

· 新药资讯 ·

国家应急防控药物工程技术研究中心 学术支持

表观遗传调控药物：潜在用于治疗自身免疫性疾病

自身免疫性疾病 (auto-immune diseases) 是一类以机体对自身抗原发生免疫反应而导致自身组织损害为特征的疾病，其确切的发病机制尚不十分明确，目前治疗一般以对症治疗及控制病情进展为主。临床上针对这类疾病的药物主要为皮质类固醇激素和免疫抑制剂，而这些药物不能彻底治愈这类疾病。

表观遗传变异 (epigenetic variation) 是指在基因的 DNA 序列没有发生改变的情况下，基因功能发生了可遗传的变化，并最终导致了表型的变化。基因组含有两类遗传信息，一类是传统意义上的遗传信息，即 DNA 序列所提供的遗传信息，另一类是表观遗传学信息，它提供了何时、何地、以何种方式去应用遗传信息的指令。表观遗传现象主要包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色体重塑和非编码 RNA 调控等。其中针对 DNA 甲基化和组蛋白异常修饰的表观遗传调控药物成为研究的热点。

研究表明，表观遗传通过调控基因的表达，参与自身免疫性

疾病的发生和发展。在多种自身免疫性疾病患者中观察到了免疫细胞 DNA 甲基化水平的变化。在系统性红斑狼疮疾病 (systemic lupus erythematosus, SLE) 患者体内，观察到了普遍的 T 细胞、B 细胞的 DNA 低甲基化。同时 DNA 甲基化水平的变化还体现在特定基因中。在 SLE 患者中，CD4⁺ T 细胞中 CD40L、CD70 调控基因的 DNA 甲基化水平降低，导致这些基因在 SLE 患者 CD4⁺ T 细胞中过度表达；在系统性硬化症 (systemic sclerosis, SSc) 患者体内，也观察到了 CD40L、CD70 调控基因的 DNA 甲基化水平降低和过表达；在多发硬化 (multiple sclerosis, MS) 患者体内，编码抗原肽向 T 细胞呈递必需蛋白的基因 DNA 低甲基化；在类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 患者体内，观察到了介导 Treg 细胞抑制活性的 CTLA4 分子的基因 DNA 高甲基化和表达下降；在 RA、SSc 患者中，观察到了 CD4⁺ T 细胞中 FOXP3 基因 DNA 高甲基化和表达下降。

除了 DNA 甲基化异常外，组

蛋白修饰异常也参与了自身免疫性疾病的发生和发展。在 SLE 患者中，观察到了 CD4⁺ T 细胞中组蛋白 H3、H4 乙酰化水平和组蛋白 H3K9 甲基化水平降低；牛皮癣患者的外周血单核细胞中组蛋白 H4 乙酰化水平降低；SSc 患者的 B 细胞中组蛋白 H4 乙酰化水平升高；与骨关节炎患者相比，RA 患者 IL-6 基因 H3 乙酰化水平升高。

表观遗传调控药物为自身免疫性疾病的治疗提供了新的选择。目前研究较多的表观遗传调控药物主要集中于 DNA 甲基转移酶 (DNA methyltransferase, DNMT) 抑制剂和组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 抑制剂。表观遗传调控药物的作用靶标以及对免疫细胞功能的影响，见表 1。随着表观遗传异常与自身免疫性疾病之间关系研究的深入，表观遗传调控药物将为自身免疫性疾病的治疗提供一种新的选择。

表1 表观遗传调控药物的作用靶标以及对免疫细胞功能的影响

序号	分子名称	作用靶标	对免疫细胞功能的影响
1	阿扎胞苷	DNA 甲基转移酶 1 抑制剂	通过减少 FOXP3 基因调控区域的甲基化, 增加人体 Treg 细胞的生成
2	地西他滨	DNA 甲基转移酶 1 抑制剂	人体 Treg 细胞生成增加
3	丙戊酸	Class I and II a 组蛋白脱乙酰酶抑制剂	减少 LPS 刺激的小鼠巨噬细胞 TNF、IL-12、CD40 和 CD80; 增强 IL-10 和 CD86; 促进 T _H 2 反应; 减少人单核细胞源性树突状细胞 MHC 和共刺激分子, 减少促炎细胞因子, 减少 T _H 1 细胞的刺激, 减少人浆细胞样树突状细胞 IFN α 、TNF、IL-6 和共刺激分子的表达; 降低刺激 CD4 ⁺ T 细胞增殖的能力, 增加 T 细胞 IL-10 的刺激
4	ITF2357 (Givinostat)	Class I and II a 组蛋白脱乙酰酶抑制剂	小鼠脾脏中 T _H 17 细胞数降低, Treg 细胞数增加, 并且小鼠体内自身抗体的产生减少
5	Tubastatin	组蛋白脱乙酰酶 6 抑制剂	减少 LPS 刺激的小鼠脾细胞多种促炎细胞因子的产生
6	Vorinostat	广谱组蛋白脱乙酰酶抑制剂	减少人外周血单核细胞响应 LPS 的多种促炎细胞因子的产生; 减少人单核细胞源性树突状细胞 IL-12 和 IL-23 的产生; 抑制鼠 B 细胞增殖、分化和抗体产生
7	Trichostatin A (TSA)	广谱组蛋白脱乙酰酶抑制剂	增加人记忆 T 细胞 T _H 2 细胞因子, 减少人记忆 T 细胞 T _H 1 细胞因子; 减少小鼠脾细胞 LPS 刺激的多种促炎细胞因子的产生; 减少人单核细胞源性树突状细胞 IL-12 和 IL-23 的产生; 增加鼠 Treg 细胞 FOXP3 基因的表达和抑制 Treg 细胞的功能
8	LAQ824	广谱组蛋白脱乙酰酶抑制剂	降低小鼠骨髓源性树突状细胞刺激 T _H 1 细胞的能力
9	Panobinostat	广谱组蛋白脱乙酰酶抑制剂	抑制鼠 B 细胞增殖、分化和抗体产生
10	ITF3056	组蛋白脱乙酰酶 8 抑制剂	减少人外周血单个核细胞 LPS 刺激的多种促炎细胞因子的产生

[参考文献]

- [1] Tough DF, Tak PP, Tarakhovsky A, Prinjha RK. Epigenetic drug discovery: breaking through the immune barrier. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15(12):835-853..

(樊士勇, 周辛波 综译)