

- HD11 cells[J]. Microb Pathog, 2020, 141: 103998.
- [23] DICKEY L L, WORNE C L, GLOVER J L, et al. MicroRNA-155 enhances T cell trafficking and antiviral effector function in a model of coronavirus-induced neurologic disease[J]. J Neuroinflammation, 2016, 13(1): 240.
- [24] CHEN H, JIN Y, CHEN H, et al. microRNA-mediated inflammatory responses induced by *Cryptococcus neoformans* are dependent on the NF-kappa B pathway in human monocytes[J]. Int J Mol Med, 2017, 39(6): 1525-1532.
- [25] CROSTON T L, LEMONS A R, BEEZHOLD D H, et al. microRNA regulation of host immune responses following fungal exposure[J]. Front Immunol, 2018, 9: 170.
- [26] CHU C, LEI X, LI Y, et al. High expression of miR-222-3p in children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. Ital J Pediatr, 2019, 45(1): 163.
- [27] LI Q L, WU Y Y, SUN H M, et al. The role of miR-29c/B7-H3/Th17 axis in children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. Ital J Pediatr, 2019, 45(1): 61-65.
- [28] DERRICK T, ROBERTS C, RAJASEKHAR M, et al. Conjunctival microRNA expression in inflammatory trachomatous scarring[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2013, 7(3): e2117.
- [29] GUPTA R, ARKATKAR T, YU J J, et al. Chlamydia muridarum infection associated host MicroRNAs in the murine genital tract and contribution to generation of host immune response[J]. Am J Reprod Immunol, 2015, 73(2): 126-140.
- [30] HUANG T, ZHANG J, KE W, et al. MicroRNA expression profiling of peripheral blood mononuclear cells associated with syphilis[J]. BMC Infect Dis, 2020, 20(1): 165-169.
- [31] HU W, XU B, ZHANG J, et al. Exosomal miR-146a-5p from *treponema pallidum*-stimulated macrophages reduces endothelial cells permeability and monocyte transendothelial migration by targeting JAM-C[J]. Exp Cell Res, 2020, 388(1): 111823.
- [32] SAHNI A, NARRA H P, PATEL J, et al. microRNA signature of human microvascular endothelium infected with *rickettsia rickettsii*[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(7): 1471.
- [33] SAHNI A, NARRA H P, PATEL J, et al. microRNA-regulated rickettsial invasion into host endothelium via fibroblast growth factor 2 and its receptor FGFR1[J]. Cells, 2018, 7(12): 240.
- [34] LI J J, HUANG M J, LI Z, et al. Identification of potential whole blood microRNA biomarkers for the blood stage of adult imported *falciparum* malaria through integrated mRNA and miRNA expression profiling[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 506(3): 471-477.
- [35] MARTIN-ALONSO A, COHEN A, QUISPE-RICALDE M A, et al. Differentially expressed microRNAs in experimental cerebral malaria and their involvement in endocytosis, adherens junctions, FoxO and TGF-beta signalling pathways[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 11277.
- [36] CABANTOUS S, HOU X, LOUIS L, et al. Evidence for an important role of host microRNAs in regulating hepatic fibrosis in humans infected with *schistosoma japonicum*[J]. Int J Parasitol, 2017, 47(13): 823-830.
- [37] WANG Y, FAN X, LEI N, et al. A microRNA derived from *schistosoma japonicum* promotes schistosomiasis hepatic fibrosis by targeting host secreted frizzled-related protein 1[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10(1): 101-106.

(收稿日期: 2020-05-02 修回日期: 2020-08-17)

• 综 述 •

DNA 酶 1 样蛋白 3 基因及编码蛋白在系统性红斑狼疮中的研究进展*

张乃丹¹, 翟建昭¹, 张 革¹综述, 武永康^{1,2△} 审校
四川大学华西医院: 1. 实验医学科; 2. 门诊部, 四川成都 610041

摘 要: 遗传因素为系统性红斑狼疮(SLE)发病机制中的重要环节。SLE 致病位点多态性、编码蛋白功能改变会导致 B 细胞异常, 产生大量炎症因子和特异性自身抗体, 最终出现 B 细胞对 DNA 和(或)染色质的耐受性丧失。DNA 酶 1 样蛋白 3(DNASE1L3)基因和编码蛋白 Dnase1L3 在降解 DNA 凋亡微粒及清除血清抗双链 DNA 抗体方面显示出重要作用。该文综述了 DNASE1L3 基因及编码蛋白 Dnase1L3 的特征、在 SLE 发病机制中的作用, 以及 DNASE1L3 基因遗传学在 SLE 中的研究进展, 为 SLE 遗传因素与免疫细胞的相关研究提供参考依据。

