



代谢物衍生型损伤相关分子模式与自身免疫相关疾病

康娜^{1,2†}, 刘思辰^{1,2†}, 段庆辉^{1,2}, 刘万里^{1,2*}

1. 清华大学生命科学学院, 膜生物学全国重点实验室, 蛋白质科学教育部重点实验室, 清华大学免疫学研究所, 清华大学长庚医院, 北京市慢性病免疫学研究重点实验室, 北京 100084;

2. 清华-北大生命科学联合中心, 北京 100084

† 同等贡献

* 联系人, E-mail: LiuLab@tsinghua.edu.cn

2024-03-29 收稿, 2024-05-22 修回, 2024-07-04 接受, 2024-07-05 网络版发表

国家重点研发计划(2021YFC2300500, 2021YFC2302403)和国家自然科学基金(32141004, 81825010, 82302036)资助

摘要 损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)通常起源于受损细胞的内源性成分, 并且通过激活机体细胞上的DAMPs感受器来引发细胞活化和后续炎症反应等. 未能被及时清除的DAMPs可能会导致持续的炎症, 从而促进免疫相关疾病的发生和进展. 目前, 关于DAMPs的研究论述已全面深入. 本文综述了一类基于代谢物衍生分子的DAMPs(metabolism associated molecular patterns, MAMPs), 即源自脂质、葡萄糖、核苷酸和氨基酸的代谢衍生分子来源的DAMPs. 本文总结这类MAMPs在促进炎症反应中的分子机制, 同时也对其参与的自身免疫相关疾病进行初步的探讨. 此外, 本综述以系统性红斑狼疮, 类风湿关节炎, 炎症性肠病等自身免疫相关疾病为例, 对以MAMPs为靶点的潜在新型治疗策略进行深入剖析. 综上所述, 本文总结MAMPs的研究现状, 同时提出以MAMPs为靶点针对免疫相关疾病的靶向治疗措施和药物提供新的见解.

关键词 代谢物衍生型损伤相关分子模式, 脂质代谢, 葡萄糖代谢, 核苷酸代谢, 氨基酸代谢, 免疫相关疾病

损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)是指由受损细胞释放的内源性分子, 可促使免疫系统产生炎症反应. 这些分子包括细胞内成分如核酸、蛋白质和脂质等, 以及细胞外的基质组分. DAMPs通过与免疫细胞上的感受器相互作用, 触发免疫细胞的激活, 从而引发炎症反应. 近年来, 从代谢途径的中间代谢物中衍生出的一类新型DAMPs逐渐受到关注. 代谢物衍生型DAMPs (metabolism associated molecular patterns, MAMPs)是指在代谢过程中产生的小分子物质, 具有作为DAMPs的功能. 这些分子可以来自脂质、葡萄糖、核苷酸和氨基酸等代谢途径. 在正常的代谢过程中, 这些分子通常被细胞内部处理和清除, 不对免疫系统产生明显的影响. 然而, 当细胞

受损或死亡时, 这些代谢产物可以被释放到细胞外, 并与免疫细胞上的DAMPs感受器相互作用, 触发炎症反应. 持续的炎症反应可能会导致免疫相关疾病的发生和进展, 如类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)和1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1D)(图1).

因此, 本文旨在综述脂质、葡萄糖、核苷酸和氨基酸代谢这4种典型代谢途径中的MAMPs. 研究MAMPs对于理解代谢与免疫之间的相互作用以及炎症调节机制具有重要意义. 通过深入研究MAMPs的产生、识别和信号传导机制, 可以为免疫相关疾病的治疗和预防提供新的靶向策略. 此外, MAMPs的研究也

引用格式: 康娜, 刘思辰, 段庆辉, 等. 代谢物衍生型损伤相关分子模式与自身免疫相关疾病. 科学通报, 2024, 69: 4391–4402

Kang N, Liu S C, Duan Q H, et al. Metabolism associated molecular patterns and autoimmune diseases (in Chinese). Chin Sci Bull, 2024, 69: 4391–4402, doi: [10.1360/TB-2024-0335](https://doi.org/10.1360/TB-2024-0335)

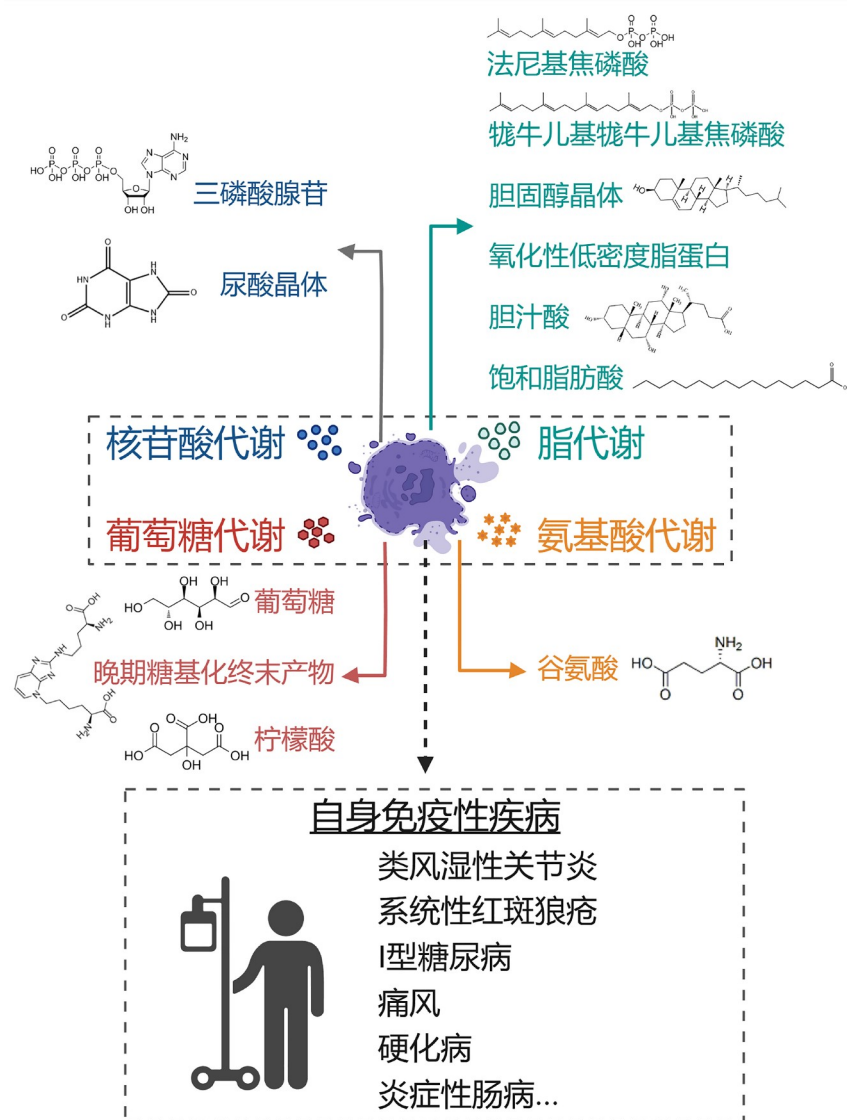


图 1 目前已知的MAMPs, 包括脂质代谢(法尼基焦磷酸、香叶基香叶基焦磷酸、氧化型低密度脂蛋白、胆固醇晶体、胆汁酸和饱和脂肪酸)、葡萄糖代谢(葡萄糖、晚期糖基化终产物和柠檬酸)、核苷酸代谢(ATP和尿酸晶体)和氨基酸代谢(谷氨酸)(图片通过Biorender网页在线制作)

