# 红斑狼疮遗传暗物质生物学功能获揭示

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/12352.html

*本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！*

**红斑狼疮遗传暗物质生物学功能获揭示**。

上海交通大学医学院附属仁济医院风湿病学研究所教授沈南团队通过研究整合表观遗传学、3D基因组学及CRISPR技术，阐明了在狼疮发病关键通路中起重要调控作用的非编码RNA在特定免疫细胞亚群中异常表达的分子遗传学机制，为今后系统鉴定大量SLE非编码遗传因子的生物学功能及发展细胞特异性干预手段提供了新的研究范式。1月8日，该研究成果在线发表于《自然—通讯》。

据沈南介绍，SLE是一种多发于女性，能够造成多个器官受损的慢性自身免疫性疾病，严重者可危及生命。但是该病的病因不明，而且目前缺乏有效的治愈手段。大量研究提示遗传和环境因素与该病的发生密切相关，比如在SLE患病人群中，同卵双胞胎的发病概率要远远大于异卵双胞胎。因此，对决定遗传的基因组功能进行研究将有助于揭示SLE的发病机制，开发新的预防和治疗手段。

在人类基因组中，非编码序列占据99%，但这些非编码序列并不是没有功能的。比如增强子，作为非编码序列的一部分，决定了基因能在哪一种细胞中表达以及细胞分化的命运。有趣的是，遗传发现的狼疮遗传易感位点大多位于非编码区，而且位于增强子区域。基于上述发现，研究人员猜想位于增强子区域的疾病易感位点可能作为一个标签，提示基因组中哪些疾病易感位点是有功能的，哪些调控区域能够参与SLE发病的发生发展。

为此，研究人员综合利用遗传学、表观组学、高通量测序技术等多组学技术确定具有潜在调节功能的疾病易感位点。同时，采用3D基因组学，基因编辑技术在细胞系，不同原代免疫细胞和人源化小鼠体内对疾病易感位点进行编辑，发现定位于基因间的rs2431697所在的增强子通过特别的染色体三维结构在单核细胞内特异性参与调控miR-146a表达，而且不同等位基因差异性影响转录因子的结合和染色体开放状态，精细调控狼疮致病基因的表达。更为重要的是，研究人员发现进一步通过CRISPR激活系统导入狼疮病人的外周血细胞，可以靶向作用于遗传易感位点所在的增强子来特异性升高单核细胞内miR-146a的水平从而有效阻断狼疮病人干扰素通路的异常活化。

专家表示，该研究展示了一种筛选功能性疾病易感位点和功能性调控元件的策略，并将自身免疫性疾病风险遗传变异与自身免疫性疾病病因联系起来，为自身免疫性疾病的治疗提供了新的方向和靶点。（来源：中国科学报黄辛）

相关论文信息：https://doi.org/10.1038/s41467-020-20460-1

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。
作者：沈南等 来源：《自然—通讯》

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发