关键词: 脱氧核糖核酸酶 1 样蛋白 3 基因; 细胞凋亡; 系统性红斑狼疮

* 基金项目: 四川省科技厅项目(2020YFS0125); 成都市科技局项目(2019-GH02-00006-HZ、2019-YF05-00463-SN); 四川大学华西医院学科卓越发展 1·3·5 工程临床研究孵化项目(2020HXFH038)。

△ 通信作者, E-mail: vipwyk@163.com。

本文引用格式: 张乃丹, 翟建昭, 张革, 等. DNA 酶 1 样蛋白 3 基因及编码蛋白在系统性红斑狼疮中的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(3): 370-375.

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.03.027

中图法分类号:R593.24+1

文章编号:1673-4130(2021)03-0370-06

文献标志码:A

Research progress of deoxyribonuclease 1-like 3 gene and encoding protein in systemic lupus erythematosus*

ZHANG Naidan¹, ZHAI Jianzhao¹, ZHANG Ping¹, WU Yongkang^{1,2△}

1. Department of Laboratory Medicine; 2. Department of Out-Patient, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China

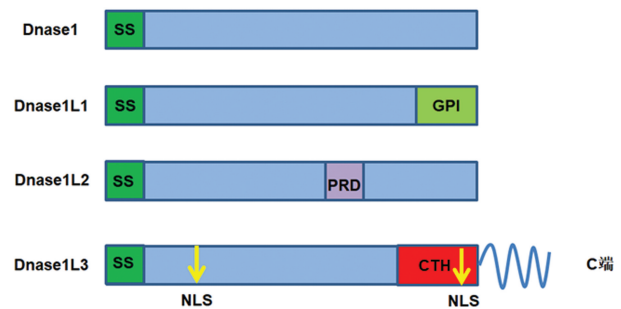
Abstract: Genetic factors play an important role in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus (SLE). The polymorphism of pathogenic sites and functional changes of coding proteins in SLE can lead to abnormal B cells, producing a large number of inflammatory factors and specific autoantibodies, and eventually lead to the loss of tolerance of B cells to DNA and (or) chromatin. deoxyribonuclease 1-like 3 (DNASE1L3) gene and its coding protein Dnase1L3 play an important role in the degradation of DNA apoptotic particles and clearance of serum anti dsDNA antibodies. This paper reviews the characteristics of DNASE1L3 gene and its coding protein Dnase1L3, its role in the pathogenesis of SLE, and the research progress of DNASE1L3 genetics in SLE, so as to provide a reference for the study of SLE genetic factors and immune cells.

Key words: deoxyribonuclease 1-like 3 gene; apoptosis; systemic lupus erythematosus

系统性红斑狼疮(SLE)的特征是产生针对核抗原,如 RNA 和 DNA 的一组自身抗体,其中,B 细胞对 DNA 和(或)染色质耐受性丧失是 SLE 发病的重要机制。自身反应性 B 细胞受抗原刺激后增殖活化,参与表面抗原 CD4⁺ T 细胞分化并激活固有免疫系统,包括浆细胞样树突状细胞和分泌过量的 I 型干扰素 (IFN- I)^[1]。凋亡细胞 DNA 降解失活、嗜中性粒细胞胞外捕获物和氧化线粒体 DNA 等先天免疫反应加剧 B 细胞活化,进一步诱导了 SLE 的发生与发展。通过对 DNA 酶 1 样蛋白 3(DNASE1L3)基因缺失的小鼠模型及儿童 SLE 患者家系病例的研究,结果显示, DNASE1L3 基因纯合突变 DNASE1L3: c. 643delT 与血清抗双链 DNA 抗体相关,并与狼疮性肾炎的高发病率相关^[2-3]。由于缺乏性激素,儿童 SLE 发病可能提示遗传因素占据主导地位,这提供了 SLE 致病基因遗传多态性研究的新思路。本文将从 DNASE1L3 基因及编码蛋白 Dnase1L3 的特征、在 SLE 发病机制中的作用,以及 DNASE1L3 遗传学在 SLE 中的研究进展等方面进行综述,为 SLE 遗传因素与免疫细胞的相关研究提供参考依据。

