
研究揭示去泛素化酶CYLD调控自身免疫性肝炎进展新机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/38150.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！

研究揭示去泛素化酶CYLD调控自身免疫性肝炎进展新机制

。自身免疫性肝炎是一类由免疫系统异常激活引起的肝脏炎症性疾病。当前临床治疗依赖免疫抑制策略，但部分患者疗效有限且易复发，因其分子致病机制尚未完全阐明，限制了靶向治疗药物的开发。因此，解析发病机制对开发新型治疗策略、突破临床困境至关重要。

近日，中国科学院上海营养与健康研究所揭示了去泛素化酶CYLD在自身免疫性肝炎中的关键调控作用，发现CYLD蛋白剪切是驱动肝脏炎症反应的重要分子开关，并阐明了CYLD-MEK1/2信号轴在免疫介导性肝损伤中的关键作用机制，为自身免疫性肝炎的精准干预奠定了新的理论基础并提供了潜在靶点。

研究人员在刀豆蛋白A诱导的小鼠自身免疫性肝炎（EAH）模型中发现，疾病进程伴随CYLD蛋白水平显著下降及特异性剪切片段产生。该过程由Caspase-8介导，并发生在CYLD的Asp215位点。通过构建抵抗剪切的突变型CYLD小鼠，研究人员发现阻断CYLD剪切可显著缓解肝组织坏死和炎症反应，增强小鼠对免疫性肝损伤的耐受能力。研究利用骨髓移植实验与细胞特异性点突变小鼠进一步明确，仅在巨噬细胞中引入CYLD-D215A突变即可产生显著保护效应，表明巨噬细胞内CYLD的稳定性是抑制自身免疫性肝炎的关键。

在分子机制层面，研究发现炎症因子TNF α 可诱导巨噬细胞中CYLD发生剪切，从而增强巨噬细胞对警报素S100A9的敏感性，促进招募中性粒细胞的趋化因子过量表达，驱动中性粒细胞浸润并加剧肝损伤。研究显示，CYLD通过特异性去除MEK1/2蛋白的K63多聚泛素链，削弱MEK1/2与上游RAF激酶的相互作用，从而抑制MEK1/2的磷酸化激活及其下游炎性基因表达。同时，研究鉴定出E3泛素连接酶TRIM25与CYLD协同调控MEK1/2的泛素化修饰。应用MEK1/2抑制剂，能够减轻EAH小鼠的肝脏炎症和损伤，验证了该信号轴在疾病进展中的核心作用。

这一研究揭示了CYLD蛋白剪切在自身免疫性肝炎中的致病作用机制，提出了“CYLD剪切—MEK1/2激活—炎症趋化因子过量产生”的全新调控轴线，不仅深化了对免疫介导性肝脏炎症发生机制的认识，也为靶向CYLD稳定性及MEK信号通路的创新治疗策略提供了重要理论依据。

相关研究成果在线发表在《先进科学》（Advanced Science）上。研究工作得到国家重点研发计划和国家自然科学基金等的支持。

研究团队单位：上海营养与健康研究所

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](https://www.iikx.com)转发