研究发现桥本甲状腺炎致病新机制及潜在治疗靶点

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/17360.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！

研究发现桥本甲状腺炎致病新机制及潜在治疗靶点。近日，上海交通大学医学院附属第九人民医院内分泌代谢病科教授宋怀东研究团队揭示了桥本甲状腺炎患者淋巴细胞异位浸润到甲状腺组织，进而导致甲状腺滤泡细胞破坏的分子机制，为开发减少淋巴细胞浸润、阻止甲状腺细胞破坏，延缓临床或亚临床甲减的发生提供了新思路。相关研究发表于《自然—通讯》。

临床上缺乏有效治疗手段

桥本甲状腺炎（HT）是最常见的自身免疫性甲状腺疾病（AITD），在女性人群中患病率超过10%。典型的HT以甲状腺组织大量的淋巴细胞浸润、异位淋巴组织的形成，并伴有甲状腺滤泡细胞破坏为特征，同时出现针对甲状腺过氧化物酶抗体（TPOAb）和甲状腺球蛋白抗体（TGAb）。

但到目前为止，科学家们对导致HT患者甲状腺组织中大量淋巴细胞浸润和甲状腺细胞破坏的机制了解甚少。

宋怀东介绍，桥本甲状腺炎患者的自然病程多是先出现TPOAb或TGAb阳性，且早期患者甲状腺功能多正常，但随着病程的进展，甲状腺滤泡细胞逐渐被破坏，患者出现亚临床和临床甲减。

特别是随着甲状腺自身免疫性抗体测定在临床上的广泛应用，大量早期桥本甲状腺炎患者被诊断出来，但临床上缺乏有效地阻止甲状腺组织破坏及甲状腺功能减退发生的治疗手段。宋怀东说，只能等到患者发生甲状腺功能减退后，才能被动给予患者甲状腺激素替代治疗。

但即使治疗后患者外周血甲状腺激素浓度完全恢复正常，仍有25%左右的患者存在甲状腺功能减退的症状。

新发现有望阻断甲状腺免疫细胞浸润

鉴于此，为了进一步探索HT的发病机制，宋怀东研究团队通过单细胞测序鉴定了HT患者甲状腺组织基质细胞的多个亚群，其中CCL21+肌成纤维细胞和CCL21+阳性成纤维细胞均高表达CCL19和CCL21。

通过多色免疫荧光染色，他们发现CCL21+成纤维细胞在HT患者的甲状腺组织主要呈现三种不同的分布。其一是分布在异常增多的高内皮静脉周围；其二是零散分布在甲状腺的不同区域，且都围绕有聚集的免疫细胞；三是分布在有生发中心形成的三级淋巴组织的T细胞区。而CCL21+肌

成纤维细胞分布于高内皮静脉外膜。且体外实验证明CCL21可以在促进T淋巴细胞的迁移。

这些结果提示在免疫细胞自高内皮静脉进入到甲状腺组织，浸润到甲状腺组织的不同部位，并在某些部位逐渐形成结构完整的有明显分区的三级淋巴组织的过程中，CCL21+成纤维细胞都发挥着不可或缺的作用。宋怀东说。

此外，该研究还发现桥本甲状腺炎患者甲状腺组织特异性存在炎症性巨噬细胞和树突细胞亚群，它们均显著高表达多个炎症相关基因，其中，IL-1β在炎症性巨噬细胞中的表达升高最为显著。

以往文献表明IL-1β可以促进CD40L介导的树突细胞激活，促进受到抗原刺激后的CD4+ T细胞的激活和增殖，促进Th17细胞分化，和诱导甲状腺滤泡细胞异位高表达FAS，进而使甲状腺滤泡细胞凋亡破坏。这些结果提示，炎症性巨噬细胞和炎症性树突细胞可能通过分泌多种炎症因子和趋化因子促进HT甲状腺组织中各类免疫细胞的分化和甲状腺滤泡细胞的破坏。

该研究提示，CCL19/CCL21在HT发生过程中，对甲状腺组织的免疫细胞浸润和三级淋巴组织形成均可能有重要作用，而浸润到甲状腺组织中的特异性炎症性巨噬细胞和树突细胞亚群，可能通过分泌IL-1β促进甲状腺滤泡的破坏。

因此，靶向阻断CCL19/CCL21与CCR7的相互作用有望阻断甲状腺免疫细胞浸润，从而减少甲状腺滤泡破坏，延缓甲状腺功能减退的发生。（来源：中国科学报 张思玮 黄辛）

相关论文信息：https://doi.org/10.1038/s41467-022-28120-2

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：宋怀东等 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