1 DNASE1L3 基因及编码蛋白 Dnase1L3 的特征

1.1 DNASE1L3 基因和编码蛋白 Dnase1L3 的结构特征 DNASE1L3 基因位于人类染色体 3p14. 3, 含有 8 个外显子。该基因编码脱氧核糖核酸酶 1 (Dnase1)家族中的蛋白 3(Dnase1L3),后者由 275 个氨基酸构成^[4]。Dnase1L3 的 C 端是螺旋结构 (CTH),并且含有核定位序列,核定位序列可加速细胞外 Dnase1L3 进入凋亡微粒细胞膜。研究显示, Dnase1L3 的 C 端结构在其发挥消化细胞外微粒相关染色质和清除血清抗双链 DNA 抗体等生物学效应方面显示出重要作用^[5-6]。见图 1。



注:SS 表示信号序列;GPI 表示糖磷脂酰肌醇锚定序列;PRD 表示富脯氨酸域;NLS 表示核定位序列;CTH 表示 C 端螺旋。

图 1 DNase1 家族成员的结构示意图

1.2 DNASE1L3 基因和编码蛋白 Dnase1L3 在自身免疫性疾病中的作用

1.2.1 Dnase1L3 发挥细胞外作用与自身免疫性疾病

Dnase1L3 发挥细胞外和细胞内作用共同预防自身免疫性疾病的发生。细胞外作用包括 Dnase1L3 与 Dnase1 形成阻断质粒转染的嵌合蛋白,以及通过免疫细胞靶向 DNA-蛋白质复合物,降解中性粒细胞胞外诱捕网 (NETs) 限制炎症发作期间的组织损伤^[7]。Dnase1L3 通过清除 SLE 患者体内来自 NETs 和凋亡细胞的核酸,参与核小体 DNA 碎片化,有效避免了滤泡树突状细胞激活并呈递给自身反应性 B 细胞,抑制了抗双链 DNA 抗体产生^[6]。研究显示,Dnase1L3 缺陷与 SLE 患者体内 NETs 降解延迟和血管损伤密切相关,导致狼疮性肾炎病情加重^[8]。

1.2.2 Dnase1L3 发挥细胞内作用与自身免疫性疾病

Dnase1L3 在细胞内主要参与抑制环状 GMP-AMP 合成酶 (cGAS)-干扰素激活蛋白 (STING) 途径。SLE 患者细胞核或线粒体 DNA 释放到细胞质,与 cGAS 作用生成环鸟腺苷酸 (cGAMP)。cGAMP 结合并激活 STING,STING 招募 TANK 结合激酶 (TBK1) 并转位至核内体,激活干扰素调节因子 3

(IRF-3),介导 IFN- α/β 产生^[9]。Dnase1L3 还通过调节高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)释放,介导自身反应性 B 细胞增殖和活化^[10]。活化 B 细胞产生 HMGB1/DNA 免疫复合物的累积效应促使炎症细胞因子分泌增加,最终导致 SLE 的发生^[11]。动物模型研究显示,DNASE1L3 基因缺陷导致小鼠巨噬细胞分泌大量白细胞介素(IL)-1 β ^[12]。对缺乏 DNASE1L3 基因小鼠进行 IFN- β 注射,通过激活炎性小体,小鼠迅速发展出与 SLE 相关的多种免疫并发症^[5]。上述研究提示 DNASE1L3 基因和编码蛋白 Dnase1L3 通过抑制 cGAS-STING 途径调节 B 细胞,抑制促炎因子分泌,预防自身免疫性疾病的发生。

2 DNASE1L3 基因和编码蛋白 Dnase1L3 在 SLE 发病机制中的作用

2.1 DNASE1L3 基因和编码蛋白 Dnase1L3 与 B 细胞异常 Dnase1L3 在清除凋亡细胞 DNA 方面发挥重要作用,凋亡细胞 DNA 作为自身抗原,一方面通过 TLR3、7、9 激活 B 细胞,促进浆细胞激活和抗双链 DNA 抗体的产生;另一方面,经凋亡细胞 DNA 免疫后的 B 细胞可以刺激 CD4⁺ T 细胞分化增殖,激活更多 B 细胞。动物模型显示,肝脏组织中 Dnase1L3 清除循环微粒 DNA,阻止 DC 细胞和 Kupffer 细胞通过 toll 样受体 (TLRs) 和受体损伤相关分子模式 (DAMP) 介导 CD4⁺ T 细胞分化^[13-14]。DNASE1L3 基因缺失的 C57BL/6 小鼠在 SLE 疾病早期出现了滤泡辅助性 T 细胞 (Tfh) 活化及脾脏中浆细胞数量增加^[15-16]。Tfh 活化产生 CD40L、IL-21 加速 B 细胞激活及自身抗体产生。研究表明,CD40 与 CD40L 结合招募肿瘤坏死因子受体相关因子 (TRAFs) 与肿瘤坏死因子受体相关细胞适配器蛋白、TLRs 和 IL-1 受体,激活并引发丝/苏氨酸蛋白激酶 (MAPK),磷酸肌肽 3-激酶 (PI3K) 和核转录因子 κ B (NF- κ B) 途径及促炎因子表达,导致 B 细胞异常活化而产生自身抗体^[17]。见图 2。

