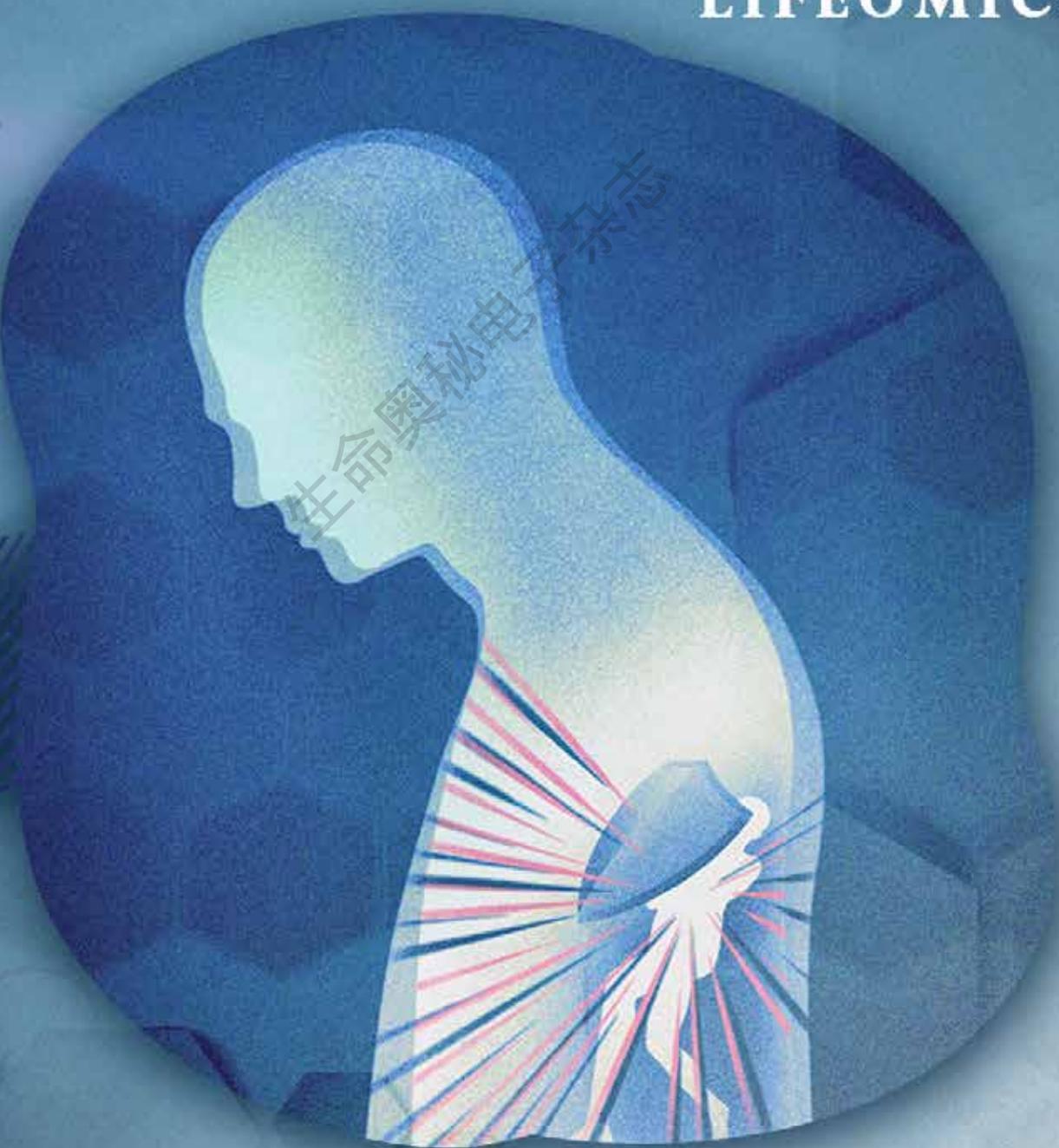


生命奥秘

总 142 期 / 2022/09

LIFEOMICS

自身免疫性疾病



无奇不有

生命世界

解读生命

走进科学

生命奥秘电子书

目录 CONTENTS

专题：自身免疫性疾病

前言	01
一、自身免疫性疾病展望	02
二、新冠疫情助力揭示病毒感染与自身免疫病的关联	06
三、自身免疫病为何青睐女性？	13
四、自身免疫性疾病：一种直觉	19
五、破解自身免疫病的遗传密码	24
六、工程化调节性T细胞助力解决自身免疫	30
七、干细胞疗法有望治愈1型糖尿病	37
八、专家视角	45
1. Angela Christiano：斑秃并不只是皮肤问题	45
2. Kevin J. Tracey：电刺激	47

本刊文章主要由国外网站文章编译而成，如有版权问题，请版权所有人与本刊联系。
凡本刊所载文章，版权归作者本人和本刊所有，如需转载，请注明作者及出处“生命奥秘”。
本刊提供的任何信息都不能作为医疗凭证和依据，仅供科研参考。

专

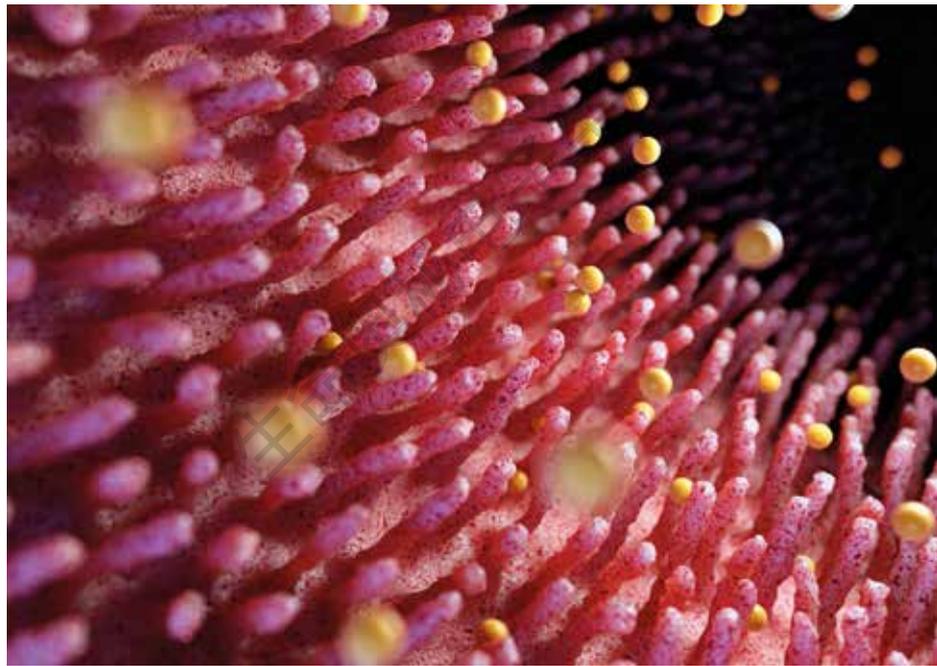
题

自身免疫性疾病

前言

由复杂的细胞网络和蛋白构成的免疫系统是我们身体的一道建筑防线，它保护我们免受病毒和其它外来入侵者的伤害。但有时这种强大的防御武器也会攻击我们的健康组织，即发生了自身免疫（autoimmunity）。研究人员认为自身免疫参与了大概80种不同的疾病，包括1型糖尿病、类风湿关节炎、克罗恩病、多发性硬化症和狼疮等。虽然医生通常可以减轻这类患者的衰弱症状，但无法治愈他们。幸运的是，研究人员正在努力寻找使免疫系统恢复正常的方法，并已出现曙光。

一、自身免疫性疾病展望



谷蛋白是谷物中的一种蛋白质，它会损害乳糜泻患者的肠绒毛。

自身免疫性越来越普遍

几十年来，临床观察表明，自身免疫性疾病的发病率正在增加。然而，基于系统数据的研究是有限的，所以一直不清楚这种明显的上升是否只是由于诊断和报告的变化。最近，一个研究小组表明，在过去25年里，抗核抗体（一种自身抗体，是自身免疫性疾病的常见生物标志物）在美国人中已变得的越来越普遍。

位于北卡罗来纳州达勒姆的国家环境健康科学研究所（National Institute of Environmental Health Sciences）的Frederick Miller团队分析了作为美国国家健康和营养检查调查（US National Health and Nutrition Examination Survey）的一部分——1988年至2012年间收集的超过1.4万人的血清样本。研究人员使用间接免疫荧光技术（一种用荧光染料对抗体进行染色的技术）以识别每个样本中

存在的抗核抗体。然后他们比较了三个时间段（1988-1991年、1992-2004年和2011-2012年）疾病的流行率。研究人员还寻找了抗核抗体流行率与其它变量（性别、年龄、种族、体重、吸烟史和饮酒等）之间的相关性。

分析表明，抗核抗体的流行率在25年里有所上升，从最早样本中的11%上升到最近样本中的近16%。这种增长在男性、非西班牙裔白人中最明显，同时在青少年中最为显著——在研究评估期间，青少年的抗核抗体的流行率几乎增加了两倍。

体重、吸烟史和饮酒对抗核抗体流行率的提升影响较小，这表明生活方式或环境的其它变化可能是推动自身免疫病增加的原因。

Arthritis Rheumatol. 72, 1026–1035 (2020)

精确的乳糜泻模型

乳糜泻的小鼠模型首次再现了人类疾病的遗传和免疫特征，为开发此病的治疗方法提供了一个强有力的工具。

乳糜泻症状的出现是由于机体接触饮食中的麸质（一种在小麦、大麦和黑麦等谷物中发现的蛋白质）而导致的免疫系统对个体组织的攻击。乳糜泻发生在具有被称为HLA-DQ8或HLA-DQ2的特殊DNA序列的遗传易感者身上，会对小肠中被称为绒毛的小指状突起产生标志性的损伤，而这些小指状突起有助于吸收营养物质。

由伊利诺伊州芝加哥大学（University of Chicago）的Bana Jabri等人设计的小鼠模型具有HLA-DQ8的DNA序列，通过在肠道中产生一种名为IL-15的化合物再现因食用麸质而引起的绒毛萎缩，绒毛萎缩是活动性乳糜泻的特征。当小鼠接受无麸质饮食时，该疾病就像在人类身上一样也可以被逆转。研究人员认为，这种独特的模型将作为一种用于尝试新的非饮食治疗或预防策略的工具，被那些具有高风险基因图谱的人所追捧。

Nature 578, 600–604 (2020)

组织对免疫攻击的共同反应

1型糖尿病、红斑狼疮、多发性硬化症（multiple sclerosis, MS）和类风湿性关节炎都可以被描述为免疫系统攻击人体的自身组织。这种攻击的发起方式有共通之处，会出现几种共同的组织损伤介质。只是每种疾病所影响的组织是不同的。印第安纳波利斯印第安纳生物科学研究所（Indiana Biosciences Research Institute）的Decio Eizirik团队研究表明，在上述疾病中，这些组织对免疫攻击的反应是非常相似的。尽管靶细胞多种多样，但破坏的途径是相同的。

该团队收集来自各个受影响组织（胰腺、肾脏、视交叉和关节）的基因表达数据集，并寻找患病和正常人群在炎症反应过程中的异

同。他们发现在所有4种疾病的靶组织中，主要常见基因组的表达发生了变化。其中一个共同的分子特征是编码TYK2的基因。TYK2是一种参与控制关键免疫调节剂“干扰素”的蛋白质。

共同分子特征的激活表明，用于治疗一种自身免疫性疾病的药物可能对另一种疾病同样有益。在单独的研究中，已经发现TYK2抑制剂对银屑病和1型糖尿病介导的免疫损伤都具有保护作用。作者表示，他们的工作证明了不仅关注免疫攻击，同时关注靶组织如何对免疫细胞作出反应是有益处的。

Sci. Adv. 7, eabd7600 (2021)

COVID-19与自身免疫的联系

根据康涅狄格州纽黑文耶鲁大学（Yale University）进行的研究，感染SARS-CoV-2的人会产生大量能够攻击其自身免疫系统和组织的自身抗体。该研究表明，自身免疫可以解释为什么一些人的COVID-19症状比其他人更严重，或症状的持续时间更久。

Aaron Ring等人筛选了172名因COVID-19而入院的患者，以及22名症状轻微或无症状的SARS-CoV-2感染者以及30名未感染者，以检测针对近3000种人类蛋白质集合的抗体。他们发现，感染者比未感染者有更多的自身抗体，而那些重症患者中这种自身抗体的水平最高。后一项发现在COVID-19的小鼠模型中得到了

进一步探究，这表明针对某些免疫靶点的自身抗体可能会严重加剧该疾病。

研究人员在COVID-19患者中发现了许多损害免疫系统的自身抗体。这些抗体要么攻击B细胞（产生抗体对抗病毒的细胞工厂），要么破坏被称为干扰素的蛋白质，而干扰素是防御病毒的关键。他们还发现，COVID-19的患者的血管、结缔组织和大脑中的蛋白质产生了自身抗体。这些组织和器官可能会受到该疾病的影响。

作者认为，这些自身抗体的持续存在可能是症状持续时间更久的背后原因，它导致人们在感染后几个月内持续出现症状。他们还提

出，在感染SARS-CoV-2时已存在自身抗体的人可能会面临更大的严重疾病风险。综上所述，预先存在及诱导的自身抗体可能解释了在

COVID-19患者身上观察到的不同临床结局。

Nature <https://doi.org/gj39vh> (2021)

微生物在多发性硬化症中的作用

两组研究人员分别发现了肠道微生物群组成可能影响MS症状的证据。多发性硬化是影响成人中枢神经系统的最常见的自身免疫性疾病。

在MS中，免疫系统攻击主要集中在大脑和脊髓的神经纤维上的绝缘鞘。该绝缘鞘由被称为髓鞘的脂质蛋白质混合物组成。尽管越来越多的证据表明，肠道微生物群在这种情况下发挥了作用，但研究人员一直没有找到一种微生物群能够影响身体其它部分疾病的机制。

在第一项研究中，日本横滨理化学研究所综合医学中心（RIKEN Center for Integrative Medical Sciences）的Hiroshi Ohno等人发现，当抗生素氨苄西林（ampicillin）被施加于MS小鼠模型时，脱髓鞘现象减少。进一步的分析显示，一株名为OTU0002的被氨苄青霉素清除的赤霉菌科细菌（*Erysipelotrichaceae*），与罗伊氏乳杆菌（*Lactobacillus reuteri*, *L. reuteri*）协同，加剧了小鼠的脱髓鞘和炎症。

