

论著·基础研究

EDA 基因新剪切突变导致 X 连锁少汗性外胚层发育不良

顾本宏^{1,2}, 朱晓斌¹, 朱子珏¹, 田汝辉¹, 李 朋¹, 智二磊¹, 姚晨成¹, 王 洪³, 陈慧兴¹, 万 众¹, 黄煜华¹, 何祖平³, 李 铮¹

1. 上海交通大学附属第一人民医院泌尿外科中心男科 / 盆底尿失禁外科, 辅助生殖医学科, 上海交通大学泌尿外科研究所男性健康评估中心, 上海市生殖医学重点实验室, 上海 200080; 2. 上海市浦东新区中医医院泌尿外科, 上海 201299; 3. 上海交通大学 医学院附属仁济医院医学与临床干细胞研究中心, 国家肿瘤及相关基因重点实验室, 上海 200127

[摘要] **目的**·检测一 X 连锁少汗性外胚层发育不良家系 EDA 基因突变位点。**方法**·提取先证者及其家系共 13 位成员外周血基因组 DNA, PCR 扩增 EDA 基因编码区的 8 个外显子及其 2 端侧翼序列并测序, 明确突变位点。**结果**·先证者及其患病哥哥 EDA 基因 6 号内含子剪切供体发生 T>A 突变, 而家系无其他外胚层发育不良临床表现成员, 均无该位点突变。**结论**·该家系中 IVS 6+2 T>A (g.69250372, Xq22.3) 突变为剪切致病突变, 属国内外首报, 是 X 连锁少汗性外胚层发育不良的新致病突变。该突变可用于遗传咨询和产前诊断, 减少出生缺陷。

[关键词] X 连锁少汗性外胚层发育不良; 基因突变; EDA 基因

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2017.03.003 **[中图分类号]** R722.11 **[文献标志码]** A

Novel EDA gene splicing mutation in a X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia family

GU Ben-hong^{1,2}, ZHU Xiao-bin¹, ZHU Zi-jue¹, TIAN Ru-hui¹, LI Peng¹, ZHI Er-lei¹, YAO Chen-cheng¹, WANG Hong³, CHEN Hui-xing¹, WAN Zhong¹, HUANG Yu-hua¹, HE Zu-ping³, LI Zheng¹

1. Department of Andrology/Pelvic Floor Dysfunction, Department of Assisted Reproductive Technology, Institute of Urology Center for Men's Health, Urologic Medical Center, Shanghai General Hospital, Shanghai Key Lab of Reproductive Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080, China; 2. Department of Urology, Pudong New-area Traditional Chinese Medicine Hospital, Shanghai 201299, China; 3. State Key Lab of Oncogenes and Related Genes, Renji-Med X Clinical Stem Cell Research Center, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

[Abstract] **Objective**·To detect the EDA mutation in an X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia (XHED) family. **Methods**·Genomic DNA of 13 members in this family was extracted and the sequence of 8 exons and exon-intron boundaries of EDA gene were amplified by PCR. The PCR products were sequenced directly to identify the mutation site. **Results**·A splicing site donor mutation, IVS (intronic variations of sequence) 6+2 T>A (g.69250372, Xq22.3), was identified in the proband and his elder brother who had the same clinical signs. No similar clinical features or mutation at the same site were found in other 11 members. **Conclusion**·The splicing site aberration, IVS 6+2 T>A (g.69250372, Xq22.3), is a novel mutation which causes XHED in this pedigree. To date, this mutation has never been reported previously. Analysis of the mutation allows for genetic counseling and prenatal diagnosis, and contribute to control birth defects.