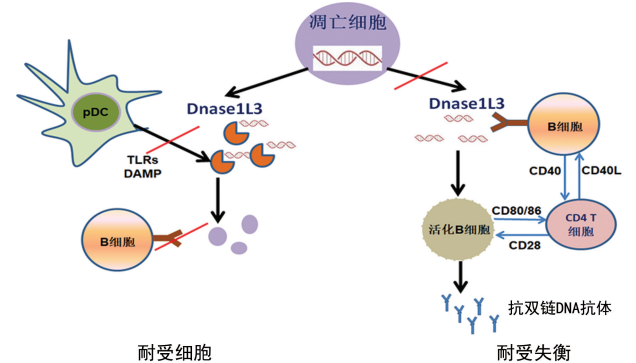


图 2 DNase1L3 与 SLE 患者 B 细胞异常的作用示意图

2.2 DNASE1L3 基因和编码蛋白 Dnase1L3 与细胞因子

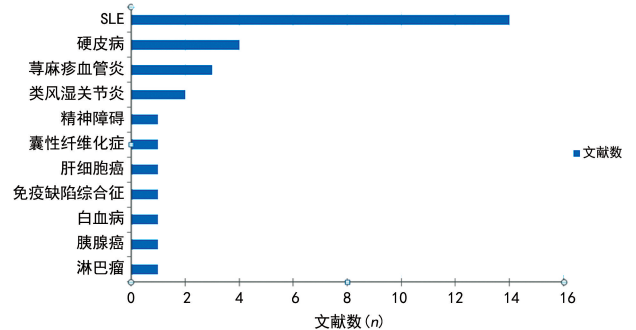
2.2.1 IL-4 是由 II 型辅助 T 细胞 (Th2) 产生,诱导 Th2 细胞因子转换,有效抑制促炎因子 IL-6、IL-17、IL-12、肿瘤坏死因子 α 的表达。研究显示,IL-4

是髓样细胞和单核巨噬细胞中 DNase1L3 表达的重要调控因子^[18]。IL-4 诱导单核细胞衍生 DC 中 DNase1L3 mRNA 表达,通过细胞外调节蛋白激酶/PI3K 信号通路促进 DNase1L3 分泌到细胞外,降解凋亡细胞 DNA,在组织稳态和预防自身免疫性疾病中发挥了重要作用^[3,19]。

2.2.2 IFN- I IFN- I 包括 IFN- α 和 IFN- β , IFN- I 信号通路在人类和小鼠 SLE 中的致病作用已经得到证实^[20]。关于 IFN- I 信号通路在 SLE 中的致病作用的研究集中在产生 IFN- I 的细胞类型和 IFN- I 信号转导的靶细胞上^[21]。对 Dnase1L3 缺陷小鼠研究显示,Dnase1L3 缺陷导致的 DNA 降解失活和抗原游离 DNA 暴露导致 TLRs 依赖的 pDC 活化,产生 IFN- α 。IFN- α 升高通过外周 T 滤泡辅助细胞 (ExFO-Th) 途径促进抗双链 DNA 抗体形成细胞持续外分化,从而驱动 SLE 的病理性效应^[15]。由于 pDC 在体内产生的 IFN- I 难以检测,DNASE1L3 基因遗传学证据和 pDC 体外 IFN- I 驱动模型研究将会为治疗 SLE 提供新的治疗策略。

3 DNASE1L3 基因遗传学在 SLE 中的研究进展

DNASE1L3 基因多态性与自身免疫性疾病易感性相关,如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、强直性脊柱炎和血管炎等,见图 3。截至 2020 年 5 月,关于 DNASE1L3 基因多态性与 SLE 相关研究的文献数量明显多于其余各类疾病,提示充分研究 DNASE1L3 基因多态性与 SLE 发病机制的关系有望为治疗 SLE 带来新的靶点。