研究人员在罗伊氏乳杆菌中发现了一种类似于被称为髓鞘少突胶质细胞糖蛋白（myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG）的蛋白质区域，这种蛋白质区域对髓鞘附着在神经元上很重要。但是仅仅这一点还不足以造成损害。OTU0002也需要存在，它作为一种佐剂，激活了小肠中以MOG为靶标的一种特殊类型的T细胞。由于只有同时携带两种细菌的小鼠才表现出更严重的症状，作者得出了了解微生物

物的协同作用可能有助于确定预防策略的结论。

与此同时，由瑞士巴塞尔大学（University of Basel）的Anne-Katrin Pröbstel和加州大学旧金山分校（University of California, San Francisco）的Sergio Baranzini合作的一个国际团队发现了第一个证据，即在MS发作期间，由生活在肠道的某些细菌激活的免疫细胞可以进入大脑，在那里它们有助于减少炎症。

研究人员想知道肠道微生物群的组成是否会影响免疫球蛋白A（immunoglobulin A, IgA）、B细胞的产生（一种专门产生IgA的免疫细胞）以及这些产生抗体的细胞是否在MS的症状中发挥作用。通过对活动性MS疾病患者、缓解期MS患者和健康对照组人群的肠道微生物群进行测序，研究人员发现，某些在MS中普遍存在但在对照组中不存在的肠道细菌（如*Akkermansia muciniphila*和*Eggerthella lenta*）的特异性IgA B细胞进入了大脑。他们还表明，这些B细胞在大脑中分泌的蛋白质有助于减少炎症，而且这些细胞产生的IgA抗体不能识别大脑蛋白质，只能识别肠道微生物群。作者认为这些细菌特异性IgA抗体可以作为MS的生物标志物，而产生这些抗体的细胞可以成为治疗性干预的靶点。

Nature 585, 102–106 (2020; *Sci. Immunol.* 5, eabc7191 (2020)

二、新冠疫情助力揭示病毒感染与自身免疫病的关联



长期以来，人们一直认为人体对病毒的免疫反应会引发自身免疫性疾病。影响数百万人的新冠病毒帮助研究人员确认了这个结论。

2000年，当神经学家Russell Dale在伦敦工作时遇到了一位患有类似急性帕金森病的15岁儿童，他感觉就像是看到有人患了一种一百年前的疾病。

这名少年最初发生了感染，可能是病毒性

感染。一周之内，他几乎不能动弹。据现就读于澳大利亚悉尼大学（University of Sydney）的Dale回忆，他走路时就像一个患有帕金森症的80岁老人，手臂摆动不协调，面无表情。在接下来的4年里，Dale描述了另外19名患有

类似帕金森病症状的患者，以及他们的睡眠障碍、嗜睡和精神问题。

据Dale看来，这些症状与昏睡性脑炎（encephalitis lethargica）相似。大约在1916年至1926年间，这种疾病在世界范围内传播。大约在同一时期，人们还面临着流感大流行。1918年大流行背后的H1N1病毒被认为感染了大约5亿人，并夺走了至少5000万人的生命。尽管H1N1从未被证实是导致昏睡性脑炎病例上升的原因，但两者发病率上升的时间点高度重合，这引发了很多猜测。

Dale的预感是，这些患者应该是由于发生了急性感染，这导致他们的免疫系统攻击自身组织。他发现患者体内的自身抗体似乎针对大脑深处的神经元。经过一个月的类固醇治疗，大多数人完全康复。几十年来，病毒感染可以引发对身体组织的持续免疫攻击的想法一直在免疫学界发酵。在一些罕见的情况下，感染和自身免疫之间的联系是明确的。但对于常见的自身免疫性疾病，如多发性硬化症、1型糖尿

病、狼疮和类风湿性关节炎，很难获得直接证据说明病毒感染和自身免疫疾病间的关联。

病毒通常不能直接从患病组织中提取，而且收集流行病学证据受到感染和自身免疫疾病明显发作之间时差太长的影响。这样的困难意味着二者之间的关联不被普遍接受。伦敦帝国理工学院（Imperial College London）的免疫学家Danny Altmann表示，包括他在内的很多人对此非常感兴趣，但这个理论不受广大医学界和免疫学界认可，也没有被写进教科书。

对病毒引发自身免疫的机制的深入了解正在阐明病毒在常见自身免疫疾病中的作用。此外，对急性感染数百万人的疫情的长期影响进行调查，使研究人员能够在特定病毒和自身免疫之间建立更牢固的联系。正如一些研究人员提出1918年西班牙流感大流行与嗜睡性脑炎之间存在联系一样，自身免疫性疾病与2009年猪流感以及持续的新冠大流行之间也存在关联。随着相关知识的积累，可能会出现治疗或预防自身免疫性疾病的新目标。



感染反应

病毒一旦进入人体，免疫系统就会开始行动。数小时后，包括嗜中性粒细胞（neutrophil）和自然杀伤细胞（natural killer cell）在内的免疫细胞开始攻击任何外源性异物。炎症之始，随后名为T细胞和B细胞的免疫细胞被激活。与早期免疫反应不同，这些细胞靶向抗原，对特定入侵者具有特异性。效应T细胞（effector T cell）使用这些抗原靶向感染细胞，辅助T细胞（helper T cell）则具有协调作用。与此同时，B细胞通过产生与入侵者

抗原结合并标记它们用以进行破坏的抗体来做出反应。

然而，有时B细胞会错误地产生针对人体自身蛋白质的抗体。例如，当人们第一次接触到疱疹病毒（Epstein-Barr virus）时，据纽约市纽约大学格罗斯曼医学院（New York University Grossman School of Medicine）的免疫学家Gregg Silverman指出，会出现许多自身抗体。

B细胞这种不当行为的一个原因是，在激

烈的病毒对抗战中，正确的目标可能会变得不明确——更激烈的战斗会产生更大的混乱。**Silverman**指出，被感染杀死的细胞越多，释放的自身抗原就越多。在感染SARS-CoV-2病毒的情况下，会造成如此多的组织损伤，以至于“免疫系统最初无法确定它是否应该识别病毒，还是识别细胞释放的自身抗原。这种名为表位扩展（epitope spreading）的现象会导致自身组织和病毒都受到打击。

当与入侵者相关的蛋白质与身体的某种蛋白质非常相似时，自身组织也可能成为错误的被打击对象。一个典型案例是急性风湿热，这是一种由化脓性链球菌引起的喉咙感染的罕见并发症。这种细菌的一种蛋白质在结构上与心肌蛋白质相似，因此免疫系统同时针对这两种蛋白质，从而导致心脏发炎。

其它因素也会导致错误的攻击。例如，组织损伤会暴露免疫系统通常不会识别的自身抗原，这可能导致它们不幸成为被免疫系统攻击的目标。此外，由于病毒会利用人体细胞进行复制，因此它们含有人体磷脂碎片，这会使免疫细胞难以分辨敌我。然而，对于大多数人来说，这些自身抗体不会造成重大问题。**Ballesteros-Tato**表示，你可能有自身反应性

细胞，但你不会发生自身免疫疾病。

随着免疫系统开始获胜，它会拉动几个杠杆来平息友军的火力。例如，调节性T细胞开始分泌抑制炎症、吸收促炎细胞因子和抑制其它免疫细胞的化学物质。据**Ballesteros-Tato**解释，这些细胞通过限制B细胞获得的帮助来抑制免疫活动。

但如果免疫刹车失灵，自身免疫病就会发生。这种效应可以在名为检查点抑制剂的抗癌药物中看到。这些药物阻断了T细胞上充当关闭开关的蛋白质，从而使癌细胞操纵开关以保护自己免受攻击的能力失效。然而，这样做也可能会导致潜在的严重自身免疫性副作用，例如脑炎——即使在没有自身免疫性疾病病史的人中也是如此。

Ballesteros-Tato认为，在感染病毒的人群中，炎症水平越高，自身免疫越有可能失控。为了获得自身免疫，你必须对耐受性进行破坏，在高炎症环境中，这更容易发生。有些人也可能倾向于刹车失灵。在未发表的工作中，他的实验室让小鼠在年老时容易患狼疮，并用流感病毒感染它们。结果病毒加速了疾病的发展。他指出，当病毒感染失控时，这是可能的。

寻找根源

一些病毒感染对自身免疫效应的影响有充分的证明。例如，在因疱疹感染而患有脑部炎症的人中，有大约四分之一会在恢复几周后复发——通常是由于神经元表面发现的一种受体的自身抗体，名为NMDA受体。**Dale**等人经清楚地表明，这确实是一个自身免疫过程。同样，由蚊子传播的基孔肯雅病毒

（chikungunya virus）通常会引起持续一周左右的发烧和严重的关节疼痛，从而导致慢性关节炎。**Altmann**提醒，这种感染似乎会导致T细胞进入关节。

然而，最常见的自身免疫性疾病和病毒之间的联系通常不太清楚。例如，1979年，**NIH**的研究人员从一名患有1型糖尿病的儿童的

胰腺中发现了柯萨奇病毒（coxsackievirus）B4的痕迹——这是一种与多种疾病，包括肝炎和心肌炎有关的常见病毒。随后发现感染该病毒的小鼠胰腺也出现缺陷，并在6个月后发生胰岛素分泌水平异常。据加利福尼亚州拉霍亚免疫学研究所（La Jolla Institute for Immunology）的免疫学家Matthias von Herrath回忆，当时每个人都认为他们找到了1型糖尿病的病因。但后来事情变得非常复杂。从那以后的几十年里，许多其它病毒嫌疑人出现在糖尿病研究中，这些病毒包括轮状病毒、肠道病毒、人类疱疹病毒6和巨细胞病毒。

研究人员还在继续探索病毒引发1型糖尿病的可能性。今年2月，一组研究人员报告他们发现1型糖尿病患者的胰腺细胞（β 细胞）的抗病毒反应和应激迹象增强。免疫系统可能无法清除感染，导致持续的炎症使β 细胞更容易受到免疫攻击。von Herrath指出，病毒防御出现问题的情况是可能的原因。

自身免疫性疾病与特定病毒之间最强的关联表现之一是多发性硬化症（multiple sclerosis, MS）与EBV之间的关联。该病毒是影响人类的最常见病毒之一，大多数儿童在两岁时就会产生抗体。然而，在青少年时期首次感染它的人可能会出现腺热。哥本哈根国家血清研究所（State Serum Institute）的免疫学家Gunnar Houen指出，最好在生命早期感染

EBV。

几十年来，该病毒一直与MS有关，大量研究发现该疾病与感染标志物（例如蛋白质EBNA1）之间存在关联。未接触过EBV的儿童通常不会罹患MS，而患有自身免疫性疾病的儿童的EBV抗体水平较高。加州斯坦福大学（Stanford University）的免疫学家Lawrence Steinman表示，作为MS的驱动因素，它非常重要。

研究人员已经提出了几种EBV可能导致或加剧MS的机制。其中一个涉及EBV片段与 anoctamin-2的相似性。anoctamin-2是中枢神经系统中的一种离子通道，可以被自身抗体靶向。斯德哥尔摩卡罗林斯卡研究所（Karolinska Institute）的神经学家Tomas Olsson赞成这种分子模拟假说。其他可能性包括作为对抗病毒的一部分而破坏神经组织，以及病毒与B细胞的直接相互作用——它将B细胞作为藏身之处，并可能在此过程中破坏它们的免疫功能。Olsson提醒，患上腺热后，个体的免疫系统完全倒戈了，就像向我方阵营扔了一枚手榴弹，引发了一系列的后果。

尽管有许多证据表明EBV在MS中起作用，但这种联系仍然难以证明——主要是因为这种病毒非常普遍，感染了大约95%的成年人。Houen指出，基本上所有人都会被感染。区别似乎在于你是否能够在一生中控制感染。



当地居民在北京地坛公园排队接受COVID-19测试。

新冠疫情带来的契机

COVID-19大流行将病毒与自身免疫之间的联系推到了聚光灯下。在过去一年中，大量研究表明COVID-19患者的血液中携带大量自身抗体——尽管其作用机制尚不清楚。康涅狄格州纽黑文市耶鲁大学医学院（Yale School of Medicine）的免疫学家Akiko Iwasaki认为，这种自身抗体效应可能部分解释了长期COVID

现象，即人们在初次出现症状后数周或数月感染症状一直持续。有些人的症状可能是由于持续感染病毒，但其他人可能会出现免疫失调，导致他们自身的细胞继续被免疫系统攻击。

然而，病毒大流行不仅可以引起人们对这个问题的关注——还可以帮助解决这个问题。当一个有自身免疫性疾病症状的人第一次去看

医生时，导致该疾病的急性感染可能已经是很久之前的事情了。然而，大流行是可以产生清晰信号的全人群事件。**Steinman**指出，大流行中的样本量非常大，医学界应对罕见的后遗症保持警惕。

1999年，斯坦福睡眠科学与医学中心（**Stanford Center for Sleep Science and Medicine**）主任**Emmanuel Mignot**发现，下视丘分泌素（**hypocretin**）是一种影响清醒和食欲的神经肽，与狗的嗜睡型睡眠障碍（**sleep disorder narcolepsy**）有关。在人类中，冬季之后往往会出现更多的该病病例，米诺特怀疑链球菌可能发挥了作用，就像风湿热一样。在

之后的2009年，猪流感大流行袭来，中国大陆和台湾的嗜睡症病例增加了数倍。

Mignot将注意力转向流感，发现H1N1表面蛋白血凝素的一部分与下视丘分泌素的一部分密切匹配。**Mignot**的团队还发现了发作性睡眠患者的T细胞靶向同一段下视丘分泌素分子的证据。将嗜睡症与流感联系起来的证据不断增加——**Steinman**的团队发现流感核蛋白也与下视丘分泌素有相似之处。并且，一种参与将抗原呈递给T细胞的基因变体被认为存在于几乎所有患有嗜睡症的人身上，这表明免疫系统在这种疾病中发挥了作用。

治疗和预防

收集病毒在自身免疫性疾病中作用的证据可能会促使治疗或预防免疫功能障碍的新方法。例如，如果已知一种特定病毒会引发或加剧自身免疫性疾病，那么针对该病毒的疫苗可能是一种强大的工具。事实上，疫苗开发人员已经对许多疑似与自身免疫性疾病有关的微生物产生兴趣。

2020年，位于马萨诸塞州剑桥的生物技术公司**Moderna**宣布正在开发一种针对EBV的信使RNA候选疫苗。其目标是减少美国每年超过100万例的腺热病例。然而，这种针对该病毒的疫苗可能的益处远不止这些。**Altmann**提醒，EBV在人类身上做了很多坏事，无论是MS、伯基特淋巴瘤（**Burkitt lymphoma**）还是鼻咽癌（**nasopharyngeal cancer**）。**Olsson**补充，EBV疫苗可以最终证明MS的因果关系。

