

上海巴斯德所等发现狼疮特异性B细胞干预新靶点----中国科学院

2019-06-04 来源：上海巴斯德研究所

【字体：大 中 小】

语音播报

5月29日，中国科学院上海巴斯德研究所张晓明课题组联合上海交通大学医学院附属仁济医院风湿科在国际期刊*Annals of the Rheumatic Diseases* 在线发表了题为 *Lupus-associated atypical memory B cells are mTORC1-hyperactivated and functionally dysregulated* 的研究论文。

系统性红斑狼疮(SLE)是一种严重危害人类健康的自身免疫疾病，可造成机体多器官的损害，晚期患者常危及生命。SLE病因复杂，目前对其发病机制尚未清晰解析，导致在临床上缺乏有效的靶向治疗方案。B细胞的异常活化和功能紊乱在SLE发生发展过程中发挥着重要作用，但疾病特异性B细胞的表型以及调控这些相关B细胞分化和效应功能的关键通路尚缺乏深入探索。

张晓明课题组建立了基于复杂流式细胞技术和多色免疫组化技术的“人类免疫细胞组学”研究平台。应用该平台，张晓明课题组和仁济医院风湿科研究人员在前期研究中发现了CD20⁺CD24^{hi}CD38^{hi}过渡B细胞在活动性初发狼疮患者体内显著增高，进一步的研究揭示了I型干扰素促进了过渡B细胞的存活和炎性应答的作用及分子机制 (*Cell Mol Immunol.* 2019, 16, 367–379)。

该研究发现：SLE活动性初发患者外周血中出现了高比例的CD24^{hi}CD20^{hi}CD11c⁺T-bet⁺非典型记忆B细胞(AtMs)，这些B细胞具有独特的表型、分子和功能特征，高表达耗竭相关分子和活化分子，代谢和分化状态异常，富集抗核小体自身抗体，而分泌炎性因子和促进T细胞增殖的能力降低。此外，AtMs和疾病活动性呈现高度正相关，并且在狼疮肾炎患者肾组织中高度浸润。以上结果提示AtMs是一群具有致病特征的狼疮特异性B细胞。应用RNAseq等研究手段进一步深入探索发现mTORC1通路在AtMs中高度活化。使用mTORC1抑制剂Rapamycin(雷帕霉素)可有效阻断AtMs的生成和AtMs向终末浆细胞的分化。该研究提示阻断mTORC1通路是有效清除体内AtMs病理性B细胞的一个重要可行策略，为探索狼疮的新型靶向治疗方案提供了新思路。

联合培养博士生吴春梅、仁济医院博士扶琼、郭强为论文共同第一作者，张晓明和仁济医院教授鲍春德为论文的共同通讯作者。仁济医院教授沈南对该研究的顺利推进提供了关键性支持。该研究得到国家青年千人计划、科技部“973”项目、国家自然科学基金、中科院先导计划和“创新交叉团队”等的资助。

mTORC1通路控制AtMs分化和效应功能示意图

更多分享

