科学通报 2026 年 第 71 卷 第 7 期: 1475 ~ 1483
巾帼科苑·健康她力量专题 评 述
《中国科学》杂志社 SCIENCE CHINA PRESS

体细胞突变导致的免疫失调疾病

付金剑[1], 韩旭[2,3], 王俊[4], 周青[1,3,4*]

1. 浙江大学生命科学研究院, 杭州 310058
2. 中国科学院杭州医学研究所, 杭州 310000
3. 浙江大学良渚实验室, 杭州 310000
4. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院风湿免疫科, 杭州 310016
* 联系人, E-mail: zhouqingnwu@gmail.com

2025-12-03 收稿, 2025-12-28 修回, 2026-01-15 接受, 2026-01-16 网络版发表
国家自然科学基金(82225022, 32141004, 32321002)、新基石科学基金科学探索奖、国家重点研发计划(2024YFC2511002)和重庆医科大学附属儿童医院学科登峰计划揭榜挂帅项目(CHCMU-2024-XKDF-1001)资助

摘要 免疫失调疾病是由机体免疫系统功能异常引起的一组异质性疾病, 主要包括自身炎症性疾病、自身免疫性疾病和免疫缺陷疾病. 本文总结了体细胞突变导致的免疫失调疾病的致病基因、致病机制和治疗手段, 并对体细胞突变的检测手段进行了探讨. 已有近20个体细胞突变基因被证实可导致免疫失调疾病, 涉及细胞死亡、RAS、炎症小体、干扰素、Toll样受体及泛素化等多条关键信号通路, 推动了遗传诊断和靶向治疗的发展. 然而, 低比例体细胞突变的检测与致病性评估仍具挑战. 随着检测技术的发展, 体细胞突变研究将显著提升免疫失调疾病的诊断率与精准治疗水平.

关键词 免疫失调疾病, 体细胞突变, 遗传诊断, 自身炎症性疾病



周青 浙江大学求是特聘教授, 国家杰出青年科学基金获得者. 长期专注自身炎症性疾病的研究, 发现并命名CRIA、PLDD、DADA2、LIRSA、HA20、Otulipenia、APLS、APLAID等新疾病; 发现*RIPK1*、*PLD4*、*ADA2*、*IL1R1*、*TNFAIP3*、*OTULIN*、*PLCG1*、*PLCG2*等新致病基因和NLRP3/NLRC4/TLR7体细胞突变; 深入研究自身炎症性疾病致病机制, 首次报道细胞死亡和去泛素化缺陷可导致自身炎症性疾病; 通过致病机制的研究推动对病人的靶向治疗, 成功治疗6种自身炎症性疾病. 以通讯或第一作者文章发表在*Nature*、*N Engl J Med*、*Immunity*、*Nat Genet*、*Ann Rheum Dis*等期刊.

免疫失调疾病是由机体免疫系统功能异常引起的一组异质性疾病, 包括自身炎症性疾病、自身免疫性疾病和免疫缺陷病等, 严重影响患者健康. 传统上, 其遗传学研究多集中于胚系突变. 近年来, 随着高通量测序技术的发展和应用, 研究者日益认识到体细胞突变同样是一类重要的致病因素, 特别是在免疫失调疾病领域, 为解析疾病成因提供了新的视角.

目前已有约20个体细胞突变致病基因被报道, 其广泛分布在细胞死亡、RAS、炎症小体、干扰素、Toll样受体、泛素调控等通路, 基因的突变比例、作用机制和影响的免疫细胞亚群也各不相同, 揭示了免疫系统内在调控的精密性与复杂性.

由于体细胞突变仅存在于部分细胞中, 其丰度可能较低, 而传统的基因检测方法对体细胞突变的灵敏度不足, 因此极易造成漏诊. 此外, 临床上对体细胞突变致病的认识尚不充分, 也缺乏统一、高效且经济的检测流程与解读标准. 这些因素共同导致许多患者难以获得准确的分子诊断, 进而影响了精准治疗策略的

引用格式: 付金剑, 韩旭, 王俊, 等. 体细胞突变导致的免疫失调疾病. 科学通报, 2026, 71: 1475–1483
Fu J, Han X, Wang J, et al. Immune dysregulation diseases caused by somatic mutations (in Chinese). Chin Sci Bull, 2026, 71: 1475–1483, doi: 10.1360/CSB-2025-5869

© 2026《中国科学》杂志社

制定与实施效果.

本文总结了体细胞突变在免疫失调疾病中的研究现状, 包括致病基因、致病机制、治疗策略以及检测技术面临的挑战, 为该领域的研究提供较为全面的参考.