[Key words] X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia; mutation; ectodysplasin A gene

外胚层发育不良 (ectodermal dysplasia, ED) 的概念是由 Thurman 于 1848 年首先提出, 其后 Wedderhorn 做了详细的描述。临床上根据有无发汗将 ED 分为有汗性外胚层发育不良 (hidrotic ectodermal dysplasia) 和少汗 / 无汗性外胚层发育不良 (hypohidrotic or anhidrotic ectodermal dysplasia)。幼儿患者易发生高热, 严重者可高热致死, 但高热与患病率、死亡率无明显相关性。ED 按孟德尔遗传规律传递, 遗传方式包括常染色体显性、常染色体隐性、

X 连锁显性和 X 连锁隐性遗传。ED 可导致多种出生缺陷, 威胁子代健康。X 连锁少汗性外胚层发育不良 (X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia, XHED), 亦称为 Christ-Siemens-Touraine 综合征, 出生患病率为 1/100 000, 少汗性较无汗性表型轻。X 连锁隐性遗传中患病男性表现出所有或大部分临床典型表现, 女性携带者通常无明显表型或表型较轻, 不同家系表现不同, 甚至同一家系表现亦相差较大。

[基金项目] 国家重点基础研究发展计划 (973 计划) (2012CB96603); 上海市新兴前沿技术项目 (SHDC12015122) (National Key Basic Research Program of China, 973 Program, 2012CB96603; Frontier Technology Project of Shanghai, SHDC12015122)。

[作者简介] 顾本宏 (1975—), 男, 主治医师, 学士; 电子信箱: benghg@icloud.com。

[通信作者] 李 铮, 电子信箱: lizhengboshi@163.com。



EDA (ectodysplasin A) 基因位于 Xq13.1, 编码 EDA 蛋白。EDA 基因的任何一个功能域突变均可导致 XHED。现发现该基因有 200 多个突变。突变形式包括缺失突变及插入突变, 但 80% 的病例只有 1 个突变, 少数病例具有多种类型的复合突变^[4]。本研究通过对一 XHED 家系 EDA 基因进行 PCR 扩增及序列测定, 发现 EDA 基因的一个新剪切突变。

1 资料与方法

1.1 临床资料

先证者 (图 1, III 7): 男性, 汉族, 44 岁, 出生时即发现其全身毛发稀少, 长大后发现头发稀黄、体毛稀少, 牙齿稀疏, 指趾甲发育未见异常, 夏季不易出汗, 易发热, 皮肤干燥, 智力正常; 特殊面容——前额突出, 鞍状鼻, 无鼻毛, 唇厚外翻; 追问病史, 先证者发热程度与环境温度相关, 既往无免疫缺陷性疾病史。先证者母亲已离世, 表现出轻微症状——头发稀疏, 缺门牙 3 颗。先证者外祖母、大姨亦离世, 根据家属回忆, 她们均症状轻微, 表现为头发稀疏, 伴牙齿稀疏、排列不整齐, 不易出汗。先证者父亲体健, 非近亲结婚。先证者经 2 所三级甲等医院的不同皮肤科医生诊断为少汗性外胚层发育不良。先证者儿子身体健康, 现 19 岁, 排汗、牙齿发育、毛发等未见异常。先证者哥哥 (图 1, III 6), 留取血样半年后去世, 表现与其相似, 育有一子一女, 均体健; 先证者弟弟, 身体健康, 未生育。

表 1 EDA 外显子 PCR 扩增引物序列
Tab 1 Primer sequences used for amplifying the exons of EDA gene by PCR

外显子	上游引物序列 (5' → 3')	下游引物序列 (5' → 3')
1	GGGGCGGGTTCGGCCGGGACCTCCTCCTTC	GGCCGCCGCCGCCCTACTAGGTGACTCAC
2	GATGGGCTCAGGCTTTAGACACATCAAACT	AGTGATAAAGGATCAACTGAGTAGACTTAC
3	AGATTTTCTCCCTAGGGAAGAATCTTCCT	GACAGCAATTTTATAAAGTCAGGAACCTAC
4	TAGAACTCTGACAGTACACTCATCACAGG	CTGGTGGGGTGGAGAGACAGGGGAACTCAC
5	AGGCAATACTCAGAAGTTTCCCTGCTGGGT	TACCCAGGAAGAGAGCAATCCCCAGCCAAC
6	ATCCAAGACAGGGGAGAGGGATCAGAATT	GCAAAGAATGACTTCGTATGCCAACGGTAC
7	AAGTTTGGCCTTCTAGGCTACCCTGGTTGC	AAGAAGAGTTAGGCCTAAGACCGTACTCAC
8-1	CCCAATCCCTTCTGTGCTCTCACTCAG	CTGGCCTTCTCTTAGGCTGCAATGCTCC
8-2	GACCCAAGGGGGCTGCTGCTCCTCTCTTG	GAACAAAATCCCTCTGTCCTATCCTCACC
8-3	ACCTCCAGAAGTCCCTTCAAT	GAGTGCTACCTCTCTGAGCCT
8-4	ACTCCAGGCATGTGTCTGGCCCTAACTCCT	GTCCTCTCTTTCAGGTCTTCCCTCCATCC
8-5	TGTGACTCCTTATCTTTCCACCATACCT	TCTAAGGGCCTTTTCTAGCTCTAAATTTCTC
8-6	CTTTGATCCATGTATGAGTGATGTGTT	CACCTAACATGTAGGAAGTACTCACGCCG