Moderna公司的第一个针对感染性疾病

的mRNA候选疫苗靶向巨细胞病毒——一种疱疹病毒。新泽西州凯尼尔沃思的默克公司和东京的安斯泰来制药也在开发巨细胞病毒疫苗。**Moderna**公司和**Merck**公司的候选药物都处于2期试验中，而**Astellas**已进入3期。开发这些疫苗的主要原因是，当一个人在怀孕期间被新感染时，该病毒会导致婴儿的长期健康问题。同时，巨细胞病毒也与狼疮、类风湿性关节炎和1型糖尿病有关。

除了开发治疗自身免疫性疾病的疫苗的可能性外，**Ballesteros-Tato**认为，使用一定剂量的原始病毒将免疫靶向重定向回原始感染因子是可能的。在挪威，奥斯陆大学医院（**Oslo University Hospital**）的**Knut Dahl-Jørgensen**等人正在测试两种抗病毒药物，测试它们是否可以阻止或延缓显示出早发1型糖尿病迹象的儿童和青少年体内的 β 细胞受损。研究人员此前曾在新诊断出患有1型糖尿病的成年人的胰

腺中检测到10种轻度病毒感染，以及在因糖尿病而死亡的人的胰腺中检测到肠道病毒感染的痕迹。Dahl-Jørgensen表示，如果我们能杀死病毒，也许[自身免疫]机制就会平静下来。

长期以来，病毒与自身免疫之间的联系一直被忽视。Mignot认为，把传染病看作自

身免疫的一般原因是一种低估。但是，随着COVID-19大流行带来的对病毒影响的新关注可能会对该领域产生持久影响。Iwasaki提醒，这是我们一劳永逸地解决这个问题的机会。

生命奥秘电子杂志

热点·频道

www.LifeOmics.com



三、自身免疫病 为何青睐女性？



自身免疫性疾病性别差异的生物学基础开始受到关注。

当Rhonda Voskuhl在1990年代中期担任NIH的博士后研究员时，临床医生普遍认为多发性硬化症 (multiple sclerosis, MS)——一种影响大脑和脊髓的自身免疫性疾病——女性发病率是男性的2倍。Voskuhl表示，现在这个比率已接近3比1。

现在是加州大学洛杉矶分校

(University of California, Los Angeles) 的神经免疫学家，也是跨学科性别差异研究组织 (Organization for the Study of Sex Differences) 的主席的Voskuhl指出，她的许多同事认为性别差异是一种不便。动物模型的研究人员只会订购雄性或雌性小鼠，以避免按性别划分数据的麻烦。

很多事情引发了Voskuhl的好奇心，她想知道，怎么解释这种性别差异？为什么没有更多的研究人员提出同样的问题？

这种性别差异并不局限于MS。越来越多的证据表明，尽管某些自身免疫性疾病在男性中更为常见，但女性通常更易感，有时高出16倍及以上。随着研究人员深入研究其中的原因，他们的见解可能推动使所有性别受益的治

疗方法的开发。

这项工作也开始为心脏病、阿尔茨海默病和癌症等多种疾病提供了新的思考角度。佛罗里达州杰克逊维尔梅奥诊所（Mayo Clinic）的免疫学和传染病研究员DeLisa Fairweather认为，虽然严格来说这些都不是自身免疫性疾病，但它们确实有相似之处。关注性别差异可能会从根本上改变我们对医学的整体理解。

激素和染色体

在世界范围内，约有4%的人至少患有一种自身免疫性疾病。在美国，这个数字大约是8%。这些疾病在男性和女性中的患病率是不同的（图：性别差异）。症状出现的时间和严重程度也存在性别差异。

解释这些差异的最早理论都集中在性激素上，因其影响免疫细胞上的受体，以多种途径调节先天性和适应性免疫系统。

Voskuhl指出，荷尔蒙可以帮助解释为何一些患有自身免疫性疾病的人会在荷尔蒙水平飙升或下降时（例如在青春期、怀孕和更年期）症状发生改善或恶化。例如，在雌激素激增的整个怀孕后半期，患有MS的女性的复发率降低了70%。然而，随着分娩后雌激素水平下降，症状往往会复发——而患有狼疮的女性却根本无法得到缓解。

俄克拉荷马州医学研究基金会（Oklahoma Medical Research Foundation）的免疫学家Susan Kovats认为，目前尚不清楚女性在许多自身免疫性疾病中的优势是否是由于雌激素等雌性激素水平较高、睾酮等雄性激素水平较低的原因，还是两者兼而有之。科

学家们还在研究这些激素对免疫系统的各种影响——无论是积极的还是消极的。

但是有些人并不接受激素理论。一些研究人员认为，性染色体可能是罪魁祸首。在动物研究中，具有两条X染色体的小鼠比XY小鼠会更频繁地患上狼疮等疾病，即使所有小鼠都被工程化为具有相同的性器官和激素。同样，具有额外X染色体的克氏综合征男性患者发生狼疮和干燥综合征的几率与女性相似。

对此的一个潜在解释可能在于X染色体上已发现与免疫功能有关的众多基因。女性细胞中存在不止一个X染色体，通常一个拷贝会失活。然而，研究人员认为多达23%的X连锁基因摆脱了失活的命运——包括那些影响免疫功能的基因。拥有这些保持活跃的基因的多个拷贝会导致过度活跃的免疫反应和疾病的发展。例如，X连锁基因TLR7的不完全失活与增加患狼疮的风险有关。

Voskuhl表示，关于自身免疫性疾病性别差异的最新理论指出，激素、X染色体和其它生理因素之间存在一系列复杂的相互作用。例如，一生中激素水平的变化可能会掩盖或揭示

X染色体的影响。特定疾病所针对的器官也会改变每种疾病的轨迹。

Kovats提醒，从历史上看，存在某种激素阵营，然后是X染色体阵营。但她认为，最新的研究打破了这种一刀切式的分类。随着在X染色体上发现免疫反应基因以及与雌激素受体似乎调节一些相同的东西这一事实，两者有机

会交叉。

据Voskuhl补充，深入研究不同性别免疫反应的细微差别可能会直接导致针对各种疾病的新疗法。如果没有任何区别，那就是一场胜利，因为你刚刚发现的内容与100%的人口相关；如果你发现存在性别差异，现在你就可以把它弄清楚。这对男性和女性都有好处。





Susan Kovats等人比较了患有流感的雄性和雌性小鼠的肺。

怀孕挑战

随着越来越多的证据表明荷尔蒙、性染色体和其它因素会导致女性患病风险升高，一些研究人员开始从宏观角度来调查可能导致自身免疫性疾病性别差异的进化压力。一个领先的理论正在关注女性面临的一个独特挑战：如何在不排斥胎儿作为异物的情况下，在她们的身

内培育出一个基因独特的胎儿。

坦佩亚利桑那州立大学（Arizona State University）的遗传学家和进化生物学家Melissa Wilson指出，女性免疫系统制定出了一种复杂的策略，使其能够在不危及胎儿的情况下抵抗病原体。在怀孕的不同阶段，身体似

乎会加速并降低免疫反应。例如，当身体准备怀孕时，炎症会增加以允许受精卵着床。一些研究表明，这种炎症反应类似于身体对开放性伤口的反应，可以帮助解释为什么许多女性在孕早期感到不适。在此期间，胚胎需要突破子宫内膜，破坏那里的组织，接管母亲的部分血管，并通过胎盘为胎儿建立血液供应。炎症反应有助于这个损坏和修复过程，以及清除废物。

炎症在孕中期下降，然后在第三孕期再次增加，尤其是在即将分娩时。胎盘本身会产生雌激素雌三醇，它具有强大的抗炎作用。测试雌三醇对女性多发性硬化症的疗效的临床试验正在进行中。据Wilson补充，关于怀孕如何影响免疫系统，尤其是与胎盘的相互作用，仍然存在许多问题。她指出，她们试图讲一个简单的故事，但事实是它并不简单，她们也不太了解具体细节。了解得越多，她们就越意识到这一切是多么令人难以置信。

Wilson等人在2019年的一篇文章中提出，对胎盘进化的研究可能推动了目前正在被发现的自身免疫性疾病中的一些性别差异。然而，

女性系统进化了几十万年，在此期间，人们在其生育年龄的大部分时间里都怀孕了。因为现在人类的孩子比我们的祖先通常要少，所以女性身体与胎盘的相互作用不那么频繁。研究人员认为，如果没有规律的胎盘影响来控制女性免疫系统，自身免疫攻击更有可能发生。

Wilson的团队提出，在城市、工业化人群中，女性自身免疫性疾病的患病率高于男性，这些趋势可能反映了城市化和更久坐的生活方式导致的荷尔蒙变化。近几十年来，自身免疫性疾病的发病率有所增加，并且在增加使用避孕措施减少怀孕次数的情况下，发病率更高。久坐不动的生活方式也会影响生殖激素水平。

尚未解决的问题仍然存在，包括生育较少或没有子女的女性患自身免疫性疾病的风险是否更高。Wilson还计划调查女性首次生育的年龄是否会影响自身免疫病的发生率。她认为，早生可能具有保护作用。弄清楚细节可能会催生新的治疗方法——例如，如果研究人员发现雌三醇真的很重要，那么Wilson推测这种激素就可以用作年轻人的预防疗法。时间窗口对于降低自身免疫性疾病的风险可能也很重要。

其他理论

早在1990年代，当Voskuhl开始坚持并排除研究雄性和雌性小鼠时，其他领域的一些研究人员也采取了类似的方法。起初，这些小组都只选择一种性别的小鼠进行研究。

在随后的几年里，随着研究数据的不断积累，性别差异的观念逐渐被接受。例如，在1996年，Voskuhl确定，相比于雄性小鼠模型，雌性小鼠模型的MS症状可能更严重。她

认为，这一发现驳斥了“明明症状相同，女性患者的抱怨会更多”的过时观点。

2001年，发布了一份名为《Does Sex Matter?》《性别重要吗？》的具有里程碑意义的报告，该报告建议在生物医学研究中优先考虑性别差异。2006年，妇女健康研究协会（Society for Women's Health Research）的一组研究人员成立了性别差异研究组织，以

联系跨学科的专家，协助研究并促进发现。**Voskuhl**指出，这些结构性发展与另一个趋势（在顶级科学领域确立自己地位的女性人数增加）同时发生。

到2016年，NIH制定了一项政策，鼓励将“性别作为生物变量”纳入研究设计。**Voskuhl**表示，在过去三年，疾病中的性别差异这个话题终于登上了主要舞台，她看到各种资助和出版物呈指数级增长。她现在可以在主流的MS会议上发表演讲了。

但**Fairweather**提醒，对自身免疫性疾病和其它疾病的性别差异的研究仍然面临着重大障碍。其中一个问题是在实验室实验中普遍使用塑料。在他们最近的研究中，**Fairweather**等人发现证据表明化学物质BPA（一种常见于塑料水瓶和动物笼子中的激素干扰剂）改变了性激素对疾病的影响。据她补充，研究人员通常不会关注他们在研究中使用的细胞的性别，即使使用塑料培养皿和培养托盘，他们也会将

其放入带有指示染料的温箱中，而这些染料也可以作为内分泌干扰物。这些性别依赖性的方式影响每个人的实验结果。

Voskuhl表示，研究人员的多样性是另一个挑战。大多数研究疾病性别差异的科学家都是女性，许多研究人员仍然认为这个话题是“女性问题”。**Voskuhl**的团队正在积极尝试吸引更多广泛的兴趣。她们正在推动各方面的多元化，其中包括让更多的男性参与进来。**Voskuhl**等人希望他们在研究中被充分代表。

回顾25年来的进步，**Voskuhl**惊叹于科学在理解自身免疫性疾病方面取得的进展。几个研究小组现在正在制定策略，利用这些成果改善人们的生活，包括研究激素治疗如何减缓MS患者的认知能力下降。她认为，许多自身免疫性疾病的性别差异已经在临床水平上得到了很好的表征，并且已经发现了它们背后的机制。基于这些发现的新疗法在未来具有巨大潜力。

四、自身免疫性疾病： 一种直觉



Anne-Katrin Pröbstel是瑞士巴塞尔大学医院的神经学家。

肠道微生物决定了克罗恩病（Crohn's disease）、1型糖尿病（type 1 diabetes）和多发性硬化症（multiple sclerosis）等疾病的进程，甚至可以帮助调控这些疾病。

神经学家Anne-Katrin Pröbstel在治疗多发性硬化症（Multiple sclerosis, MS）患者时，注意到一些不寻常的现象。据了解，MS是一种身体的免疫细胞攻击中枢神经系统的疾病。因此，Pröbstel等人在瑞士巴塞尔大学医院（University Hospital of Basel）用一种名为利妥昔单抗（Rituximab）的药物来治疗患者，以降低免疫B细胞的数量、缓解炎症，以及降低MS复发风险。然而，当专家们给MS患者使用另一种可以清除更多的B细胞的药物阿塞西普（Atacicept）时，看到的效果却与利妥昔单抗相反。Pröbstel表示，阿塞西普引发了MS复发，但是没有人知道原因是什么。

Pröbstel认为，肠道细菌活性能够解释部分原因。利妥昔单抗似乎起了作用，因为它能抑制产生炎症免疫球蛋白G抗体的特殊B细胞。但阿塞西普影响的主要是分布在肠道内壁的不同的B细胞群。这些B细胞被细菌激活，产生白细胞介素10（Interleukin 10, IL-10），从而缓解炎症。Pröbstel假设，也许这些由肠

道微生物激活的B细胞正在控制MS的症状，因此需要保留这个看法。

诸如此类探究工作的开始，显示出我们肠道中的微生物群落对免疫力的影响有多么深远。马萨诸塞州牛顿市波士顿学院（Boston College）的生物学家和糖尿病专家Emrah Altindis表示，人不只是一个简单的有机体，更是一个超级有机体。人已经与微生物一起进化了几十万年。微生物一直在调节人体的免疫系统。研究表明，一些肠道微生物刺激了免疫系统使其过度反应，而另一些则可能会保护人体免受自身免疫爆发的影响。

科学家们长期以来一直在探索肠道微生物在影响消化系统的自身免疫性疾病中的作用，如克罗恩病（Crohn's disease）和1型糖尿病（Type 1 diabetes）。但研究还显示，肠道微生物可以影响到大脑等遥远部位的自身免疫过程。持续的肠道细菌研究有朝一日可能会产生针对自身免疫性疾病的个性化治疗方案，甚至是阻止这些疾病发生的疗法。

微调组合

虽然大多数自身免疫性疾病与遗传因素有很强的关联，但环境因素也会促使免疫系统做出过度反应，而肠道微生物可能是其中的关键。一项研究表明，暴露于如杀虫剂、香烟烟雾和汞等化学品，可能会改变肠道微生物群落，使人们更容易出现自身免疫反应。

