科之窗

陆前进团队开发针对狼疮新靶点、新抗体

新靶点单抗治狼疮“一箭双雕”

医师报讯（融媒体记者 **王丽娜**）**中国医学科学院皮肤病医院陆前进教授/赵明教授团队**以论著形式发表的研究性论文，揭示了免疫靶分子CD132在系统性红斑狼疮（SLE）发生发展中的关键作用及机制，团队首次针对该靶点研发了一款新型的全人源化抗CD132单抗——2D4，并在狼疮小鼠模型和人源化SLE小鼠模型中证实2D4可同时抑制T细胞和B细胞活化，而不破坏免疫耐受，有效减轻SLE患者体内炎症反应并保护肾脏。（Signal Transduct Target Ther. 2024,9:323.）

陆前进教授

CD132，是6种共同γ链（γc）细胞因子受体的共同亚基，包括白细胞介素-2（IL-2）、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15 和IL-21。IL-2等细胞因子对T细胞和B细胞均表现出广泛的多效性作用。其他5种都与疾病活动相关，而IL-2的作用与其他γc细胞因子不同，它对于维持调节性T细胞（Treg）功能及SLE患者的免疫耐受至关重要。

陆前进教授团队研究显示，SLE患者所有淋巴细胞亚型中CD132表达均增加，有助于促炎反应。在未经治疗患者中，CD132的表达与患者CD3 T、CD4 T、CD19 B和浆细胞中的SLEDAI评分呈显著正相关。

在6种γc细胞因子中，仅IL-2对患者具有保护作用。因此，开发一种尽可能不影响IL-2水平，抑制其他γc细胞因子的人源化Anti-CD132至关重要。然而CD132与6个细胞因子结合位点非常接近，筛选出对6个细胞因子差异性阻断的分子极具挑战性。

研究团队针对这一难点，联合专业的单抗公司，制备了庞大的候选分子库和敏感的报告细胞株，从中一步步筛选，精确所有分子其对6个细胞因子在体内体外的阻断活性，最终筛选出一个对IL-4、IL-7、IL-9、IL-15和IL-21阻断活性高，但对IL-2阻断活性低的分子——2D4。旨在通过这一策略保护Treg细胞，阻断多个促炎分子，从而提高SLE的治疗效果。

团队进一步在狼疮小鼠模型和人源化SLE小鼠模型证实，2D4通过同时抑制T细胞和B细胞活化，有效减轻体内炎症反应并保护肾脏损害。在保护SLE小鼠免受肾损伤方面，2D4的疗效明显优于已用于SLE治疗的贝利尤单抗，这凸显了抗CD132单抗（2D4）作为SLE的一种更强有力的治疗选择的潜力。

此外，2D4分子具有亲水性强、稳定性好、免疫原性低等优势。除SLE外，CD132在其他多种自身免疫病中均发挥重要作用，如类风湿关节炎、白癜风、天疱疮等。

因此，该研究成果有可能为今后治疗SLE和其他自身免疫性疾病提供新的治疗靶点和候选药物。

研究者说

陆前进教授：靶向治疗的出现为SLE以往主要依赖糖皮质激素和免疫抑制的治疗方式打开了新局面。针对SLE治疗有多种靶点在研，如B细胞/浆细胞相关靶点、T细胞相关靶点、巨噬细胞相关靶点、细胞内信号分子、共刺激因子、细胞因子、IgE以及肠道菌群等，但在我国获批用于临床的主要是针对B细胞的靶向生物制剂。

目前针对特定因子或细胞类型的SLE疗法效果有限，为了提高SLE疗效，必须考虑T细胞。抗CD132单抗（2D4）可同时抑制B细胞、T细胞活化，且对介导免疫耐受的细胞因子IL-2影响较低，未来在SLE等自身免疫性疾病临床治疗上具有巨大的应用潜力，团队目前正在加紧推进其临床转化应用。

北京协和医院费允云教授团队《风湿年鉴》发文

国际首个狼疮稳定期患者停激素证据

费允云教授

医师报讯（融媒体记者 **王丽娜**）系统性红斑狼疮（SLE）是一种自身免疫病，随着医学技术的发展，如今大多SLE能得到很好的控制，但无法治愈，需长期维持治疗。出于对疾病复发的顾虑，目前大多数稳定期SLE患者仍在长期服用小剂量激素，用于维持治疗。然而长期激素治疗也会来诸多副作用和并发症，甚至增加脏器损伤风险。疾病稳定期患者是否可以停激素？这是SLE患者的梦想，但国际尚无此类证据。11月13日，北京协和医院健康医学部常务副主任、风湿免疫科专家费允云主任医师，赵丽丹副主任医师等在《风湿年鉴》在线发表原创论著。（Ann of the Rheu Dis.11月13日在线版）

