



自身炎症性疾病的致病基因概述

韩旭,周青

(浙江大学生命科学研究院,浙江杭州 310058)

摘要 自身炎症性疾病(autoinflammatory disease, AIDs)是一类因先天性免疫系统过度激活而引发的疾病,主要表现为全身的炎症反应和多系统多器官的受累。在AIDs中,遗传因素发挥着重要作用。自首个单基因AIDs被发现以来,目前系统性自身炎症性疾病的致病基因已超过50个。随着免疫学和基因组学研究的进展,AIDs的致病基因谱被不断拓展,对AIDs的认识也逐渐加深。从AIDs的致病基因和临床表型出发,总结了AIDs的致病机制,有助于以更全面的视角了解这一类疾病。

关键词 自身炎症性疾病;生殖系突变;体细胞突变;单基因疾病

中图分类号:R394 **DOI:**10.16152/j.cnki.xdxbzr.2024-05-004

Review of autoinflammatory diseases pathogenic genes

HAN Xu, ZHOU Qing

(Life Science Institute, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

Abstract Autoinflammatory diseases (AIDs) is a group of inflammatory disease caused by excessive activation of innate immune system, with ubiquitous inflammation and involvement of multiple systems and organs. Genetics plays an important role in the pathogenesis of AIDs. So far, there are more than 50 monogenic AIDs causal genes have been described since the discovery of the first autoinflammatory disease. With the progress of immunological and genomic research, the spectrum of AIDs pathogenic genes was expanded with better interpretation of AIDs. With the introduction to AIDs causal genes and clinical phenotypes, we provide a comprehensive review of the pathogenesis of AIDs to better understand this group of disorders.

Keywords systemic autoinflammatory diseases; germline variant; somatic variants; monogenic disease

先天免疫系统是由一系列位于细胞表面和细胞内的模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)以及补体系统组成^[1],能够在识别到相应病原配体后,快速地引发免疫信号响应,清除病原,保护宿主。当先天免疫系统信号失调时,便会引发自身炎症性疾病。自身炎症性疾病(autoinflammatory disorders, AIDs)的概念最初于

1999年由Kastner提出,其研究阐述了编码肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)受体基因*TNFRSF1A*激活突变引发TNFR1相关周期性发热综合征(tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, TRAPS)的致病性^[2-3]。TRAPS的患者主要表现为先天免疫细胞的异常激活,这使得AIDs与因适应性免疫失调引发的自身免疫

收稿日期:2024-08-26

基金项目:国家杰出青年科学基金项目(82225022)

第一作者:韩旭,男,博士生,从事自身炎症性疾病研究,xu_han@zju.edu.cn。

通信作者:周青,女,博士,教授,博士生导师,从事自身炎症性疾病研究,zhouq2@zju.edu.cn。

性疾病区分开来。1997 年首个 AIDs,即家族性地中海热(familial mediterranean fever, FMF)及其致病基因 MEFV 被鉴定和报道^[4-6]。

随着研究的快速发展,AIDs 作为一类由单基因引发的自体系统性炎症疾病,其临床表型与遗传基础的异质性逐渐为人所知^[7-8]。与通常在成人期发病的自身免疫疾病不同,AIDs 的发病特征主要表现为儿童时期起病、反复发热以及一系列累及皮肤、关节、消化道、眼部的炎症表现。在遗传上,符合常染色体显性、常染色体隐性、X 染色体连锁等遗传模式的功能获得性 (gain-of-function, GoF) 或失活 (loss-of-function, LoF) 的生殖系突变及体细胞变异均有可能导致 AIDs。而在发育过程中出现的新发 (*de novo*) 突变同样会引发 AIDs,且常常临床表型会更加严重。由于 AIDs 的异质性,AIDs 患者在临床上的外显率 (penetrance) 和表现度 (expressivity) 也存在着较大的差异。综上所述,AIDs 的这种临床异质性给患者的临床诊断与治疗带来了较大的困难。

基于致病基因以及其影响的炎症通路,AIDs 能够被大致分为以下 2 个大类:①核因子 kappa B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 相关的 AIDs;②I 型干扰素 (interferon, IFN) 上调导致的 AIDs^[7-9]。这些通路上的致病基因之间互相关联,单一通路上的致病基因往往会引发 AIDs 患者的大范围炎症信号基因表达谱上调。大部分 AIDs 患者的炎症信号主要表现在其外周血中的白细胞与单核细胞中,通常为一系列促炎细胞因子,如白细胞介素中的 IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-17、IL-18, TNF 以及 IFN, 如 IFN- α 、IFN- β 和 IFN- γ 等表达水平的上调。长期的炎症信号失调会在患者体内引发细胞死亡、蛋白降解、自噬以及细胞稳态失调等结果,从而造成患者多样的临床表型。

总体而言,AIDs 是一类在遗传、临床表现以及致病机制上均较为复杂的疾病。总结并讨论时下已经报道的 AIDs,能够加深我们对 AIDs 的理解,更好地促进我们后续对该领域的进一步深入研究(见图 1、表 1)。