Figure 1 A brief introduction to known MAMPs. The known MAMPs include lipid metabolisms (farnesyl diphosphate (FPP), geranylgeranyl diphosphate (GGPP), oxidized low-density lipoproteins (OxLDLs), cholesterol crystals, bile acids (BA), and saturated fatty acids (SFAs)), glucose metabolisms (glucose, advanced glycation end products (AGEs), and citrate), nucleotide metabolisms (ATP and uric acid crystal), and amino acid metabolisms (glutamate) (Created with Biorender.com)

有助于揭示代谢紊乱与免疫功能异常之间的关联, 为开发新的治疗方法和干预手段提供基础。

1 脂质代谢物衍生型DAMPs

1.1 法尼基焦磷酸/牻牛儿基牻牛儿基焦磷酸(FPP/GGPP)

法尼基焦磷酸(farnesyl pyrophosphate, FPP)和牻牛

儿基牻牛儿基焦磷酸(geranylgeranyl pyrophosphate, GGPP)是甲羟戊酸途径的关键代谢中间产物。该途径是由3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶(3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A reductase, HMGCR)将3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原为甲羟戊酸引发。随后, 甲羟戊酸经磷酸化生成甲羟戊酸-5-二磷酸, 并通过甲羟戊酸-5-焦磷酸脱羧酶和三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的脱羧反应转化为异戊烯基焦

磷酸(isopentenyl pyrophosphate, IPP). 接着, IPP经由法尼基焦磷酸合成酶(farnesyl pyrophosphate synthase, FPPS)和牻牛儿基焦磷酸合成酶(geranylgeranyl diphosphate synthase, GGPPS)介导的异构化反应, 进一步转化为二甲基烯丙基焦磷酸(dimethylallyl pyrophosphate, DMAPP). 最终, DMAPP合成香叶基焦磷酸(geranyl pyrophosphate, GPP)、FPP和GGPP等化合物. 因此, FPP和GGPP是合成类固醇的重要前体物质. 它们通过参与甲羟戊酸信号通路, 为类固醇合成提供必需的原料(图2). 此外, 包括FPP和GGPP在内的类异戊二烯类化合物的合成对于翻译后戊烯酰化和精确的蛋白质激活至关重要. FPP和GGPP通过连接到特定蛋白质上的半胱氨酸残基, 使蛋白质与细胞膜相互作用. 这些修饰对于一些蛋白质的功能和定位至关重要, 包括Ras蛋白家族、Rho蛋白家族和Rab蛋白等, 这些蛋白质在细胞信号传导、细胞骨架重组和细胞内物质运输等过程中发挥重要作用^[1]. FPP和GGPP通过参与蛋白质前体修饰可以调节多种信号通路的活性. 这些信号通路在细胞增殖、分化和发育等生物学过程中发挥关键作用^[2]. 最近的研究表明, 甲羟戊酸途径在Myc驱动得癌细胞、

HIF介导的缺氧细胞和依赖AKT-mTOR-SREBP模式的活化T细胞中上调表达^[3,4]. 此外, 在阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、糖尿病性心肌病和伴随慢性炎症的高血糖等病理条件下, 已观察到FPP和GGPP的积累^[5,6]. 越来越多的证据表明FPP和GGPP在炎症反应中发挥重要作用. 在巨噬细胞中, FPP和GGPP通过抑制Krüppel样因子2(Krüppel-like Factor 2, KLF2)的诱导, 促进单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemotactic protein-1, MCP1)和C-C基序趋化因子受体2(C-C motif chemokine receptor 2, CCR2)的表达^[7]. 此外, FPP或GGPP可逆转多种细胞系中他汀类药物引起的炎症抑制效应, 导致细胞因子, 即核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、IL-6和CXCL8等分泌的增强^[1]. 最近提出一种新的模型, 其中FPP和GGPP通过瞬时受体电位(transient receptor potential cation channel subfamily M member 2, TRPM2)通道介导钙离子的内流, 从而引起细胞急性死亡^[1]. 这些TRP通道的激活通过加速白介素(interleukin, IL或CXCL)CXCL8、IL-6、IL-10、CXCL2和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的产生而诱发炎症^[8,9]. 此外, 有报道称FPP通过TRPV3发挥类似的

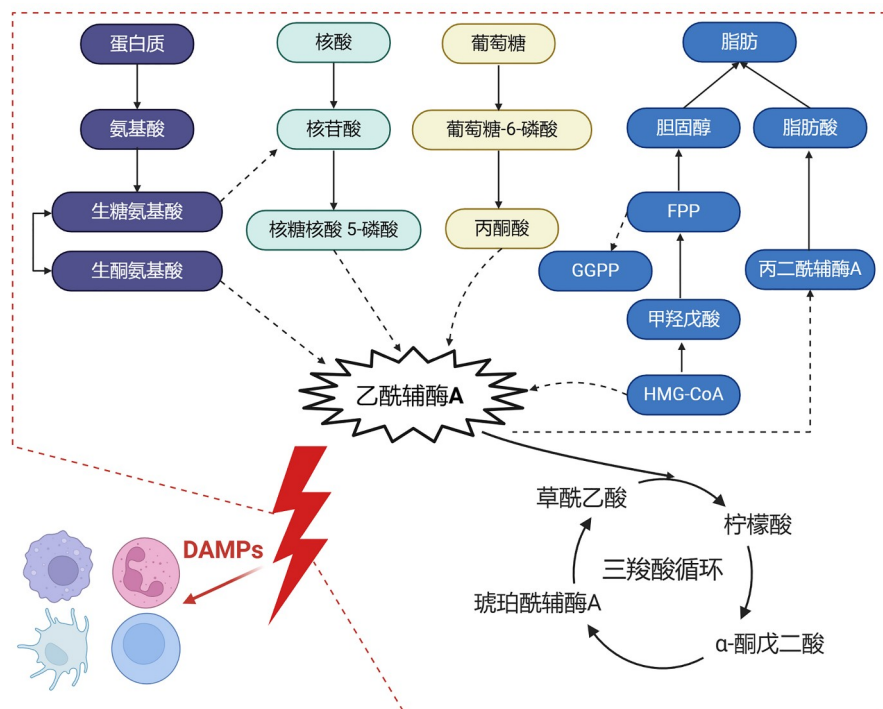


图2 MAMPs相关的代谢途径. 已知的MAMPs来自四种典型的代谢途径: 脂质、葡萄糖、氨基酸和核苷酸代谢(图片通过Biorender网页在线制作)

Figure 2 Metabolic pathways involved in MAMPs. The known MAMPs are from four canonical metabolic pathways: Lipid, glucose, amino acid, and nucleotide metabolism (Created with Biorender.com)

作用^[10]。同时, FPP作为过氧化物酶体增殖因子激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ)、糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)和G蛋白偶联受体92(G protein-coupled receptor 92, GPR92)的激动剂, 参与脂肪细胞分化和伤口愈合等过程(图3)^[11~13]。

1.2 氧化型低密度脂蛋白(Oxidized LDL, OxLDLs)

低密度脂蛋白(low density lipoproteins, LDLs)是一种主要负责运输胆固醇的脂蛋白。通过血液循环将胆固醇从肝脏运输到其他组织和细胞, 以满足细胞的合成和功能需求。OxLDLs是LDL在氧化条件下形成的产物。氧化过程通常是由自由基和氧化应激引起的, 例如,

