，导致预后变差，但其机制仍不清楚。该文作者团队前期研究发现，经典 Wnt 信号通路在动物模型中对血脑屏障和脑出血有重要调控作用，但该通路在脑卒中病人中与脑组织出血的相关性仍不清楚。

该试验首先连续招募了 355 名接受静脉溶栓治疗的急性脑卒中病人，收集其血液样本，并在 24 h 内利用 CT 检测出血转化发生情况；然后，利用定制的基因测序芯片检测经典 Wnt 通路相关基因已知的单核苷酸多态性 (SNP) 位点和 4 个核心基因 (*GPR124*、*RECK*、*FZD4*、*CTNNB1*) 的外显子序列；最后，在 HEK 293T 细胞中利用细胞和生化实验研究检测到的基因序列变异体对 Wnt 信号通路的作用和机制。

结果显示，共 80 个病人溶栓治疗后发生了出血转化，其中 27 个为脑实质水肿 (较严重的出血转化形式)。与未发生脑实质水肿的病

人相比，两个 *WNT7A* 的 SNP (rs2163910 和 rs1124480) 和三个 *GPR124* 的 SNP (rs61738775、rs146016051 和 rs75336000) 在脑实质水肿病人显著富集。在脑实质水肿病人中鉴定的一个 *GPR124* 基因错义突变 (c.3587G>A) 导致其胞内结构域一个氨基酸发生突变 (p.Cys1196Tyr)，且此突变通过减少 *GPR124* 对胞浆蛋白 DVL1 的招募，从而显著降低 *WNT7B* 诱导的经典 Wnt 信号活性。

该研究首次在缺血性脑卒中病人中发现了经典 Wnt 信号通路与溶栓治疗后血脑屏障破坏和出血转化的相关性，所发现的生物标志物有望用于鉴定有较高出血转化风险的脑卒中病人从而指导其治疗和看护。



*GPR124* 基因错义突变 C1196Y 影响 Wnt 信号通路活性的机制示意图<sup>[1]</sup>

- [1] Ta S, Rong XF, Guo ZN, et al. Variants of *WNT7A* and *GPR124* are associated with hemorrhagic transformation following intravenous thrombolysis in ischemic stroke [J]. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2020, <https://doi.org/10.1111/cns.13457>.