1 免疫失调疾病

免疫失调疾病是由机体免疫系统功能异常引起的一组异质性疾病, 常表现为免疫功能的缺陷或者免疫功能的过度激活. 免疫功能的缺陷会导致机体抵抗外界病原体的能力下降, 因而引起感染, 严重时可危及生命; 免疫功能的异常激活可按照其受影响的细胞类型分为自身炎症性疾病和自身免疫性疾病, 自身炎症性疾病通常由先天性免疫细胞功能异常导致, 表现为炎症因子的过度释放, 病人常表现为反复发烧等症状; 自身免疫性疾病通常由适应性免疫细胞导致, 表现为自身抗体的异常生成, 病人因携带不同的自身抗体而具有不同的临床表型, 例如系统性红斑狼疮. 免疫失调疾病中的一部分病人是由于单基因突变导致的, 这类疾病被称为先天性免疫缺陷(inborn errors of immunity, IEI). 自1980年以来, 随着分子生物学技术的飞速发展和高通量测序技术的广泛应用, 已经有508个由不同基因突变导致的IEI被报道[1], 在对病人进行临床遗传诊断的同时, 也使研究者对免疫系统的精密调控有了更全面的认识, 为发现新的药物靶点和精准治疗提供了丰富资源.

2 体细胞突变的定义

基因突变按照其发生的时间和组织分布可分为胚系突变(germline variants)和体细胞突变(somatic variants). 胚系突变是指在精子和卵子结合形成受精卵之前就存在于精子或卵子中的突变, 而体细胞突变是指在形成受精卵后, 受精卵分裂分化成一个完整个体以及之后因各种外界刺激和自身的基因复制修复异常等因素而发生的突变[2]. 一般来说, 体细胞突变发生的时期越早, 其分布越广泛, 携带突变的细胞比例越高; 发生的时期越晚, 其分布往往局限于某个组织, 携带突变的细胞比例越低[3]. 在很长一段时间, 研究者对IEI的遗传鉴定主要聚焦于胚系突变. 尽管目前已发现500多种由基因突变引起的免疫失调疾病, 为部分患者提供了遗传诊断依据, 但仍有相当高比例的患者由于未发现明确致病突变而无法获得及时有效治疗, 这表明很可能存在先前被忽视的突变类型[4]. 体细胞突变的研究先前主要集中于肿瘤学领域, 而随着对疾病发病机制认识的深入, 研究者发现体细胞突变同样可导致一系列非肿瘤性疾病, 例如*TET2*(TET methylcytosine dioxygenase 2) 体细胞突变导致的克隆性造血(clonal hematopoiesis)[5]和*UBA1*(ubiquitin like modifier activating enzyme 1) 体细胞突变导致的重症晚发炎症综合征(severe adult-onset inflammatory syndorome; vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic, VEXAS)[6]. 除此之外, 一些已知的胚系突变导致免疫失调疾病的致病基因也被报道其同样可以通过体细胞突变的形式导致机体患病, 例如*NLRP3*[7~13]、*NLRC4*[14~18]、*TLR7*[19,20]、*TLR8*[21]、*STING1*[22]、*CARD14*[23,24]和*NOD2*[25,26]等. 值得注意的是, 同一基因某些突变只报道以体细胞突变的形式存在于患者中[27], 这提示了不同突变对于机体的影响程度可能不同, 一些体细胞的特定突变如果以胚系突变的形式存在可能会导致胚胎致死. 这些研究提示了体细胞突变可能在免疫失调疾病的发展中也起到了重要的作用. 近二十年来已经有将近20个体细胞突变的基因导致的IEI被陆续报道, 引起了研究者对体细胞突变导致非肿瘤疾病的广泛关注[4]. 研究免疫失调疾病中的体细胞突变, 探究其致病机制, 可以扩宽我们对免疫系统的认识, 让更多的免疫系统失调病人得到正确和及时的诊断, 提高人民的健康水平.

3 体细胞突变的成因和嵌合体

各种自身和外界的因素都可能导致体细胞突变的发生. DNA复制时可能会发生复制错误, 这种情况下会有专门的分子系统进行修复[2]. 在内在因素如细胞内活性氧和氮物质或外界物理和化学等因素的影响如紫外线、吸烟和酒精等因素的刺激下, DNA复制和修复功能发生异常, 导致基因突变. 一般来说, 体细胞突变会随着年龄的增长而不断积累[6]. Thompson等人[28]的一项研究揭示70岁以上的男性中约有一半人发生了Y染色体缺失, Werner等人[29]发现在健康的造血过程中细胞每次分裂会积累1.14个突变, 这些研究都说明了体细胞突变在机体内是一件非常常见的事情. 大多数情况下的体细胞突变是无害的, 但在极少数条件下的一些体细胞突变会对蛋白功能产生严重影响, 并赋予细胞对环境的正向选择能力, 进而导致疾病的发生.

体细胞突变引起的遗传异质性被称为体细胞嵌合

体. 根据合子后体细胞突变的组织分布, 可以区分三种主要的嵌合体类型[2]. 第一种是突变仅发生在性腺组织, 在这种情况下, 携带突变的嵌合体有一定概率遗传给自己的子女. 由于形成受精卵前的精子或者卵子中已经携带了突变基因, 因此嵌合体的子女表现为胚系突变. 第二种突变是仅存在于非性腺组织, 由于嵌合体的性腺组织中不存在该突变, 因此不会将该突变遗传给后代. 第三种情况是突变同时存在于性腺组织和非性腺组织, 在这种情况下, 该嵌合体仍有一定概率将突变遗传给子女. 机体是否患病取决于体细胞突变对其所编码蛋白的影响程度、体细胞突变的组织分布和突变比例等因素.