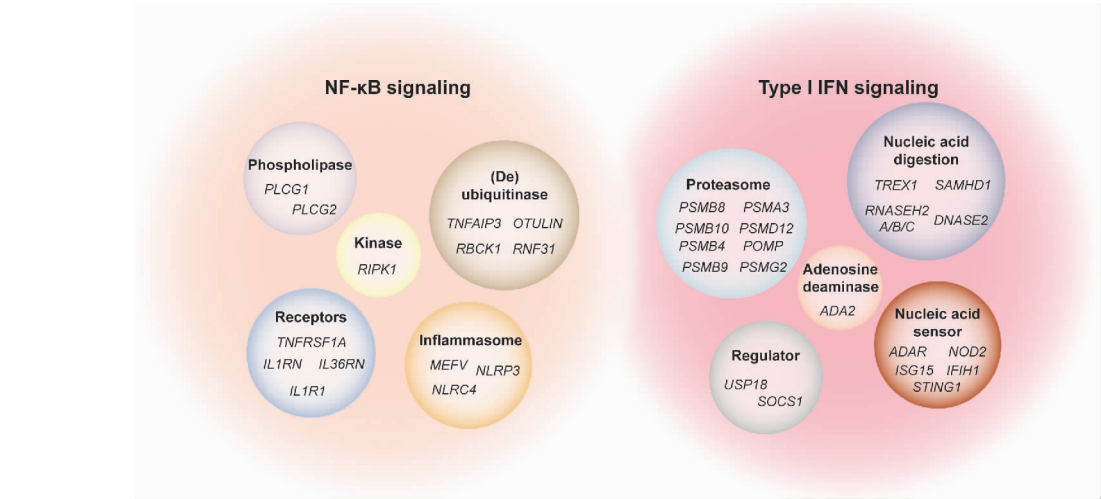


图 1 AIDs 致病基因归类

Fig. 1 Classification of AIDs pathogenic genes

表 1 自身炎症性疾病及其遗传基础

Tab. 1 Genetic basis of autoinflammatory disease

疾病统称	疾病名称	临床表型	基因	遗传模式	突变功能
TRAPS	TNFR1 相关周期性发热综合征	反复发热、疼痛、皮疹	<i>TNFRSF1A</i>	AD	GoF
FMF	家族性地中海热	荨麻疹、皮疹、肢端肿胀、疼痛	<i>MEFV</i>	AR	GoF
PAAND	pyrin 相关自身炎症性中性粒细胞性皮炎	脓皮病、痤疮、发热、肌炎	<i>MEFV</i>	AD	GoF

续表 1					
疾病统称	疾病名称	临床表型	基因	遗传模式	突变功能
AIFEC	新生儿结肠炎自身炎症	荨麻疹样皮疹、脾肿大、关节炎、小肠结节炎、发热	<i>NLRC4</i>	AD/somatic	GoF
NOMID	新生儿发病的多系统炎症性疾病	中枢神经系统炎症、荨麻疹、膝关节病、发热	<i>NLRP3</i>	AD/somatic	GoF
CRIA	切割抵抗性 <i>RIPK1</i> 诱导的自身炎症性综合征	反复发热、肝脾肿大、淋巴结肿大	<i>RIPK1</i>	AD	GoF
HA20	A20 单倍剂量不足	口腔溃疡、皮肤脓肿、血管炎	<i>TNFAIP3</i>	AD	LoF
Otulipenia/ORAS	OTULIN 相关的自身炎症性综合征	皮下结节、脂膜炎、关节肿胀、营养不良、腹泻	<i>OTULIN</i>	AR	LoF
HOIL1 deficiency	HOIL1 缺陷	关节炎、肌炎、生长迟缓、系统性炎症、免疫缺陷、肌肉支链淀粉样沉积	<i>RBCK1</i>	AR	LoF
HOIP deficiency	HOIP 缺陷	反复发热、脏器炎症、骨骼异常、免疫缺陷、肌肉支链淀粉样沉积	<i>RNF31</i>	AR	LoF
Immunodeficiency 38	ISG15 缺陷	基底节钙化、分支杆菌感染	<i>ISG15</i>	AR	LoF
Pseudo-TORCH syndrome2	USP18 缺陷	系统性钙化、肝脾肿大、出血	<i>USP18</i>	AR	LoF
AISIMD	SOCS1 单倍剂量不足	系统性红斑狼疮	<i>SOCS1</i>	AD	LoF
AGS	Aicardi-Goutieres 综合征	基底节钙化、淋巴细胞增生、进行性脑萎缩、发热、冻疮	<i>TREX1</i>	AD/AR	LoF
			<i>RNASEH2A/B/C</i>	AR	LoF
			<i>SAMHD1</i>	AR	LoF
			<i>ADAR</i>	AD/AR	LoF
			<i>IFIH1</i>	AD	GoF
			<i>DNASE2</i>	AR	LoF
SAVI	STING 相关的早发性血管病	冻疮样皮疹、小血管炎、关节炎、间质性肺病	<i>STING1</i>	AD/somatic	GoF
APLAID	炎症性 <i>PLCG2</i> 相关的抗体缺陷与免疫失调疾病	细支气管炎、眼部炎症、小肠结节炎、关节疼痛、反复皮损、轻度免疫缺陷	<i>PLCG2</i>	AD	GoF
PLAID	<i>PLCG2</i> 相关的抗体缺陷与免疫失调疾病	寒冷性荨麻疹、反复感染、皮炎	<i>PLCG2</i>	AD	GoF
APLS	激活性 <i>PLCG1</i> 综合征	出血,血小板低	<i>PLCG1</i>	AD	GoF

续表 1					
疾病统称	疾病名称	临床表型	基因	遗传模式	突变功能
DIRA	IL-1 受体拮抗剂缺陷	脓疱性皮疹、骨髓炎、骨髓炎、发热	<i>IL1RN</i>	AR	LoF
DITRA	IL36 受体拮抗剂缺陷	脓疱性银屑病、发热	<i>IL36RN</i>	AR	LoF
LIRSA	IL-1Ra 与 IL-1R1 结合缺陷疾病	慢性复发性多灶骨髓炎	<i>IL1RI</i>	AD	GoF
DADA2	ADA2 缺陷	反复发热、系统性血管炎、网状青斑、脾脏肿大、中风、血细胞减少、低丙种球蛋白血症	<i>ADA2</i>	AR	LoF
			<i>PSMB8</i>	AR/digenic	LoF
			<i>PSMB4</i>	AR/digenic	LoF
			<i>PSMA3</i>	digenic	LoF
			<i>PSMB9</i>	digenic	LoF
			<i>PSMB10</i>	AR	LoF
			<i>PSMD12</i>	AD	LoF
			<i>POMP</i>	AD	LoF
PRAAS	蛋白酶体相关的自身炎症性综合征	中性粒细胞性皮肤病、发热、脂肪营养障碍、发育迟缓、贫血、肝脾肿大、关节挛缩	<i>PSMG2</i>	AR	LoF
VEXAS	X 染色体连锁的 E1 泛素酶体细胞突变引发的伴有髓系细胞空泡的自身炎症	反复发热、软骨炎、血管炎、中性粒细胞性皮肤病、贫血	<i>UBA1</i>	somatic	LoF
Blau	Blau 综合征	肉芽肿性皮炎、葡萄膜炎、多关节炎	<i>NOD2</i>	AD/somatic	GoF