注:横轴表示 PubMed 检索到的文献数,纵轴表示与 DNASE1L3 基因相关的疾病种类。

图 3 DNASE1L3 基因和不同病种相关文献数量示意图

3.1 DNASE1L3 基因多态性与 SLE 研究显示 DNASE1L3 基因的单核苷酸多态性 (SNP) 位点与 SLE 发病具有一定的相关性,特别是在 DNASE1L3 基因缺失的小鼠模型和 SLE 家系中^[15,22]。大部分疾病相关 SNP 位点位于 DNASE1L3 基因编码区上、下游或附近内含子区域,提示这些基因位点突变可能通过与相邻外显子作用,干扰该基因的调控进而影响 Dnase1L3 蛋白的表达。关于 DNASE1L3 基因甲基化和组蛋白修饰的研究尚未明确,提示 DNASE1L3 基因表观遗传修饰功能还需进一步的研究。

有研究采用全基因组关联分析的方法对沙特阿

拉伯地区儿童 SLE 的 7 个家系进行 DNASE1L3 基因测序,研究显示在 DNASE1L3 (NM_004944. 2)中发现 c. 289_290delAC (rs751206379)纯合突变与 SLE 疾病易感性密切相关,该突变属常染色体隐性突变,影响了 Dnase1L3 酶活性功能;自噬酶分析显示 rs751206379 无效突变与儿童狼疮性肾炎相关,患者临床血清学表现为抗双链 DNA 抗体阳性、低补体 (C)3 和 C4;该研究指出,DNASE1L3 基因多态性可能影响 PXX 基因编码蛋白的表达^[23]。PXX 基因位于 3p14. 3,并且 DNASE1L3 基因是 PXX 上游 140 kb 的唯一基因^[24]。该研究为 SLE 发病机制的研究提供了新视角,即导致细胞内双链 DNA 或 RNA 传感通路异常调节和激活的单基因突变可能导致异常 IFN- I 产生,随后促进自身免疫炎症反应和自身抗体的产生。

2013 年 OZÇAKAR 等^[25]采用 Affymetrix 5. 0 芯片进行全基因组 SNP 基因分型后证实,来自土耳其地区的儿童 SLE 家系中 3 例患者检出 c. 289_290delAC 纯合突变。值得注意的是,3 例患者在确诊为 SLE 之前出现低补体血症荨麻疹性血管炎的临床表现^[26]。SNP 基因分型鉴定了新的突变位点 c. 320+4delAGTA (rs766912371),该突变位点位于内含子 3,导致多肽序列中第 78 位天冬酰胺到第 107 位赖氨酸发生了缺失突变,Dnase 活性分析显示 rs766912371 突变与 Dnase1L3 活性降低有关^[25]。随后,UEKI 等^[27]采用限制性片段长度多态性聚合酶链

反应(PCR-RFLP)技术在 3 个种族(亚洲人、非洲人和高加索人)共计 1 752 例 SLE 患者中检测并计算了 DNASE1L3 基因每个 SNP 的小等位基因频率和杂合度,结果鉴定出 DNASE1L3 基因的 5 个功能突变位点:rs145888358、rs146805633、rs141477807、rs147219402 和 rs148314913,见表 1。上述位点突变与 Dnase1L3 活性显著降低有关^[29]。由于这些位点变异编码的氨基酸位于功能关键氨基酸残基附近,关于 DNASE1L3 基因与 SLE 靶基因的相互关系需要进一步研究证实。

3. 2 微小 RNA(miRNA)调节 DNASE1L3 基因表达调控 miRNA 是具有调控功能的非编码 RNA,通过细胞核内转录剪切、输出到细胞质并最终成为成熟 miRNA。成熟 miRNA 与 RNA 诱导沉默复合物结合,诱导靶 mRNA 剪切或阻止其翻译对靶基因进行表观修饰,进一步影响靶基因表达和信号通路传导,与 DNASE1L3 基因有关的 miRNA 研究见表 2。研究显示,miR-1184 参与了通过转化生长因子(TGF)-β 途径控制 DNA 双链断裂的修复过程^[30]。关于 miR-142-3p/5p 的研究显示,B 细胞淋巴瘤 6 蛋白通过上调 CD4⁺ T 细胞中的 H3K27me3 和下调 H3K9/K14ac 抑制 miR-142-3p/5p 的表达,导致 T 细胞过度活跃和 B 细胞过度刺激,促进 SLE 的发生^[31]。尿液中 miRNA 的研究显示,miR-335 和 miR-146a 在狼疮性肾炎患者中表达上调,并且 miR-146a 具有区分活动性狼疮性肾炎的效能^[32]。