当微生物群落的基因测序于21世纪初

变得可以负担得起时，科学家们开始注意到自身免疫性疾病患者的肠道微生物与健康人相比有何不同。例如，那些患有1型糖尿病的人往往比未患此病者拥有更多的副杆菌属（*Parabacteroides*）的肠道细菌，而克罗恩病患者则拥有大量的粘附侵-袭性大肠杆菌（adherent-invasive *Escherichia coli*,

AIEC)。AIEC因其具有能够粘附和侵袭肠道细胞的能力而被命名。

以色列雷霍沃特的魏茨曼科学研究所（Weizmann Institute of Science）的免疫学家和微生物专家Eran Elinav认为，肠道微生物可能通过几种方式直接影响免疫反应。首先，一些微生物干扰了肠道将摄入的物质留在消化系统中的能力。如果化合物通过肠道内壁，它

们可以促进过度的免疫反应，这是克罗恩病的一个公认的机制。

某些微生物还会产生大量与身体中产生的无害物质非常相似的化合物。随着时间的推移，这些化合物可以导致身体对这些无害物质分子产生强烈的自身免疫反应，从而使患有溃疡性结肠炎、1型糖尿病和红斑狼疮的人出现炎症和组织损伤。

重要的通路

在直接影响消化器官的自身免疫性疾病中，如克罗恩病和1型糖尿病，研究人员在将肠道细菌纳入更大的免疫图谱方面取得了进展。

AIEC细菌与克罗恩病之间的关系已被研究了很多年，研究人员推断这些顽固的微生物通过刺激肠道粘膜而促进了疾病的发生。今年，免疫学家Randy Longman和他在纽约威尔康奈尔医学院（Weill Cornell Medicine）的团队报告称，AIEC细菌能制造丙酸盐。这种化合物通过调节肠道内被称为吞噬细胞的免疫细胞而引发炎症。这些吞噬细胞反过来刺激机体产生IL-1 β （一种刺激肿胀和强大免疫反应的化合物）。

Longman的团队还研究出了一种潜在的策略来逆转这一破坏性过程。他们对AIEC细

菌进行了基因改造，使其停止产生制造丙酸盐所需的一种酶。当研究小组给患有克罗恩病的小鼠注射这些工程细菌时，小鼠显示出肠道炎症减轻的迹象。

Longman指出，AIEC细菌存在于许多人身上，而不仅仅是克罗恩病患者。但他怀疑AIEC细菌对克罗恩病患者有更大的破坏性影响。数据表明，这是一个前馈循环，某些细菌推动了肠道炎症发生，而这种炎症状态使有害细菌得以大量繁殖。Longman表示，了解如何打破这个循环，似乎是至关重要的事情。

其它微生物可能通过产生模仿维持生命的胰岛素分子从而促进1型糖尿病发展。Altindis等人报告称，肠道中的病毒会产生与胰岛素相似的肽分子，这可能导致免疫系统攻击胰腺生成胰岛素的细胞。

遥远的联系

某些肠道细菌的增殖也可能推动远在消化系统之外的自身免疫过程。Pröbstel知道某些肠道微生物帮助免疫系统维持平衡。她怀疑在她研究的一些MS患者中，肠道细菌活动可能正在激活控制MS相关炎症的免疫B细胞。Pröbstel表示，她们想了解，肠道微生物群是如何潜在地影响B细胞的反应，因为它们有非常强烈的相互作用。

为了进行研究，Pröbstel招募了一组患有活动性病变的MS患者和另一组处于缓解期的MS患者。她追踪了两组患者中产生抗炎物质IL-10的肠道内壁B细胞的数量和位置。这些细胞对肠道细菌物种的存在作出反应，如*Akkermansia muciniphila*和*Eggerthella*

lenta，这些细菌在MS患者肠道中往往大量存在。

Pröbstel的细胞追踪使她得出了一个令人震惊的结论：在经历MS发作的人群中，这些被细菌激活的肠道内壁B细胞通过血液流向大脑，迁移到与MS相关组织损伤最严重的特定部位。Pröbstel表示这真是出乎意料。

一旦这些肠道内壁B细胞从血流进入脑脊液和脑组织，它们似乎可以通过分泌IL-10加速恢复速度，以对抗活动性病变的MS具有的脑肿胀特征。Pröbstel计划调查细菌益生菌治疗是否可以增强衰弱疾病患者的这些B细胞的活性，从而减少他们MS复发的几率。

治疗之路

像Pröbstel这样的研究令人兴奋，因为它们为研究人员了解肠道微生物如何驱动自身免疫性疾病相关的生物过程提供了具体的细节。微生物免疫学有丰富的相关研究，但这些都还不能确定究竟是微生物激发了特定的自身免疫状态，还是疾病的发生激发了免疫状态。Altindis提出疑问，微生物群的不同是因为这些人患病所导致，还是因为生物群的不同导致了疾病？他们仍需要机制研究来更好地理解这些联系。

随着研究人员对某些微生物如何引发特定的免疫反应的探索，他们越来越倾向于利用这些信息来改变自身免疫性疾病的治疗方法。

Pröbstel解释道，如果研究人员已经找出了哪些微生物对免疫系统有害，并正在触发它们，他们可以思考消除这些微生物的机制。

第一步可能是利用微生物帮助医生为患者选择最好的治疗方法。2020年，赫尔辛基大学（University of Helsinki）的研究人员对两组炎症性肠病患者进行了研究。这些炎症性肠病患者服用了一线药物英夫利昔单抗（Infliximab）。那些对治疗没有响应的患者有更多类型的促炎微生物，如肠杆菌（*Enterobacter bacteria*）和念珠菌（*Candida yeast*）。因此，肠道微生物组分析可能有助于医生确认英夫利昔单抗是否是最

好的治疗方法。

最终，自身免疫专家希望创造针对个体微生物群的治疗方法。例如，如果对一个患有克罗恩病的人的肠道微生物进行测序，结果显示有害的大肠杆菌过量，那么他可以服用定制的益生菌来平衡肠道菌群，减少肠道炎症。

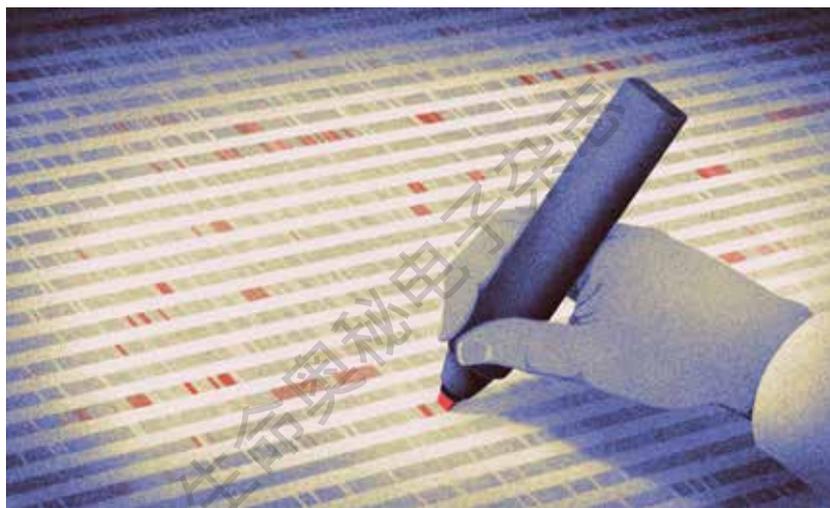
也可根据个人的遗传密码来定制益生菌治疗方案。**Altindis**指出，大多数1型糖尿病患者具有能够调节免疫系统基因群的少数人类白细胞抗原（human leukocyte antigen, HLA）单倍型中的一种。若干年后，如果发现一个儿童携带这些高危HLA类型之一，可以考虑对他进行细菌疗法来阻止导致糖尿病发作的免疫反应。

此类疗法的实行赖于多年、大量的细菌研

究。虽然益生菌有时被用于治疗克罗恩病，但它们并没有靶向导致症状的特定微生物失衡。例如，粪移植可以为健康人和自身免疫系统疾病患者提供一种不加区分的肠道细菌混合。**Elinav**表示，到2021年，研究人员仍在考虑非个性化的微生物组治疗。

已经完成的揭示肠道微生物群影响自身免疫的方式的工作，让研究人员有理由认为他们走在正确的轨道上。他们希望在未来十年提供更有靶向性的肠道微生物治疗。**Longman**表示，患者来到诊所，如何评估他们的微生物易感性，然后找出一个量身定制的治疗方案？目前虽然只是理想，但这些研究让他们现在走上了能够从事这类工作的道路。

五、破解自身免疫病的遗传密码



虽然基因组分析正在帮助研究人员了解自身免疫的原因，但是将其转化为治疗并不容易。

2005年，当时在马萨诸塞州波士顿哈佛医学院（Harvard Medical School）工作的免疫学家David Hafler访问了英国剑桥大学（University of Cambridge）遗传学家John Todd的实验室。Hafler当时在研究多发性硬化症（multiple sclerosis, MS），而Todd主要关注1型糖尿病。两个团队都在使用一种名为全基因组关联研究（genome-wide association

studies, GWAS）的新方法来破解相同的东西：与疾病相关的遗传密码区域。

Hafler和Todd都有一些线索，但没有定论。毕竟，在进行如此多的比较时，需要进行严格的统计测试，以确保关联不是偶然的。现在在康涅狄格州纽黑文的耶鲁大学医学院（Yale School of Medicine）工作的Hafler表示，他们不知道关联研究是否会起作用。尽管

他们正在研究不同的自身免疫性疾病，但注意到他们标记的遗传区域有很多重叠——这给了他们一个灵感，可以一起聚焦两种疾病都共有的那些遗传特征。2007年，他们的合作使他们各自确定了几个与自身免疫性疾病密切相关的遗传区域——其中一些是通过全基因组分析发现的首批此类区域。

GWAS现在已将数百个基因组区域与各

种自身免疫性疾病相关联。这些基因突变通常各自的贡献较小，但叠加起来，会显著增加风险，并揭示自身免疫的基本生物学。虽然大多数位于非编码区域，但表观遗传测序技术正在帮助研究人员解开它们的复杂功能。测序的进步正在加速寻找与自身免疫性疾病相关的罕见变异，这可能会有助于治疗的进一步开发。

步履蹒跚的第一步

自身免疫性疾病源于遗传易感性和环境触发因素的结合，这些因素破坏了免疫系统识别自身组织和细胞的能力。在极少数情况下，自身免疫性疾病是单基因的，即由单个基因突变引起。但大多数时候，自身免疫是多基因的，遗传风险由众多基因的相互作用决定。

在1970年代，人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 区域成为基因组中第一个被发现的、与自身免疫性疾病相关的区域。该区域包含参与将抗原呈递给免疫细胞的基因。它是许多自身免疫性疾病的风险因素，通常是所有遗传因素中风险最大的因素。例如，大约一半的1型糖尿病遗传易感性是由HLA变异引起的。

这种巨大的影响使HLA的识别变得相

当简单，并且很快就发现了其它类似的具有相对较大影响的基因。例如，编码参与多种免疫系统信号通路的酶的*PTNP22*基因与许多疾病有关。为由单个基因引起的某些罕见综合征也提供了一些早期见解。对IPEX (immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked, X性连锁多内分泌腺病) 综合征的研究表明，FOXP3蛋白对调节性T细胞的发育和功能至关重要，它通常作为免疫系统的刹车机制。

然而，早期检测对风险贡献较小的变异的尝试基本上没有成功。因为相当大比例的自身免疫性疾病遗传易感性由这些突变共同引发，但当时遗传分析的主要方法——基因连锁定位研究——无法识别单个影响相对小的突变。

GWAS的兴起

2003年人类基因组测序使GWAS改变了人类遗传学研究。以前的努力要么是基因连锁定位研究，要么是对单个基因的假设驱动研究，但GWAS使研究人员能够扫描整个基因组以寻找线索。

该技术利用遗传密码中常见的单碱基变化（即单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphisms, SNP））知识，快速比较它们在有病和无病人群中发生的频率。生成的遗传区域列表名为基因座。正如Hafler和Todd在他们早期的努力中发现的那样，确定哪些位点与疾病的关联不是偶然事件，往往需要大样本量。加州大学旧金山分校的遗传学家Alexander Marson指出，你需要成千上万的患者才能获得正确的信号。因此，目前已有大型财团在研究几乎所有常见的自身免疫性疾病。

GWAS在自身免疫性疾病的研究中取得了特别丰硕的成果。尽管数百个相关基因座中的个体变异对风险的影响很小，但它们在分子水平上带来了重大变化。Hafler表示，表型非常显著。

这些变体涉及的许多基因在不同疾病中重复出现，与HLA和PTNP22类似。不同自身免疫病相关遗传特征的重叠表明自身免疫性疾病有一些共同的潜在机制，这些机制似乎涉及促炎性T细胞的活性增加和调节性T细胞或B细胞的功能受损。

与许多自身免疫性疾病（包括克罗恩病、系统性红斑狼疮和牛皮癣）相关的一个区域含有TYK2基因。该基因编码了一种对某些细胞因子（对协调免疫反应至关重要的信号分子）的功能至关重要的酶。GWAS与疾病相关的

两种变异涉及TYK2本身的变化，一些研究人员认为这会降低其功能。但变体对风险的影响很奇怪：一种被认为可以保护每一种相关疾病，而另一种可以保护某些疾病，但会增加其它疾病的风险。英国牛津大学（University of Oxford）的免疫学家Calliope Dendrou指出，这有些说不通。

Dendrou等人在人体细胞中进行的实验表明，两个可疑SNP中只有一个直接改变了TYK2的功能。他们的研究结果表明，第二个SNP与自身免疫性疾病之间的联系是由一个不同的、同时发生的、影响ICAM1基因的SNP引发的。

他们在TYK2中确定的SNP具有异常强的保护作用。在MS的小鼠模型中，研究小组发现，具有两个变体副本的动物几乎完全丧失了TYK2功能。这些功能涉及涉及细胞因子干扰素-1、白细胞介素 (IL)-12和IL-23的信号传导受损，并赋予了完全的保护作用。Dendrou指出，这些动物根本没有生病，这确实证明，如果你能强烈阻断TYK2功能，那应该在多种疾病下都具有保护作用。

一项阻断TYK2在银屑病中功能的药物的2期临床试验报告称，多达四分之三的患者皮肤病变严重程度降低了75%。四分之一的受试者症状完全消失了。3期试验正在进行中，克罗恩病、狼疮和银屑病关节炎的早期试验也在进行中——这些疾病已知涉及IL-12和IL-23。Dendrou表示，仅遗传学就告诉我们，可以对各种疾病进行试验，但从已知某些关键细胞因子在其中起主要作用的疾病开始是有意义的。