注:AR(autosomal recessive), 常染色体隐性;AD(autosomal dominant), 常染色体显性;digenic, 双基因;somatic, 体细胞;GoF(gain-of-function), 功能获得性;LoF(loss-of-function), 功能缺失性。

1 单基因导致的 AIDs

1.1 pyrin 相关的 AIDs

FMF 是首个被发现致病基因的自身炎症性疾病,其致病基因是编码 pyrin 炎症小体的 *MEFV* 基因^[4-6]。在临床上,FMF 患者主要表现为浆膜炎、滑膜炎以及不连续的发热及腹痛。在后续的研究中,由 *MEFV* 基因上突变导致的 pyrin 相关自身炎症性中性粒细胞性皮炎(pyrin-associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis, PAAND)也陆续得到了报道。PAAND 的患者在临床上的表型不同于 FMF,主要表现为反复发热、中性粒细胞性皮肤病、关节痛、肌肉疼痛以及肌炎等表型^[10]。

1.2 RIPK1 相关的 AIDs

RIPK1 是细胞内炎症与细胞死亡通路的关键

调节因子,受到多种因子的调控,对细胞内稳态的维持起着至关重要的作用^[11-13]。*RIPK1* 的单等位基因 GoF 突变会导致切割抵抗性 RIPK1 诱导的自身炎症性综合征(cleavage-resistant RIPK1-induced autoinflammatory syndrome, CRIA)。导致 CRIA 的致病突变为显性遗传的杂合变异位于 RIPK1 蛋白的 321 和 324 位。RIPK1 的 321—324 位氨基酸是其接受 caspase-8 切割的基序。位于该基序上的变异能够影响 caspase-8 对 RIPK1 的切割,从而导致 RIPK1 的持续性激活,引发细胞程序性死亡异常^[14-16]。CRIA 患者的细胞死亡明显异于健康人对照,其单核细胞也表现出了明显的 NF-κB 和 IFN 通路激活。临床上,CRIA 患者通常表现为反复发热、淋巴结肿大等表型。*RIPK1* 的 LoF 突变则会导致 RIPK1 缺陷及免疫缺陷并伴随炎症^[17-18]。RIPK1 缺陷的患者临床上通常表现为炎症性肠病和关节炎。值得注意的是,

尽管这2类疾病的免疫表型谱有所差异,但其患者的外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)均对TNF刺激下的凋亡与坏死等细胞死亡事件敏感。

1.3 NF- κ B 信号相关的 AIDs

1.3.1 A20 单倍剂量不足导致的 AIDs

A20 是炎症与免疫通路上的重要负向调节子,其能够通过去泛素化的方式抑制底物分子的激活。在 A20 分子上,单等位基因截短突变引起的细胞内 A20 水平下降,会触发单倍剂量不足效应,从而引发疾病。A20 单倍剂量不足(haploinsufficiency of A20, HA20)最初于2016年被报道^[19],患者在临床上主要表现为白塞病、反复发热、炎症性肠病、免疫缺陷以及周期性发热、口腔溃疡、咽炎、腺炎(periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis, PFAPA)等表型^[20]。A20 水平下降会导致 HA20 患者体内 NF- κ B 信号抑制失调,从而造成 NF- κ B 相关的炎症信号,如 IL-1 β 、IL-6、IL-18、IFN- γ 及 TNF 等促炎因子表达水平上升,最终引发患者的疾病表型。

1.3.2 OTULIN 缺陷导致的 AIDs

OTULIN 缺陷的自身炎症性综合征(又称 OTULIN 缺乏症)是由编码去线性泛素化酶 OTULIN 基因上 LoF 突变引起的 OTULIN 功能失调而引发的 AIDs^[21-22]。OTULIN 作为线性泛素链装配复合物(linear ubiquitination chain assembly complex, LUBAC)和 NF- κ B 信号的负向调节子,其缺陷会导致 NF- κ B 通路的炎症信号异常上调^[23]。患者的 PBMCs 及成纤维细胞中, I κ B α 抑制子的降解和 IKK α /IKK β 的磷酸化激活水平均显著上升,提示了患者 NF- κ B 信号通路受到了组成性激活。该疾病患者的临床表现复杂,包括了皮肤皮疹、皮肤结节、脂肪代谢障碍及脓疱样皮疹等表型。皮肤活检则显示嗜中性皮炎、混合型脂膜炎及小、中型血管炎。

1.3.3 LUBAC 缺陷导致的 AIDs

LUBAC 由3个元件组成,分别是 HOIL1、HOIP 以及 SHANK 相关的 RH 结构域交互蛋白(SHANK-associated RH domain-interacting protein, SHARPIN),其主要行使向底物蛋白组装线性泛素链的功能。线性泛素链在免疫通路中发挥着重要作用^[24-25],因此,LUBAC 元件,如 HOIL1、HOIP 的缺陷,通常会引发患者免疫反应的失调。在目前的研究中,编码 HOIL1 和 HOIP 的 *RBCK1*、

RNF31 基因上的双等位基因 LoF 变异均会引发因 LUBAC 缺陷而导致的自身炎症性疾病。

对于 HOIL1 而言,由于 HOIL1 的 Ubl 结构域对 LUBAC 的组装与线性泛素化的形成均非常关键,因此 HOIL1 的缺陷会导致 LUBAC 的整体表达水平下降。因 HOIL1 缺失引起的 LUBAC 缺陷病人在临床上常表现为免疫缺陷、自身炎症、支链淀粉病、早发进行性肌无力以及心肌病等表型。患者的成纤维细胞中则存在 NF- κ B 信号激活受损,具体表现为 NF- κ B 信号通路相关基因在 TNF 及 IL-1 β 刺激下的无响应^[26-28]。

HOIP 是 LUBAC 的主要催化元件,行使 E3 泛素连接酶的作用^[29],其编码基因 *RNF31* 上的 LoF 突变会引发 LUBAC 组装和活性下降^[30]。因 HOIP 缺失引起的 LUBAC 缺陷病人在临床上的表现与 HOIL1 缺失的病人有所重合,表现为自身炎症、免疫缺陷、支链淀粉病以及全身性淋巴管扩张症。与 HOIL1 类似,HOIP 缺失病人的成纤维细胞中,同样表现出 TNF 与 IL-1 β 刺激下的 NF- κ B 信号响应缺失,而其髓系细胞则额外表现出细胞死亡的倾向^[31]。