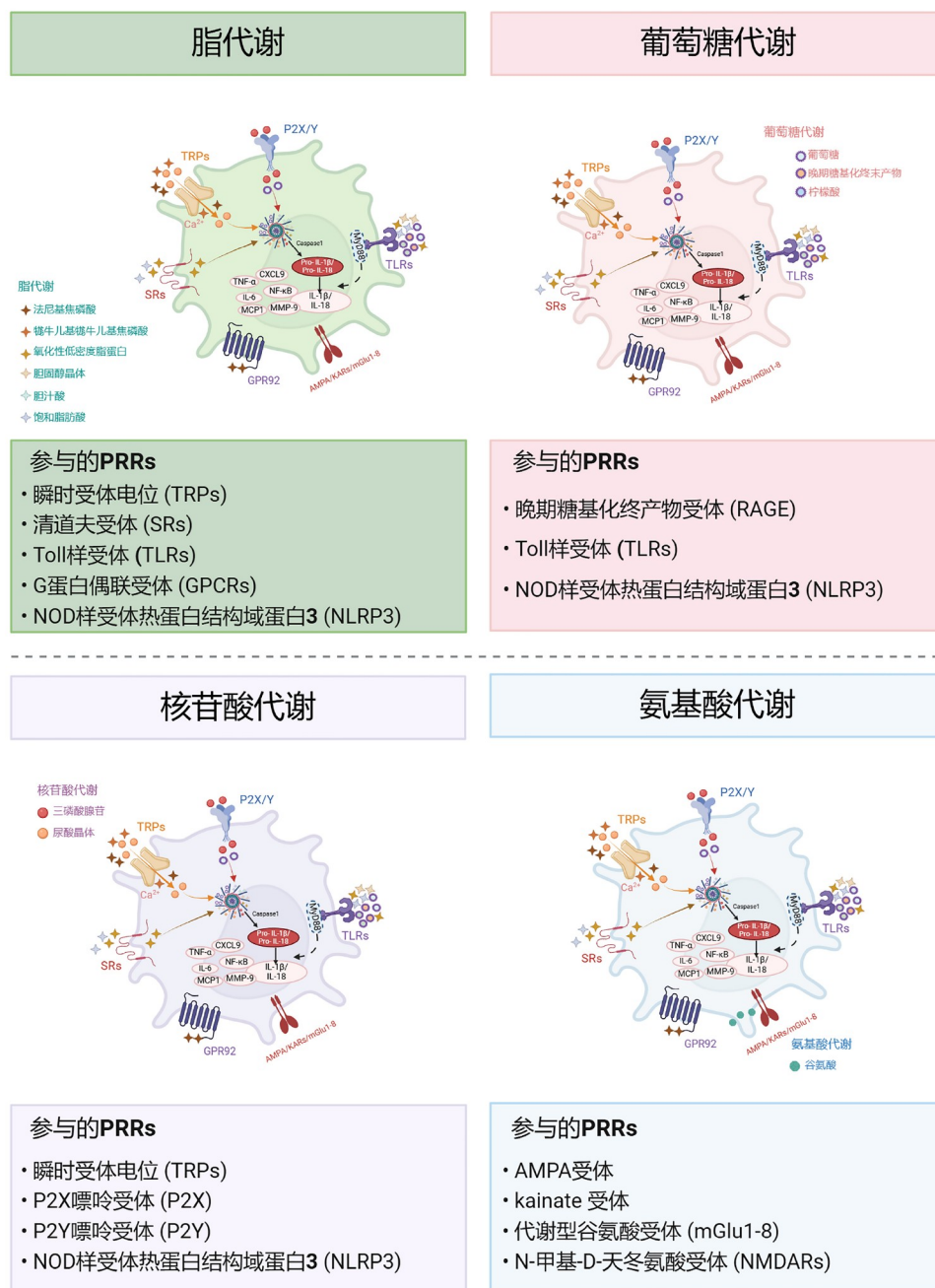


图3 MAMPs介导细胞炎症反应的分子机制(图片通过Biorender网页在线制作)

Figure 3 Molecular mechanism of MAMPs mediated inflammatory response (Created with Biorender.com)

氧自由基、过氧化氢(hydrogen peroxide, H_2O_2)和氧化性物质。几种天然的OxLDLs, 包括氧化的1-棕榈酰-2-花生四烯酰基-cn-甘油-3-磷酸胆碱(PAPC), 1-棕榈酰-2-戊二酰磷脂酰胆碱(PGPC)和1-棕榈酰-2-(5-氧戊酰)-cn-甘油-3-磷脂酰胆碱(POVPC), 是已知被认定的DAMPs^[14]。

LDLs和OxLDLs的水平可以通过血液检测来评估心血管疾病的风险。高水平的LDL和OxLDLs与动脉粥样硬化、冠心病和其他心血管疾病的发展密切相关^[15]。OxLDLs具有一系列的炎症性和细胞损伤的特性。在人脐静脉内皮细胞、内皮细胞、巨噬细胞和单核细胞等多种细胞中, OxLDLs通过TLR2(Toll-like receptors, TLR)、TLR4、TLR9或清道夫受体(SR-A、CD36和LOX-1)引起促炎细胞因子(如TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、MCP1和MMP-9)的分泌, 进而诱导高炎症状态^[16,17]。此外, OxLDLs通过巨噬细胞中的肝X受体 α 诱导训练先天免疫^[18]。OxLDLs还通过TLR-PKC-IRAK-MAPK通路刺激中性粒细胞产生中性粒细胞外陷阱(Neutrophil extracellular traps, NETs)。在这一过程中, TLR2和TLR6被认为参与其中^[19,20]。OxLDLs通过Fc γ Rs和CD36参与树突状细胞NLRP3(nucleotide-binding oligomerization domain-, leucine-rich repeat-, and pyrin domain-containing protein 3, NLRP3)炎症小体的形成, 抑制TLR7和TLR9诱导的浆细胞样树突状细胞成熟, 甚至扭曲T细胞介导免疫的发展^[21]。综上所述, OxLDLs被认为是DAMPs, 它可以影响适应性和先天免疫的发育和成熟。

1.3 胆固醇晶体

胆固醇晶体是指由胆固醇分子组成的晶体结构。在生物体中, 脂溶性胆固醇在胆汁酸(Bile acid, BAs)和磷脂的帮助下在胆汁中完全溶解。然而, 当胆固醇浓度过高或者代谢失调时, 它可能会形成结晶。据报道, 胆固醇晶体被认为是中性粒细胞和巨噬细胞炎症的有效诱导剂, 可激活NLRP3炎症小体, 增加IL-1 β 、IL-18、CXCL9和IL-10的产生, 并触发基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)和其他DAMPs的释放^[22]。尽管有报道称胆固醇晶体能增强单核细胞中TLR2和TLR4介导的促炎细胞因子反应, 但是这种分子机制和直接膜通道背后的详细机制仍然是未知的^[23]。并且氧化的胆固醇能够激发TLR4二聚化, 随后激活下游激酶和转录因子, 导致巨噬细胞分泌促炎因子(图3)^[24]。综

上所述, 胆固醇结晶通过激活TLR和炎症小体破坏免疫稳态, 从而促进炎症性疾病的发展, 如痛风、RA、狼疮肾炎(lupus nephritis, LN)和系统性硬化症(systemic sclerosis, SS)。

1.4 胆汁酸(BAs)