4 体细胞突变导致的免疫失调疾病

4.1 细胞死亡通路

FAS(Fas cell surface death receptor)和*FADD*(Fas associated via death domain)在程序性细胞死亡的生理调节中起核心作用, 并且与各种恶性肿瘤和免疫系统疾病的发病机制有关. 2004年, Holzelova等人[30]发现由*FAS*体细胞移码突变导致的自身免疫性淋巴组织增生症, 他在六名患者的双阴性T细胞中检测到杂合*FAS*突变, 两名患者中的$CD4^+$和$CD8^+$ T细胞、单核细胞和$CD34^+$造血前体细胞中检测到了*FAS*突变, 但在这些病人的头发毛囊或黏膜上皮细胞中未发现细胞携带该突变, 说明该突变为体细胞嵌合突变. 突变后的*FAS*赋予细胞抵抗正常的细胞死亡的能力, 揭示了体细胞突变的*FAS*导致机体发生自身免疫性淋巴组织增生综合征致病机制. 2024年, Pellé等人[31]在四例病人的双阴性T细胞中发现了纯合FADD突变, 进一步研究表明这是由于胚系杂合突变伴随了体细胞杂合性缺失(loss of heterozygosity, LOH)导致. *FAS*介导的自身免疫性淋巴组织增生综合征治疗主要包括免疫抑制剂霉酚酸酯、西罗莫司和造血干细胞移植[32].

4.2 RAS相关通路

RAS相关基因(*NRAS*、*KRAS*和*HRAS*)编码21-kDa蛋白, 这些蛋白是小GTP结合蛋白超家族的成员, 具有多种细胞内信号传导功能, 包括控制细胞增殖、生长和凋亡. 高达30%的人类癌症中可检测到RAS相关基因的体细胞激活突变. 2007和2011年, Oliveira等人[33]和Niemela等人[34]相继发现*NRAS*和*KRAS*基因体细胞突变导致的自身免疫性淋巴组织增生综合征, 这两种基因的突变均会导致促凋亡蛋白BIM(BCL-2-interacting mediator of cell death)的表达降低, 使淋巴细胞的凋亡受到抑制, 从而导致病人的淋巴细胞累积. 与*NRAS*和*KRAS*突变导致的癌症不同, 这两种基因的功能获得性体细胞突变导致的淋巴增生征通常为非恶性, 被称为RAS相关自身免疫淋巴增生病(RAS-associated autoimmune leukoproliferative disease, RALD). 糖皮质激素和西罗莫司RALD的常见治疗方式[35].

RAP1B(Ras-related protein rap-1b)作为一种分子开关, 调节细胞信号传导、细胞骨架重塑和细胞运输, 并激活血小板和淋巴细胞中的整合素. 2024年Marta Benavides-Nieto等人[36]报道了一例由*RAP1B*体细胞突变导致的血小板减少症合并免疫缺陷. 该突变是一种功能获得性突变, 导致*RAP1B*蛋白活性增加, 引起整合素激活增加, 从而改变血小板激活、T细胞增殖和迁移等晚期反应.

4.3 炎症小体通路

炎症小体是先天免疫系统中的重要组成部分, 在机体识别病原体相关分子模式和损伤相关分子模式后, 炎症小体发生多聚化组装, 招募活化Caspase-1, 促进细胞因子前体pro-IL-1β和pro-IL-18的成熟和分泌[37]. *NLRP3*(NLR family pyrin domain containing 3)和*NLRC4* (NLR family CARD domain containing 4)是炎症小体的重要组分, 其胚系突变可导致新生儿发病多系统炎症病和冷吡啉相关周期性综合征[7,8,14], 除此之外, *NLRP3*和*NLRC4*体细胞突变也被陆续报道导致自身炎症性疾病, 且某些突变只存在体细胞突变的形式, 提示该突变的胚系突变可能会导致胚胎致死[9,17,18,38]. 我们先前报道的*NLRP3*体细胞突变局限于髓系细胞中[10], 另外一篇则报道了一例由*NLRC4*低比例体细胞突变导致的晚发的自身炎症性疾病[16], 该研究揭示了即使是低比例的体细胞突变(~5%)仍可产生过量的促炎因子IL-1β, 介导疾病的发生, 此外也揭示了晚发的自身炎症性疾病可能由体细胞突变引起. 针对炎症小体过度激活的病人, 可采用IL-1抑制剂进行靶向治疗.

4.4 干扰素通路

CGAS(cyclic GMP-AMP synthase)可识别细胞质中的双链DNA, 生成cGAMP进而激活*STING*(stimulator of interferon response cGAMP interactor 1), 活化后的

*STING*招募*TBK1*(TANK binding kinase 1), 导致*IRF3* (interferon regulatory factor 3)磷酸化入核促进干扰素的产生[39]. 生成的干扰素可结合干扰素受体, 招募下游的*JAK1*(Janus kinase 1)和*TYK1*(serine/threonine/tyrosine kinase 1)磷酸化*STAT*(signal transducer and activator of transcription), 磷酸化的*STAT*入核促进干扰素相关基因的转录和翻译, 发挥抵抗外界病原体感染的作用[40]. 目前已报道多个干扰素通路上的基因体细胞突变导致免疫失调疾病[41], 如*STING1*功能获得性体细胞突变导致的SAVI(sting-associated vasculopathy with onset in infancy, SAVI)[22]、*JAK1*功能获得性体细胞突变导致的自身炎症性疾病[42]、*STAT3*体细胞突变导致的高IgE综合征[43]、*STAT5B*功能获得性体细胞突变导致的早发非克隆性嗜酸性粒细胞增多、荨麻疹、皮炎和腹泻[44]. 对于干扰素通路异常激活引起的干扰素病, 可以采用JAK抑制剂和干扰素受体拮抗剂阿伏利尤单抗进行靶向治疗.