1.4 I 型干扰素病

I 型干扰素病(type I interferonopathies)是 AIDs 中的一大分类,主要体现为干扰素信号通路的组成性激活。参与在 I 型干扰素通路中的基因往往都与抗病毒免疫密切相关。这些基因上的 GoF 突变引发的临床表型十分多样,囊括了系统性炎症至器质性损伤等多种表型^[32]。首个被发现的 I 型干扰素病是 Aicardi-Goutieres 综合征,主要由胞内的核酸处理蛋白失调所引发^[33-34]。I 型干扰素通路上的负向调节子,如 ISG15、USP18 以及 SOCS1 等分子上的 LoF 突变,同样会引发 I 型干扰素信号异常上调,最终引发 I 型干扰素病。此外,研究者在5个家系中报道了编码 RIG-I 蛋白的 *DDX58* 基因上的 p. Arg109Cys 突变。该突变能够导致 RIG-I 的自抑制功能丧失,引发 I 型干扰素信号异常上调,导致狼疮肾炎的表型^[35]。这些发现进一步拓展了 I 型干扰素病的表型谱。

1.5 未分类的单基因 AIDs

在当前的 AIDs 分类当中,有一批致病机制独特但无法归类在经典 AIDs 当中的分子,在此处进行阐述。

1.5.1 DADA2

DADA2(deficiency of ADA2)是一种常染色

体隐性遗传的 AIDs,是首个报道的影响中小动脉血管的单基因疾病^[36-37]。ADA2 是一类在髓系细胞中高表达的分泌型蛋白,具有腺苷脱氨酶活性。DADA2 由 ADA2 蛋白上的双等位基因酶活缺失突变导致,其通常在儿童时期起病,常见的临床表现包括了发烧、皮疹、血管炎、反复中风以及体液免疫缺陷等。在 ADA2 的酶活缺失突变中,酶活缺失的程度有所不同,这也导致了携带不同 ADA2 酶活缺失突变病人之间的表型差异。表现为血管炎的 DADA2 患者常携带有残余部分酶活的 ADA2 LoF 突变。而导致 ADA2 酶活完全缺失的 LoF 突变则往往会在患者中引起较为严重的血液表型,如骨髓衰竭。目前发现的 ADA2 酶活缺失变异已经超过 100 种,其中部分变异存在奠基者效应,如 p. Gly47Arg 和 p. Arg169Gln2 种突变分别在南亚/中东和北欧人群中以高频率存在。ADA2 LoF 突变的预计变异频率约为 1/240,即每 240 人中就有 1 人会发生突变。基于此,DADA2 在全世界的患者可能已逾 30 000 例^[38]。ADA2 在免疫系统中的功能尚不清晰。目前的研究表明,ADA2 能够调节单核细胞的极化,其缺陷会导致促炎性 M1 巨噬细胞的分化失调,从而引发血管炎表型^[39]。在 DADA2 患者中,TNF 抑制剂在预防患者的中风表型和改善患者炎症反应方面效果显著,患者的血液表型对其响应较差^[40]。

1.5.2 磷脂酶 C- γ 家族引发的 AIDs

磷脂酶 C(phospholipase C,PLC)是一类位于细胞质膜上的跨膜蛋白,能够通过水解膜上的磷脂分子,生成 1,4,5-三磷酸盐(IP3)和二酰基甘油(diacylglycerol,DAG)这 2 类第二信使,激活下游的信号级联反应。PLC 下游包括了激活性 T 细胞核因子(nuclear factor of activated T cells,NFAT)、有丝分裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)以及 NF- κ B 信号通路。PLC γ 是 PLC 家族中在结构上较为特殊的一类,其在结构上具有 γ SA 调节结构域,能够与催化结构域相互作用,起到调节 PLC γ 分子功能的作用^[41]。PLC 家族下游通路与炎症密切相关,PLC γ 家族中的 PLC γ 1 和 PLC γ 2 上的 GoF 突变均会导致自身炎症性疾病。

PLC γ 2 上的 GoF 突变会导致 PLC γ 2 相关的抗体缺陷与免疫失调(PLCG2-associated antibody deficiency and immune dysregulation,PLAID)和伴随自身炎症的 PLAID(autoinflammation and

PLAID,APLAID)2 种 AIDs^[42-43]。这些 PLC γ 2 上的 GoF 突变会破坏 PLC γ 2 的自抑制功能,从而导致 PLC γ 2 的过度激活以及 IP3 与 DAG2 类第二信使分子数量增加,最终导致下游信号上调导致疾病。APLAID 和 PLAID 的患者在临床上通常表现为免疫失调,而 APLAID 的患者中则没有观察到在 PLAID 患者中出现的冷荨麻疹的表型。

PLC γ 1 上的 GoF 突变会导致激活性 PLCG1 变异相关综合征(activating PLCG1 variant associated syndrome,APLS)^[44]。患者在临床上主要表现为免疫失调。由于 PLC γ 1 在髓系细胞中主要表达在 T 细胞上,因此患者体内 T 细胞对其临床上的炎症表型具有独特贡献。此外,患者的 PB-MCs 中的低密度粒细胞(low-density granulocytes,LDGs)数量显著增加,提示了 LDGs 在免疫响应和免疫失调疾病发病中的特殊作用。