免疫学家Calliope Dendrou等人在讨论TYK2介导的信号传导。

精细映射

GWAS产生的大量线索带来了新的问题。因为DNA是以单倍型模块的形式遗传的，其边界不是随机的，与疾病相关的基因座经常包含同时出现的多个变体。这使得确定哪些变体真正导致疾病变得很棘手。

克服这一困难的第一步是生成更高质量的遗传数据。在疾病相关区域对基因组进行更密

集地采样、结合多种遗传信息来源并应用复杂的统计技术，这些都有助于更精细地绘制基因组图谱。

但这仍然存在另一个问题，即与Dendrou所描述的TYK2变体不同，涉及自身免疫性疾病的大多数变体都位于非编码区——基因组中不包含制造蛋白质指令的部分。它们中许多充

当打开或关闭编码基因的开关，并调节它们的活跃水平。不幸的是，非编码变体的生物学影响难以解读。**Marson**表示，理解这些基因开关的影响要比理解编码基因的影响复杂得多。

2015年，由**Marson**领导的一个团队将精细映射、基因表达数据和表观遗传学（在不改变基础代码的情况下影响基因活动的机制）分析相结合，发现自身免疫性疾病中约90%的致病变异来自于非编码区域。使用新的测序技术，研究人员构建了表观遗传特征图谱，例如控制基因转录的蛋白质可以附着的位置。通过该图谱他们估计，大约60%的致病变异位于免疫细胞增强子内——参与确定哪些基因被激活、何时以及在哪些细胞中被激活的调节区域。

涉及免疫的调节机制通常是特定于环境的：如果研究人员没有在正确的时间查看正确类型的细胞，则可能会错过变异的影响。因此，**Marson**的团队在一系列处于各种激活状态的免疫细胞中生成了图谱。他们发现与自身免疫性疾病相关的SNP最接近于在激活的免疫细胞中开启的增强子——尤其是辅助T细胞，它可以激活其它免疫细胞。

弄清楚哪些细胞受到非编码变体的影响是一回事，知道变体对细胞有什么影响是另一回事。为了充分了解自身免疫的生物学原理，研

究人员还必须弄清楚哪些基因变异可以调节，以及这对疾病的影响。过去，测试精确基因序列的功能极具挑战性，但基因编辑的出现大大简化了这项工作。**Marson**认为，现在我们不仅有能力查明重要的序列，而且实际上可以扰乱它们，看看会发生什么。

在2017年的一项研究中，**Marson**等人使用CRISPR筛选调节*IL2Ra*基因的增强子。他指出，许多GWAS都强调这是一个关键风险点，它确实很复杂，这些变异都位于非编码区域，至于哪些变异真正会导致疾病存在争议。**Marson**的团队发现了一种*IL2Ra*增强子，该增强子对应于一种被标记为多种自身免疫性疾病风险因素的变体。然后，该团队使用CRISPR对具有该变体的小鼠进行改造，发现它改变了*IL2Ra*表达的时间和水平，以响应某些抗体的刺激。**Marson**提到，他们实际上可以观察单个变体如何改变*IL2Ra*的开启方式，但不能确定它是永久开启还是关闭——该变体只是调整它在T细胞中开启的速率，这似乎已经足以开始改变风险。

针对*IL2Ra*的单克隆抗体已经存在，科学家正在开发靶向*IL2Ra*的新疗法。**Marson**希望像他这样的研究将有助于揭示此类疗法的使用。

转化难题

由GWAS确定的常见变异代表了研究的一个角度，而罕见的单基因突变则是另一个角度。单基因疾病可以为疾病提供相当多的视角，因为它们对人的生物学具有深远的影响。相反，常见变体的影响通常要小得多。尽管这些变体可以帮助我们了解自身免疫的基本生物学，但一些研究人员认为可能很难针对它们进行治疗。纽约曼哈塞特范斯坦医学研究所（Feinstein Institutes for Medical Research）的遗传学家Peter Gregersen指出，如果你有很多常见的变异，你的风险确实会增加，问题是这些变异对风险都有贡献。重点在于梳理出真正有用的东西，而不是深入了解发病机制后仍然可能无法解决的东西。

Gregersen并没有解码常见变体的功能，而是将目光转向罕见的致病单基因。他对具有重大影响的变异基因越来越感兴趣，即使它们是单基因的——因为它们可能会为你指明治疗的方向。

例如，一种罕见的狼疮是由名为*DNASE1L3*的单个基因功能丧失引起的。该基因编码一种称为DNase- γ 的酶，有助于清除死细胞的DNA。没有它，DNA就会积累，并刺激自身免疫反应。据华盛顿州西雅图贝纳罗亚研究所（Benaroya Research Institute）的遗传学家Karen Cerosaletti解释，你的免疫系统可以识别并开始产生抗体。

*DNASE1L3*中的常见变异也适度增加了患狼疮、类风湿性关节炎和硬皮病的风险。今年，Gregersen的研究小组表明，GWAS识别出的、一个与这些疾病相关的*DNASE1L3*

基因SNP并没有像之前认为的那样完全消除DNase- γ 的功能，而是降低了细胞分泌的DNase- γ 酶水平。事实上，DNase- γ 通路在罕见和常见的疾病形式以及多种疾病中都被破坏，这一事实使其成为有希望的治疗目标。Gregersen认为，这确实表明这是一条重要的保护途径。位于马萨诸塞州剑桥的生物技术公司Neutrolis正在研究一种DNase- γ 替代疗法。

人们对罕见、但会导致多基因疾病的变异也越来越感兴趣。它们可能会导致人群中的少量风险，但对个体的影响可能很大。Cerosaletti认为，稀有变异是真正发掘基因在促进自身免疫中贡献的工具，你可以瞄准它做研究。对此类变异的搜索处于自身免疫性疾病的早期阶段，但随着能够以单核苷酸分辨率解码基因组的测序技术的到来，相关探索不断加速，包含多个变异的标记区域的问题也将避免。

一些研究人员认为，常见和罕见的变体可能经常指向同一个方向。例如，*IL2Ra*中的常见变体是非编码的，而Marson等人正在研究的是一个具有导致单基因疾病的*IL2Ra*突变的家族。Marson等人正在研究多基因的影响，他们已经证明可以使用CRISPR来纠正来自该家族的免疫细胞的突变，这表明基因编辑可以治疗罕见的自身免疫性疾病。Marson认为，这些罕见和常见变异影响相同通路的例子可能并不是例外。它们共同指出了免疫系统中强大的杠杆作用。

六、工程化调节性T细胞 助力解决自身免疫



Allison Bayer是佛罗里达州迈阿密大学（University of Miami）的免疫学家，她专注于研究1型糖尿病。

生物技术公司正在设计调节性T细胞，以帮助保护身体免受免疫系统攻击。

调节性T细胞很少见，其难以在实验室中生长，并且容易发生突然的身份转变。此外，它们能产生各种令人惊讶的、作用尚不完全清楚的分子。

但这类免疫细胞也构成了抵御自身免疫性疾病和许多炎症性疾病的主要防线。在这些疾病中，由效应T（Teff）细胞带领的免疫系统错误地攻击身体。

使用调节性T（Treg）细胞治疗自身免疫的临床试验于2004年开始，其中受试者自己的Treg细胞被提取、扩增和重新给药，但结果并不尽如人意。数十个测试Treg细胞在促进器官移植以及治疗自身免疫性疾病上的潜力的小型试验已经证明，尽管该程序是安全的，但总的来说，并不那么有效。然而，支持者预计，许多公司希望尽快在临床试验中测试新型基因工程Treg细胞移植，这种工程化Treg细胞可能更有效。

工程化Treg细胞的理念是：每个病人的Treg细胞都将被定制，以帮助他们更好地防范肆意妄为的Teff细胞。为了提供这种防御，生物技术公司——其中许多是初创企业——正在利用两种快速发展的技术：一种是嵌合抗原受体（chimeric antigen receptor, CAR）T细胞，它为T细胞提供与特定细胞靶标匹配的受体蛋白；还有一种是CRISPR-Cas9基因组编辑工具。



筛选亚类

与其它T细胞一样，Treg细胞起源于骨髓。但与Teff细胞（杀伤性T细胞和辅助性T细胞）不同，Treg细胞生来就是为了防守。它们有十几种方法来抑制出错的免疫反应。其中一种方法是吸收信号分子白细胞介素2（IL-2）（一种对所有T细胞生长和功能至关重要的细胞因子）以减少Teff细胞可用的数量。Treg细

加拿大温哥华BC儿童医院研究所（BC Children's Hospital Research Institute）的免疫学家Megan Levings表示，人们已经真正认识到调节性T细胞疗法的功效与潜力。

Levings指出，到目前为止，Treg治疗的主要进展都由学者完成。随着工业界对这一领域的涉足，并投入必要的资源以将其提升到一个新的水平，这个领域将会取得很大进展。

2020年在加利福尼亚州南旧金山成立的初创公司Sonoma Biotherapeutics的联合创始人、免疫学家Jeffrey Bluestone认为现在是一个转折点，学界在逐渐让步于工业界。5年后，我们一定会有足够的数据来了解这些疗法能否转化为药物。

当时CAR Treg细胞疗法针对接受肾移植患者的首次试验预计于2021年进行。对自身免疫性疾病患者的Treg细胞试验也即将开始。科学家们希望这些药物不仅能治疗症状。加州斯坦福大学（Stanford University）免疫学家Maria Grazia Roncarolo指出，如果我们选择正确的细胞和正确的临床设计，我们的目标可能不仅是提供治疗，而且还能提供治愈。

胞还可以释放其它分子来抑制攻击或帮助修复组织。Bluestone将Treg细胞比作药房——它们能够提供许多潜在的药物。

尽管Treg细胞有多个亚类，但通常建议用于临床的亚类表达生物标志物和细胞表面蛋白CD4和CD3，以及FOXP3蛋白（FOXP3是Treg细胞功能的主要调节因子）。

Treg细胞靶向细胞表面的特定分子，这些分子可以触发免疫反应，称为抗原。抗原的种类很多，因此有许多不同的Treg细胞。Treg细胞的血液样本会包含很多亚类，这些亚类旨在保护各种组织类型。

通常，Treg细胞疗法的早期临床研究会对这种细胞混合物进行扩增，因为与许多其它类型的细胞相比，Treg细胞难以相互分离并在培养中扩增。

有证据表明，靶向特定自身抗原的Treg细胞在治疗自身免疫和炎症性疾病方面比靶向混合物抗原的Treg细胞更有效。随着Treg细胞科学和细胞操作技术的进步，该领域现在正将重

点转移到抗原特异性Treg细胞疗法上。

个体自身免疫性疾病可能需要特殊的靶向策略。华盛顿州西雅图贝纳罗亚研究所（Benaroya Research Institute）的风湿病学家Jane Buckner提醒，对于某些主要累及单一组织的疾病，包括类风湿性关节炎和1型糖尿病，研究人员认为他们可以很好地确定抗原靶标。Buckner还是马萨诸塞州波士顿初创公司Gentibio的联合创始人，该公司成立于2020年8月，专注于Treg细胞治疗。他指出，对于影响多个组织的自身免疫性疾病，例如狼疮，可能更难以确定靶点和评估治疗效果。

特殊效果

幸运的是，接近目标对Treg细胞来说已经足够了。通过名为旁观者抑制的过程，被一种抗原激活的Treg细胞也可以防止对另一种抗原的免疫反应。Levings表示，如果你将细胞放在正确的位置并激活它们，它们不一定会对实际驱动自身免疫性疾病的抗原具有特异性。

这意味着，在抗原未知，或抗原难以成为好的CAR靶标，或多种抗原引发免疫攻击的情况下，Treg都能发挥作用。在1型糖尿病中，Teff细胞靶向胰岛细胞中的至少5种抗原。Buckner提醒，如果旁观者抑制（bystander suppression）被激活，我们就不必为每个潜在的抗原都制造Treg了，只需要制造一种Treg，它就会在我们需要活性的位置识别抗原，发挥作用。

Treg细胞疗法诱导旁观者抑制的能力特别重要，但目前尚不清楚回输到患者体内的Treg

细胞能在多长时间内保持健康。对小鼠和人类的研究表明，移植细胞的数量会迅速下降，这意味着可能需要重复治疗。

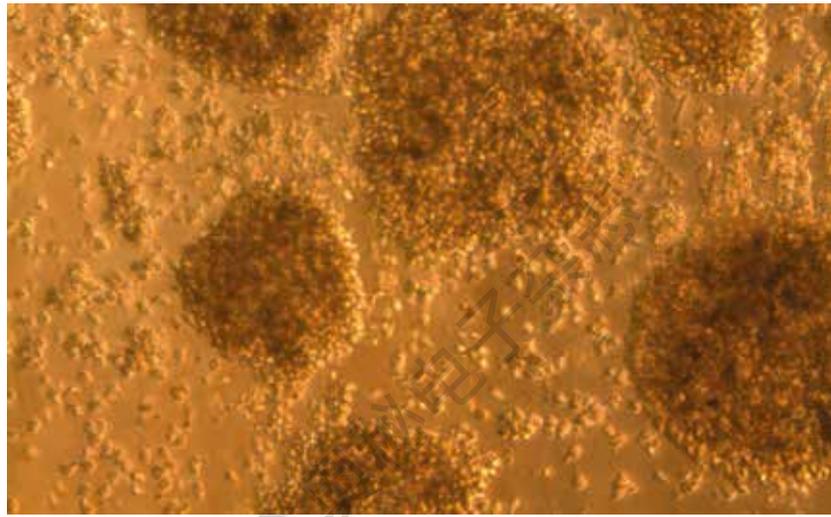
Levings指出，细胞稳定性是一个重要问题。因为Treg细胞的关键特征之一是它们的增殖速度缓慢。而这在很大程度上与起始产品的纯度有关。因此，即使你只有少量被污染的效应T细胞，它们也会占据你的培养基，因为它们具有生长优势。

免疫学家Marc Martinez-Llordella指出，在足够的炎症条件下，Treg细胞有时会失去抑制能力，甚至转而表达炎性细胞因子。这是一个重大问题，但可以通过几种细胞操控技术来解决。Martinez-Llordella是伦敦初创公司Quell Therapeutics的联合创始人，该公司于2019年成立，旨在开发Treg细胞疗法。

然而，另一方面，Treg细胞还可以触发

一种名为感染耐受的现象，即其中一个细胞群将免疫抑制能力传播到另一个细胞群。这种能力已在转基因、有自身免疫的小鼠身上得到证实。如果自身免疫被回输的Treg细胞抑制，即