1.2 方法

1.2.1 基因组 DNA 制备 获得所有家庭成员知情同意后, 采集先证者及其家系其他健在成员外周静脉血, 共 13 份, EDTA 抗凝, Dzip 基因组 DNA 抽提试剂盒 [生工生物工程 (上海) 股份有限公司, B518201] 提取全家系基因组 DNA。TE 缓冲液溶解, NanoDrop ND-1000 紫外分光光度计定量备用。

1.2.2 PCR 扩增 EDA 基因的外显子 利用软件 primer3 对该基因参与编码 EDA 蛋白的 8 个外显子及临界区域进行引物设计 (表 1), 对 8 个外显子及其上下游 100 bp 临界区域的 DNA 进行 PCR 扩增。反应体系 50 μL, 含 100 ng DNA, 10 pmol dNTPs, 上下游引物各 20 pmol, 10×PCR Buffer 5 μL [含 200 mmol/L Tris-HCl (pH 8.8), 100 mmol/L KCl, 160 mmol/L (NH₄)₂SO₄, 20 mmol/L MgSO₄, 5.0 μg BSA, 0.05 μg TritonX-100], 5 Unit Pfu DNA 聚合酶。反应条件: 95 ℃ 预变性 60 s, 95 ℃ 变性 30 s, 60 ℃ 退火 30 s, 72 ℃ 延伸 3 min, 最后 72 ℃ 最终延伸 5 min, 共 35 个循环。扩增后产物于 1.5% 琼脂糖 (含溴化乙锭 0.5 g/mL) 凝胶电泳检测后送生工生物工程 (上海) 股份有限公司基因测序, 所用测序仪为 ABI 测序仪 (3730xl DNA Analyzer)。Chromas (version 2.4.1) 软件读取测序结果, 同时输出 DNA 序列。以 UCSC Genome Browser on Human Feb. 2009 (GRCh37/hg19) Assembly 提供的基因组序列为参考序列, 用 DNAssit (version 2.2) 比对找到突变位点, 用 Chromas (version 2.4.1) 软件截取峰形图。

2 结果

取先证者 (图 1, III 6) 及其哥哥 (图 1, III 7) DNA, 使用 13 对引物在前述条件下分别扩增出相应产物; 测序结果 (图 2) 显示 *EDA* 基因第 6 号内含子起始端第 2 个碱基发生剪切供体第 2 位点突变, IVS 6+2 T>A (g.69250372, Xq22.3)。家系其他成员均无此突变。

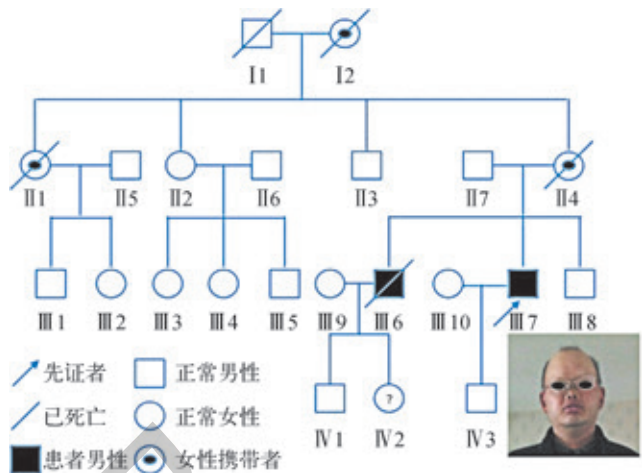


图 1 XHED 家系图及先证者表型
Fig 1 The pedigree of the XHED family and the photo of the proband