1.5.3 IL-1 信号负向调控失调导致的 AIDs

IL-1 家族的细胞因子在体内主要发挥着促炎作用,其信号主要受到一系列受体拮抗剂和抗炎细胞因子调节。IL-1 受体拮抗剂缺陷(deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist,DIRA)是由编码 IL-1 受体拮抗剂 IL1Ra 的 *IL1RN* 基因上的双等位基因 LoF 突变导致的,通过引起 IL-1 α 、IL-1 β 信号持续性激活从而引发疾病。由于 IL1Ra 在表皮组织中高表达,因此 DIRA 的患者在临床上主要表现为全身性的炎症,包括脓疱性皮肤损伤、无菌性多灶骨髓炎和骨膜炎等表型^[45-46]。IL36Ra 是 IL1 通路中的另一种拮抗剂,其编码基因 *IL36RN* 上的双等位基因 LoF 突变会引发 IL-36 受体拮抗剂缺陷(deficiency of the interleukin-36 receptor antagonist,DITRA)。DITRA 患者临床上的特点为反复发热和全身范围的脓疱性银屑病,其表型的表现度具有差异,且一定程度上与环境相关^[47-48]。近期,一种全新的 IL-1 信号引发的新型 AIDs,IL-1Ra 与 IL-1R1 结合缺陷疾病(loss of interleukin-1 receptor to interleukin-1 receptor antagonist,LIRSA)得到了报道^[49]。LIRSA 的炎症信号与 DIRA、DIRTA 相似,均为 IL-1 信号的持续性激活,但是其致病机制为 IL-1 受体 IL1-R1 上的 p. K131E 突变破坏 IL-1R1 与 IL-1 信号拮抗剂 IL-1Ra 之间的相互作用引起的信号失调。LIRSA 患者在临床上表现为慢性复发性多灶骨髓炎,其血清中促炎细胞因子水平显著上升,其对 IL-1 β 抑制剂的响应良好。

2 双基因导致的 AIDs

在经典的单基因 AIDs 之外,还有一类以双基因的形式致病的非典型 AIDs。双基因遗传模式是指同一通路中发挥功能的 2 个互相独立基因上的杂合突变,在疾病生成方面表现出累加效应的模式。

蛋白酶体相关的自身炎症综合征 (proteasome-associated autoinflammatory syndrome, PRAAS) 是首个被报道的双基因遗传 AIDs^[50]。蛋白酶体是一类 ATP 依赖的、具有蛋白水解活性的多蛋白复合物,能够介导 K48 泛素链标记蛋白的清除。蛋白酶体复合物的催化核心由堆叠的 4 个七聚环上的 14 个不同蛋白亚基组成。蛋白酶体在免疫系统中发挥着重要作用。免疫细胞中的免疫蛋白酶体能够选择性地整合 *PSMB8*、*PSMB9*、*PSMB10* 等基因编码的催化亚基,调控免疫响应。此外,蛋白酶体的组装和活性还受到蛋白酶体成熟蛋白 POMP (proteasome maturation protein) 以及其他分子伴侣蛋白,如 PAC2 等的调节。蛋白酶体组装和行使功能所需的亚基,以及相关伴侣蛋白上的 LoF 突变均会导致 PRAAS。目前已知的 PRAAS 致病突变已经在编码蛋白酶体 α 7、 β 7、 β 5i、 β 1i、 β 2i 以及 RPN5 等亚基的 *PSMA3*、*PSMB4*、*PSMB8*、*PSMB9*、*PSMB10*、*PSMD12* 等基因上以及编码伴侣分子 PAC2 和 POMP 的 *PSMG2* 和 *POMP* 基因上被报道^[50-61]。这些基因上的致病突变多为双等位基因的 LoF 变异。而 *POMP* 和 *PSMD12* 上的单等位基因 LoF 突变能够分别通过显性失活和单倍剂量不足效应引起疾病。在编码蛋白酶体亚基的关键基因中, *PSMB8/PSMA3*、*PSMB8/PSMB4*、*PSMB9/PSMB4* 等组合上的 LoF 突变能够以双基因的遗传模式引发 PRAAS^[50,59,61]。PRAAS 患者在临床上主要表现为早发性的反复发热、中型粒细胞性的皮肤病、脂肪营养不良、钙质沉着、进行性关节挛缩以及多器官衰竭等。

3 体细胞突变导致的 AIDs

除了遗传自父母的生殖系突变外,在胚胎发育晚期以及成年后,个体有可能在部分组织中发生体细胞类型的突变。过去,体细胞突变在癌症发生的领域中有着较为深入的研究,但近期,其在

AIDs 发病中的作用也越来越被人们重视。体细胞突变引发的 AIDs 表现出晚期发病的特性。目前,已被报道的导致体细胞 AIDs 的基因包括了 *NLRP3*、*NLRC4*、*TNFRSF1A*、*NOD2*、*STING*、*TLR8*、*MVK*、*UBA1* 等^[62-72]。

UBA1 是人体内主要的 E1 泛素酶,起始着 99% 的细胞泛素化过程。UBA1 上的体细胞突变会导致 X 染色体连锁的 E1 泛素酶体细胞突变引发的伴有髓系细胞空泡的自身炎症 (Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic, VEXAS) 综合征。患者临床上表现为反复发热、血栓、肺部浸润以及髓系细胞空泡等^[72]。导致 VEXAS 的 UBA1Met41 氨基酸位点的突变会影响 UBA1 同工酶的表达,从而引发部分 UBA1 介导的泛素化进程受损。

目前,AIDs 体细胞突变的研究愈发受到重视。近期,研究者通过数字 PCR 和高通量测序的方法,在晚发自身炎症性疾病的患者体内鉴定到了 *NLRC4* 上的全新 p. His443Gln 体细胞突变。该突变主要在患者单核细胞中高比例存在。实验表明该突变对 *NLRC4* 炎症小体具有更强的激活效应^[65]。

4 AIDs 的诊断与治疗

随着对 AIDs 致病基因研究的不断深入,AIDs 的致病基因谱和临床表型谱逐渐得到拓展,为 AIDs 的高效诊断和精准治疗提供了理论基础^[73]。提高 AIDs 的诊断效率能够更及时地在患者展现出疾病表现时给予干预,避免患者因疾病产生不可逆的后遗症^[74],而且,对 AIDs 致病基因的精准用药能够避免临床上因非特异性疗法,如激素冲击治疗等对患者带去的伤害。

