



我院临床研究院王宏林团队在EMBO Reports再次发表自身免疫性疾病治疗创新性成果

2022-03-31

自身免疫性疾病通常被认为是既是器官特异性又是全身性的疾病，其发生主要是由于免疫系统出现故障，误攻击了自身的细胞和组织，全世界大约有8%-10%的人口受到自身免疫性疾病的影响。尽管现有的治疗方法(如小分子和抗体药物)有助于减缓疾病进展及减少残疾的发生，但均存在较严重的副作用，且无法真正逆转疾病的表现。因此，寻找新的创新治疗方法和药物分子是目前转化医学研究的首要目标。

3月28日，我院临床研究院/疑难疾病精准研究中心王宏林教授团队在经典期刊*EMBO reports*发表了题为“A peptide encoded by pri-miRNA-31 represses autoimmunity by promoting Treg differentiation”的原创性研究成果，论文报道了传统认为不具有编码功能的非编码RNA：miR-31前体可以编码44个氨基酸长度的多肽，并将其命名为微小多肽31(miPEP31)。研究者首先通过核糖体印记(Ribosome fingerprint)，质谱(Mass spectrum)及免疫印迹(Western blot)等技术，明确miR-31前体也具有编码多肽的能力。miPEP31在Treg细胞中高表达，并且可以促进Treg细胞的分化。miPEP31具有非常好的穿膜特性，在体外实验中可以高效进入免疫细胞中。在体内实验中，单次的尾静脉注射可以显著提高免疫细胞中miPEP31的水平，且可以维持48小时以上。miPEP31对于自身免疫病小鼠模型实验性脑脊髓炎模型具有极好的治疗效果。在机制上，miPEP31可以进入细胞核中，通过结合miR-31的启动子区域影响其启动子区域组蛋白表观修饰抑制miR-31前体的翻译。以负反馈的方式降低miPEP31及miR-31的表达，进而促进Treg细胞的分化，维持机体的免疫平衡。

该研究揭示了非编码RNA调控自身免疫的新机制，为自身免疫病临床治疗提供了创新思路与方法。miPEP31具有良好的安全性，其穿膜特性使其具有更好的靶向性及成药潜能，为临床治疗自身免疫性疾病提供了新策略。

多肽药物的许多性质介于化学药物和蛋白质药物之间，具有活性和安全性高、特异性强、成药性好等优点，在临床上应用广泛、前景广阔。最近的研究表明：传统认为不具有编码功能的非编码RNA也具有编码多肽的能力。在人类基因组中已发现超过21万多个非编码RNA，远超蛋白质基因数量(约2万个)。体内存在的内源性非编码RNA编码多肽具有天然的安全性及有效性，是研究多肽药物的新策略。

王宏林团队在探索基因组非编码区编码多肽领域积累了丰富的经验并取得了系列的成果。该团队于2020年5月在知名期刊*Science Advance*发表题为“A micropeptide encoded by lncRNA MIR155HG suppresses autoimmune inflammation via modulating antigen presentation”的文章。该研究发现了非编码RNA MIR155HG可编码多肽miPEP155并通过结合HSP70影响树突状细胞的抗原递呈功能，且miPEP155对于小鼠类银屑病模型及实验性脑脊髓炎模型具有较好治疗效果。

上述miPEP31和miPEP155均属于团队在世界上首次发现且命名的多肽候选药物分子，已获得国家发明专利授权(ZL201610139849.6; ZL201810643349.5)，具有较强的转化医学研究潜力。

论文第一作者为王宏林团队助理研究员周宏，附属瑞金医院李群为共同通讯作者。该研究得到上海交通大学医学院基础医学院和上海市免疫学研究所的大力支持。研究受到国家自然科学基金原创探索计划项目(No. 82050009)、科技部国家重点研发计划(2020YFA0112900)、国家杰出青年科学基金(No. 81725018)、国家自然科学基金重点项目(No. 81930088)、国家自然科学基金面上项目(No. 82070509, No. 82073428)、国家自然科学基金青年项目(No. 82101909, No. 82103719)、申康医学发展中心促进市级医院临床技能与临床创新三年行动计划临床“五新”创新研发项目(SHDC2020CR3061B)、上海市科学技术委员会自然科学基金(20ZR1447400)支持。

上一条: 我院南部儿科、发热门诊团队疫情防控期间紧急救治高烧惊厥患儿

下一条: 美国国家科学院院刊发布我院肿瘤中心王红霞团队乳腺癌代谢血清指纹图谱研究成果