4.5 Toll样受体通路

Toll样受体(Toll like receptors, TLRs)位于细胞膜和内体膜上, 不同的Toll样受体通过结合特定的病原体分子模式来激活下游的免疫通路, 例如TLR4主要识别细菌中的LPS激活下游MAPK和NF-κB信号通路, 促进炎症因子的分泌; *TLR7*和*TLR8*位于内体识别RNA, 激活下游的MAPK、NF-κB和*IRF7*, 促进炎症因子的产生和干扰素的分泌[45]. 2021年, Aluri等人[21]报道了5例由*TLR8*功能获得性体细胞突变导致的免疫缺陷合并骨髓衰竭的男性病人, 该突变导致T细胞活化和B细胞成熟受损和血清细胞因子升高. 2025年, Zeng等人[20]首次报道了一例*TLR7*体细胞突变导致的早发系统性红斑狼疮病人, 其突变通过实验证明增强了*TLR7*对ssRNA的结合能力, 促进了*TLR7*介导的NF-κB和IFN信号通路的上调, 过量的炎症因子导致疾病的发生. 尽管Toll样受体相关通路的致病基因已经被陆续报道, 但缺少有效的靶向药物, 目前针对*TLR7*和*TLR8*突变致病的病人主要还是以造血干细胞移植为主要治疗手段.

4.6 泛素相关通路

泛素化修饰是细胞内重要的翻译后修饰, 通过E1泛素激活酶、E2泛素偶联酶和E3泛素连接酶对底物依次加工, 将泛素连接在目的蛋白上, 调控蛋白的性质和命运, 在蛋白质降解和免疫反应中发挥着重要的作用[46]. *UBA1*位于X染色体上, 编码泛素样修饰激活酶1, 是最主要的E1泛素激活酶, 参与细胞内泛素化修饰的起始步骤, 在泛素化修饰中发挥着重要的作用. 2020年, Beck等人[47]在新英格兰医学杂志上报道了由*UBA1*体细胞突变导致的晚发自身炎症性疾病. 报道中的25名病人均为男性, 在这些患者中, 晚年会出现一种致命的炎症综合征, 表现为发热、血细胞减少、髓系和红系前体细胞中典型的空泡、骨髓发育异常、中性粒细胞性皮肤和肺部炎症、软骨炎以及血管炎. 测序发现病人中一半以上的造血干细胞存在*UBA1*体细胞突变, 包括外周血髓系细胞, 但不包括淋巴细胞或成纤维细胞. 该突变位于*UBA1*第41号位置的甲硫氨酸, 导致*UBA1*典型细胞质亚型的丧失, 并且产生了一种新的、催化功能受损的起始点位于第67位甲硫氨酸的蛋白亚型, 进而引起泛素化减少并激活了先天免疫通路. 研究者将*UBA1*体细胞突变导致的自身炎症性疾病成为VEXAS. 这项工作是体细胞突变导致免疫失调疾病的里程碑事件, 自该篇文章报道后短短几年时间已有数百名VEXAS患者被陆续报道. 此外, 一篇于2023年发表在美国医学会杂志期刊的统计文章报道, 每4269个50岁以上成年男性中就会有一名VEXAS患者, 这可能是目前为止最高发的自身炎症性疾病[48]. 目前VEXAS的治疗仍具有挑战性,造血干细胞移植是主要的治愈方法.2025年一项在柳叶刀风湿学杂志发表的回顾性研究表明对VEXAS综合征患者应采用分层治疗方案, 对于有临床显著的细胞减少或骨髓增生异常综合征的患者, 应尽早考虑使用阿扎胞苷, 而托珠单抗作为替代的一线治疗则提供了效果与安全性均衡的方案[49].

4.7 其他通路

NOD2(nucleotide binding oligomerization domain containing 2)是一种模式识别受体, 能够检测细菌肽聚糖片段和其他危险信号, 并在免疫中发挥重要作用. *NOD2*的胚系致病突变会导致Blau syndrome, 其特点是表现为肉芽肿性关节炎、葡萄膜炎和皮炎三联征. 2015年和2019年相继报道了两例*NOD2*体细胞突变导致的自身炎症性疾病, 表型与胚系突变相似, 均为Blau syndrome[26,38].

TNFRSF1A(TNF receptor superfamily member 1A)为肿瘤坏死因子受体超家族蛋白的成员, 其细胞外区域可结合肿瘤坏死因子TNF引起下游NF-κB通路激活,

从而引发炎症和细胞凋亡. *TNFRSF1A*胚系突变可导致家族周期性发热TRAPS(TNFR-associated periodic syndrome, TRAPS), 这是一种自身炎症性疾病, 其特征是反复发作的发热, 伴有局部肌痛和疼痛性红斑. 2016年, Rowczenio等人[50]确诊了一例由*TNFRSF1A*非移码体细胞突变导致的TRAPS, 该患者对阿那白滞素完全响应, 症状缓解以及急性期蛋白水平恢复正常.