BAs是一种由肝脏合成并储存在胆囊中的化合物。BAs是胆固醇分解代谢的最终产物, 是胆汁的主要组成部分, 起到消化和吸收脂肪的重要作用。据报道, BAs合成异常在肝脏和肠道炎症中起着至关重要的作用。尽管BAs具有明显的DAMPs作用, 但BAs与NLRP3炎症小体激活之间的关系仍存在争议。在非炎症条件下, BAs可以通过促进SP1激活NLRP3炎症小体。然而, 在脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)诱导的炎症条件下, 它们通过Takeda G蛋白偶联受体5抑制NLRP3炎症小体(图3)^[25,26]。促炎状态和抗炎状态之间的界限仍然模糊不清, 因此, 确定BAs在何时转变其功能成为一个亟待解决的重要问题。

1.5 饱和脂肪酸

饱和脂肪酸是一种含有饱和键的脂肪酸, 导致血液中胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白的积累。饱和脂肪酸的积累使动脉腔变窄, 导致动脉粥样硬化的形成, 并增加冠心病的风险。生物体内脂肪酸的合成一般分为三个阶段: 乙酰辅酶A穿梭、乙酰辅酶A羧化和脂肪酸链合成。在这些过程中, 首先合成16碳饱和脂肪酸, 例如棕榈酸(palmitic acid, PA)。经过证实, PA以及其他饱和脂肪酸, 例如肉豆蔻酸、硬脂酸和花生酸已被确认能够通过激活NLRP3-PYCARD和caspase1的途径来诱导IL-1 β 的产生^[27]。PA通过Myd88依赖性和非依赖性途径激活TLR2/4介导的促炎信号通路, 从而引发IL-1 β 、TNF- α 、CCL2/MCP1等细胞因子和趋化因子的分泌^[28]。此外, PA还通过其转运体CD36对免疫细胞进行调节^[29]。综上所述, 饱和脂肪酸被认为是一种重要的DAMPs类型, 它通过NLRP3炎症小体和TLR信号传导诱导炎症介导的代谢性疾病的发病机制(图3)。

2 葡萄糖代谢物衍生型DAMP

2.1 葡萄糖

葡萄糖是一种单糖, 也是最常见和最重要的糖类

之一。葡萄糖在生物体内具有重要的生理功能,包括能量供应、糖原储存和细胞信号传导等方面。一些研究表明,葡萄糖代谢可以被视为一种DAMPs。葡萄糖通过直接激活TLR4,诱导TLR2和TLR4的表达,或促进TLR2和TLR6的二聚化,增强TLR信号通路加重炎症^[30]。葡萄糖具有激活NLRP3炎症小体的能力,进而诱导产生促炎细胞因子IL-1 β ,增加糖尿病肾病中小管间质的炎症反应,并加剧高血糖引起的胰岛素抵抗^[31](图3)。需要指出的是,目前对葡萄糖与自身免疫相关疾病之间的关系仍存在许多未解之谜,并且个体差异和其他环境因素的影响也需要进一步研究。深入了解葡萄糖在自身免疫相关疾病中的作用机制对于预防和治疗这类疾病具有重要意义。

2.2 晚期糖基化终末产物(AGEs)

AGEs是指在高血糖状态下,葡萄糖与蛋白质或脂质等生物分子发生非酶催化的糖基化反应,形成的稳定的化合物。晚期糖基化终末产物受体(advanced glycosylation end product receptor, RAGE)是AGEs的主要内源性受体,其激活可导致炎症因子的表达。除RAGE外,AGEs还可通过激活TLR加重糖尿病及其并发症^[32]。具体而言,AGEs可作用于心肌细胞的TLR4,诱导细胞因子表达和促进糖尿病性心肌病的发展^[33]。AGEs也通过类似的机制加重糖尿病肾病和骨关节炎的病情^[34](图3)。因此,AGEs被认为是DAMPs,因为它们代谢性疾病中激活受体并引起炎症反应。

2.3 柠檬酸

柠檬酸是调节细胞能量代谢的关键底物。在线粒体内的能量代谢过程中,柠檬酸的生成对于维持正常的细胞功能至关重要。通过柠檬酸合酶的催化作用,乙酰辅酶A和草酰乙酸在细胞内发生缩合反应,形成柠檬酸。柠檬酸随后进入三羧酸循环,参与一系列的酶催化反应,最终将化学能转化为细胞所需的ATP。据报道,柠檬酸盐也在LPS、TNF- α 和IFN- γ 刺激的巨噬细胞中显著积累^[35]。外源性柠檬酸盐促进内脏脂肪组织炎症,增加细胞因子(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、CXCL8和IL-10)的产生^[36]。研究结果显示,外源性柠檬酸盐作为一种DAMP,可以与巨噬细胞上的特定受体相互作用,从而激活NLRP3炎症小体。这一激活过程进一步促使炎症细胞因子的释放和炎症反应的加剧,导致LPS诱导的肺损伤的恶化(图3)。然而,关于外源性柠檬酸盐如何进入

巨噬细胞内并影响细胞内柠檬酸盐的机制仍然存在许多未知。

3 核苷酸代谢物衍生型DAMPs

3.1 三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)

ATP作为一种辅酶,在细胞能量稳态中起着核心作用。ATP是代谢(包括脂质、葡萄糖、氨基酸和核苷酸)的能量供体,支持细胞存活、增殖和运动。细胞外的ATP通常充当一种DAMP。作为DAMP,ATP可以被活化的或损伤的细胞主动释放,也可以通过细胞破裂或凋亡等机制被被动释放^[33]。ATP对免疫系统具有重要影响,可以作为信号分子与多种细胞表面的受体相互作用,如P2X受体和P2Y受体。这些受体的激活可以引发免疫细胞的活化、炎症介质的释放和炎症反应的加剧。例如,ATP激活P2X7受体,在Pannexin-1的帮助下,诱导形成大孔隙,使大分子瞬时渗透,可能导致质膜去极化和钙内流,最终引起细胞裂解^[37]。同时,ATP也可以通过激活P2X7受体,刺激NLRP3炎症小体产生,引起IL-18和IL-1 β 的分泌,从而导致髓源性抑制细胞功能障碍、脑损伤和先兆子痫^[38,39]。虽然没有证据表明ATP能够直接激活TLR4,但ATP相关的TLR4激活对于诱导NLRP3炎症小体和小胶质细胞分泌IL-1 β 至关重要^[40]。此外,ATP还可以通过嘌呤能受体(P2X4、P2X2、P2Y2和P2X7受体)激活效应T细胞、巨噬细胞、单核细胞和中性粒细胞^[41](图3)。总之,ATP作为一种DAMP,能够在细胞损伤和炎症状态下作为信号分子参与免疫和炎症反应。对于ATP与DAMPs的研究有助于更好地理解炎症调节和疾病发展的机制,并为相关疾病的治疗和预防提供潜在的靶点和策略。

3.2 尿酸晶体

在人体嘌呤代谢过程中,酶羟基乙酰乙酸转氨酶将嘌呤转化为黄嘌呤,然后经过一系列酶催化反应转化为尿酸。当尿酸浓度升高并达到饱和点时,尿酸晶体可以形成并沉积在关节和其他组织中。这些尿酸晶体的沉积可以激活免疫系统,引发炎症反应。尿酸晶体在关节或组织内异常沉积导致痛风,是晶体性急性炎症的典型现象^[42]。一系列研究表明,尿酸结晶通过激活单核细胞和巨噬细胞的NLRP3炎症小体诱导炎症,通过p38信号通路和IL-6刺激诱导IL-1 β 的产生^[43]。后续的研究表明,在小鼠痛风模型中,尿酸晶体诱导的炎症依赖

于TRPV4通道的存在,这也是NLRP3炎症小体的激活和IL-1 β 产生的关键因素^[44]。同时,还存在一个有争议的理论,提出尿酸晶体通过改变细胞膜的特性而不是依赖于特定的细胞表面受体来激活树突状细胞的活化^[45](图3)。总结来说,尿酸晶体作为一种DAMPs,可以引发免疫系统的炎症反应,并在痛风和其他相关疾病中发挥重要的作用。