表 1 DNASE1L3 基因中 SNP 的研究位点及功能评价

SNP	突变方式	方法	区域	实验室血清学特征	参考文献
rs751206379	c. 289_290delAC	GWAS	外显子 3	抗双链 DNA 抗体阳性、低 C3 和 C4	[2, 25]
rs766912371	c. 320+4delAGTA	免疫芯片,全基因组测序	内含子 3	抗双链 DNA 抗体阳性、低 C3 和 C4	[25]
rs145888358	c. 136G>A	PCR-RFLP	外显子 3	DNase 活性下降	[27]
rs141477807	c. 274G>C	PCR-RFLP	外显子 5	DNase 活性下降	[27]
rs146805633	c. 447G>A	PCR-RFLP	外显子 7	DNase 活性下降	[27]
rs147219402	c. 466A>C	PCR-RFLP	外显子 7	DNase 活性下降	[27]
rs148314913	c. 764T>C	PCR-RFLP	外显子 9	DNase 活性下降	[27]
rs35677470	c. 602C>T	免疫芯片	外显子 6	抗着丝点抗体阳性	[28-29]

表 2 DNASE1L3 基因中 miRNA 的研究位点相关研究信息

成熟 miRNA	靶向分子/基因	标本来源	方法	相关疾病表现	参考文献
hsa-miR-1184	TGF-β 途径	家族性和散发性乳腺组织	RNA 微阵列芯片	控制 DNA 双链断裂的修复	[30]
hsa-miR-1236-3p	肿瘤蛋白 1,甲胎蛋白	Sprague-Dawley 大鼠组织,肝细胞癌组织	PCR	抑制神经元凋亡,抑制 PI3K/Akt 途径	[31-32]
miR-142-3p/5p	EZH2,HDAC5	SLE 患者 B 细胞,CD4 ⁺ T 细胞	PCR	CD40L 升高,ICOS 升高,IL-21 升高	[31]
hsa-miR-335-5p	—	尿液	PCR	狼疮性肾炎	[32]
hsa-miR-6877-3p	TLR3 和肌动蛋白 γ1,ACTG1	肝细胞癌组织和细胞	PCR	—	[33]

注:—表示无。

3. 3 Dnase1L3 与细胞游离 DNA 细胞游离 DNA 是循环游离 DNA 或者释放到血浆中的降解 DNA 片

段,主要来源于凋亡和坏死细胞、移植物或胎儿游离 DNA 及自主激活释放的 DNA。目前已经广泛用于产前无创检测、器官移植状态监控及无创肿瘤 DNA 研究等方面^[34]。Dnase1L3 作为清除凋亡细胞的重要酶类,Dnase1L3 缺陷小鼠模型显示,Dnase1L3 作为内切酶,首先在对乙酰氨基酚诱导的坏死肝细胞中生成细胞游离 DNA,胱天蛋白酶激活的 Dnase 和 Dnase1L3 协同产生细胞游离 DNA 用于抗 Fas 介导的肝细胞凋亡^[35]。另有研究显示,在 Dnase1L3 缺陷小鼠中出现血浆细胞游离 DNA 片段的畸变。这种畸变包括 120 bp 以下增加的短 DNA 分子及血浆 DNA 末端基序的频率异常,且畸变频率与血清中抗 DNA 抗体水平呈正相关^[36]。表明 Dnase1L3 作为细胞游离 DNA 的调节剂,可能对该酶阻止自身免疫性疾病的发生具有重要意义。

4 小 结

DNASE1L3 基因突变及编码蛋白 Dnase1L3 活性丧失可导致凋亡微粒中染色质和 DNA 清除障碍,Dnase1L3 是促进细胞凋亡相关斑点样蛋白所必需的酶,Dnase1L3 通过靶向 caspase 和募集域介导细胞凋亡和后续炎症因子释放^[37]。DNASE1L3 基因突变和编码蛋白 Dnase1L3 清除凋亡 DNA 功能异常,导致 Tfh 细胞产生的 IL-4、IL-17、IL-21 与活化 B 细胞相互作用,最终导致致病性自身抗体的产生。