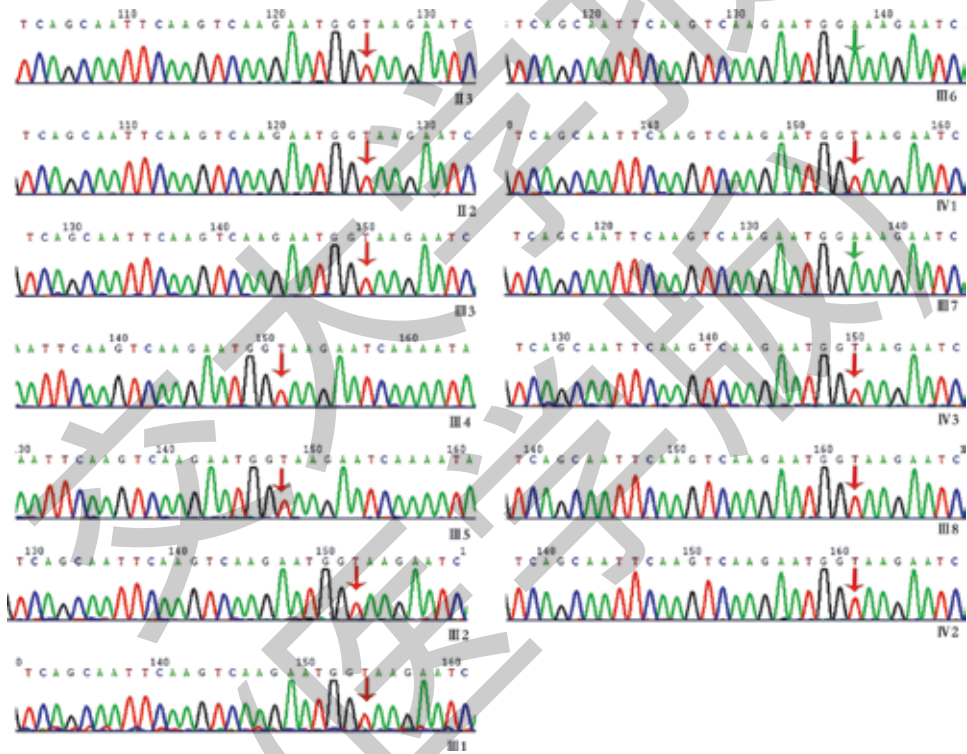


图 2 *EDA* 基因 6 号内含子剪切供体测序结果
Fig 2 Sequencing results of the splicing site donor of *EDA* intron 6

3 讨论

ED 分类复杂, 根据有无发汗分为有汗性外胚层发育不良和少 / 无汗性外胚层发育不良; 根据分子生物学致病机制, 分为第一类 ED 和第二类 ED。有汗性外胚层发育不良主要呈常染色体显性遗传, 典型的临床表现包括甲发育不良、毛发稀疏或完全缺如、掌拓角化过度或牙齿发育异常等三联征, 但所有患者的汗腺功能正常。少汗 / 无汗性外胚层发育不良一般呈 X 连锁隐性, 少数呈常染

色体显性和常染色体隐性遗传。XHED 是最常见的少汗 / 无汗性外胚层发育不良, 典型的临床表现为少汗或无汗、毛发稀疏或全秃、少牙或牙形态异常等三联征, 但有较大的异质性^[6]。碘淀粉试验是诊断该病的有效方法, 男性患者背部无汗, 女性携带者可背部斑片状出汗, 出汗使淀粉受潮, 遇碘变成蓝色。应用该试验可鉴别 XHED 携带者与女性常染色体遗传少汗性外胚层发育不良。先证者及其患病哥哥即通过上述试验确诊为少汗性外胚层发育不良。

目前研究表明^[7], ED 的主要致病基因包括 *EDA*、*NEMO* (NF- κ B essential modulator)、*EDAR* (EDA receptor)、*EDARADD* (EDAR associated death domain) 等。参与 ED 致病的转录因子包括 p63、DLX3 (distal-less homeobox 3)、MSX1 (msh homeobox 1)、EVC2 (EvC ciliary complex subunit 2) 和 EVC1 等。

