

增加狼疮风险的基因变异为何广泛存在

本报讯 红斑狼疮是一种严重的自身免疫性疾病,令人意想不到的,全球约 70%的人口都携带着一种增加患病风险的基因变异。为什么这种看似有害的变异没有被自然选择淘汰?一个研究团队提出,它之所以如此广泛地存在,是因为这种变异还能增强人体对病毒的抵抗力。近日,相关研究成果发表于《美国人类遗传学杂志》。

“这是一篇很棒的论文,解决了许多人感兴趣的问题。”美国芝加哥大学的 Luis Barreiro 说,一项研究能够从这么多不同的角度探讨这种进化权衡,“实属罕见”。

在自身免疫性疾病中,那些通常保护人体免受病毒和其他外部威胁的分子与细胞反应变得过度活跃,并错误地指向自身组织。一些基因的进化轨迹显示出二者之间存在权衡的迹象。例如,研究人员在 19 号染色体上鉴定出一种基因变异,后者与结核病风险升高有关,同时也与较低的自身免疫性疾病风险有关。

美国辛辛那提儿童医院医疗中心的 Leah Kottyan 很好奇,一种名为干扰素调节因子 7(IRF7)的基因是否也存在类似的权衡。这种基因编码的蛋白



红斑狼疮是一种严重的自身免疫性疾病。
图片来源:MICHELLEGIBSON/ISTOCK

质会对细胞内的外来遗传物质(感染的标志)作出反应——通过与细胞的 DNA 结合,帮助产生 I 型干扰素,后者是能够触发免疫反应的另一种蛋白质。红斑狼疮患者血液中这些干扰素水平较高,其中某些版本的 IRF7 与更高的患病风险有关。与此同时,缺乏功能性 IRF7 拷贝的人似乎更容易感染新冠病毒等病毒。

为寻找与风险相关的基因变异,Kottyan 和同事首先分析了一项国际研究的遗传数据,包含数千名红斑狼疮患者和数千名健康对照者。他们尤其关注一种与红斑狼疮相关的常见变

异——在数据集中,多达 98% 的东亚人携带该变异,而非洲裔人群的比例仅为 40%。“它真的非常普遍,这让我们感到惊讶。”Kottyan 说。

为评估人类携带这种变异的历史,研究人员分析了一组跨越数万年的古人类 DNA 数据集,并发现它早在 1.2 万年前就已高频率出现。“据我们所知,它至今仍存在。”论文作者、辛辛那提儿童医院医学中心的 Matthew Weirauch 表示。

对各种人类细胞进行的实验室研究表明,这种变异对细胞免疫反应有直接影响。例如,研究人员发现,它能够使基因编码的蛋白质更好地与细胞核内的 DNA 相结合,并有效启动干扰素的产生。

研究人员还在实验室小鼠身上研究了这种变异的影响。利用基因编辑工具 CRISPR,他们调整了小鼠的 IRF7,使其与人类红斑狼疮相关版本的序列相似。当给予小鼠一种能引发自身免疫性疾病的化学物质时,基因编辑的小鼠比普通小鼠产生了更多的自我攻击性抗体。但基因编辑小鼠似

乎对一种被称为 VSV 的标准实验室病毒具有更强的抵抗力,能够比普通小鼠更快地清除肺部的病毒。

“这项研究令人信服地表明,这种基因变异会特异性地增强 I 型干扰素信号传导,这既增加了患红斑狼疮的风险,也可能增强对病毒的抵抗力。”德国汉堡大学的 Tobias Lenz 表示,该变异出现在不同人群中的频率差异值要进一步研究,因为“这可能表明不同种族的抗病毒免疫反应不同”。

Barreiro 提醒说,事实上,从现有数据来看,这种变异究竟何时以及为何在人类中变得更常见尚不清楚。

英国剑桥大学的 Adrian Liston 补充说,还需要更多研究来确定这种变异何时有益、何时无益。“这只是感染和免疫之间的一种简单权衡,还是有更复杂的关系?例如,这种变异是否有助于对抗病毒感染,却不利于对抗细菌感染。”

Kottyan 表示,IRF7 并不是影响干扰素生成和红斑狼疮风险的唯一基因,团队希望对其他基因展开研究。

(文乐乐)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2026.08.016>

同步表达言语与手势的脑植入装置问世

本报讯 研究人员近日在《自然-神经科学》上报告了一种可同时解码瘫痪患者的言语和手势的脑植入装置。这推动了脑机接口的进步,有望帮助瘫痪患者以更自然的方式进行交流。

人类的自然交流经常结合言语与手势,例如挥手、点头或其他上半身动作。中风和神经退行性疾病,如肌萎缩侧索硬化症,可能同时损害了言语和身体运动能力,削弱患者的社会交往能力。脑机接口旨在将脑活动转化为操控外部设备的指令,从而恢复丧失的功能,但此前的研究大多聚焦于言语或运动。

美国加利福尼亚大学旧金山分校的 Edward Chang 和同事使用置于感觉运动皮层上方的脑植入装置,记录了 3 名声道受损和肢体瘫痪参与者的神经活动。单个植入装置能够采集与多种运动类型相关的信号,包括

上肢运动和与言语相关的嘴部及面部运动,如耸肩、握拳挥动或点头。随后,他们在其中两名参与者中使用并行的言语和手势解码器,驱动一个全身虚拟形象,参与者被要求尝试做出特定手势、回应对话提示,或同时完成这两个要求。在对话任务中,该系统准确解码了两名参与者的言语和手势,其中一名参与者在 3 个对话任务中,言语和手势解码的中位准确度均达到 100%。

研究人员发现,同时使用言语和手势数据训练系统可提高性能并减少错误。他们指出,在这项技术投入应用前,还需纳入更多参与者,并使用规模更大的词汇集和手势集进行测试。

(赵熙熙)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1038/s41593-026-02446-2>

本报讯 加拿大多伦多大学药学院的科学家通过化学修饰 tRNA,结合肺靶向脂质纳米颗粒(LNP)递送,成功恢复了无义突变所致的囊性纤维化跨膜传导调节因子(CFTR)的蛋白表达与功能。近日,相关研究成果发表于《科学》。

抑制型转移 RNA(sup-tRNA)可通过促进提前终止密码子(PTC)的通读来挽救致病性无义突变。其临床转化受到活性欠佳和体内递送效率低下下的限制。在这项工作中,研究人员将 sup-tRNA 的位点特异性化学修饰与 LNP 工程相结合,以克服这些障碍。在 sup-tRNA 中掺入 N1-甲基腺苷可提高 PTC 通读效率,增强 tRNA 氨酰化,延长功能持续性,并减少先天免疫激活。通过高通量可电离脂质筛选和制剂优化,研究人员鉴定出一种适合 sup-tRNA 的 LNP,能够高效地将化学修饰的 sup-tRNA 递送至肺部。

该方法在支气管上皮细胞、小鼠模型和患者来源的类器官中恢复了 CFTR 的表达和功能。

(柯讯)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1126/science.aeb0054>

研究发现化学修饰 tRNA 经 LNP 递送恢复囊性纤维化 CFTR 功能