使这些Treg细胞被消灭，自身免疫也不会重新出现。据推测，这是因为最初引起疾病的细胞已经处于休眠状态。目前这种免疫系统的重置还有待临床证明。



在加利福尼亚州旧金山的Jeffrey Bluestone实验室培养的调节性T细胞。

CAR T细胞的教训

设计和制造CAR Treg细胞并非易事。不过得益于该领域正在吸取的抗癌CAR T细胞的经验教训，以及随之而来的细胞工程和制造技术的快速进步，领导Quell Therapeutics开发和临床转化的Nathalie Belmonte并不担心制造业。

CAR T细胞疗法的成本高得吓人——一个患者通常超过100万美元，这对于数百万患有慢性自身免疫性疾病的人来说遥不可及。但是，Belmonte指出，像Quell这样的公司有信心可以以更少的成本生产Treg细胞产品。

尽管如此，CAR Treg细胞仍是一个新领域。Levings提醒，到目前为止，该领域基本上只是复制了肿瘤学领域所做的事情。然而幸运的是，这似乎很有效，虽然设计规则不一定

相同。剂量是多少？疗程怎么设计？怎么生产这些细胞？对于CAR Treg细胞，这些都是亟待解决的问题。

一些CAR Treg细胞疗法也带来了自己独特的解决方法，例如，Roncarolo领导开发了基于1型Treg细胞的治疗方法，该亚类在移植物抗宿主病的早期试验中表现良好，这种疾病通常发生于器官移植后。这些细胞产生一种名为IL-10的高度抑制性细胞因子，不仅会抑制Teff细胞，而且还能通过感染耐受，提高了树突状细胞和其它类型的T细胞的免疫抑制能力。Roncarolo把这种感染耐受比喻成“它们召集了友军”。她正在提炼第二代Treg细胞，并希望根据她的研究成立一家衍生公司。

结合并治愈

Bluestone表示，与癌症治疗一样，认为一种治疗方法必然会治愈是不合理的。在自身免疫方面，我们正试图重新平衡一个免疫系统，该系统需要有效地胜过免疫系统已实施的所有控制组件。我们需要考虑联合疗法，以建立系统，从而恢复这种平衡。有许多潜在的候选者可以增强Treg细胞或削弱Teff细胞攻击。

患有自身免疫性疾病的人仍然需要健康的免疫系统来应对病毒大流行等威胁。佛罗里达州迈阿密大学的免疫学家Allison Bayer等人想解决自身免疫反应的问题，他们希望保持免疫系统的其余部分完好无损。

在1型糖尿病的小鼠模型中，拜耳实验室

已经证明在注入抗原特异性Treg细胞之前用其它药物耗尽现有T细胞群的好处。她指出，这么做是为了限制竞争，防止回输的Treg细胞不会占据优势地位。同时，身体内不需要大量的T细胞。

拜耳实验室已经证明，靶向所有类型T细胞的生物标志物CD3非常有效。一种CD3抑制剂已接近FDA的批准，将成为第一种用于高危1型糖尿病患者的药物。

在联合治疗的其它候选药物中，IL-2是一个领先的竞争者。使用低剂量IL-2或与Treg细胞偶联的合成IL-2的早期临床试验已显示出其对抗多种自身免疫疾病的潜力。

试验中的细胞

根据免疫学家Jason Fontenot的信息，其所在的Sangamo Therapeutics公司预计今年启动第一个CAR Treg细胞临床试验，用于肾移植。

器官移植的Treg细胞试验通常先于自身免疫性疾病的试验。造成这种情况的一个原因是，在器官移植中，选择抗原靶标相对容易——例如供体肾脏上不被受体共享的人类白细胞抗原（human leukocyte antigen, HLA）细胞表面蛋白。同时，研究人员还知道免疫攻击开始的确切时间。

评估一种药物是否能成功减少与移植相关的炎症也很简单，而对于自身免疫药物候选者来说，做出这一判断则非常棘手。事实上，难以衡量这些药物的临床结果一直是学术实验室试图将治疗推向1期试验的主要绊脚石。

CAR T细胞疗法已被批准用于晚期血癌，这种疾病的治疗结果非常简洁明了。Fontenot指出，衡量存活率非常简单，6个月后病人要么活着，要么死亡。但是在类风湿性关节炎等疾病中，其结果是基于一个人报告的疼痛，

因此衡量由于治疗引起的变化要困难得多。Fontenot还提醒，对于许多自身免疫性疾病，量化成功率“极具挑战性”。

在CAR Treg细胞自身免疫试验中，安全标准将设置得非常高。因为与已获批准的CAR T细胞疗法靶向的晚期癌症不同，自身免疫性疾病通常是慢性的，不会立即危及生命。此外，Fontenot指出，许多自身免疫性疾病在女性中最为普遍，而且通常是处于育龄期的年轻女性。

Treg细胞在这一方面风险较低。Martinez-Llordella指出，Treg本身就是一个很好的细胞，他们知道它非常安全。它不是一个先天功能就是杀人的细胞。

尽管有人担心细胞制造过程可能会引入杂质，但研究人员表示，严格执行适当的Treg细胞制造方法将防止这种情况发生。此外，任何基因工程细胞都可能具有癌变的潜力，所以可以加入基因开关，一旦发生细胞的癌变，这些开关就会被激活，细胞会自杀。

业界参与

Treg细胞在自身免疫和移植中的应用最终将为它们在其它角色中的应用打开大门。Martinez-Llordella预测，这可能包括组织再生。康涅狄格州纽黑文市耶鲁大学（Yale University）的免疫学家David Hafler表示，强

大的细胞修饰工具（如CRISPR基因编辑）可以让Treg细胞和其它T细胞在许多条件下提供分子有效载荷。T细胞不仅擅长滑入组织（例如，它们可以穿过大脑和循环血液之间的屏障），还可能在健康组织中发挥作用。例如，

Treg细胞可能有助于维持细胞内健康的盐平衡。

Levings提醒，当Treg细胞作为提供治疗的平台出现时，它们可能会发挥更广泛的治疗作用。最好的疗法是利用自然生物过程的疗法。她告诉学生，CRISPR的潜力是无限的，完全取决于你的想象力。你想让T细胞做什么，就能用CRISPR做出相应的改造。

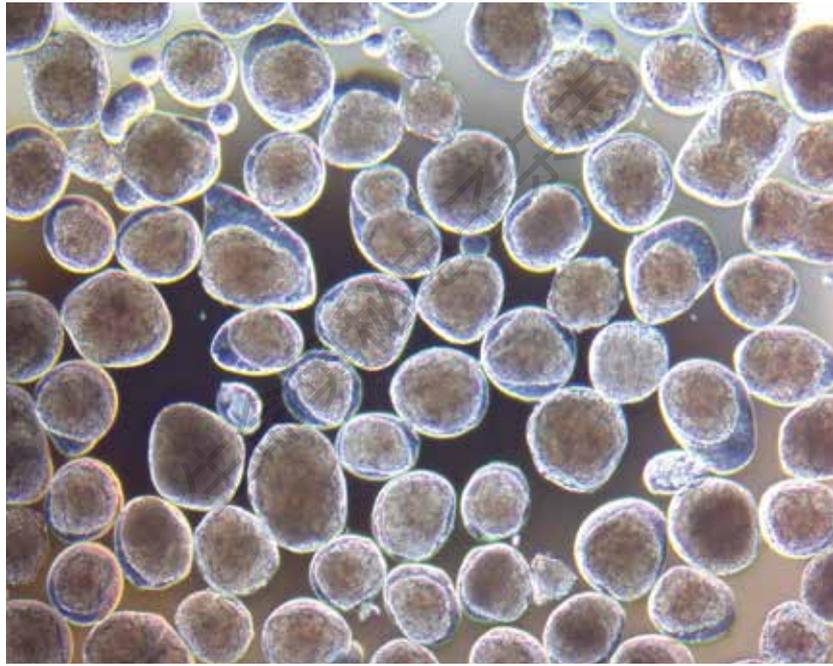
这种广泛的潜力对生物技术风险资本家极具吸引力，并有助于推动最近一批专注于Treg细胞的初创企业。在该领域工作的研究人员认为，对Treg细胞的这种新投资正是它取得进展所需要的。成功的细胞疗法不会走上开发小分子药物的老路。Bluestone表示，这不是一个简单的化学问题，这需要学习如何进行制造、

如何进行细胞选择、如何给药、如何思考。在学术环境中，这是一个挑战，因为资源有限。

Levings同意商业投资对于这一领域向前发展至关重要。她认为这些细胞疗法非常昂贵且逻辑复杂，以至于学者们很难进入下一步。

然而，几十年来一直在研究这个问题的研究人员的持续参与也很有价值。Bluestone离开学术生涯创办Sonoma，不仅是因为该方法的巨大前景以及细胞工程工具的可用性使其成为现实，还因为他有责任将这种方法转化为临床疗法。几十年前他作为学者领导研究的CD3抑制剂现在才接近FDA的批准，他不愿意再等那么久。如果他们要做到这一点，他们就需要100%投入，而不是寄希望于其他人。

七、干细胞疗法 有望治愈1型糖尿病



封装的干细胞衍生胰岛可以保护 β 细胞免受免疫系统的影响。

替代掉被自身免疫性疾病破坏的胰腺β细胞的试验正在增强1型糖尿病治愈的希望。

胰岛素一直是医学史上最具有变革性的发现之一。1921年，这种激素的分离使1型糖尿病（type 1 diabetes, T1D）成为可治疗的疾病，而不是绝症。然而，100年后，人们越来越希望，用于T1D的胰岛素疗法能被其它治愈性疗法所替代。

胰岛素对于维持血液中葡萄糖的安全水平至关重要。胰岛素是由β细胞在胰腺中产生的，β细胞不断检测血液中葡萄糖浓度，并相应地分泌胰岛素——血糖水平越高，释放的激素就越多，以控制血糖水平的提高。然而，在T1D中，β细胞被个体自身的免疫系统破坏了。

这种通常发生在儿童时期的自身免疫的原因尚不完全清楚，但其影响是明确的：患者体内既没有β细胞，也没有胰岛素，血糖水平不受调控，造成全身性的不利影响。这种慢性高血糖会损害血管和神经，导致不良影响不断累积，如果不治疗，还会导致死亡。

现在，可以通过仔细监测血糖和注射胰岛素来减轻T1D的影响。然而，尽管自动化胰岛素输送系统取得了进步，但对于大多数人来说，这意味着他们的生活需要遵守注意事项的条条框框。即使人们能仔细遵循医嘱，T1D患者的预期寿命也比平均水平低12年。Frederick Banting因发现胰岛素而在1923年获得了诺贝尔生理学奖。然而他自己的工作并不能提供灵丹妙药，因此他在获奖演讲的结尾说“胰

岛素不能治愈糖尿病”。

现在越来越多的科学家和医生正在谈论治愈T1D。讨论的重点不是为身体提供胰岛素，而是替换制造胰岛素的β细胞。

在21世纪之交，来之不易的突破表明，移植已故捐赠者的β细胞可以成功治疗T1D患者。但几个复杂的因素，尤其是捐助者短缺，限制了这种方法。但今天，干细胞生物学允许在实验室中创建葡萄糖感应、胰岛素分泌细胞——这意味着提供了几乎可以无限供应替代细胞的可能性。

今年6月，在美国糖尿病协会（American Diabetes Association）的线上年会中，位于加利福尼亚州圣地亚哥的再生医学公司ViaCyte报告称，在一项小型临床试验中，源自胚胎干细胞的细胞可以帮助T1D患者更好地控制血糖。ViaCyte的临床开发副总裁Manasi Sinha Jaiman表示，他们看到临床相关结果极大地改变了T1D患者的管理，这令人难以置信。这是20年研究的结晶。

ViaCyte的成功和其他科学进步正在吸引更多公司进入该领域。虽然制造β细胞并将其转移到人体中的想法听起来很简单，但基本问题仍然存在。研究人员仍然需要解决哪些细胞最适合使用、它们应该被植入哪里，以及最重要的是如何确保它们免受受体免疫系统的影响。

从失败中不断进步

T1D被认为是再生医学中最容易实现的结果之一。这是一种自身免疫选择性地杀死单个细胞类型的疾病，因此需要产生的替代细胞非常明确。此外，只需要少量的组织。在胰腺中，β细胞是5种内分泌细胞类型之一，它们存在于名为朗格汉斯胰岛的、产生激素的小细胞囊中。尽管整个胰腺中散布着大约一百万个小岛，但它们仅占其总质量的1-2%。

同样重要的是，虽然胰腺是天然家园，但β细胞可以放置在其它地方。在帕金森病中，植入的神经元必须整合到现有的大脑网络中才能恢复功能。但β细胞不需要这么麻烦。1970年代早期对糖尿病大鼠的实验表明，在将孤立的胰岛注入肝脏门静脉后，大鼠的血糖控制恢复正常。由此可见，β细胞只要能良好地进入血液，就能发挥作用。

科学家们尝试在1980年代和1990年代的T1D患者身上复制这一结果——使用从已故捐赠者的胰腺中提取的胰岛——但鲜有成功。当外科医生James Shapiro于1993年抵达加拿大埃德蒙顿的阿尔伯塔大学（University of Alberta）时，该大学的移植计划已经失效。据他回忆，没有人想继续这个研究，因为结果很

失败。

但回顾文献使Shapiro确信，如果这些细胞真的能够移植并存活下来，它们就会有所帮助。他增加了细胞的剂量——每个接受者使用2到4个供体的组织，并缩短了获取细胞和植入细胞之间的时间间隔，以避免细胞状态受损。至关重要的是，他还意识到，以前用于阻止免疫系统攻击移植组织的药物可能也在损害β细胞。为了避免这种情况，他设计了一种新的药物治疗方案。

Shapiro的首批7名患者都能够在至少一年内停止使用胰岛素，更加然而出乎意料的是，他们竟然20多年都没有使用胰岛素。Shapiro指出，他们从概念上表明，胰岛细胞移植可以显著改善患者的生活。

Shapiro的方法，现在被称为埃德蒙顿方案，在少数中心被采用。那些注射胰岛素无法很好控制T1D的患者可以选择接受β细胞移植。该方案的缺点是接受者必须长期服用强效免疫抑制药物，这使他们容易受到感染和其它并发症的影响。即使有大量T1D患者接受这种副作用，但由于捐赠者太少，无法为大批患者提供细胞。