CYBB(cytochrome b-245 beta chain)是细胞色素b的组成成分之一, 是吞噬细胞杀菌氧化酶系统的主要组成部分, 其缺陷会导致慢性肉芽肿病. 2005年, Wolach等人[51]报道了一例*CYBB*体细胞突变导致的成年女性慢性肉芽肿病. *CYBB*位于X染色体上, 该文献报道了一例女性患者, 其*CYBB*基因存在提前终止突变, 由于女性存在两条X染色体, 因此理论上女性的杂合*CYBB*功能缺失突变不会导致疾病. 该突变以杂合形式存在于病人白细胞的基因组DNA中, 但在这些细胞的mRNA中只表达突变体, 这表明在病人的白细胞中携带未突变*CYBB*等位基因的X染色体已被失活. 该研究表明女性的X染色体失活在X染色体上相关基因突变导致的疾病发展中起到了重要作用.

PIK3R1(phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 1)编码PI3K/AKT信号通路的p85调节蛋白, 该通路对于细胞增殖、凋亡和迁移非常重要. 2023年, Bhattacharya等人[52]在一例51岁女性患有多器官Sweet综合征的病人中鉴别到了体细胞*PIK3R1* p.W335C突变, 功能研究表明这是一种功能获得的错义突变, 通过mTORC2特异性地激活PI3K通路, 增强中性粒细胞呼吸爆发, 并增加细胞向IL-1β的迁移. 对患者进行阿那白滞素的靶向治疗产生了显著的疗效.

CARD14(caspase recruitment domain family member 14)作为一种支架蛋白, 当IL-17激活其受体时, 可以通过*CARD14*激活炎症转录因子NF-κB以及MAPK信号通路, 其功能激活突变可导致银屑病[53]. 2024年, Zhao等人[23]报道了一例由*CARD14*体细胞突变导致的炎症性线状疣状表皮痣, 司库奇尤单抗对其进行靶向治疗取得了卓越疗效.

表1汇总了目前已鉴定的体细胞突变基因, 并概述了其涉及的信号通路、致病机制和治疗手段.

5 体细胞突变的检测

体细胞突变先前未被人们充分了解和认识一个主要因素是由于体细胞突变很可能由于测序和下游识别

表 1 体细胞突变导致免疫失调疾病的基因及其治疗手段[a)]

Table 1 Genes with somatic mutations leading to immune dysregulation diseases and their therapeutic approaches

基因名称	信号通路	作用机制	治疗手段	参考文献
FAS	细胞死亡通路	LOF	免疫抑制剂和造血干细胞移植	[30]
FADD	细胞死亡通路	LOF	免疫抑制剂和造血干细胞移植	[31]
NRAS	RAS相关通路	GOF	糖皮质激素和免疫抑制剂	[33]
KRAS	RAS相关通路	GOF	糖皮质激素和免疫抑制剂	[34]
RAP1B	RAS相关通路	GOF	造血干细胞移植	[36]
NLRP3	炎症小体通路	GOF	IL-1抑制剂	[9~13,27,38]
NLRC4	炎症小体通路	GOF	IL-1抑制剂	[15~18]
STING1	干扰素通路	GOF	JAK抑制剂	[22]
JAK1	干扰素通路	GOF	JAK抑制剂	[42]
STAT3	干扰素通路	GOF	抗菌预防和免疫调节剂	[43]
STAT5B	干扰素通路	GOF	脐带血干细胞移植	[44]
TLR7	Toll样受体通路	GOF	造血干细胞移植	[20]
TLR8	Toll样受体通路	GOF	造血干细胞移植	[21]
UBA1	泛素相关通路	LOF	免疫抑制剂和造血干细胞移植	[47]
NOD2	模式识别受体	GOF	糖皮质激素	[26,38]
TNFRSF1A	TNF信号通路	GOF	IL-1抑制剂	[50]
CYBB	NADPH氧化酶复合体	LOF	抗菌预防和免疫调节剂	[51]
PIK3R1	PI3K/AKT信号通路	GOF	IL-1抑制剂	[52]
CARD14	Caspase相关蛋白	GOF	IL-17A抑制剂	[23]

a) GOF: 功能获得; LOF: 功能缺失

突变流程等因素被忽略. 首先, 对于常规的全外显子测序技术, 其平均测序深度为100X, 对于10%以上突变比例的体细胞突变会有比较有效的捕获, 而对于更低比例的体细胞突变则很可能被遗漏, 因此需要更高的测序量. 与全外显子测序不同的是, 全基因组测序能够捕获更全面的突变信息, 促使人们发现新的非编码突变和结构变异. 然而高深度的全基因组测序成本太高昂, 目前很难应用于大规模测序中, 需要技术的推进来降低测序成本. 另外一个检测体细胞突变的方法是靶向测序技术, 通过对目标位置的靶向测序, 可以得到超高深度的位点突变信息, 因而可以检测极低突变比例的体细胞突变. 然而这种方法也有弊端, 该方法只能检测目标位置, 具有选择性, 因此无法发现先前未被报道的新致病突变.

