

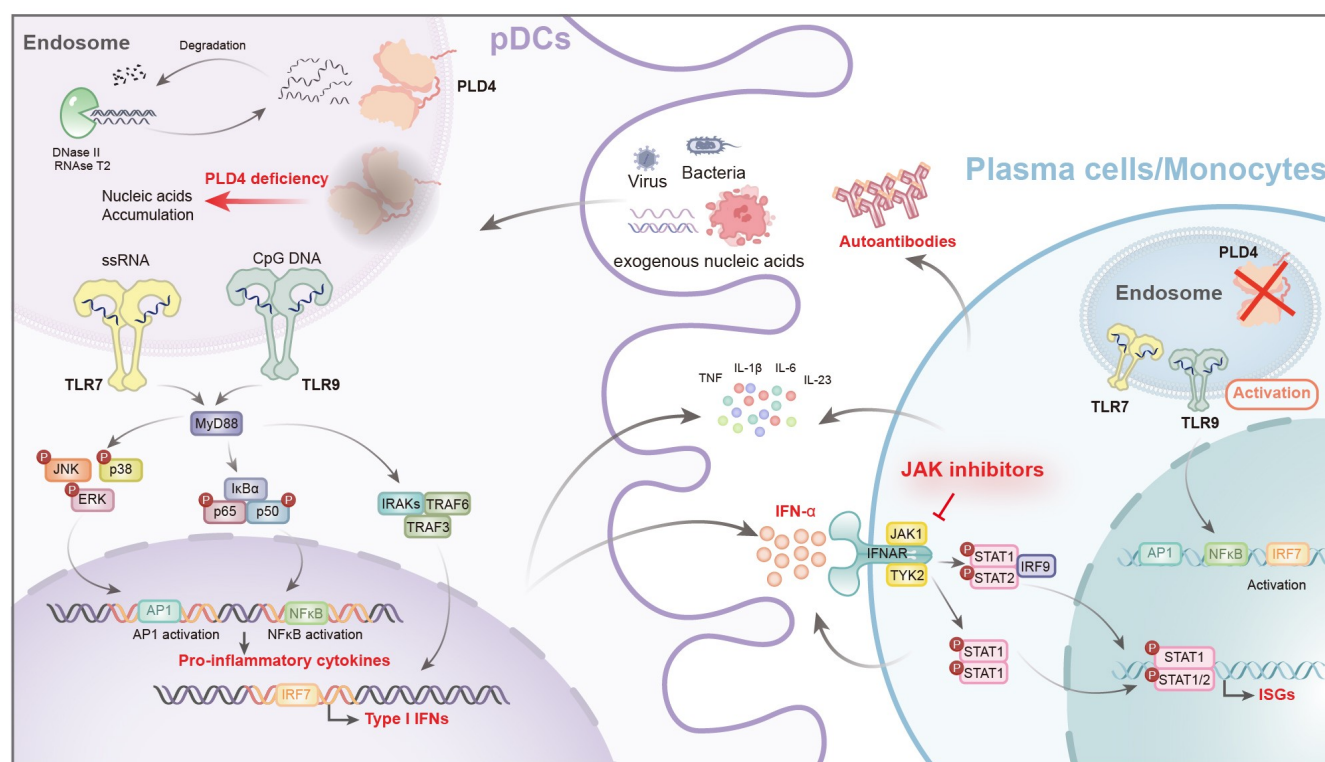
研究发现由单基因导致的红斑狼疮

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/35547.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！

研究发现由单基因导致的红斑狼疮。系统性红斑狼疮（SLE，简称狼疮）是一种常见的慢性自身免疫疾病，具有高度异质性，其发病机制复杂且尚未完全明确。目前科学界已鉴定出30余种由单基因突变导致的狼疮类型，为深入理解SLE的发病机制及开发靶向治疗策略提供了重要线索。



PLD4缺失致使pDCs、B细胞持续活化TLR7/9信号通路，引发自身免疫。（浙大供图）

?

近日，由浙江大学良渚实验室、东部战区总医院国家肾脏疾病临床医学研究中心和浙江大学生命科学研究院等单位合作完成一项最新研究论文9月10日在《自然》发表。该研究首次证实人类PLD4缺陷可导致SLE并阐明了其致病机制。研究团队认为，该研究不仅拓展了对SLE遗传背景的认识，也为未来开展基于基因分型的个体化精准诊疗提供了重要理论依据。

通过全外显子组测序，研究团队在5例狼疮肾炎患者中鉴定出PLD4基因突变。该突变属于隐性遗

传模式，患者的两个PLD4等位基因均发生突变，而患者父母仅为突变携带者，并未发病。该项研究首次证实了人类PLD4基因缺陷与狼疮发病之间的直接关联。

研究团队发现：PLD4缺陷患者的PLD4蛋白活性显著降低，就像剪刀钝了一样，这一变化介导了过度免疫反应的发生：在这类患者的树突状细胞中，TLR7/TLR9信号通路及其下游I型干扰素的免疫响应明显增强，并伴随多种炎症因子表达水平升高。

为什么仅一个PLD4基因的突变就能引发机体的长期炎症？为了回答这一问题，研究人员需要从临床转到小鼠实验，摸清从基因突变到临床症状的每一步。也就是PLD4缺失在SLE中的致病机制。

PLD4蛋白下游有两个蛋白TLR7和TLR9，它们参与了细胞中重要的免疫信号通路—I型干扰素信号通路。具体来说，过多的单链核酸对细胞来说是危险因素，它们有可能是外源的细菌或者病毒带入的，也有可能是从细胞核‘漏’出来的。当TLR7/TLR9感知探测到这些没有被降解的单链核酸，它们会向信号通路下游的分子传递警报，引导细胞产生I型干扰素等细胞因子，引发了一系列强烈的免疫反应。

研究还进一步回答了为什么PLD4缺陷的狼疮患者的炎症往往发生于肾脏。这与TLR7和TLR9处于重要的免疫信号通路有关。

研究显示，PLD4缺陷的患者和小鼠，都有I型干扰素信号通路过度激活的现象。这提示可以使用一种已知的免疫抑制剂，来对这类患者对症治疗。研究团队采用JAK抑制剂巴瑞替尼（baricitinib）对PLD4缺陷小鼠进行干预。在小鼠身上，团队发现它可显著缓解缺陷小鼠体重下降、自身抗体产生及组织炎症等症状。此外，巴瑞替尼还在患者来源的炎症细胞中有效抑制了I型干扰素通路的过度激活，为携带PLD4突变的SLE患者提供了潜在的精准治疗策略。

对于罕见病的鉴定与治疗，最终是为常见病诊疗提供新的启发。该项对罕见单基因狼疮的研究，不仅推动了对该类疾病机制的深入理解，也为常见自身免疫病的诊疗带来了新的启示。

浙江大学良渚实验室/东部战区总医院国家肾脏疾病临床医学研究中心刘志红院士，浙江大学良渚实验室俞晓敏研究员，浙江大学良渚实验室/浙江大学生命科学研究院周青教授为该论文共同通讯作者。浙江大学良渚实验室博士后王钦涛，浙江大学良渚实验室博士生朱泓昊、孙相威，东部战区总医院国家肾脏疾病临床医学研究中心张昌明研究员，浙江大学良渚实验室博士生马双悦为该论文共同第一作者。（来源：中国科学报 崔雪芹 周炜）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41586-025-09513-x>

作者：刘志红等 来源：《自然》

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

本文版权归作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://iikx.com)转发