无限供应

干细胞的关键特征是它们具有分化成其它细胞类型的潜力。涉及人类干细胞的初步研究依赖于从终止妊娠的胚胎中提取的细胞——这些细胞几乎可以长成任何类型细胞。后来的方法是从成体细胞中产生干细胞，名为诱导多潜能干细胞（induced pluripotent stem cells, iPSC）。科学家们一直致力于通过应用信号分子将干细胞从一种类型转换为另一种类型，从而发现引导干细胞沿着特定轨迹发育的方法。

尽管以正常发育知识为指导，但发现正确的信号分子，以及它们正确的浓度和暴露时间，在很大程度上是一个经验过程。据最近辞去ViaCyte首席科学官一职，但仍担任该公司顾问的Kevin D'Amour回忆，数百、甚至数千次实验才能使干细胞逐渐趋向β细胞表型。

这项技术的巨大吸引力在于，干细胞可以转化为不断分裂的细胞系——来自单个供体的细胞可以产生数万亿个以上的细胞。因此，可以直接转化为β细胞（或更一般地说，是产生激素的胰岛细胞）的自我更新细胞系将提供取之不尽的可植入细胞。

这种细胞产品相当于再生医学的药物。该领域的主要挑战是开发一个好的细胞产品。

马萨诸塞州剑桥市哈佛大学（Harvard University）的干细胞生物学家Doug Melton是该领域的元老。他是一名发育神经生物学家，直到他6个月大的儿子在1990年代初被诊断出患有T1D。他放弃了一切来寻求治愈这种疾病的方法，最终进入了干细胞领域。他回忆说他曾告诉妻子，他要找到一种制造β细胞的方法，但需要4到5年。

然而他的估计有偏差。创建β细胞需要

通过一系列中间阶段诱导干细胞，例如制造可以成为胰腺任何细胞的细胞。制定所有这些步骤以及如何诱导它们最终花了将近15年。Melton的团队——以及加拿大温哥华不列颠哥伦比亚大学（University of British Columbia）的Tim Kieffer的团队——于2014年分别发表了他们的方法。

凭借β细胞生产方案的专利，Melton于2015年与他人共同创立了一家初创公司，该公司于2019年9月在马萨诸塞州波士顿以9.5亿美元的价格被Vertex Pharmaceuticals收购。今年3月，Vertex宣布该公司专有的胰岛素制造细胞和其它内分泌细胞混合物，现在名为VX-880，获得了FDA快速通道认定，并且该公司正在开始一项17人的1期临床试验，这将是第一次在人身上试验来自干细胞的胰岛细胞。

与此同时，ViaCyte采取了稍微不同的方法。D'Amour指出，他们和该领域的其他所有人都有这样的想法：要获取干细胞，要制造功能性胰岛，要移植。但他在2000年代中期以后所做的一项实验改变了自己的策略。

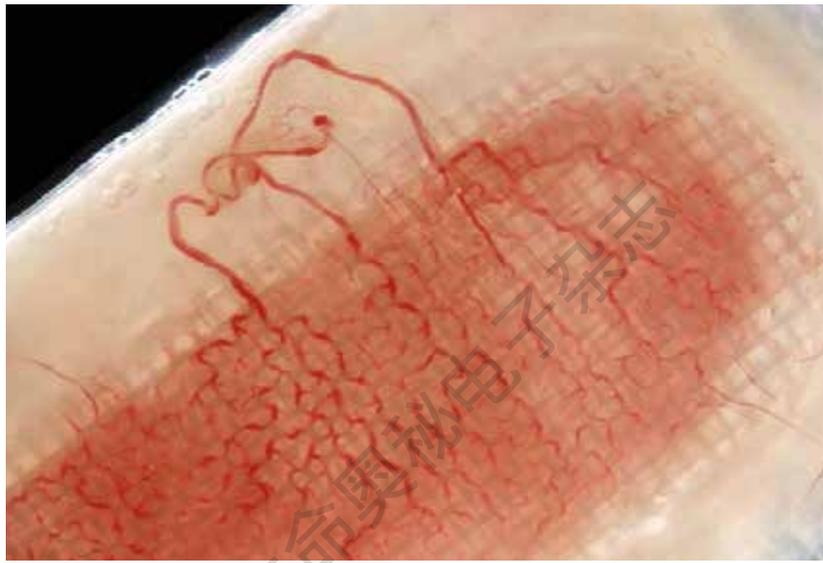
D'Amour的团队在制造β细胞的竞赛中处于领先地位，开创了将人类干细胞转化为胰腺祖细胞的方法。但他们并没有试图进一步将这些细胞转化为胰岛细胞，而是将胰腺祖细胞直接注射到糖尿病小鼠体内。2-3个月后，细胞成熟为胰岛细胞，免疫抑制小鼠开始显示受控的血糖水平。

因此，当Melton和其他人确定如何制造β细胞时，ViaCyte开始了其第一次植入胰腺祖细胞的临床试验——现在正在进行第4次和第5次试验。

区分哪些细胞是最好的治疗方法需要时

间。**Melton**认为，植入完全分化的细胞将更好地控制人们接受的细胞剂量。**Kieffer**同意依赖祖细胞在受体内部成熟会引入额外的可变性和不确定性，而且等待功能细胞出现需要数月时

间。但他也指出，祖细胞可能对植入程序更有弹性，而且它们制造起来更容易、更便宜。只有临床试验才能确定哪种细胞类型最好。



囊状袋里包裹的是ViaCyte的胰腺细胞。

免疫保护

无论植入哪种细胞，接受者的身体都不会张开双臂欢迎它们。这些外来细胞不仅是正常人免疫系统的主要目标，对于那些自身免疫攻击 β 细胞的人更是如此。

保护植入细胞免受免疫破坏的最简单方法，是根据埃德蒙顿方案移植细胞，并使用完整的免疫抑制药物治疗方案，这样才能减轻免疫系统对植入细胞的破坏。这就是Vertex在其第一次试验中所做的。Vertex的Felicia Pagliuca指出，很少细胞疗法有如此强大的临床先例。他参与了Melton实验室中 β 细胞的创建。该试验允许对VX-880细胞和从尸体移植的胰岛进行比较。

研究人员希望能让接受者最后终身免于免疫抑制。目前的策略侧重于封装，即通过物理屏障将植入的细胞与免疫系统隔离开来。这种封装可以是宏观的，用信用卡大小的设备充满细胞并被植入；也可以是微观的，胰岛在植入前被单独涂覆在屏蔽聚合物中。

封装需要一种微妙的平衡。尽管细胞需要从免疫系统中分离出来，但它们必须能够获得营养和氧气才能生存。据佛罗里达州迈阿密大学（University of Miami）的生物医学工程师Alice Tomei解释，对于 β 细胞，为了对血液中的葡萄糖做出反应，它们需要血液的浸润。如果没有血管化，胰岛就不能真正提供良好的代谢控制。

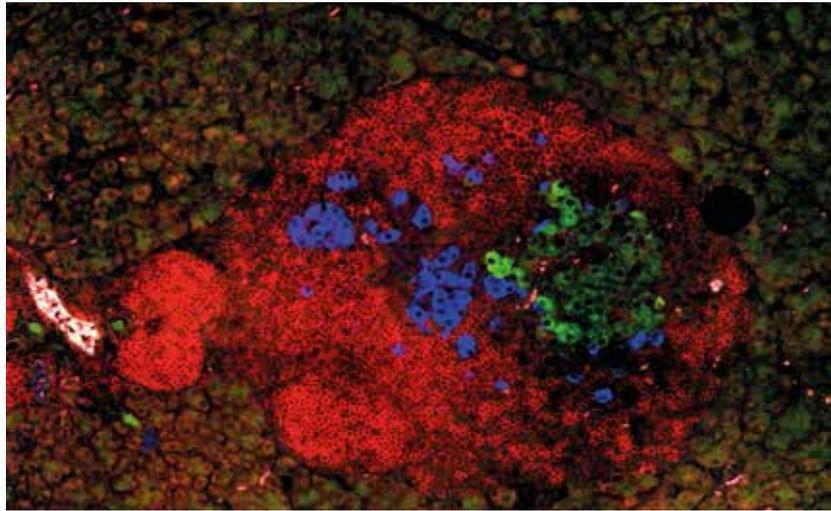
2014年，ViaCyte的第一次宏封装设备临床试验失败：接受者的身体将设备识别为异物，并在其上沉积了一层免疫细胞，杀死了里面的细胞。ViaCyte在6月报告的试验表明，

它的细胞可以在人体中成熟并提供一定程度的临床益处，该试验使用了打孔的策略来封装装置。穿孔允许血管生长到设备中，维持细胞，但受体仍需要服用长期免疫抑制剂，因为免疫细胞也可以进入到孔道中。

ViaCyte和Vertex现在都在开发新的宏封装设备，这些设备使用的是旨在不引起异物反应的创新材料。Vertex的专有技术是内部开发的，而ViaCyte与位于特拉华州纽瓦克的材料公司W. L. Gore合作，该公司以其Gore-Tex防水面料而闻名。他们共同开发的设备现在正在进入临床2期试验。

与此同时，Tomei专注于微囊化。他们开发了一种用于细胞的水凝胶涂层，该涂层可排除免疫细胞，同时允许 β 细胞发挥功能。她正在与加拿大伦敦的再生医学公司Sernova合作，在引入微囊化胰岛前两周将细胞袋插入皮下。在这两周的时间里，新血管进入造口袋，最初的炎症消退——这两者都应该有助于胰岛植入。Sernova目前正在1/2期试验中评估细胞袋。

继续试验的另一个关键方面是确定细胞的最佳植入位点。Melton认为没有人知道把这些设备放在哪里更合适。迄今为止，该领域已经尝试将它们植入不同的皮下位置，包括网膜——围绕肠道的一大块脂肪组织。植入位点不同，设备内部和周围形成血管的能力也不同。是否需要更换细胞、何时需要更换细胞、设备在体内维持多久、是否能耐受多次细胞植入以及最简单的，植入后异物感是否强烈，这些都是需要考虑的因素。



在1型糖尿病中，免疫细胞（红色）攻击胰岛中的 β 细胞（绿色）。

超级细胞

将胰岛细胞从免疫系统中物理屏蔽的另一种方法是对其进行基因改造以逃避免疫检测。ViaCyte和Vertex都在探索这一点，但他们对策略守口如瓶。

Melton看到了几种可能的解决方案。一是从癌细胞如何逃避免疫破坏中获取线索。肿瘤学研究表明，某些细胞表面蛋白的表达会抑制免疫反应——这种现象可用于保护 β 细胞。

另一种选择是改造细胞的抗原呈递分子。

这些基因可以被删除，或者像Melton所做的那样，被替换。Melton在考虑借鉴胎儿的特殊免疫系统（胎儿对于母体来说，也是半同种移植体，但由于其特殊的抗原呈递分子形式，母体的免疫系统不会攻击胎儿），对胰岛的抗原呈递分子进行修饰，从而提高移植细胞的存活率。

基因编辑提供的可能性并不仅仅在于保护细胞免受免疫攻击。Kieffer指出，该技术还可

用于“增强植入、生存和性能”。例如，细胞可以适应更好地耐受与封装装置或血管化不良的植入部位相关的轻度缺氧，甚至更好地耐受冷冻储存。

Melton表示，当他们开始做这件事时，他们的目标是制造一个正常的、天然的 β 细胞。现在他们有了不同的目标，不想制造一个普通的细胞——想制造一个超级细胞。

所有这些方法的一个担忧是细胞变得过于擅长生存。在没有功能性免疫监视的情况下，如果植入的细胞被病毒感染或开始分裂，那么

可能导致癌症或危险地释放过量的激素，这时就需要有一种方法来根除它们。因此，研究人员正在研究用自杀基因刺激 β 细胞的方法，这种方法将在细胞分裂或给予特定药物时产生一种细胞杀伤蛋白。

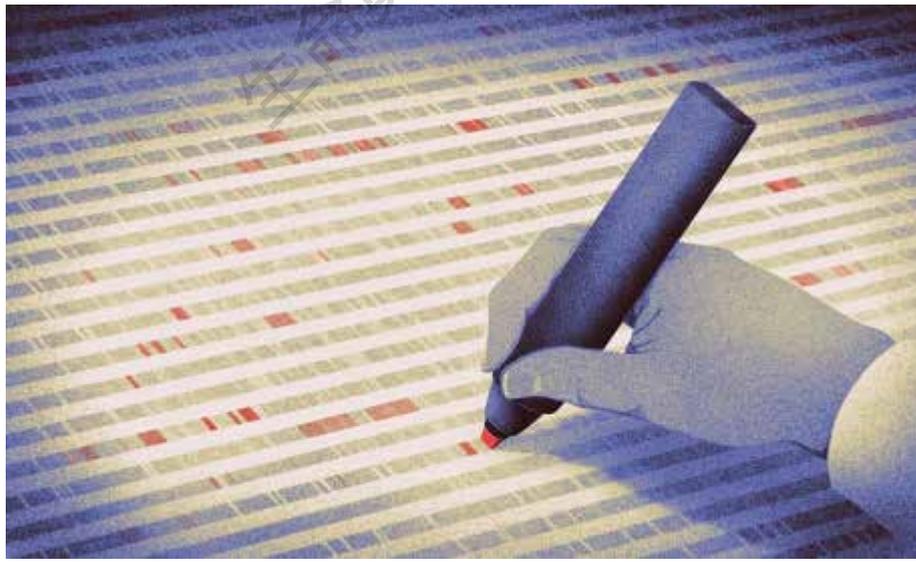
Melton认为，与逃避免疫破坏相比，整合自杀基因是一个简单的挑战。他梦想着细胞疗法成为未来的常规治疗，这样人们就可以在很多年内不担心自己的糖尿病。他认为这很有挑战性，但他不认为这很疯狂。

生命奥秘电子杂志

八、专家视角

1. Angela Christiano: 斑秃并不只是皮肤问题

纽约市哥伦比亚大学（Columbia University）的分子遗传学家 Angela Christiano 大约在 25 年前被诊断出患有自身免疫性疾病斑秃。从那时起，她一直试图解开这种脱发形式背后的机制。她向《自然》（*Nature*）杂志讲述了这一长期被忽视的疾病，以及自身治愈的进展。



Q: 斑秃与其它类型的脱发有何不同?

A: 这种类型的脱发很特别，因为它是一种自身免疫性疾病。健康的毛囊处于免疫豁免（immune privilege）状态，这意味着它不会被免疫系统识别。在斑秃中，毛囊失去了免疫保护。由于尚不清楚的原因，毛囊错误地向T细胞发出信号，引导T细胞来攻击自己。但是，与其它形式的毛囊可能会留下永久性疤痕的脱发不同，如果免疫攻击停止，斑秃患者的毛囊可以恢复。

Q: 当你开始脱发研究时，学界对斑秃有多少了解?