识别免疫失调疾病体细胞另外一个难点在于很难区分携带体细胞突变和未携带突变的细胞群, 而大部分体细胞突变流程是基于肿瘤开发的, 需要“肿瘤”和“对照”两者的数据, 因此针对这种情况就需要采用一些支持“Tumor-only”的识别突变软件, 例如GATK Mutect2和GATK HaplotypeCaller(改变其倍型参数来识别比例更低的突变). 虽然能够通过一些软件能够识别到病人的体细胞突变, 但是由于缺乏健康对照, 因此突变数量往往很多, 很难确定到导致疾病的致病突变. 此外体细胞致病性推断缺少像胚系突变的ACMG评级指南, 因此后面也需要更多专家推出针对体细胞突变的致病性评级指南, 帮助临床医生更好地判断体细胞突变致病性.

6 讨论与展望

体细胞突变普遍存在, 且在非肿瘤疾病中的作用正在引起广泛关注. 随着低频体细胞变异检测方法的改进、更多致病基因的发现, 以及对受精后不同组织和细胞亚群的深入研究, 我们将能够更系统地理解疾病的发病机制. 同时, 探究携带致病突变细胞克隆的扩增动态, 不仅有助于揭示免疫系统调控的精密机制, 还可能发现新的治疗靶点. 将这些发现整合到临床实践中, 有望提升免疫失调疾病患者的遗传诊断率, 并为精准医学干预和通路特异性治疗提供科学依据. 未来, 结合全读长单细胞测序、多组学分析及功能实验的研究, 将在标准化检测方法、低频突变的临床意义解读以及免疫失调疾病的分类与干预策略方面发挥关键作用, 为探索新的药物靶点和优化治疗方案提供丰富资源.

参考文献

1 Poli M C, Aksentijevich I, Bousfiha A A, et al. Human inborn errors of immunity: 2024 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Hum Immun, 2025, 1: e20250003
2 Torreggiani S, Castellan F S, Aksentijevich I, et al. Somatic mutations in autoinflammatory and autoimmune disease. Nat Rev Rheumatol, 2024, 20: 683–698
3 Dou Y, Gold H D, Luquette L J, et al. Detecting somatic mutations in normal cells. Trends Genet, 2018, 34: 545–557
4 Schmitz E G, Griffith M, Griffith O L, et al. Identifying genetic errors of immunity due to mosaicism. J Exp Med, 2025, 222: e20241045
5 Xie J, Zhou D, Shi Y, et al. Advances in TET2 dioxygenase-mediated regulation of hematopoietic system development: physiological and pathological perspectives (in Chinese). Chin Sci Bull, 2025, 70: 2344–2355 [谢佳颖, 周丹, 石玉衡, 等. 双加氧酶TET2介导血液系统生理与病理发育调控的研究进展. 科学通报, 2025, 70: 2344–2355]
6 Longo D L, Mustjoki S, Young N S. Somatic mutations in “Benign” disease. N Engl J Med, 2021, 384: 2039–2052
7 Aksentijevich I, Nowak M, Mallah M, et al. *De novo CIAS1* mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. Arthritis Rheumatism, 2002, 46: 3340–3348
8 Hoffman H M, Mueller J L, Broide D H, et al. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle–Wells syndrome. Nat Genet, 2001, 29: 301–305
9 Tanaka N, Izawa K, Saito M K, et al. High incidence of *NLRP3* somatic mosaicism in patients with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome: results of an international multicenter collaborative study. Arthritis Rheumatism, 2011, 63: 3625–3632
10 Zhou Q, Aksentijevich I, Wood G M, et al. Brief Report: cryopyrin-associated periodic syndrome caused by a myeloid-restricted somatic *NLRP3* mutation. Arthritis Rheumatol, 2015, 67: 2482–2486
11 Gonzalez-Roca E, Mensa-Vilaro A, Plaza S, et al. Somatic NLRP3 mosaicism in Muckle-Wells syndrome. Pediatr Rheumatol, 2015, 13: P61
12 Pesqué D, Mensa-Vilaró A, García-Herrera A, et al. Low-level NLRP3 somatic mosaicism in adult-onset cryopyrin-associated periodic syndrome misdiagnosed as chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol-Pract, 2024, 12: 2205–2207.e2

13 Rowczenio D M, Gomes S M, Aróstegui J I, et al. Late-onset cryopyrin-associated periodic syndromes caused by somatic NLRP3 Mosaicism—UK single center experience. Front Immunol, 2017, 8: 1410

14 Romberg N, Al Moussawi K, Nelson-Williams C, et al. Mutation of NLRC4 causes a syndrome of enterocolitis and autoinflammation. Nat Genet, 2014, 46: 1135–1139

15 De Langhe E, Van Loo S, Malengier-Devlies B, et al. *TET2*-driver and *NLRC4*-passenger variants in adult-onset autoinflammation. N Engl J Med, 2023, 388: 1626–1629

16 Wang J, Ye Q, Zheng W, et al. Low-ratio somatic NLRC4 mutation causes late-onset autoinflammatory disease. Ann Rheumatic Dis, 2022, 81: 1173–1178