XHED 属第一类 ED, 其致病基因 *EDA* 位于 X 染色体, 共有 12 个外显子, 其中 8 个外显子编码 EDA 蛋白。EDA 蛋白有 2 种剪切体, 分别为长度 391 个氨基酸的 EDA-A1 (亦称为 EDA 或 ED1) 和长度为 389 个氨基酸的 EDA-A2 (ED2)^[8]。EDA 与 EDAR 结合, 通过 EDA/EDAR/EDARADD 信号通路和 NEMO 调节通路发挥分子调节作用^[9]。ED2 与 XEDAR (X-linked ectodysplasin receptor) 结合, 激活下游信号通路, 参与毛囊发育。EDA 为肿瘤坏死因子相关配体超家族成员, 具有细胞内结构域、跨膜结构域、细胞外结构域、酶裂解结构域、胶原样结构域及 TNF 同源结构域, 在各个结构域均发现突变。目前已报道各类突变 206 种^[4], 包括错义突变^[10-13]、无义突变^[14-15]、剪切突变^[16]、缺失^[17]、移码突变^[18]、插入^[14]、替换^[19]等, 其中大多数为错义突变和无义突变, 剪切突变的报道较少。EDA 及其介导的信号通路对外胚层起源器官的发育十分重要, 如头发、指甲、垂体、乳腺、汗腺、鼻、眼及牙齿形成等。最近有研究发现, *EDA* 突变导致下游 NF- κ B 活性受限, 不能有效调节 BMP4 (bone morphogenetic protein 4)、WNT10A 和 WNT10B 的表达, 导致非综合征型先天缺牙^[7]。本研究通过 PCR 测序显示 *EDA* 基因第 6 号内含子起始端第 2 个碱基发生突变, IVS 6+2 T>A (g.69250372)。该位置位于该内含子的剪切供体位置, 其发生突变, 可导致基因的 mRNA 剪切异常, 从而导致 EDA 蛋白的数量或结构发生异常, 影响 EDA/EDAR/EDARADD 信号转导。根据已知 EDA 蛋白分子结构, 其突变可能导致其胞外结构域结构改变, 进而导致胞外信号接受障碍。后续将深入研究该剪切突变使 EDA 蛋白产生何种变化。已有研究资料显示, EDA 蛋白结构出现异常导致信号转导障碍。

X 连锁隐性遗传特点包括: ①男性患者远多于女性患者, 系谱中的患者几乎都是男性。②男性患者的双亲都无病, 其致病基因来自携带者母亲。③由于交叉遗传, 男性患者的同胞、舅父、姨表兄弟、外甥中可见到患者, 偶见外祖父发病, 而男性患者的舅父一般正常。④由于男性患者的子女都是正常的或不发病的携带者, 所以代与代间可见明显的不连续 (即隔代遗传)。X 连锁显性遗传的特点包括: ①男性患者与正常女性结婚, 所生子女中, 儿子全

部正常, 女儿全部发病。②女性患者与正常男性结婚, 子女中正常人与患者各占 50%。通过该家系图分析, 发现该家系中有多名女性携带者, 患者均为男性 (患者及其哥哥), 且患者舅父正常。根据以上条件, 该家系既符合 X 连锁显性遗传, 又符合 X 连锁隐性遗传规律。按照 X 连锁隐性遗传规律, 先证者哥哥的女儿应是携带者, 为杂合子。但多次反复正反向测序分析未见致病突变, 不能判断为杂合子, 这就有违上述遗传规律。本研究还有一个局限性, 即另外 2 名携带者 (即外祖母和大姨) 的基因型不能明确鉴定, 只能凭患者二姨及舅父的回忆来判断她们为携带者。这都对我们判断遗传方式产生极大的困难。我们推论本病的遗传方式为 X 染色体连锁隐性遗传。理由包括: 患者临床表现为少汗性外胚层发育不良, 且经 2 家三级甲等医院诊断; 患者的致病基因 *EDA* 位于 X 染色体; 基因检测发现相同的突变位点, 正常人群及家系其他健康成员无类似突变; 既往报道显示该基因突变所致外胚层发育不良大多呈 X 连锁隐性遗传。我们的推测是该侄女携带的致病突变可能发生了再次突变, 返回至正常的基因型, 或者该侄女性染色体属于单亲源二体。