在 AIDs 中,免疫抑制剂常常能够为 AIDs 患者提供特异且有效的治疗。在因 *MEFV* 导致的 AIDs 中秋水仙碱能够特异性抑制 pyrin 活性从而缓解患者的疾病表型,而靶向 IL-1 信号的阻断剂则能够在炎症小体或 IL-1 信号通路致病基因介导的 AIDs 中发挥治疗作用。对于 I 型干扰素病的患者,JAK 抑制剂能够有效地抑制 IFN 信号,从而缓解这些患者的炎症表型。TNF 抑制剂则能够对致病基因位于 TNF 信号相关通路,如炎症小体、NF- κ B 等通路上的患者进行有效的干预。ADA2 缺陷的患者同样对 TNF 抑制剂具有良好的

响应^[75]。此外,对具有 AIDs 表型的患者,造血干细胞移植也是一种较为有效的治疗方式^[76]。

5 总结与展望

在过去的 10 年中,随着研究技术的快速进步,AIDs 致病机制的阐述也愈发详实,越来越多的单基因致病突变,乃至双基因、体细胞突变被发现,使得人们对 AIDs 发病机制的了解取得了很大的进步。对 AIDs 了解的加深不仅能够极大地促进对 AIDs 患者的疾病诊断、临床表型评估和治疗,而且能够加深我们对先天免疫通路复杂调节网络,及其对人类健康贡献的理解,从而确定全新的治疗靶点,及时对患者进行精准干预,避免因疾病产生的不良后果。然而,在疑似 AIDs 表型的患者当中,目前仅有约 30% 的患者获得了诊断,这说明 AIDs 的研究领域内仍然有许多问题需要解决。在当前的研究中,学者们大多将目光着眼于基因组上蛋白编码区的单碱基遗传变异。因此,在未来的研究中,随着测序技术的不断完善,应当将目光更多地着眼在非编码区、表观遗传调控以及拷贝数变异、体细胞变异等更加广阔的领域中。

参考文献

- [1] MEDZHITOV R, JANEWAY C. Innate immunity[J]. *New England Journal of Medicine*, 2000, 343(5): 338-344.
- [2] MASTERS S L, SIMON A, AKSENTIJEVICH I, et al. Horror autoinflammaticus: The molecular pathophysiology of autoinflammatory disease (*) [J]. *Annual Review of Immunology*, 2009, 27: 621-668.
- [3] MCDERMOTT M F, AKSENTIJEVICH I, GALON J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes [J]. *Cell*, 1999, 97(1): 133-144.
- [4] CONSORTIUM F F. A candidate gene for familial Mediterranean fever[J]. *Nature Genetics*, 1997, 17(1): 25-31.
- [5] CONSORTIUM T I F. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever[J]. *Cell*, 1997, 90(4): 797-807.
- [6] PRAS E, AKSENTIJEVICH I, GRUBERG L, et al. Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16[J]. *The New England Journal of Medicine*, 1992, 326(23): 1509-1513.
- [7] MANTHIRAM K, ZHOU Q, AKSENTIJEVICH I, et al. The monogenic autoinflammatory diseases define new pathways in human innate immunity and inflammation[J]. *Nature Immunology*, 2017, 18(8): 832-842.
- [8] AKSENTIJEVICH I, SCHNAPPAUF O. Molecular mechanisms of phenotypic variability in monogenic autoinflammatory diseases [J]. *Nature Reviews Rheumatology*, 2021, 17(7): 405-425.
- [9] SAVIC S, CASELEY E A, MCDERMOTT M F. Moving towards a systems-based classification of innate immune-mediated diseases[J]. *Nature Reviews Rheumatology*, 2020, 16(4): 222-237.
- [10] MOGHADDAS F, LLAMAS R, DE NARDO D, et al. A novel pyrin-associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis mutation further defines 14-3-3 binding of pyrin and distinction to familial Mediterranean fever[J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2017, 76(12): 2085-2094.
- [11] XU D C, ZOU C Y, YUAN J Y. Genetic regulation of RIPK1 and necroptosis[J]. *Annual Review of Genetics*, 2021, 55: 235-263.
- [12] YUAN J Y, AMIN P, OFENGEIM D. Necroptosis and RIPK1-mediated neuroinflammation in CNS diseases [J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2019, 20(1): 19-33.
- [13] ZHANG X H, DOWLING J P, ZHANG J K. RIPK1 can mediate apoptosis in addition to necroptosis during embryonic development [J]. *Cell Death & Disease*, 2019, 10(3): 245.
- [14] LALAOUI N, BOYDEN S E, ODA H, et al. Mutations that prevent caspase cleavage of RIPK1 cause autoinflammatory disease[J]. *Nature*, 2020, 577(7788): 103-108.
- [15] TAO P F, SUN J Q, WU Z M, et al. A dominant autoinflammatory disease caused by non-cleavable variants of RIPK1 [J]. *Nature*, 2020, 577(7788): 109-114.
- [16] TAPIZ I, REULA A J, COCHINO A V, MARTINS A L, et al. Characterization of novel pathogenic variants leading to caspase-8 cleavage-resistant RIPK1-induced autoinflammatory syndrome [J]. *Journal of Clinical Immunology*, 2022, 42(7): 1421-1432.
- [17] CUCHET-LOURENÇO D, ELETTO D, WU C X, et al. Biallelic *RIPK1* mutations in humans cause severe immunodeficiency, arthritis, and intestinal inflamma-