17 Ionescu D, Peñín–Franch A, Mensa–Vilaró A, et al. First description of late-onset autoinflammatory disease due to somatic *NLRC4* mosaicism. Arthritis Rheumatol, 2022, 74: 692–699

18 Kawasaki Y, Oda H, Ito J, et al. Identification of a high-frequency somatic *NLRC4* mutation as a cause of autoinflammation by pluripotent cell–based phenotype dissection. Arthritis Rheumatol, 2017, 69: 447–459

19 Brown G J, Cañete P F, Wang H, et al. TLR7 gain-of-function genetic variation causes human lupus. Nature, 2022, 605: 349–356

20 Zeng Y, Tao P, Wang J, et al. Somatic gain-of-function mutation in TLR7 causes early-onset systemic lupus erythematosus. Ann Rheumatic Dis, 2025, 84: 442–450

21 Aluri J, Bach A, Kaviany S, et al. Immunodeficiency and bone marrow failure with mosaic and germline TLR8 gain of function. Blood, 2021, 137: 2450–2462

22 Liu Y, Jesus A A, Marrero B, et al. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. N Engl J Med, 2014, 371: 507–518

23 Zhao X, Miao C, Xiang X, et al. Effect of secukinumab on inflammatory linear verrucous epidermal naevus with a somatic mutation in *CARD14*. Clin Exp Dermatol, 2024, 49: 631–633

24 Jordan C T, Cao L, Roberson E D O, et al. PSORS2 is due to mutations in CARD14. Am J Hum Genet, 2012, 90: 784–795

25 Miceli-Richard C, Lesage S, Rybojad M, et al. CARD15 mutations in Blau syndrome. Nat Genet, 2001, 29: 19–20

26 de Inocencio J, Mensa-Vilaro A, Tejada-Palacios P, et al. Somatic NOD2 mosaicism in Blau syndrome. J Allergy Clin Immunol, 2015, 136: 484–487.e2

27 Louvrier C, Assrawi E, El Khouri E, et al. NLRP3-associated autoinflammatory diseases: phenotypic and molecular characteristics of germline versus somatic mutations. J Allergy Clin Immunol, 2020, 145: 1254–1261

28 Thompson D J, Genovese G, Halvardson J, et al. Genetic predisposition to mosaic Y chromosome loss in blood. Nature, 2019, 575: 652–657

29 Werner B, Case J, Williams M J, et al. Measuring single cell divisions in human tissues from multi-region sequencing data. Nat Commun, 2020, 11: 1035

30 Holzelova E, Vonarbourg C, Stolzenberg M C, et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome with somatic *Fas* mutations. N Engl J Med, 2004, 351: 1409–1418

31 Pellé O, Moreno S, Lorenz M R, et al. Combined germline and somatic human FADD mutations cause autoimmune lymphoproliferative syndrome. J Allergy Clin Immunol, 2024, 153: 203–215

32 Rao V K, Oliveira J B. How I treat autoimmune lymphoproliferative syndrome. Blood, 2011, 118: 5741–5751

33 Oliveira J B, Bidère N, Niemela J E, et al. NRAS mutation causes a human autoimmune lymphoproliferative syndrome. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104: 8953–8958

34 Niemela J E, Lu L, Fleisher T A, et al. Somatic KRAS mutations associated with a human nonmalignant syndrome of autoimmunity and abnormal leukocyte homeostasis. Blood, 2011, 117: 2883–2886

35 Sullivan K E, Lambert M. Ras-associated autoimmune lymphoproliferative disorder. Br J Haematol, 2024, 205: 819–822

36 Benavides-Nieto M, Adam F, Martin E, et al. Somatic RAP1B gain-of-function variant underlies isolated thrombocytopenia and immunodeficiency. J Clin Invest, 2024, 134: e169994

37 Fu J, Schroder K, Wu H. Mechanistic insights from inflammasome structures. Nat Rev Immunol, 2024, 24: 518–535

38 Mensa-Vilaró A, Bravo García-Morato M, de la Calle-Martin O, et al. Unexpected relevant role of gene mosaicism in patients with primary immunodeficiency diseases. J Allergy Clin Immunol, 2019, 143: 359–368

39 Decout A, Katz J D, Venkatraman S, et al. The cGAS–STING pathway as a therapeutic target in inflammatory diseases. Nat Rev Immunol, 2021, 21: 548–569

40 Hu X, li J, Fu M, et al. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic. Sig Transduct Target Ther, 2021, 6: 402

41 Crow Y J, Stetson D B. The type I interferonopathies: 10 years on. Nat Rev Immunol, 2022, 22: 471–483

42 Gruber C N, Calis J J A, Buta S, et al. Complex autoinflammatory syndrome unveils fundamental principles of JAK1 kinase transcriptional and biochemical function. Immunity, 2020, 53: 672–684.e11