A: 当1996年被诊断出患有这种疾病时，我刚刚完成自己的博士后研究。我简直不敢相信此领域所做的研究如此之少。没有人能告诉我是什么导致了斑秃。它被认为是一种炎症性皮肤病。医生给我开了类固醇。当一种药物被批准用于治疗皮肤病时，比如特应性皮炎，药物企业也会针对斑秃进行测试。但是，正如我的团队从基因研究中了解到的那样，导致斑秃的致病机制与类风湿性关节炎和1型糖尿病等自身免疫性疾病的关系更为密切。

Q: 为什么这种疾病如此被忽视?

A: 它被认为只是一个美观问题，因此并不重要。它不会引起疼痛，也没有合并症。但这其实忽略了斑秃患者生活质量严重受影响的事实。斑秃是唯一对儿童和年轻人都有影响的脱发形式。而且因为它会影响到睫毛和眉毛，还有头顶，所以会带来很多污名。人们常常会因此感到自卑。患者对我们的研究大力支持，但一些同事对斑秃研究的重要性意识不足。

Q: 你对斑秃的遗传学有什么了解?

A: 这种疾病是多基因的，也就是说涉及许多基因。我们拥有来自5,000多人的基因型信息，并且从该数据库中我们确定了导致该疾病的14个遗传区域。对克罗恩病等自身免疫疾病的类似研究中发现了更多相关基因，实验样本一般都以万计——我们很幸运，能从这么小的样品里找到这么多致病基因。

我们发现的最重要的区域包含HLA基因，这是我们定义斑秃为一种自身免疫性疾病的关键证据（HLA基因突变与多种自身免疫疾病高度相关，如约一半的1型糖尿病由HLA基因突变引发）。我们发现的其它几个斑秃致病基因与类风湿性关节炎和1型糖尿病有关。但有一个区域——我们看到的第二大贡献者——是斑秃所特有的。它包含ULBP基因，我们认为该区域的上调可以触发毛囊发出吸引T细胞的信号。另一个基因STX17与头发的色素沉着有关。我们现在知道，T细胞更喜欢攻击含有黑色素的色素毛囊，而不是白发。

Q: 这对疗法的开发有何影响?

A: 这是一项多学科的努力。一旦我们发现了几个易感基因的证据，我们就必须求助于免疫学。哥伦比亚大学专注于1型糖尿病的免疫学家Raphael Clynes建议我们尝试一种破坏JAK通路（主要细胞内信号系统之一）的药物。到2012年，市场上有两种JAK抑制剂药物，主要用于治疗类风湿性关节炎和一种名为骨髓纤维化的癌症。我们在患有脱发症的小鼠中对其进行了测试，发现这些药物在口服或局部使用时都可以使不活跃的毛囊恢复活力（L. Xing et al. *Nature Med.* 20, 1043–1049; 2014）。小鼠在4个星期内开始出现毛囊再生。我们在2016年开始进行人体

试验，现在一些主要的制药公司正在开发治疗斑秃的JAK抑制剂。FDA可能会在未来两年内批准JAK抑制剂。这将是一个真正的里程碑，因为目前还没有专门用于斑秃的药物获得批准。

Q: 你接下来有什么研究计划？

A: 在试验中，对JAK抑制有反应的人在停止服用药物时，疾病通常会复发，而另外一些人对JAK抑制完全没有反应。所以我们真的很想找到一个永久的解决方案。一种选择可能是尝试破坏补充T细胞群的记忆细胞。我们可以用JAK抑制剂降低T细胞的活性，通过清除足够的T细胞以完全摆脱这种疾病。我们也即将开始一项针对斑秃患者的粪移植临床试验。这是因为，一些研究显示生活在肠道中的微生物群落可能会影响斑秃。

老实说，我们害怕的是人们会觉得JAK抑制剂已经足够好了。但这只是治标不治本，而且一种疗法是不够的。我们仍然需要找到更多可以求助的选项。我们最大的挑战不仅仅是治疗，我们真正想要的是治愈。

2. Kevin J. Tracey: 电刺激



过度的炎症反应是自身免疫性疾病（如类风湿性关节炎）的一个主要特征。目前研究人员已经开始使用阻断促炎因子的药物，而电刺激可能是一个替代方案。位于纽约曼哈塞特的芬斯坦医学研究所（Feinstein Institutes for Medical Research）的神经外科医生兼首席执行官Kevin J. Tracey向《自然》（*Nature*）杂志介绍了神经系统在炎症管理方面的作用，以及他通过刺激迷走神经来治疗类风湿性关节炎的工作。

神经系统如何影响炎症反应？

炎症是应对伤害和感染的正常反应，但是过多的炎症会损害组织。我们可以在许多疾病，包括类风湿性关节炎等自身免疫性疾病中观察到这种情况。因此，哺乳动物的神经系统已经进化出控制炎症的机制。Tracey的团队发现其中一个机制涉及从迷走神经至大脑的信号，这些信号能产生抗炎的神经递质。

什么是迷走神经？

迷走神经是机体中最长的神经之一。它从脑干出发，沿着颈部和胸部两侧向下到达腹腔，几乎触及每个器官。迷走神经有大约80%的感觉性纤维，它们将信息从机体传递到大脑。其余的神经纤维将信号从大脑传回每个器官。因此，它类似于一条跨大西洋的电缆，将大量的信息从器官传导到大脑，然后再返回。

什么证据表明迷走神经对炎症有调节作用？

在20世纪90年代末和21世纪初，Tracey团队研究的是一种名为CNI-1493的抗炎分子对大鼠的影响。当Tracey团队将该分子注入大鼠大脑时，他们发现不仅如他们预期的那样，在大脑中诱发的炎症消退了，而且脾脏、肝脏和心脏中促炎症细胞因子——肿瘤坏死因子- α （tumour necrosis factor- α , TNF- α ）的产生也减少了。Tracey团队随后表明，切断大鼠的迷走神经阻断了CNI-1493的远距离抗炎作用。在另一项研究中，电刺激迷走神经重现了对体内炎症的阻断。

因此，Tracey团队的基本发现是，免疫反应是在反射电信号的控制下进行的，类似于心率受神经控制的方式。Tracey把这称为炎症反射。

能否利用这些电信号来治疗慢性炎症？

当Tracey团队开始工作时，全世界已经有3万多人因癫痫等疾病而植入了迷走神经刺激器，因此他们想知道是否有可能开发一种专门针对炎症反射的电刺激器。

2010年代中期，Tracey与他人合伙创办的位于加利福尼亚州瓦伦西亚的SetPoint医疗公司表明，将迷走神经刺激器植入类风湿性关节炎患者体内可以重现炎症反射。刺激器消灭了细胞因子反应，许多人的病情明显好转。一位患者从无法握住铅笔到能够每周末骑自行车20英里至荷兰海岸。有些患者至今仍然处于完全缓解状态。但是Tracey团队需要在更大的人群中进行测试，因此该公司目前正在美国的40个地点招募多达250名类风湿性关节炎患者。

该设备是如何工作的？

最新版本的迷走神经刺激器大约有小指甲那么大，通过脖子上的一小切口植入。它向包含大约10万根纤维的整个迷走神经提供电流。有些神经纤维对刺激比其它神经纤维更敏感，小电流只激活几千条纤维。那些控制炎症反应的纤维是最敏感的，所以通常只需要大约1毫安的电流，持续5分钟，每天1到3次，就可以阻止炎症反应24-48小时。如此低的电流通常没有任何副作用。Tracey希望人们不必永远使用它，而是通过反复使用，最终能够停止治疗而不出现复发。

这种疗法与现有的疗法相比有何不同？

类风湿性关节炎等自身免疫性疾病通常用免疫抑制药物治疗，这些药物阻断TNF- α 、白细胞介素-1 (Interleukin-1, IL-1) 和白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6) 等细胞因子。但这些药物并不是对所有人都有效，而且它们也可能有毒性并且价格昂贵。电刺激将永远不会取代所有药物。药物仍将是治疗的主流。而且Tracey团队预计会有一些人对这些设备没有响应，就像有些人对药物没有响应一样。但是对于那些尝试了所有方法都不成功的慢性自身免疫性疾病患者，或者不喜欢药物副作用的人，电刺激可能是一个受欢迎的替代方案。

对未来有什么期望？

Tracey表示，他希望将来生物电子装置与药物一样拥有一席之地。了解相关机制将非常重要，因为这些方法会被开发用于自身免疫性疾病，如类风湿性关节炎。Tracey团队已经知晓了很多致病机制，也已经绘制了神经回路图，以区分从脑干到腹部的信号以及到脾脏中被这些电信号关闭的细胞因子产生的细胞。一旦生物电子装置被批准用于类风湿性关节炎的临床使用，Tracey认为这种设备将被广泛和迅速地用于严重的自身免疫性疾病。Tracey团队的工作也可能与其它疾病有关，如癌症等。

原文检索：

Laura Vargas-Parada. (2021) Research round-up. *Nature*, 595: S46-S47.

Anthony King. (2021) How pandemics strengthen links between viruses and autoimmunity. *Nature*, 595: S48-S50.

Emily Sohn. (2021) Why autoimmunity is most common in women. *Nature*, 595: S51-S53.

Elizabeth Svoboda. (2021) Autoimmune disease: A gut feeling. *Nature*, 595: S54-S55.

Simon Makin. (2021) Cracking the genetic code of autoimmune disease. *Nature*, 595: S57-S59.

Eric Bender. (2021) Creating T cells to guard against autoimmune disease. *Nature*, 595: S60-S62.

Liam Drew. (2021) How stem cells could fix type 1 diabetes. *Nature*, 595: S64-S66.

Laura Vargas-Parada. (2021) Cracking the genetic code of autoimmune disease. *Nature*, 595: S56.

Julianna Photopoulos. (2022) Kevin J. Tracey: Electrifying treatment. *Nature*, 595: S63.

张洁、郭庭玥/编译

特约编辑招聘启事

为了及时收集生命科学最新资讯、提高《生命奥秘》办刊质量，现面向从事生命科学或对这学科有浓厚兴趣的科研人员、学生诚聘特约编辑（兼职）。

职位职责：

独立完成《生命奥秘》专题的策划：对基因组学、蛋白组学、生物信息学和细胞生物学等学科的发展以及生物医学领域相关技术（例如基因诊断技术、干细胞和克隆技术、生物芯片技术等）的应用进行翻译及深入评述。

选题要求内容新颖、评述精辟、注重时效和深入浅出。尤其欢迎以自身系统研究为基础的高水平译述与评论，结合所从事的科研工作提出自己的见解、今后设想或前瞻性展望。

要求：

- 1.具备基因组学、蛋白组学、生物信息学、细胞生物学等生命科学学科背景；
- 2.具备良好的生命科学前沿触觉；
- 3.具备较高的外文文献翻译、编译水平；
- 4.具备较强的选题策划、资料搜集、组织能力，以及专业稿件撰写能力；
- 5.具有高级职称；或者拥有（正在攻读）该领域的最高学位。

有意者请将个人简历发送至 editor@lifeomics.com



金秋有时 优惠无限

促销时间：2022年9月1日~11月30日

一、克隆

- | | |
|--------------|-------|
| 1、ORF克隆 | 699元起 |
| 2、Next-Day克隆 | 489元起 |

二、qPCR系列产品

- | | |
|-------------------------------|------|
| 1、CytoCt™ 细胞裂解直接RT-qPCR 系列 | 6折起 |
| 2、BlazeTaq™ SYBR® mRNA qPCR系列 | 买一赠一 |
| 3、BlazeTaq™ Probe qPCR Mix | 买一赠一 |
| 4、All-in-One™ miRNA qPCR系列 | 6折起 |
| 5、mRNA引物 | 6折 |
| 6、miRNA引物 | 8折 |

三、荧光素酶检测试剂

- | | |
|----------------------------------------------------------|--------|
| 1、非分泌型 Luc-Pair™ Luciferase Assay Kits | 8折加送载体 |
| 2、分泌型 Secrete-Pair™ Luciferase Assay Kits | 8折 |
| 3、同一订单加购 miTarget™ miRNA 靶标 (3'UTR) 克隆或 Gluc-ON™ 启动子报告克隆 | 再享折上9折 |

四、外泌体解决方案

- | | |
|---------------------|------|
| 1、外泌体相关标记慢病毒 | 7.5折 |
| 2、外泌体提取试剂盒 | 8折 |
| 3、外泌体裂解直接RT-qPCR试剂盒 | 8折 |
| 4、外泌体相关miRNA表达检测阵列 | 7折 |

五、病毒相关产品和服务

- 1、慢病毒包装小规格-----2000元
- 2、慢病毒包装大规格-----7折起
- 3、热门预制慢病毒-----7.5折
 - ◆ 细胞永生化预制慢病毒
 - ◆ CRISPR 相关预制慢病毒
 - ◆ 诱导 iPSC 重编程预制慢病毒
 - ◆ SARS-Cov-2 S蛋白假慢病毒
 - ◆ 外泌体相关标记预制慢病毒
- 4、AAV包装-----8.5折
 - ◆ 定制纯化AAV病毒颗粒 (12种血清型可选高安全性, 高滴度)
 - ◆ AAV血清型筛选试剂盒
- 5、病毒包装相关试剂-----任意2件, 9.5折; 任意3件, 8.5折; 任意4件或以上7.5折
 - ◆ 慢病毒包装试剂
 - ◆ 慢病毒滴度检测试剂
 - ◆ 慢病毒浓缩试剂
 - ◆ AAV滴度检测试剂盒
 - ◆ 支原体检测试剂盒 (生物化学发光法/PCR法)

六、细胞株

- 1、预制稳转株-----8.5折; 加送STR鉴定
 - ◆ Cas9 预制稳转株
 - ◆ CRISPRa/i 预制稳转株
 - ◆ 荧光素酶+GFP 双标签肿瘤细胞预制稳转株
 - ◆ GFP 标记肿瘤细胞预制稳转株
 - ◆ 细胞结构相关预制稳转株
- 2、哺乳动物细胞系-----送STR鉴定

七、转染试剂

- 1、EndoFectin™ Max (普通型)-----7折
- 2、EndoFectin™ Lenti (病毒包装专用)-----7折
- 3、CRISPR-Fectin™ (Cas9蛋白转染专用)-----7折

让科研更高效



让实验更顺利

A group of people are performing a human pyramid against a cloudy sky. The pyramid consists of four people standing on the ground, two people standing on their shoulders, and one person standing on the shoulders of the two people in the middle. The people are wearing dark clothing. The background is a bright, cloudy sky. The text is overlaid on the image in a bold, red font with a white outline. A faint watermark "命奥" is visible in the center of the image.

合办专题专刊
网站广告合作
邮件群发推广

请致电 (020) 32051255



生命奥秘电子杂志

www.LifeOmics.com