通过文献检索发现, 该家系所发现剪切突变既往无类似报道, 为新突变。根据波形图分析, 患病者均为 T>A 单一突变波峰。该突变为剪切致病突变, 理论上先证者及其哥哥应为半合子, 先证者侄女应为携带者。目前该家系健康成员均无类似突变, 根据此病遗传特点, 该家系后代中应再无该病发生, 存在自限性可能, 属于遗传性疾病中的罕见类型。

总之, ED 是一组遗传异质性疾病, 可导致不同程度的出生缺陷, 严重威胁患者的身心健康。严重者幼儿时期反复高热发作, 可导致死亡。因此, 及早诊断可采取相应应对措施, 防止高热发作, 减少并发症, 降低死亡率。目前研究显示造血细胞移植、造血干细胞移植有一定的临床应用价值。FDA 已批准重组 EDA 为基础的基因治疗用于 XHED 患者的临床研究, 为人类纠正发育异常提供了新的范例^[20]。尽管如此, 多年来儿童 XHED 的死亡率仍为约 30%^[21]。近年来, *EDA* 基因缺陷型动物模型已经建立, 这将有助于人们加快对 EDA 不同时空表达对不同器官发育影响的研究^[22]。因此, 如何减少 ED 所致出生缺陷、减少该病死亡率是每一位科研及临床医务人员不可推卸的责任。希望在不久的将来, 随着种植前遗传学诊断 (PGD) 技术的进一步发展, 我们可以利用基因芯片技术对现有 ED 家系提供分子学产前诊断, 进一步提供遗传咨询, 减少出生缺陷, 为我国的优生优育作出更多的贡献。



