
为何自身免疫性疾病在女性中更常见？

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/26154.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！

为何自身免疫性疾病在女性中更常见？。为什么女性比男性更易患自身免疫性疾病？据《自然》报道，对于这种差异，一种新解释出现了：通常在女性一半X染色体上发现的分子涂层可能会引起不必要的免疫反应。2月1日，相关成果发表于《细胞》。

这种由RNA和蛋白质组成的涂层是X染色体失活过程的核心。研究人员此前认为，性激素和X染色体上有缺陷的基因调控是自身免疫差异的驱动因素。现在，X染色体失活的核心蛋白质本身可以引发免疫警报的发现增加了问题的复杂性，并可能提供新的诊断和治疗机会。

包裹某些X染色体拷贝的蛋白质-

RNA复合物导致自身免疫性疾病的女性患病率偏高。图片来源：Lennart Nilsson, TT/Science Photo Library

这确实提出了一个新的机制。美国宾夕法尼亚州立医学院遗传学家Laura Carrel说。

在所有自身免疫性疾病病例中，女性约占80%，其中包括狼疮和类风湿性关节炎等疾病。然而，如何解释这种性别差异一直是个谜。在过去的六七十年里，这个问题一直困扰着科学家。

一个主要的被怀疑对象是X染色体，因为在包括人类在内的大多数哺乳动物中，雄性细胞通常只有一个副本，而雌性细胞通常携带两个副本。

X染色体失活抑制了大多数XX细胞中一条X染色体的活性，使其X连锁基因的剂量与雄性XY细胞的相等。这一过程是高度物理化的：被称为XIST的长链RNA缠绕在染色体周围，吸引数十种蛋白质形成复合物，有效封住染色体中的基因。

然而，并不是所有的基因都沉默了，那些逃脱X染色体失活的基因被认为是一些自身免疫性疾病的基础。此外，研究人员在2023年报告说，XIST分子本身可以引发炎症免疫反应。但这并不是全部。

大约10年前，论文作者之一、美国斯坦福大学医学院分子遗传学家Howard Chang注意到，许多与XIST相互作用的蛋白质是名为自身抗体的被误导的免疫分子的目标。

它们能够攻击组织和器官，导致自身免疫性疾病特有的慢性炎症和损伤。由于XIST通常只在XX细胞中表达，因此认为攻击XIST相关蛋白的自身抗体对女性的影响可能比对男性更大，这似乎是合乎逻辑的。

为验证这个想法，Chang和同事研究了通常不表达XIST的雄性老鼠。研究人员对小鼠进行了生物工程改造，使其产生了一种XIST，这种XIST不会使基因表达沉默，但确实形成了特有的RNA-蛋白质复合物。

研究团队在小鼠中诱导了一种类似狼疮的疾病，并发现表达XIST的动物比不表达XIST动物具有更高的自身抗体水平。它们的免疫细胞也处于更高的戒备状态，这是易受自身免疫攻击的迹象，并且它们的组织损伤也更广泛。

值得注意的是，在狼疮、硬皮病和皮炎患者的血液样本中也有相同的自身抗体，美国密歇根大学医学院皮肤科医生Allison Billi说，这表明XIST及其相关蛋白是人体免疫系统很难忽视的。

美国宾夕法尼亚大学遗传学家Montserrat Anguera指出，人类数据表明在小鼠中观察到的与XIST相关的机制和人类自身免疫状况直接相关，对疾病管理具有意义。例如，针对这些自身抗体的诊断可帮助临床医生检测和监测各种自身免疫性疾病。（来源：中国科学报 文乐乐）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.12.037>

作者：Laura Carrel 来源：《细胞》

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](http://www.iikx.com)转发