43 Hsu A P, Sowerwine K J, Lawrence M G, et al. Intermediate phenotypes in patients with autosomal dominant hyper-IgE syndrome caused by

somatic mosaicism. J Allergy Clin Immunol, 2013, 131: 1586–1593
44 Ma C A, Xi L, Cauff B, et al. Somatic STAT5b gain-of-function mutations in early onset nonclonal eosinophilia, urticaria, dermatitis, and diarrhea. Blood, 2017, 129: 650–653
45 Kawai T, Ikegawa M, Ori D, et al. Decoding Toll-like receptors: recent insights and perspectives in innate immunity. Immunity, 2024, 57: 649–673
46 Cockram P E, Kist M, Prakash S, et al. Ubiquitination in the regulation of inflammatory cell death and cancer. Cell Death Differ, 2021, 28: 591–605
47 Beck D B, Ferrada M A, Sikora K A, et al. Somatic mutations in *UBA1* and severe adult-onset autoinflammatory disease. N Engl J Med, 2020, 383: 2628–2638
48 Beck D B, Bodian D L, Shah V, et al. Estimated prevalence and clinical manifestations of *UBA1* variants associated with VEXAS syndrome in a clinical population. JAMA, 2023, 329: 318
49 Al-Hakim A, Trikha R, Phyu Htut E E, et al. Treatment outcomes in patients with VEXAS syndrome: a retrospective cohort study. Lancet Rheumatology, 2025, 7: e472–e484
50 Rowczenio D M, Trojer H, Omoyinmi E, et al. Brief report: association of tumor necrosis factor receptor–associated periodic syndrome with gonosomal mosaicism of a novel 24-nucleotide *TNFRSF1A* deletion. Arthritis Rheumatology, 2016, 68: 2044–2049
51 Wolach B, Scharf Y, Gavrieli R, et al. Unusual late presentation of X-linked chronic granulomatous disease in an adult female with a somatic mosaic for a novel mutation in CYBB. Blood, 2005, 105: 61–66
52 Bhattacharya S, Basu S, Sheng E, et al. 1548 Identification of a neutrophil-specific PIK3R1 mutation facilitates targeted treatment in a patient with sweet syndrome. J Investig Dermatol, 2023, 143: S266
53 Israel L, Mellett M. Clinical and genetic heterogeneity of CARD14 mutations in psoriatic skin disease. Front Immunol, 2018, 9: 2239

Summary for “体细胞突变导致的免疫失调疾病”

Immune dysregulation diseases caused by somatic mutations

Jinjian Fu[1], Xu Han[2,3], Jun Wang[4] & Qing Zhou[1,3,4*]

[1] *Life Sciences Institute, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China*
[2] *Hangzhou Institute of Medicine, Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310000, China*
[3] *Liangzhu Laboratory of Zhejiang University, Hangzhou 310000, China*
[4] *Department of Rheumatology, Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310016, China*
* Corresponding author, E-mail: zhouqingnwu@gmail.com

Immune dysregulation diseases represent a heterogeneous group of disorders resulting from aberrant immune system function. Genetic research in this field has traditionally focused on germline mutations. However, advances in high-throughput sequencing have revealed that somatic mutations represent an important and previously underrecognized pathogenic mechanism in monogenic immune dysregulation disorders, including autoinflammatory diseases, autoimmune disorders, and immunodeficiencies. This insight expands our understanding of the genetic basis of immune dysregulation.

To date, approximately 20 genes have been implicated as disease-causing through somatic mutations. These mutations are widely distributed across crucial pathways involved in immune responses and cell fate, including cell death, RAS signaling, inflammasome activation, type I interferon responses, Toll-like receptor pathways, and ubiquitin-mediated processes. Among these disorders, there is considerable variation in the variant allele frequency, molecular mechanisms, and affected immune cell populations. This heterogeneity underscores the exquisite precision and complexity inherent to the immune system’s regulatory networks. Furthermore, these somatic mutations provide insights into the mechanisms maintaining and disrupting immune homeostasis.

The clinical detection and diagnosis of diseases caused by somatic mutations remain challenging. As these somatic mutations are present in only a fraction of cells, their allelic frequency may be low and often fall below the detection threshold of conventional genetic testing, increasing the risk of falsenegative results. In addition, limited clinical awareness of somatic mutations in monogenic disorders, together with a lack of standardized, efficient, and cost-effective detection workflows and interpretive guidelines, further complicates diagnosis. Collectively, these limitations hinder the ability to accurate molecular diagnosis in a substantial number of patients and consequently impede the development and implementation of precise, targeted treatment strategies.

Somatic mutations provide critical insights into the pathogenesis of late-onset immune dysregulation, sporadic disease, atypical clinical phenotypes, and conditions with incomplete penetrance. Their recognition has substantially improved the genetic diagnostic yield and therapeutic outcomes in patients with immune dysregulation, while deepening our understanding of the precise regulatory mechanisms governing immune homeostasis. Moreover, the study of somatic mutations offers a valuable framework for identifying novel drug targets and advancing precision medicine–based therapeutic strategies.

This review aims to summarize the recent advances in the study of somatic mutations in immune dysregulation diseases. We discuss the expanding spectrum of causative genes, insights into pathogenic mechanisms, emerging therapeutic strategies, and the critical challenges associated with detection technologies. This review aims to provide a conceptual and practical framework for understanding the role of somatic mutations in immune dysregulation. Continued advances in detection technologies, functional interpretation, and clinical integration are expected to further expand the diagnostic and therapeutic landscape of these complex disorders.

immune dysregulation diseases, somatic mutations, genetic diagnosis, autoinflammatory diseases

doi: 10.1360/CSB-2025-5869