参·考·文·献

- [1] Schneider H, Hammersen J, Preisler-Adams S, et al. Sweating ability and genotype in individuals with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia[J]. J Med Genet, 2011, 48(6): 426-432.
- [2] Priolo M. Ectodermal dysplasias: an overview and update of clinical and molecular-functional mechanisms[J]. Am J Med Genet A, 2009, 149A(9): 2003-2013.
- [3] Kobiela K, Kobiela A, Roszkiewicz J, et al. Mutations in the *EDA* gene in three unrelated families reveal no apparent correlation between phenotype and genotype in the patients with an X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia[J]. Am J Med Genet, 2001, 100(3): 191-197.
- [4] Pääkkönen K, Cambiaghi S, Novelli G, et al. The mutation spectrum of the *EDA* gene in X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia[J]. Hum Mutat, 2001, 17(4): 349.
- [5] DiGiovanna JJ, Priolo M, Itin P. Approach towards a new classification for ectodermal dysplasias: integration of the clinical and molecular knowledge[J]. Am J Med Genet A, 2009, 149A(9): 2068-2070.
- [6] Ho L, Williams MS, Spritz RA. A gene for autosomal dominant hypohidrotic ectodermal dysplasia (*EDA3*) maps to chromosome 2q11-q13[J]. Am J Hum Genet, 1998, 62(5): 1102-1106.
- [7] Shen W, Wang Y, Liu Y, et al. Functional study of ectodysplasin-a mutations causing non-syndromic tooth agenesis[J]. PLoS One, 2016, 11(5): e0154884.
- [8] Headon DJ, Emmal SA, Ferguson BM, et al. Gene defect in ectodermal dysplasia implicates a death domain adapter in development[J]. Nature, 2001, 414(6866): 913-916.
- [9] Cui CY, Durmowicz M, Tanaka TS, et al. *EDA* targets revealed by skin gene expression profiles of wild-type, Tabby and Tabby *EDA*-A1 transgenic mice[J]. Hum Mol Genet, 2002, 11(15): 1763-1773.
- [10] Yang Y, Luo L, Xu J, et al. Novel *EDA* p.Ile260Ser mutation linked to non-syndromic hypodontia[J]. J Dent Res, 2013, 92(6): 500-506.
- [11] Li D, Xu R, Huang F, et al. A novel missense mutation in collagenous domain of *EDA* gene in a Chinese family with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia[J]. J Genet, 2015, 94(1): 115-119.
- [12] Pozo-Molina G, Reyes-Real J, Mendoza-Ramos MI, et al. Novel missense mutation in the *EDA1* gene identified in a family with hypohidrotic ectodermal dysplasia[J]. Int J Dermatol, 2015, 54(7): 790-794.
- [13] Xue JJ, Tan B, Gao QP, et al. Identification of a novel mutation of the *EDA* gene in X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia[J]. Genet Mol Res, 2015, 14(4): 15779-15782.
- [14] Gunadi, Miura K, Ohta M, et al. Two novel mutations in the *ED1* gene in Japanese families with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia[J]. Pediatr Res, 2009, 65(4): 453-457.
- [15] Wang H, Xie LS. Novel nonsense mutation of the *EDA* gene in a Chinese family with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia[J]. J Dermatol, 2014, 41(11): 1014-1016.
- [16] Monreal AW, Zonana J, Ferguson B. Identification of a new splice form of the *EDA1* gene permits detection of nearly all X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia mutations[J]. Am J Hum Genet, 1998, 63(2): 380-389.
- [17] Kong XD, Liu N, Shi HR, et al. A novel 1-bp deletion mutation of the *EDA* gene in a Chinese Han family with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia[J]. J Dermatol, 2014, 41(7): 659-661.
- [18] Kurihara Y, Hayashi R, Watanabe E, et al. Novel *EDA* hemizygous frame-shift mutation c. 731delG (p.R244Qfs*36) underlies hypohidrotic ectodermal dysplasia in a Japanese family[J]. J Dermatol, 2014, 41(12): 1110-1112.
- [19] 王福喜, 张学军, 杨森, 等. 无汗性外胚叶发育不全遗传类型及临床特点分析[J]. 中华皮肤科杂志, 2001, 34(2): 116.
- [20] Huttner K. Future developments in XLHED treatment approaches[J]. Am J Med Genet A, 2014, 164(A10): 2433-2436.
- [21] Dall'Oca S, Ceppi E, Pompa G, et al. X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia: a ten-year case report and clinical considerations[J]. Eur J Paediatr Dent, 2008, 9(4Suppl): 14-18.
- [22] Kowalczyk-Quintas C, Willen L, Dang AT, et al. Generation and characterization of function-blocking anti-ectodysplasin A (EDA) monoclonal antibodies that induce ectodermal dysplasia[J]. J Biol Chem, 2014, 289(7): 4273-4285.

[收稿日期] 2016-11-14

[本文编辑] 崔黎明

学术快讯

上海交通大学医学院上海市免疫学研究所举行第一届余瀟论坛

2017年3月9日,上海交通大学医学院上海市免疫学研究所举办了第一届余瀟论坛。余瀟教授(1903-1988)是上海交通大学医学院上海市免疫学研究所首任所长、一级教授,也是中国现代免疫学与微生物学的先驱和奠基人之一。论坛邀请2011年诺贝尔生理学或医学奖获得者、法国国家科学院院士、法国斯特拉斯堡大学教授、先天性免疫领域著名科学家朱尔斯·霍夫曼(Jules A. Hoffmann)担任主讲嘉宾。

霍夫曼教授以“*Innate immunity: from insects to humans*”为题作了主题讲座。重点讲述了天然免疫的发现史及其在昆虫到人类免疫系统进化过程中的作用和意义。霍夫曼教授团队自20世纪60年代起,利用果蝇为模型,系统研究了昆虫的抗感染免疫机制,并首次发现了Toll受体介导的天然免疫防御机制,由此开创了天然免疫研究的先河,奠定了天然免疫应答的理论体系基础。霍夫曼教授在报告中还系统介绍了天然免疫从昆虫到高等动物包括人体的系列突破性重大发现、协同激活获得性免疫应答的3大主要信号通路以及天然免疫与获得性免疫间的相互影响。霍夫曼教授还介绍了昆虫在抗病毒、痢疾、寄生虫等免疫领域的新进展,及其对生物体免疫系统进化的新思考。