- tion[J]. *Science*, 2018, 361(6404): 810-813.
- [18] LI Y, FÜHRER M, BAHRAMI E, et al. Human RIPK1 deficiency causes combined immunodeficiency and inflammatory bowel diseases[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2019, 116(3): 970-975.
- [19] ZHOU Q, WANG H Y, SCHWARTZ D M, et al. Loss-of-function mutations in TNFAIP3 leading to A20 haploinsufficiency cause an early-onset autoinflammatory disease[J]. *Nature Genetics*, 2016, 48(1): 67-73.
- [20] YU M P, XU X S, ZHOU Q, et al. Haploinsufficiency of A20 (HA20): Updates on the genetics, phenotype, pathogenesis and treatment[J]. *World Journal of Pediatrics*, 2020, 16(6): 575-584.
- [21] SPAAN A N, NEEHUS A L, LAPLANTINE E, et al. Human OTULIN haploinsufficiency impairs cell-intrinsic immunity to staphylococcal α -toxin[J]. *Science*, 2022, 376(6599): eabm6380.
- [22] ZHOU Q, YU X M, DEMIRKAYA E, et al. Biallelic hypomorphic mutations in a linear deubiquitinase define otulipenia, an early-onset autoinflammatory disease[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2016, 113(36): 10127-10132.
- [23] LI M Q, LI L, ASEMOTA S, et al. Reciprocal interplay between OTULIN-LUBAC determines genotoxic and inflammatory NF- κ B signal responses[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2022, 119(33): e2123097119.
- [24] IWAI K. LUBAC-mediated linear ubiquitination: A crucial regulator of immune signaling[J]. *Proceedings of the Japan Academy*, 2021, 97(3): 120-133.
- [25] PELTZER N, DARDING M, MONTINARO A, et al. LUBAC is essential for embryogenesis by preventing cell death and enabling haematopoiesis[J]. *Nature*, 2018, 557(7703): 112-117.
- [26] BOISSON B, LAPLANTINE E, PRANDO C, et al. Immunodeficiency, autoinflammation and amylopectinosis in humans with inherited HOIL-1 and LUBAC deficiency[J]. *Nature Immunology*, 2012, 13(12): 1178-1186.
- [27] NILSSON J, SCHOSER B, LAFORET P, et al. Polyglucosan body myopathy caused by defective ubiquitin ligase RBCK1[J]. *Annals of Neurology*, 2013, 74(6): 914-919.
- [28] WANG K, KIM C, BRADFIELD J, et al. Whole-genome DNA/RNA sequencing identifies truncating mutations in RBCK1 in a novel Mendelian disease with neuromuscular and cardiac involvement[J]. *Genome Medicine*, 2013, 5(7): 67.
- [29] SMIT J J, MONTEFERRARIO D, NOORDERMEER S M, et al. The E3 ligase HOIP specifies linear ubiquitin chain assembly through its RING-IBR-RING domain and the unique LDD extension[J]. *The EMBO Journal*, 2012, 31(19): 3833-3844.
- [30] BOISSON B, LAPLANTINE E, DOBBS K, et al. Human HOIP and LUBAC deficiency underlies autoinflammation, immunodeficiency, amylopectinosis, and lymphangiectasia[J]. *The Journal of Experimental Medicine*, 2015, 212(6): 939-951.
- [31] ODA H, BECK D B, KUEHN H S, et al. Second case of HOIP deficiency expands clinical features and defines inflammatory transcriptome regulated by LUBAC[J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 479.
- [32] CROW Y J, STETSON D B. The type I interferonopathies: 10 years on[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2022, 22(8): 471-483.
- [33] CROW Y J, LIVINGSTON J H. Aicardi-Goutières syndrome: An important Mendelian mimic of congenital infection[J]. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2008, 50(6): 410-416.
- [34] CROW Y J, MANEL N. Aicardi-Goutières syndrome and the type I interferonopathies[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2015, 15(7): 429-440.
- [35] PENG J H, WANG Y S, HAN X, et al. Clinical implications of a new DDX58 pathogenic variant that causes lupus nephritis due to RIG-I hyperactivation[J]. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2023, 34(2): 258-272.
- [36] ZHOU Q, YANG D, OMBRELLO A K, et al. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2[J]. *New England Journal of Medicine*, 2014, 370(10): 911-920.
- [37] ELKAN P N, PIERCE S B, SEGEL R, et al. Mutant adenosine deaminase 2 in a polyarteritis nodosa vasculopathy[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2014, 370(10): 921-931.
- [38] JEE H, HUANG Z P, BAXTER S, et al. Comprehensive analysis of ADA2 genetic variants and estimation of carrier frequency driven by a function-based approach[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2022, 149(1): 379-387.
- [39] LEE P Y, AKSENTIJEVICH I, ZHOU Q. Mecha-

- nisms of vascular inflammation in deficiency of adenosine deaminase 2 (DADA2)[J]. *Seminars in Immunopathology*, 2022, 44(3): 269-280.
- [40] OMBRELLO A K, QIN J, HOFFMANN P M, et al. Treatment strategies for deficiency of adenosine deaminase 2[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2019, 380(16): 1582-1584.
- [41] KATAN M, COCKCROFT S. Phospholipase C families: Common themes and versatility in physiology and pathology[J]. *Progress in Lipid Research*, 2020, 80: 101065.
- [42] OMBRELLO M J, REMMERS E F, SUN G P, et al. Cold urticaria, immunodeficiency, and autoimmunity related to PLCG2 deletions[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2012, 366(4): 330-338.
- [43] ZHOU Q, LEE G S, BRADY J, et al. A hypermorphic missense mutation in PLCG2, encoding phospholipase C γ 2, causes a dominantly inherited autoinflammatory disease with immunodeficiency[J]. *American Journal of Human Genetics*, 2012, 91(4): 713-720.
- [44] TAO P F, HAN X, WANG Q T, et al. A gain-of-function variation in PLCG1 causes a new immune dysregulation disease[J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2023, 152(5): 1292-1302.
- [45] REDDY S, JIA S, GEOFFREY R, et al. An autoinflammatory disease due to homozygous deletion of the IL1RN locus[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2009, 360(23): 2438-2444.
- [46] AKSENTIJEVICH I, MASTERS S L, FERGUSON P J, et al. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2009, 360(23): 2426-2437.
- [47] MARRAKCHI S, GUIGUE P, RENSHAW B R, et al. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2011, 365(7): 620-628.
- [48] ONOUFRIADIS A, SIMPSON M A, PINK A E, et al. Mutations in IL36RN/IL1F5 are associated with the severe episodic inflammatory skin disease known as generalized pustular psoriasis[J]. *American Journal of Human Genetics*, 2011, 89(3): 432-437.
- [49] WANG Y S, WANG J, ZHENG W J, et al. Identification of an IL-1 receptor mutation driving autoinflammation directs IL-1-targeted drug design[J]. *Immunity*, 2023, 56(7): 1485-1501. e7.
- [50] BREHM A, LIU Y, SHEIKH A, et al. Additive loss-of-function proteasome subunit mutations in CANDLE/PRAAS patients promote type I IFN production[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2015, 125(11): 4196-4211.
- [51] AGARWAL A K, XING C, DEMARTINO G N, et al. PSMB8 encoding the β 5i proteasome subunit is mutated in joint contractures, muscle atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-induced lipodystrophy syndrome[J]. *The American Journal of Human Genetics*, 2010, 87(6): 866-872.
- [52] DE JESUS A A, BREHM A, VANTRIES R, et al. Novel proteasome assembly chaperone mutations in PSMG2/PAC2 cause the autoinflammatory interferonopathy CANDLE/PRAAS4[J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2019, 143(5): 1939-1943. e8.
- [53] ISIDOR B, EBSTEIN F, HURST A, et al. Stankiewicz-Isidor syndrome: Expanding the clinical and molecular phenotype[J]. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 2022, 24(1): 179-191.
- [54] KANAZAWA N, HEMMI H, KINJO N, et al. Heterozygous missense variant of the proteasome subunit β -type 9 causes neonatal-onset autoinflammation and immunodeficiency[J]. *Nature Communications*, 2021, 12(1): 6819.
- [55] KHALIL R, KENNY C, HILL R S, et al. PSMD12 haploinsufficiency in a neurodevelopmental disorder with autistic features[J]. *American Journal of Medical Genetics*, 2018, 177(8): 736-745.
- [56] KÜRY S, BESNARD T, EBSTEIN F, et al. De novo disruption of the proteasome regulatory subunit PSMD12 causes a syndromic neurodevelopmental disorder[J]. *American Journal of Human Genetics*, 2017, 100(2): 352-363.
- [57] NAUD M E, TOSCA L, MARTINOVIC J, et al. Prenatal diagnosis of a 2.5 mb *de novo* 17q24.1q24.2 deletion encompassing *KPNA2* and *PSMD12* genes in a fetus with craniofacial dysmorphism, equinovarus feet, and syndactyly[J]. *Case Reports in Genetics*, 2017, 2017: 7803136.
- [58] PALUMBO P, PALUMBO O, DI MURO E, et al. Expanding the clinical and molecular spectrum of PSMD12-related neurodevelopmental syndrome: An additional patient and review[J]. *Archives of Clinical and Medical Case Reports*, 2019, 3(5): 250-260.
- [59] POLI M C, EBSTEIN F, NICHOLAS S K, et al. Heterozygous truncating variants in *POMP* escape nonsense-mediated decay and cause a unique immune dys-