4 氨基酸代谢物衍生型DAMPs

谷氨酸是大脑中含量最高的游离氨基酸,主要由 α -酮戊二酸经谷氨酸脱氢酶合成。在病理条件下,过量的谷氨酸通常被释放到细胞外环境中,引起急性脑损伤,如缺血性卒中、颅内出血和创伤性脑损伤^[46]。据报道,促炎因子TNF- α 和IL-1 β 通过升高神经元的谷氨酰胺酶上调细胞内和细胞外谷氨酸水平,从而诱导神经元死亡和凋亡^[47]。已知高浓度谷氨酸通过谷氨酸受体和代谢受体(包括 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体、kainate受体和mGlu1-8)相互作用,具有神经毒性^[48](图3)。尽管谷氨酸被认为是DAMPs的一种,但由于其在细胞外的功能尚不清楚,关于其分类的争议仍然存在。

5 代谢物衍生型DAMPs和自身免疫相关疾病

MAMPs通过在组织损伤时与相应的受体结合而启动炎症过程。这种激活导致包括中性粒细胞和单核细胞在内的免疫细胞聚集到损伤部位。随后,DAMPs的减少和炎症的消退发生,从而促进有效的组织修复。然而,在组织修复不足且炎症进展的情况下,可能会发生严重的炎症反应,最终可能导致自身免疫相关疾病的发展,如RA、SLE、APS、T1D、痛风、LN、SS、多发性硬化(multiple sclerosis, MS)、炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)、原发性胆道性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)、原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)和自身免疫性肝炎等(图4)。

其中,蛋白质和脂质可能具有相同类型的化学修饰,如氧化和糖基化。来自葡萄糖代谢和脂质代谢的DAMPs,如OxLDLs、胆固醇晶体、SFAs、AGEs和葡萄糖,可以激活TLR2、TLR4和NLRP3三种传统的感知受体,参与RA的发展和发生。其他几项研究也表明,在RA、SLE和T1D患者中,OxLDLs和AGEs通过MAPK-NF- κ B信号和AMPK信号加重炎症。因此,MAMPs在自

身免疫相关疾病的发病机制中起着至关重要的作用。其次,游离胆固醇和尿酸从细胞内到细胞外均可由于溶解度低而形成晶体。巨噬细胞吞噬过量的胆固醇晶体导致溶酶体损伤,激活NLRP3炎症小体,随后激活caspase-1并产生促炎因子IL-1 β ^[49]。这种炎症反应导致多种自身免疫相关疾病,如痛风、RA、LN和SS。最近的研究表明,胆固醇晶体和尿酸晶体通过不同的途径激活NLRP3。尿酸晶体通过AMPK-mTOR-ROS-TXNIP和TLR/NF- κ B途径激活NLRP3^[50],而胆固醇晶体同时依赖NF- κ B和Nrf2激活NLRP3。糖代谢物衍生型DAMPs,例如葡萄糖及其前体AGEs,可以通过激活促炎细胞因子(如TNF- α 、IL-6、IL-1 β)的产生,以及通过PI3K/Akt通路和NF- κ B信号通路的调控,导致慢性炎症的持续存在,参与T1D、RA和SLE的进展^[51]。与此同时,它们也可能通过影响表观遗传修饰和氧化应激来推动疾病进展。

6 生物制剂,小分子靶向抑制剂以及细胞免疫疗法

DAMP通过激活特定受体介导自身免疫相关疾病的发病机制,通过先天免疫和适应性免疫细胞诱导一系列免疫过程,并加剧炎症反应。大多数MAMPs并非核心治疗靶点,而是疾病的生物标志物。以特定的DAMP分子为治疗靶点仍具有挑战性。这些DAMPs触发炎症因子的上调,直接或间接地促进自身免疫相关疾病的发展。本综述以新型治疗药物为主要对象,探讨靶向MAMPs干预共同通路或效应物的治疗策略以及未来展望。

目前,针对炎性细胞因子、免疫细胞和细胞内激酶的生物制剂和小分子抑制剂已成为治疗自身免疫性疾病的标准疗法。生物制剂是指通过加工微生物及其代谢产物有效抗原成分、动物毒素、人或动物的血液或组织等而制成的生物制品,用于预防、治疗和诊断相关疾病。其中,已证实TNF- α 抑制剂和IL-6拮抗剂等药物在治疗对传统合成改善病情抗风湿药反应不佳的RA患者方面具有有效性。FDA已批准的用于治疗IBD的抗TNF- α 单克隆抗体包括英夫利昔单抗(infliximab)、阿达木单抗(adalimumab)、戈利木单抗(golimumab)和培塞利珠单抗(certolizumab pegol)均发挥抗炎效应^[52,53]。此外,维得利珠单抗(Vedolizumab),抗整合素抑制剂和乌司奴单抗(Ustekinumab)抗IL-12/23也已上市,在治疗IBD方面对于传统治疗或TNF治疗失败的

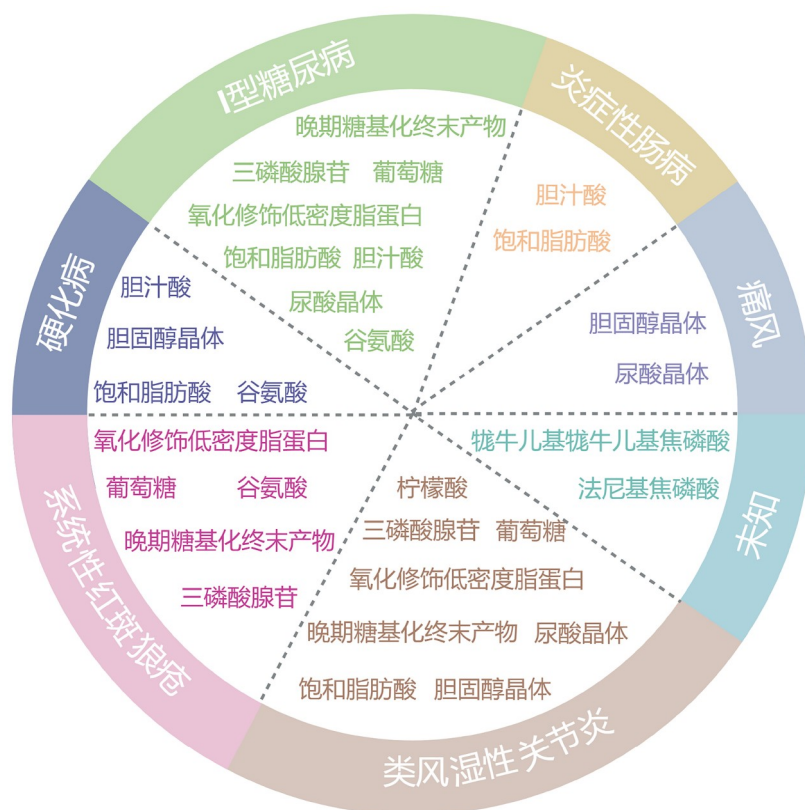


图 4 MAMPs与自身免疫相关疾病 (图片通过Biorender网页在线制作)
Figure 4 MAMPs and autoimmune diseases (Created with Biorender.com)

患者显示出一定的疗效^[54]。与此同时, Tocilizumab可以在不同的自身免疫和炎症条件下抑制IL-6与其分泌型和膜型受体IL-6R的结合^[55]。Anifrolumab则通过阻断1型干扰素(如IFN- α 、IFN- β 和IFN- κ)与其受体的结合,均可减轻SLE患者的疾病易感性^[56]。