本研究是国际首个针对稳定期SLE维持治疗激素减停及减停后有效维持方案的随机对照研究，为SLE治疗领域提供了一项高质量循证医学证据。研究增强了SLE无激素维持的信心，证明羟氯喹在无激素维持治疗中可发挥有效作用。费允云介绍，团队将进一步探讨长期减停激素的可能性，并探究停药复发高危人群的特征。

PRESS试验是一项北京协和医院牵头开展的国内多中心、33周、开放标签、三臂、非劣效性设计的随机对照试验。研究共纳入333例稳定期SLE患者。患者随机分入完全停药和羟氯喹单药维持这2个试验组，以及双药维持组这1个对照组。完全停药组停用激素和羟氯喹，羟氯喹单药组停用激素、保留羟氯喹，双药维持组继续使用小剂量激素和羟氯喹。

结果显示，3组复发率分别为26.1%、11.2%和4.7%。完全停药组复发率高于双药组，未能达到非劣效性显著性。羟氯喹单药组在减停激素后可有效控制复发，在维持病情稳定方面不劣于双药组。羟氯喹单药组的复发率也低于完全停药组。三组的不良事件相似。

扫一扫
关联阅读全文

图片新闻

协和内分泌团队成果获北京市科技进步二等奖

建立我国骨质疏松症防治体系

夏维波主任（左三）及团队主要成员合影

医师报讯 随着老龄化加剧，骨质疏松症已经成为我国面临的重要公共健康问题。近年来，**北京协和医院内分泌科夏维波主任团队**聚焦骨质疏松症的流行病学研究、疾病早诊早治、新药研发、分级诊疗体系构建，完成了一系列卓有成效的工作。近日，“骨质疏松症防治体系的建立及应用”项目获评2023年度北京市科技进步二等奖。

历经10余年潜心攻关，团队在骨质疏松症研究、诊断、治疗和科普宣传方面取得了多项创新研究成果。他们完成了我国首个全国性骨质疏松症流行病学研究，建立了相关数据库和样本库，揭示了我国人群骨质疏松症患病率，为政策、指南制订提供了依据；建立了我国骨质疏松症的诊断标准，通过骨密度调查和骨微结构研究，为精准诊断提供了重要参考；牵头研发新型抗骨质疏松药物，建立了新药评价体系，助力多种新型药物上市；建立全国骨质疏松症专病联盟，提升基层和欠发达地区的防治水平，开展科普宣传与教育，提高公众防治意识；发表论文300余篇，发布诊疗指南及专家共识20余部，获得多项专利，提升了我国骨质疏松症的整体防治水平。

清华大学刘万里教授发文揭示狼疮发病新机制

新靶点、新机制 为狼疮治疗蓄力

医师报讯 10月29日，**清华大学生命科学学院刘万里**研究团队在《免疫学》发表论文揭示红斑狼疮发病新机制，并提出治疗的新靶点。（Immunity.10月29日在线版）

刘万里 教授

研究团队发现，IgG1（血清免疫球蛋白G亚类，是血清中的主要抗体）重链转录物（Ighg1）mRNA的逐渐加尾和m6A（N6-腺苷酸甲基化）修饰在ASC（抗体分泌细胞）中对IgG1抗体的稳态维持至关重要；另外还发现了一个此前未被研究的剪接中间体（Intermediate Ighg1），揭示其为受到m6A修饰的主要的Ighg1亚型。m6A修饰和YTHDF1（YTH N6-甲基腺苷RNA结合蛋白1）的核定位均是维持ASCs中高Ighg1转录本丰度的关键因素，Ighg1与YTHDF1共同形成类似核糖核蛋白（RNP）颗粒的结构。该结构的形成和维持对IgG1抗体稳态有至关重要的作用。

在探索上述分子细胞免疫学基础机制的临床价值中，研究团队发现YTHDF1在SLE患者的ASCs中表现出过表达的特征；并通过小鼠SLE模型实验发现，阻断YTHDF1与m6A的相互作用能够有效缓解SLE症状，减少自身抗体的产生，显示出YTHDF1-m6A通路作为SLE治疗靶点的巨大潜力。

基础研究的突破，为SLE在内的自身免疫疾病的精准治疗提供了新方向。目前SLE的临床治疗依赖于长期服用免疫抑制剂和激素药物，尽管全球已上市多款靶向治疗药物，但其疗效有限。