- regulatory syndrome[J]. *The American Journal of Human Genetics*, 2018, 102(6): 1126-1142.
- [60] SARRABAY G, MÉCHIN D, SALHI A, et al. PSMB10, the last immunoproteasome gene missing for PRAAS[J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2020, 145(3): 1015-1017.
- [61] YAN K, ZHANG J H, LEE P Y, et al. Haploinsufficiency of PSMD12 causes proteasome dysfunction and subclinical autoinflammation[J]. *Arthritis & Rheumatology*, 2022, 74(6): 1083-1090.
- [62] NAKAGAWA K, GONZALEZ-ROCA E, SOUTO A, et al. Somatic *NLRP3* mosaicism in Muckle-Wells syndrome. A genetic mechanism shared by different phenotypes of cryopyrin-associated periodic syndromes [J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2015, 74(3): 603-610.
- [63] SAITO M, FUJISAWA A, NISHIKOMORI R, et al. Somatic mosaicism of *CIAS1* in a patient with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome [J]. *Arthritis & Rheumatism*, 2005, 52(11): 3579-3585.
- [64] ZHOU Q, AKSENTIJEVICH I, WOOD G M, et al. Brief report: Cryopyrin-associated periodic syndrome caused by a myeloid-restricted somatic *NLRP3* mutation[J]. *Arthritis & Rheumatology*, 2015, 67(9): 2482-2486.
- [65] WANG J, YE Q, ZHENG W J, et al. Low-ratio somatic *NLR4* mutation causes late-onset autoinflammatory disease[J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2022, 81(8): 1173-1178.
- [66] KONTZIAS A, ZARABI S K, CALABRESE C, et al. Somatic mosaicism in adult-onset TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)[J]. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 2019, 7(8): e791.
- [67] DE INOCENCIO J, MENSA-VILARO A, TEJADA-PALACIOS P, et al. Somatic *NOD2* mosaicism in Blau syndrome[J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2015, 136(2): 484-487.
- [68] MENSA-VILARO A, TARNG CHAM W, TANG S P, et al. Brief report: First identification of intrafamilial recurrence of blau syndrome due to gonosomal *NOD2* mosaicism[J]. *Arthritis & Rheumatology*, 2016, 68(4): 1039-1044.
- [69] LIU Y, JESUS A A, MARRERO B, et al. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2014, 371(6): 507-518.
- [70] ALURI J, BACH A, KAVIANY S, et al. Immunodeficiency and bone marrow failure with mosaic and germline TLR8 gain of function[J]. *Blood*, 2021, 137(18): 2450-2462.
- [71] KUBO A, SASAKI T, SUZUKI H, et al. Clonal expansion of second-hit cells with somatic recombinations or C > T transitions form porokeratosis in MVD or MVK mutant heterozygotes[J]. *Journal of Investigative Dermatology*, 2019, 139(12): 2458-2466.
- [72] BECK D B, FERRADA M A, SIKORA K A, et al. Somatic mutations in *UBAI* and severe adult-onset autoinflammatory disease[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2020, 383(27): 2628-2638.
- [73] HSIEH E W Y, BOLZE A, HERNANDEZ J D. Inborn errors of immunity illuminate mechanisms of human immunology and pave the road to precision medicine[J]. *Immunological Reviews*, 2024, 322(1): 5-14.
- [74] DEMIR D D, ASNAASHARI K, REZAEI N, et al. Management of inborn errors of immunity in the genomic era[J]. *Turkish Archives of Pediatrics*, 2022, 57(2): 132-145.
- [75] NIGROVIC P A, LEE P Y, HOFFMAN H M. Monogenic autoinflammatory disorders: Conceptual overview, phenotype, and clinical approach[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2020, 146(5): 925-937.
- [76] SIGNA S, DELL'ORSO G, GATTORNO M, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in systemic autoinflammatory diseases: The first one hundred transplanted patients[J]. *Expert Review of Clinical Immunology*, 2022, 18(7): 667-689.

(编辑 李波)