目前小分子药物在免疫学研究应用以JAK抑制剂为主。JAK(Janus激酶)是一类参与信号传导的酶,在自身免疫性疾病中发挥重要作用。JAK抑制剂如托法替尼(Tofacitinib)、巴瑞替尼(Baricitinib)等可以抑制JAK的活性,从而干扰炎症信号的传递,用于治疗RA、IBD、银屑病等疾病^[57-59]。另外,一些小分子药物作为免疫调节剂通过调节免疫系统的功能来治疗自身免疫性疾病。例如,免疫抑制剂如环孢菌素、硫唑嘌呤和甲氨蝶呤等可以抑制免疫细胞的活性,减少炎症反应,它们常用于治疗RA、SLE等疾病^[60]。B细胞在许多自身免疫性疾病的发病过程中扮演重要角色,因此抑制B细胞活性可以减少炎症反应。一些小分子药物如BTK抑制剂可以抑制B细胞的功能,用于治疗RA、MS等疾病^[61]。

此外，通过移植正常细胞重塑免疫系统的概念已被一些研究证明是可行的。自体造血干细胞移植导致严重的淋巴细胞耗竭，随后产生naïve T细胞和B细胞以及抑制疾病进展的Treg细胞的大量增殖。这种治疗方法已广泛应用于SS和MS患者，并且对SLE患者也具有潜力^[62]。最近进行的一项临床试验使用抗CD19 CAR-T细胞疗法，对难治性SLE患者产生了严重的B细胞消耗效果。该治疗表现出快速缓解，并没有观察到明显的不良反应^[63]。

许多自身免疫性疾病都伴有细胞代谢紊乱,如糖酵解和脂质代谢异常。释放的MAMPs极有可能在自身免疫疾病病程中发挥重要作用。进一步探究MAMPs作为自身免疫性疾病的生物标志物以及治疗靶点是未来研究的主要方向。首先,结合代谢组学技术,分析自身免疫疾病患者的代谢特征,为个体化用药提供依据。例如通过监测MAMPs水平,评估患者对代谢调控疗法的反应和预后。其次,设计靶向MAMPs的小分子药物。靶向代谢产物的小分子药物研发需要经历从靶标识别、

化合物设计、药物筛选到临床转化的全过程。需要运用多学科的知识和技术手段,最终开发出安全有效的新药。除了小分子药物,也可以利用蛋白质、核酸等生物大分子来调控MAMPs水平,如靶向MAMPs代谢酶的抑制剂或siRNA。此外,抗MAMPs新型单抗的研究也可为自身免疫性疾病治疗提供有效支持。例如抗HMGB1自身抗体(例如临床试验DYSALARM-322)在SLE治疗中的临床试验是其中一个重要例子。细胞代谢与免疫功能密切相关,可以通过协调两者来达到治疗目的。例如通过调节AMPK、mTOR等能量感知分子,同时影响MAMPs释放量和免疫细胞活性。总之,以MAMPs为靶点的新型治疗策略为自身免疫性疾病的精准医疗带来了新的可能性。

7 总结

脂质、葡萄糖、核苷酸和氨基酸的代谢是生物体基本代谢网络的组成部分。这些代谢途径错综复杂地联系在一起,并共同调节,因此每个反应都对其他反应产生影响和限制。例如,糖酵解和氧化磷酸化是正常生理条件下ATP产生的主要来源,为细胞过程和代谢循环提供能量。然而,在炎症、损伤和癌症等病理状态下,细胞代谢稳态会被破坏。在本篇综述中,我们总结几种MAMPs,包括FPP、GGPP、OxLDLs、胆固醇晶体等。然而,MAMPs研究仍有很多待解决的问题。i)MAMPs

的全面鉴定:目前已经发现了多种MAMPs分子,但仍然还存在大量未知的MAMPs尚待发现和鉴定。系统性地探究细胞损伤过程中释放的各类MAMPs分子,将有助于更好地理解MAMPs在生理病理中的作用。ii)MAMP的识别机制:MAMPs是如何被宿主免疫系统感知和识别的?涉及哪些特异性受体及其下游信号通路?进一步阐明MAMPs感知和识别机制是关键。iii)MAMPs在不同疾病中的作用:MAMPs在炎症、自身免疫性疾病等多种病理条件下都可能发挥作用,但具体机制仍不清楚。需要针对不同疾病情况,深入探究MAMPs的病理生理学意义。iv)MAMPs介导的细胞信号调控:MAMPs是否可以影响细胞内信号转导、基因表达等,进而调节细胞功能?MAMPs与细胞信号网络之间的关系亟待阐明。v)MAMPs在治疗中的应用:可否利用MAMPs作为生物标志物进行疾病诊断与预后评估?是否可以通过干预MAMPs相关通路实现治疗效果?这些应用前景值得进一步研究。vi)MAMPs的调控机制:细胞如何调控MAMPs的产生和释放?有哪些内源性或外源性因素参与其调控?解析MAMPs调控网络将有助于认识其生理功能。随着我们对MAMPs在各种疾病中的作用的理解的深入,靶向DAMPs的治疗策略可能会成为一个越来越重要的研究方向。最终,有望通过这种方法可以实现对免疫疾病的创新型治疗。

参考文献

- 1 Xu N, Shen N, Wang X X, et al. Protein prenylation and human diseases: A balance of protein farnesylation and geranylgeranylation. *Sci China Life Sci*, 2015, 58: 328–335
- 2 Waller D D, Park J, Tsantrizos Y S. Inhibition of farnesyl pyrophosphate (FPP) and/or geranylgeranyl pyrophosphate (GGPP) biosynthesis and its implication in the treatment of cancers. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2019, 54: 41–60
- 3 Moon S H, Huang C H, Houlihan S L, et al. p53 represses the mevalonate pathway to mediate tumor suppression. *Cell*, 2019, 176: 564–580.e19
- 4 Lim S A, Wei J, Nguyen T L M, et al. Lipid signalling enforces functional specialization of Treg cells in tumours. *Nature*, 2021, 591: 306–311
- 5 Okin D, Medzhitov R. The effect of sustained inflammation on hepatic mevalonate pathway results in hyperglycemia. *Cell*, 2016, 165: 343–356
- 6 Eckert G P, Hooff G P, Strandjord D M, et al. Regulation of the brain isoprenoids farnesyl- and geranylgeranylpyrophosphate is altered in male Alzheimer patients. *Neurobiol Dis*, 2009, 35: 251–257
- 7 Zhao J Y, Natarajan S K, Chronos N, et al. Cerivastatin represses atherogenic gene expression through the induction of Klf2 via isoprenoid metabolic pathways. *Cell Mol Biol Lett*, 2015, 20: 825–839
- 8 Di A, Kiya T, Gong H, et al. Role of the phagosomal redox-sensitive TRP channel TRPM2 in regulating bactericidal activity of macrophages. *J Cell Sci*, 2017, 130: 735–744
- 9 Knowles H, Li Y, Perraud A L. The TRPM2 ion channel, an oxidative stress and metabolic sensor regulating innate immunity and inflammation. *Immunol Res*, 2013, 55: 241–248
- 10 Bang S, Yoo S, Yang T J, et al. Farnesyl pyrophosphate is a novel pain-producing molecule via specific activation of TRPV3. *J Biol Chem*, 2010, 285: 19362–19371
- 11 Goto T, Nagai H, Egawa K, et al. Farnesyl pyrophosphate regulates adipocyte functions as an endogenous PPAR γ agonist. *Biochem J*, 2011, 438:

111–119

- 12 Vukelic S, Stojadinovic O, Pastar I, et al. Farnesyl pyrophosphate inhibits epithelialization and wound healing through the glucocorticoid receptor. *J Biol Chem*, 2010, 285: 1980–1988
- 13 Oh D Y, Yoon J M, Moon M J, et al. Identification of farnesyl pyrophosphate and N-arachidonylglycine as endogenous ligands for GPR92. *J Biol Chem*, 2008, 283: 21054–21064
- 14 Di Gioia M, Spreafico R, Springstead J R, et al. Endogenous oxidized phospholipids reprogram cellular metabolism and boost hyperinflammation. *Nat Immunol*, 2020, 21: 42–53
- 15 Hartley A, Haskard D, Khamis R. Oxidized LDL and anti-oxidized LDL antibodies in atherosclerosis – Novel insights and future directions in diagnosis and therapy. *Trends Cardiovasc Med*, 2019, 29: 22–26
- 16 Chávez-Sánchez L, Garza-Reyes M G, Espinosa-Luna J E, et al. The role of TLR2, TLR4 and CD36 in macrophage activation and foam cell formation in response to oxLDL in humans. *Hum Immunol*, 2014, 75: 322–329
- 17 Chen Z L, Xue Q Q, Cao L J, et al. Toll-like receptor 4 mediated oxidized low-density lipoprotein-induced foam cell formation in vascular smooth muscle cells via Src and Sirt1/3 pathway. *Mediat Inflamm*, 2021, 2021: 6639252
- 18 Findeisen H M, Voges V C, Braun L C, et al. LXR α regulates oxLDL-induced trained immunity in macrophages. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 6166
- 19 Awasthi D, Nagarkoti S, Kumar A, et al. Oxidized LDL induced extracellular trap formation in human neutrophils via TLR-PKC-IRAK-MAPK and NADPH-oxidase activation. *Free Radical Biol Med*, 2016, 93: 190–203
- 20 Obama T, Itabe H. Neutrophils as a novel target of modified low-density lipoproteins and an accelerator of cardiovascular diseases. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 8312
- 21 Rhoads J P, Lukens J R, Wilhelm A J, et al. Oxidized low-density lipoprotein immune complex priming of the Nlrp3 inflammasome involves TLR and Fc γ R cooperation and is dependent on CARD9. *J Immunol*, 2017, 198: 2105–2114
- 22 Cui H, Soga K, Tamehiro N, et al. Statins repress needle-like carbon nanotube- or cholesterol crystal-stimulated IL-1 β production by inhibiting the uptake of crystals by macrophages. *Biochem Pharmacol*, 2021, 188: 114580
- 23 Kollgaard T, Enevold C, Bendtzen K, et al. Cholesterol crystals enhance TLR2- and TLR4-mediated pro-inflammatory cytokine responses of monocytes to the proatherogenic oral bacterium *Porphyromonas gingivalis*. *PLoS One*, 2017, 12: e0172773
- 24 Choi S H, Sviridov D, Miller Y I. Oxidized cholesteryl esters and inflammation. *Bba-Mol Cell Biol L*, 2017, 1862: 393–397
- 25 Liao C, Wang D, Qin S, et al. Inflammatory-dependent bidirectional effect of bile acids on NLRP3 inflammasome and its role in ameliorating CPT-11-induced colitis. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 677738
- 26 Bertolini A, Fiorotto R, Strazzabosco M. Bile acids and their receptors: Modulators and therapeutic targets in liver inflammation. *Semin Immunopathol*, 2022, 44: 547–564
- 27 Karasawa T, Takahashi M. Saturated fatty acid-crystals activate NLRP3 inflammasome. *Aging*, 2019, 11: 1613–1614
- 28 Snodgrass R G, Huang S, Choi I W, et al. Inflammasome-mediated secretion of IL-1 β in human monocytes through TLR2 activation; modulation by dietary fatty acids. *J Immunol*, 2013, 191: 4337–4347
- 29 Chen Y, Zhang J, Cui W, et al. CD36, a signaling receptor and fatty acid transporter that regulates immune cell metabolism and fate. *J Exp Med*, 2022, 219: e20211314
- 30 Dasu M R, Devaraj S, Zhao L, et al. High glucose induces Toll-like receptor expression in human monocytes. *Diabetes*, 2008, 57: 3090–3098
- 31 Koenen T B, Stienstra R, van Tits L J, et al. Hyperglycemia activates caspase-1 and TXNIP-mediated IL-1 β transcription in human adipose tissue. *Diabetes*, 2011, 60: 517–524
- 32 Chen Y J, Sheu M L, Tsai K S, et al. Advanced glycation end products induce peroxisome proliferator-activated receptor γ down-regulation-related inflammatory signals in human chondrocytes via Toll-like receptor-4 and receptor for advanced glycation end products. *PLoS One*, 2013, 8: e66611
- 33 Murao A, Aziz M, Wang H, et al. Release mechanisms of major DAMPs. *Apoptosis*, 2021, 26: 152–162
- 34 Tang S C W, Leung J C K, Lai K N. Diabetic tubulopathy: An emerging entity. *Contrib Nephrol*, 2011, 170: 124–134
- 35 Duan J X, Jiang H L, Guan X X, et al. Extracellular citrate serves as a DAMP to activate macrophages and promote LPS-induced lung injury in mice. *Int Immunopharmacol*, 2021, 101: 108372
- 36 Leandro J G B, Espindola-Netto J M, Vianna M C F, et al. Exogenous citrate impairs glucose tolerance and promotes visceral adipose tissue inflammation in mice. *Br J Nutr*, 2016, 115: 967–973
- 37 Adinolfi E, Giuliani A L, De Marchi E, et al. The P2X7 receptor: A main player in inflammation. *Biochem Pharmacol*, 2018, 151: 234–244
- 38 Koehn B H, Saha A, McDonald-Hyman C, et al. Danger-associated extracellular ATP counters MDSC therapeutic efficacy in acute GVHD. *Blood*, 2019, 134: 1670–1682
- 39 >Rodrigues R J, Tome A, Cunha R A. ATP as a multi-target danger signal in the brain. *Front Neurosci-Switz*, 2015, 9: 148
- 40 Gaikwad S, Patel D, Agrawal-Rajput R. CD40 negatively regulates ATP-TLR4-activated inflammasome in microglia. *Cell Mol Neurobiol*, 2017, 37: 351–359