近年来多项研究分别从动物模型、细胞实验和人体标本的角度来探索 DNASE1L3 基因及编码蛋白 Dnase1L3 在 SLE 发生、发展中的作用,但其具体机制及与 SLE 靶基因之间的相互关系尚未完全阐明。通过回顾不同地区、种族之间 SLE 家系及动物模型的研究显示,DNASE1L3 基因突变可能预示着 SLE 在不同年龄阶段的致病机制具有较大差异,如儿童 SLE 与成人 SLE。虽然单基因和孟德尔遗传性狼疮较为少见,但相关研究提示对 SLE 易感基因的研究应该充分考虑种族和地区的差异,应对患者进行年龄、性别、不同疾病表型等更为详细的分层。同时,表观遗传修饰在 SLE 相关致病基因中的调控机制也是值得关注的问题。DNASE1L3 基因的位点突变导致凋亡 DNA 和染色质清除障碍,异常调控的表观遗传效应会对免疫细胞功能产生巨大影响。随着分子诊断技术的不断发展和对 DNASE1L3 基因及编码蛋白 Dnase1L3 研究的不断深入,DNASE1L3 基因及编码蛋白 Dnase1L3 在 SLE 疾病发生、进展及预后中的作用将有助于 SLE 靶向治疗的应用。

参考文献

- [1] CHOI J, KIM S T, CRAFT J. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus-an update[J]. *Curr Opin Immunol*, 2012, 24(6): 651-657.
- [2] AL-MAYOUF S M, SUNKER A, ABDWANI R, et al. Loss-of-function variant in DNASE1L3 causes a familial form of systemic lupus erythematosus[J]. *Nat Genet*, 2011, 43(12): 1186-1188.
- [3] INOKUCHI S, MITOMA H, KAWANO S, et al. Homeostatic milieu induces production of deoxyribonuclease 1-like 3 from myeloid cells[J]. *J Immunol*, 2020, 204(8): 2088-2097.
- [4] KEYEL P A. Dnases in health and disease[J]. *Dev Biol*, 2017, 429(1): 1-11.
- [5] SISIRAK V, SALLY B, D'AGATI V, et al. Digestion of chromatin in apoptotic cell microparticles prevents autoimmunity[J]. *Cell*, 2016, 166(1): 88-101.
- [6] ERRAMI Y, NAURA A S, KIM H, et al. Apoptotic DNA fragmentation may be a cooperative activity between caspase-activated deoxyribonuclease and the poly(ADP-ribose) polymerase-regulated DNASE1L3, an endoplasmic reticulum-localized endonuclease that translocates to the nucleus during apoptosis[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(5): 3460-3468.
- [7] LAZZARETTO B, FADEEL B. Intra- and extracellular degradation of neutrophil extracellular traps by macrophages and dendritic cells[J]. *J Immunol*, 2019, 203(8): 2276-2290.
- [8] JIMENEZ-ALCAZAR M, RANGASWAMY C, PANDA R, et al. Host dnases prevent vascular occlusion by neutrophil extracellular traps[J]. *Science*, 2017, 358(6367): 1202-1206.
- [9] LO M S. Monogenic lupus[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2016, 18(12): 71.
- [10] SHI G, ABBOTT K N, WU W, et al. Dnase1L3 regulates inflammasome-dependent cytokine secretion[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 522.
- [11] WHITTALL-GARCIA L P, TORRES-RUIZ J, ZENTEL LA-DEHESA A, et al. Neutrophil extracellular traps are a source of extracellular HMGB1 in lupus nephritis: associations with clinical and histopathological features[J]. *Lupus*, 2019, 28(13): 1549-1557.
- [12] CHIWANE S, AHMED T M, BAUERFELD C P, et al. Pulmonary hypertension and right heart failure due to severe hypernatremic dehydration[J]. *Perfusion*, 2017, 32(5): 413-415.
- [13] ZHANG C X, CHEN J, CAI L, et al. DNA induction of MDM2 promotes proliferation of human renal mesangial cells and alters peripheral B cells subsets in pediatric systemic lupus erythematosus[J]. *Mol Immunol*, 2018, 94: 166-175.
- [14] BAI Y, TONG Y, LIU Y, et al. Self-dsDNA in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus[J]. *Clin Exp Immunol*, 2018, 191(1): 1-10.
- [15] SONI C, PEREZ O A, VOSS W N, et al. Plasmacytoid dendritic cells and type I interferon promote extrafollicular B cell responses to extracellular self-DNA[J]. *Immunity*, 2020, 52(6): 1022-1038.
- [16] WEISENBURGER T, VON NEUBECK B, SCHNEIDER A, et al. Epistatic interactions between mutations of deoxyribonuclease 1-like 3 and the inhibitory Fc Gamma receptor II B result in very early and massive autoantibodies

