

---

# 研究揭示巨噬细胞M1极化助力银屑病发病机制

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/35434.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！*

**研究揭示巨噬细胞M1极化助力银屑病发病机制。**南方医科大学皮肤病医院教授荣知立/杨斌团队首次阐明RNA表观修饰通过SLC15A3-TASL-IRF5信号轴驱动巨噬细胞M1极化，参与银屑病发病的新机制。这一发现为炎症性皮肤病的治疗提供了全新的干预靶点。相关成果近日发表于《先进科学》（Advanced Science）。

银屑病是一种常见的慢性复发性炎症性皮肤病，病因涉及遗传、免疫、环境等多重因素。近年来研究不断发现，银屑病的发生不仅依赖于T细胞等获得性免疫的激活，还与固有免疫系统，尤其是巨噬细胞的极化状态密切相关。M1型巨噬细胞可通过分泌TNF- $\alpha$ 、IL-23等炎症因子加剧病情。与此同时，RNA表观修饰，尤其是N6-甲基腺苷（m6A）在炎症免疫中的调控作用逐渐受到重视，但其在银屑病中的具体机制尚不清晰。

研究团队发现，在银屑病巨噬细胞中，m6A修饰酶METTL3的表达显著上调，而去甲基酶ALKBH5的表达则下调。为了进一步探究它们的作用，团队利用基因编辑技术，在巨噬细胞中条件性敲除METTL3，结果发现小鼠的银屑病样皮损明显减轻；而敲除ALKBH5后，银屑病症状则加重。

深入研究发现，m6A修饰通过稳定转运蛋白SLC15A3的mRNA，促进其表达。随着SLC15A3表达增加，下游适配蛋白TASL向溶酶体的募集也增强，进而激活IRF5通路，引导巨噬细胞向M1型极化，并释放TNF- $\alpha$ 、IL-6等炎症因子。研究还发现，SLC15A3是该过程中关键的m6A修饰靶点，而YTHDF1就像一个阅读器，能够识别这种修饰，在维持SLC15A3稳定表达中发挥着关键作用。此外，研究团队在银屑病患者皮损中也验证了该信号轴的上调，并且通过使用METTL3抑制剂STM2457，成功缓解了银屑病的病理表现。

该研究明确了SLC15A3在银屑病巨噬细胞中的作用机制。以往研究认为，SLC15A4是TASL的经典锚定蛋白，但此次研究发现，在银屑病等病理状态下，SLC15A3的表达会增加，它会增强与TASL和SLC15A4的相互作用，从而使更多的TASL聚集在溶酶体上。这种协同募集效应在TLR7介导的信号通路中具有显著的放大作用，是炎症反应持续放大的关键步骤之一。这表明，在病理状态下，SLC15A3作为一个诱导型促进因子，能够增强TASL-IRF5信号轴的激活，在自身免疫性疾病和病毒感染等慢性炎症状态中具有普遍意义。

该研究成果不仅揭示了银屑病中m6A修饰调控巨噬细胞极化的新机制，还提出了SLC15A3-TASL-IRF5是固有免疫炎症放大的关键信号轴。鉴于TASL通路在系统性红斑狼疮、炎症性肠病等多种自身免疫病中都参与病理过程，该研究机制具有普适性和转化潜力。未来，基于SLC15A3或TASL的干预策略有望成为治疗炎症性疾病的新方向。（来源：中国科学报 朱汉斌）

---

相关论文信息：<https://doi.org/10.1002/advs.202501408>

作者：荣知立等 来源：《先进科学》

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