- 41 Fumagalli M, Brambilla R, D'Ambrosi N, et al. Nucleotide-mediated calcium signaling in rat cortical astrocytes: Role of P2X and P2Y receptors. *Glia*, 2003, 43: 218–230
- 42 Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*, 2006, 440: 237–241
- 43 Temmoku J, Fujita Y, Matsuoka N, et al. Uric acid-mediated inflammasome activation in IL-6 primed innate immune cells is regulated by baricitinib. *Modern Rheumatology*, 2021, 31: 270–275
- 44 Lan Z, Chen L, Feng J, et al. Mechanosensitive TRPV4 is required for crystal-induced inflammation. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80: 1604–1614
- 45 Ng G, Sharma K, Ward S M, et al. Receptor-independent, direct membrane binding leads to cell-surface lipid sorting and Syk kinase activation in dendritic cells. *Immunity*, 2008, 29: 807–818
- 46 Yang J, Vitery M C, Chen J, et al. Glutamate-releasing SWELL1 channel in astrocytes modulates synaptic transmission and promotes brain damage in stroke. *Neuron*, 2019, 102: 813–827.e6
- 47 Hao Y, Bai S, Peng J, et al. TRIM27-mediated ubiquitination of PPAR γ promotes glutamate-induced cell apoptosis and inflammation. *Exp Cell Res*, 2021, 400: 112437
- 48 Choi D. Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. *Neuron*, 1988, 1: 623–634
- 49 Rajamäki K, Lappalainen J, Öörni K, et al. Cholesterol crystals activate the NLRP3 inflammasome in human macrophages: A novel link between cholesterol metabolism and inflammation. *PLoS One*, 2010, 5: e11765
- 50 Xiao J, Zhang X L, Fu C, et al. Soluble uric acid increases NALP3 inflammasome and interleukin-1 β expression in human primary renal proximal tubule epithelial cells through the Toll-like receptor 4-mediated pathway. *Int J Mol Med*, 2015, 35: 1347–1354
- 51 Qin Q, Niu J, Wang Z, et al. Heparanase induced by advanced glycation end products (AGEs) promotes macrophage migration involving RAGE and PI3K/AKT pathway. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12: 37
- 52 Koelink P J, Bloemendaal F M, Li B, et al. Anti-TNF therapy in IBD exerts its therapeutic effect through macrophage IL-10 signalling. *Gut*, 2020, 69: 1053–1063
- 53 Niklinska-Schirtz B J, Kugathasan S. Anti-TNF therapy is emerging as the primary treatment modality in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2020, 26: 139–140
- 54 Gisbert J P, Chaparro M. Predictors of primary response to biologic treatment [Anti-TNF, Vedolizumab, and Ustekinumab] in patients with inflammatory bowel disease: From basic science to clinical practice. *J Crohns Colitis*, 2020, 14: 694–709
- 55 Ma C Y, Shrestha B, Hui L, et al. Tocilizumab therapy for persistent high-grade fever in systemic lupus erythematosus: Two cases and a literature review. *J Int Med Res*, 2022, 50: 3000605221088558
- 56 Vital E M, Merrill J T, Morand E F, et al. Anifrolumab efficacy and safety by type I interferon gene signature and clinical subgroups in patients with SLE: Post hoc analysis of pooled data from two phase III trials. *Ann Rheum Dis*, 2022, 81: 951–961
- 57 Amstad A, Papagiannoulis E, Scherer A, et al. Comparison of drug retention of TNF inhibitors, other biologics and JAK inhibitors in RA patients who discontinued JAK inhibitor therapy. *Rheumatology*, 2022, 62: 89–97
- 58 Salas A, Hernandez-Rocha C, Duijvestein M, et al. JAK–STAT pathway targeting for the treatment of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17: 323–337
- 59 Nogueira M, Puig L, Torres T. JAK inhibitors for treatment of psoriasis: Focus on selective TYK2 inhibitors. *Drugs*, 2020, 80: 341–352
- 60 Radu A F, Bungau S G. Management of rheumatoid arthritis: An overview. *Cells*, 2021, 10: 2857
- 61 Liu S, Ma H, Zhang H, et al. Recent advances on signaling pathways and their inhibitors in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol*, 2021, 230: 108793
- 62 Zecevic L, Karamelic J, Coric J, et al. Potential immune biomarkers in diagnosis and clinical management for systemic lupus erythematosus. *J Med Biochem*, 2018, 37: 163–171
- 63 Goklemmez S, Hasni S, Hakim F T, et al. Long-term follow-up after lymphodepleting autologous haematopoietic cell transplantation for treatment-resistant systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, 2022, 61: 3317–3328

Summary for “代谢物衍生型损伤相关分子模式与自身免疫相关疾病”

Metabolism associated molecular patterns and autoimmune diseases

Na Kang^{1,2†}, Sichen Liu^{1,2†}, Qinghui Duan^{1,2} & Wanli Liu^{1,2*}¹ School of Life Sciences, The State Key Laboratory of Membrane Biology, MOE Key Laboratory of Protein Science, Institute for Immunology, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, Beijing Key Laboratory of Immunology Research on Chronic Diseases, Tsinghua University, Beijing 100084, China;² Tsinghua-Peking Center for Life Sciences, Beijing 100084, China

† Equally contributed to this work

* Corresponding author, E-mail: liulab@tsinghua.edu.cn

Damage-associated molecular patterns (DAMPs) are endogenous molecules typically released from damaged or stressed cells that trigger inflammatory responses by activating DAMP receptors on immune cells. If these DAMPs are not promptly cleared, sustained inflammation can ensue, promoting the development and progression of autoimmune diseases. This review provides an in-depth overview of a specific class of metabolite-derived DAMPs, known as metabolism-associated molecular patterns (MAMPs). These MAMPs are derived from the metabolic pathways governing lipids, glucose, nucleotides, and amino acids. The molecular mechanisms by which these MAMPs contribute to inflammatory responses are thoroughly summarized, accompanied by a comprehensive exploration of their role in autoimmune diseases.

The review begins by highlighting the critical role of MAMPs in initiating and sustaining inflammatory processes. Uncleared MAMPs can drive chronic inflammation, a hallmark of many autoimmune diseases. The authors then delve into the specific class of MAMPs, detailing how metabolites from lipid, glucose, nucleotide, and amino acid pathways can function as DAMPs. Through a detailed examination of the molecular mechanisms, the review elucidates how these MAMPs interact with receptors on immune cells to trigger inflammatory cascades. This provides important insights into the pathogenic contributions of MAMPs to the development and progression of autoimmune disorders. Shifting the focus to potential therapeutic interventions, the review analyzes emerging strategies that target MAMPs. Using systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, inflammatory bowel disease, and other autoimmune diseases as illustrative cases, the authors discuss how disrupting MAMP-receptor interactions or enhancing MAMP clearance could offer novel avenues for more precise, targeted treatment of these autoimmune conditions.

The review delves deeper into the specific mechanisms by which MAMPs derived from lipid, glucose, nucleotide, and amino acid metabolism, covering lipid metabolisms (farnesyl diphosphate (FPP), geranylgeranyl diphosphate (GGPP), oxidized low-density lipoproteins (OxLDLs), cholesterol crystals, bile acids (BA), and saturated fatty acids (SFAs)), glucose metabolisms (glucose, advanced glycation end products (AGEs), and citrate), nucleotide metabolisms (ATP and uric acid crystal), and amino acid metabolisms (glutamate). By comprehensively exploring these diverse metabolic pathways and their associated MAMPs, the review provides a holistic understanding of the complex interplay between metabolism and immune dysregulation in autoimmune diseases. This knowledge is crucial for the development of targeted therapies that can address the underlying metabolic disturbances contributing to chronic inflammation and autoimmunity.

In conclusion, the review's in-depth exploration of how MAMPs derived from lipid, glucose, nucleotide, and amino acid metabolic pathways can trigger inflammatory responses and contribute to the development and progression of autoimmune diseases provides crucial insights. By elucidating the molecular mechanisms underlying MAMP-mediated immune activation, the authors identify promising new avenues for therapeutic intervention. This comprehensive review presents a timely and insightful summary of the current research landscape surrounding MAMPs and their pivotal role in autoimmune disorders. By offering novel perspectives on the pathogenic mechanisms and potential therapeutic targeting of these metabolite-derived DAMPs, the review lays the groundwork for the advancement of more personalized and effective treatments for a wide range of autoimmune conditions.

metabolism associated molecular patterns, lipid metabolism, glucose metabolism, nucleotide metabolism, amino acid metabolism, autoimmune diseases

doi: [10.1360/TB-2024-0335](https://doi.org/10.1360/TB-2024-0335)