

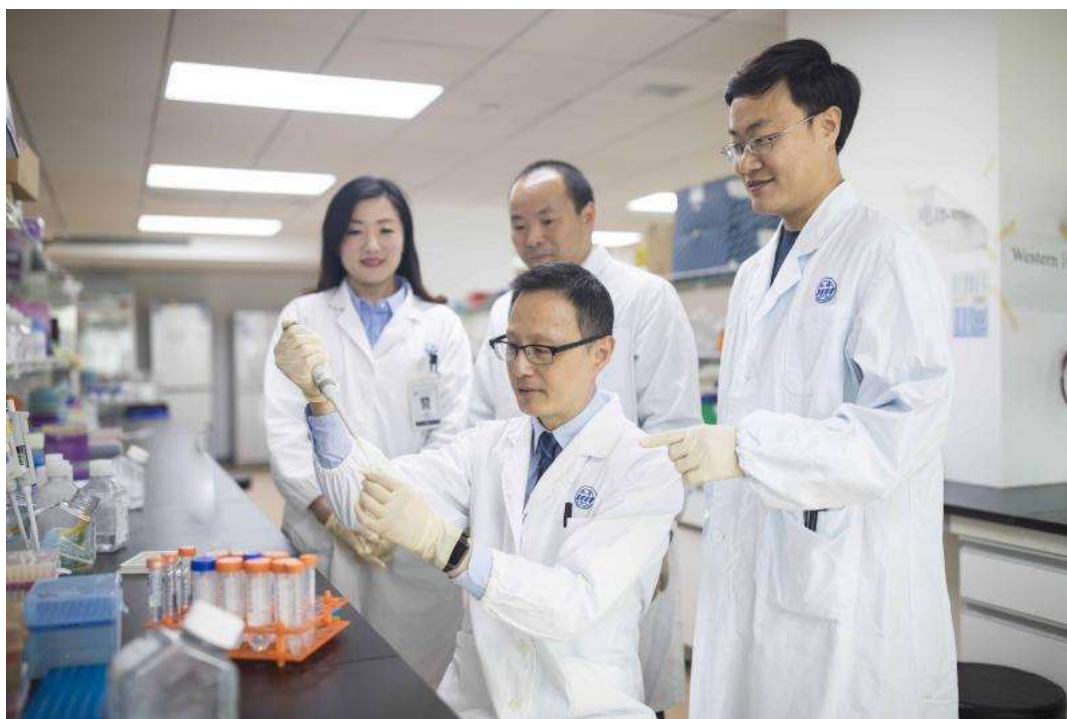
探索发现 · 交大智慧

CELL杂志刊登附属仁济医院系统性红斑狼疮研究最新成果

2019年04月29日 责任编辑: 孙佳



4月25日,上海交通大学医学院附属仁济医院上海风湿病研究所所长沈南课题组、中科院生化与细胞所的陈玲玲课题组、中科院计算生物研究所杨力课题组合作在《细胞》(Cell期刊)发表题为《环形RNA的结构与稳定性参与调控先天免疫PKR的激活》(Structure and Degradation of Circular RNAs Regulate PKR Activation in Innate Immunity)的研究论文。该研究,不但解释了SLE发病过程中先天免疫通路异常激活的原因,还为SLE新型、个体化的治疗手段的开发,疾病标志物的开发等提供了潜在的靶点。



据沈南介绍,系统性红斑狼疮(SLE)是一种全身性的慢性自身免疫病,可以造成患者的多个器官受损,临床表现多样,严重者危及生命,致死率在自身免疫病中居高不下。世界范围内,亚洲人SLE的发病率较高,其中女性患者占90%,尤其是生育期女性,严重影响生育能力。我国狼疮的患病率为1‰,是西方白种人人群的8-10倍,发病人群高达数百万,是名副其实的“狼疮王国”。由于发病机理不明,目前尚无根治的手段,临床上缺乏有效的、可以指导治疗及判断预后的生物标志物,缺乏特异性的、低副作用的治疗手段,给患者和社会带来重大负担。

沈南研究团队以往通过功能基因组的研究策略发现SLE患者体内异常活化的关键致病通路与人体抗病毒免疫的信号通路(先天免疫)高度重叠,这一系列相关研究在国际上得到了同行的证实,受到了广泛关注。基于这些发现,国际学界普遍认为先天免疫通路的异常活化是SLE分子病理的一个重要特征,在SLE的发病机制中占有重要的地位,因此针对先天免疫通路异常活化机制的研究是该领域的热点问题,也是开发SLE治疗新靶点的重要方向。而SLE患者为什么会有如此高度活化的先天免疫反应及异常升高的干扰素分子则一直困扰着整个研究领域的科学家和临床医生。



近年来，非编码RNA研究的快速进展，为SLE发病机制的探索带来了新的契机。沈南及其研究团队在以往研究的基础上，针对非编码RNA在SLE发病机制中的作用进行了一系列的深入的研究，在国际上形成了重要的影响力。环形RNA（circRNA）则是由mRNA前体中的外显子序列通过反向剪接产生的一类新的非编码RNA分子，在真核生物中广泛表达，具有细胞和组织特异性。由于发现时间不长，目前对其功能的理解尚不完全清楚。中科院生化与细胞所陈玲玲研究员和计算生物学研究所杨力研究员长期以来深入系统研究该类特殊RNA的生物学，为研究该类RNA分子在人类疾病中的作用提供了重要的线索和独特的研究技术与方法。三个具有各自特色和优势的研究组联合攻关，在对狼疮患者免疫细胞的环形RNA的表达特征进行研究的时候，意外发现环形RNA在狼疮患者免疫细胞中表达异常降低。发现细胞内部的环形RNA倾向于形成特定的RNA双链结构，并起到阻止先天免疫通路在细胞中过度活化的作用。进一步发现SLE患者中RNA的识别及其下游通路的激活可以导致环形RNA的降解，并参与SLE先天免疫通路的异常激活。更加令人激动的是，在SLE患者原代PBMC中回复环形RNA的表达可以抑制先天免疫通路的异常激活。这一突破性进展对解释长期以来困扰研究人员的“SLE患者高度活化的先天免疫反应及异常升高的干扰素分子”问题提供了重要的线索。

“先天免疫反应就像是一匹马，脱缰了就会横冲直撞，而环形RNA就像是套在马上的缰绳。这为解决一直以来困扰我们临床医生的发病机理问题提供了新的视角”，沈南向记者介绍，“今年以来，国际上已有多个基于RNA治疗的药物完成了三期临床试验。尽管这一发现还是个基础研究工作，但给红斑狼疮的新药开发带来了希望。”

中国工程院院士曹雪涛认为，该工作把环形RNA与天然免疫应答调控机制以及红斑狼疮发病机制联系在一起开展研究，为炎症性自身免疫疾病发病机制及未来的干预治疗提出了新的思路与潜在靶点。

上海交通大学医学院附属仁济医院风湿病学科、自身免疫病研究中心、中澳个体化免疫学联合研究中心沈南教授，中科院生化与细胞所陈玲玲研究员和中科院计算生物学研究所杨力研究员为本文共同通讯作者。在该课题研究中，三个课题组强强联合，取得了国际领先的成果，得到了国际学术界好评。该课题得到了国家重点研发计划和多项国家自然科学基金资助。

作者： 仁济医院
供稿单位： 仁济医院