- against double-stranded DNA[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:1551.
- [17] BISHOP G A, STUNZ L L, HOSTAGER B S. TRAF3 as a multifaceted regulator of B lymphocyte survival and activation[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:2161.
- [18] BOSURGI L, CAO Y G, CABEZA-CABRERIZO M, et al. Macrophage function in tissue repair and remodeling requires IL-4 or IL-13 with apoptotic cells[J]. *Science*, 2017, 356(6342):1072-1076.
- [19] FERREIRA R, LIVELY S, SCHLICHTER L C. IL-4 type 1 receptor signaling up-regulates KCNN4 expression, and increases the KCa3.1 current and its contribution to migration of alternative-activated microglia[J]. *Front Cell Neurosci*, 2014, 108(2):289.
- [20] WILKINSON C, HENDERSON R B, JONES-LEONE A R, et al. The role of baseline BlyS levels and type 1 interferon-inducible gene signature status in determining belimumab response in systemic lupus erythematosus: a post hoc meta-analysis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2020, 22(1):102.
- [21] WINKLER E S, SHRIHARI S, HYKES B L, et al. The intestinal microbiome restricts alphavirus infection and dissemination through a bile acid-type I IFN signaling axis[J]. *Cell*, 2020, 182(4):901-918.
- [22] ALMLOF J C, NYSTEDT S, LEONARD D, et al. Whole-genome sequencing identifies complex contributions to genetic risk by variants in genes causing monogenic systemic lupus erythematosus[J]. *Hum Genet*, 2019, 138(2):141-150.
- [23] LENERT A, FARDO D W. Detecting novel microRNAs in rheumatoid arthritis with gene-based association testing[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2017, 35(4):586-592.
- [24] MAYES M D, BOSSINI-CASTILLO L, GORLOVA O, et al. Immunochip analysis identifies multiple susceptibility loci for systemic sclerosis[J]. *Am J Hum Genet*, 2014, 94(1):47-61.
- [25] OZÇAKAR Z B, FOSTER J, DIAZ-HORTA O, et al. DNASE1L3 mutations in hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome[J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(8):2183-2189.
- [26] CARBONELLA A, MANCANO G, GREMESE E, et al. An autosomal recessive DNASE1L3-related autoimmune disease with unusual clinical presentation mimicking systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2017, 26(7):768-772.
- [27] UEKI M, KIMURA-KATAOKA K, TAKESHITA H, et al. Evaluation of all non-synonymous single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the genes encoding human deoxyribonuclease I and I-like 3 as a functional SNP potentially implicated in autoimmunity[J]. *FEBS J*, 2014, 281(1):376-390.
- [28] CARMONA F D, ONAT A M, FERNANDEZ-ARANGUREN T, et al. Analysis of systemic sclerosis-associated genes in a turkish population[J]. *J Rheumatol*, 2016, 43(7):1376-1379.
- [29] ESSAWY H A, MOHAMED M F, AMMAR N S, et al. The promise of a specially-designed graft copolymer of acrylic acid onto cellulose as selective sorbent for heavy metal ions[J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, 103(1):261-267.
- [30] PEREZ-HERNANDEZ J, FORNER M J, PINTO C, et al. Increased urinary exosomal microRNAs in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9):e0138618.
- [31] MENG T, SHEN S, LI C, et al. MicroRNA-1236-3p/translationally controlled tumor protein (TPT1) axis participates in congenital hypothyroidism progression by regulating neuronal apoptosis[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(1):459-466.
- [32] GAO R, CAI C, GAN J, et al. miR-1236 down-regulates alpha-fetoprotein, thus causing PTEN accumulation, which inhibits the PI3K/Akt pathway and malignant phenotype in hepatoma cells[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(8):6014-6028.
- [33] GAO B, LI S, TAN Z, et al. ACTG1 and TLR3 are biomarkers for alcohol-associated hepatocellular carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(2):1714-1722.
- [34] MACIAS M, CANADA-HIGUERAS E, ALEGRE E, et al. Performance comparison of two next-generation sequencing panels to detect actionable mutations in cell-free DNA in cancer patients[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2020, 58(8):1341-1348.
- [35] WATANABE T, TAKADA S, MIZUTA R. Cell-free DNA in blood circulation is generated by Dnase1L3 and caspase-activated DNase[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 516(3):790-795.
- [36] SERPAS L, CHAN R W Y, JIANG P, et al. Dnase1L3 deletion causes aberrations in length and end-motif frequencies in plasma DNA[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(2):641-649.
- [37] LI X L, ZHANG Z, ZHANG H. Expression level of TLR9, but not hypomethylation, is correlated with SLE disease activity[J]. *Physiol Res*, 2019, 68(6):973-980.

(收稿日期:2020-05-11 修回日期:2020-08-29)