

系统性红斑狼疮的遗传学研究进展

王丽娜 综述, 张 磊, 鄢盛恺, 湛玉良 审校

(卫生部中日友好医院检验科, 北京 100029)

关键词: 红斑狼疮, 系统性; 遗传学; 研究

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2011.01.030

文献标识码:A

文章编号: 1673-4130(2011)01-0062-03

系统性红斑狼疮(SLE)是1种复杂的、多病因的、以血清中存在多种自身抗体为特征、侵犯多器官、多系统的自身免疫性疾病。近年来,已发现多种基因与SLE有相关性,说明SLE有一定的遗传基础,是1种多基因病。由于分子生物学技术在研究中的广泛应用,寻找和筛选SLE易感性相关的遗传基因已成为当今研究热点,本文对此作一综述。

1 MHC 等位基因

与SLE易感性相关的基因大多位于人类6号染色体的MHC或HLA区域内,主要涉及MHCⅡ类和Ⅲ类等位基因。MHCⅡ类中的HLA-DR和DQ,MHCⅢ类区域的TNF- α 基因与MHC复合体存在连锁不平衡。补体系统的多个缺陷,也介导SLE的发生、发展。由于不同种族人群的异质性及三类分子之间的连锁不平衡,因此,在不同人群中确定的HLA位点与SLE易感基因不尽相同。

2 非MHC基因

许多非MHC基因也参与了SLE的发生,包括:甘露糖结合蛋白(MBP)、T细胞受体(TCR)、白介素6(IL-6)、补体受体(CR)、免疫球蛋白Gm和Km、Fc γ Ⅲ α 和Fc γ Ⅱ α (两者均为IgG Fc受体)和热休克蛋白70等。大多数情况下,对不同种族人群的研究所得出的结论不完全一致,一些多态性基因可能参与特定人群SLE的发生。SLE患者TCR/CD3复合物亚单位TCR- ζ 链mRNA启动子区域的突变及多态性显著高于正常。研究表明,TCR- ζ 链减少或缺失导致T细胞信号传导障碍,从而与SLE发病具有相关性。

Fc γ R基因是某些种群SLE发病的易感基因。Fc受体在免疫复合物的清除过程中起非常重要的作用,其多态性可以影响疾病的易感性和病程。低亲和力的Fc γ Ⅲ α 和Fc γ Ⅱ α 等位基因使免疫复合物的清除率降低,因此可能是SLE或狼疮肾炎的遗传危险因子。不同种族中与SLE相关的Fc γ R等位基因不尽相同。如:Fc γ Ⅱ α 多态性与美国黑人和朝鲜人的肾炎有关,而Fc γ Ⅲ α 多态性与西班牙人和白种人SLE有关。

3 其他相关基因

研究表明,DNA甲基化状态在诱发SLE方面有重要作用^[1]。DNA调节序列的低甲基化可使基因表达增加,通过多个环节影响SLE的发病^[2]。其通过促进CD11 α /CD18、CD70等共刺激子的表达,使T细胞具有自身反应性,活化的T细胞一方面促使B细胞活化,分泌免疫球蛋白;另一方面,大量杀伤巨噬细胞,增加血液循环中的自身抗原,降低对免疫复合物的清除,两者互相促进,产生大量自身抗体,导致狼疮发生^[3]。此外,DNA调节序列的低甲基化与SLE患者外周血单个核细胞中内源性逆转录病毒(endogenous retrovirus, HERV)序列转录有关,可以使HERV序列活化,而HERV能触发自身反应性T、B细胞,诱导DNA抗体产生,从而在SLE发病机制中可能起到主要作用。

HERV被提出是SLE的可能病因^[4]。早期对SLE小鼠的研究证明C型逆转录病毒是重要的致病原因。现已发现SLE小鼠和患者体内存在多种逆转录病毒抗体。另一个支持病毒病因学的依据是从SLE小鼠和患者中分离出新的人类反转录病毒或新的反转录病毒序列。说明反转录病毒尤其是HERV在SLE发病机制中可能起到一定作用,但其确切机制尚未明确。综合国外研究,认为在易感状态下可能通过分子模拟,反转录病毒基因整合,超抗原作用,反转录病毒表达产物的免疫修饰等作用引起自身免疫紊乱,触发SLE,并促进其发展。

有报道,SLE患者的I型干扰素(interferon, IFN)调控的基因存在异常活化^[5]。I型IFN及其诱导蛋白4(interferon-induced protein with tetra-tricopeptide repeat, IFIT4)可诱导淋巴细胞分化成熟,刺激抗体产生,打破免疫耐受,导致自身免疫病的发生^[6]。I型IFN对于树突细胞和T、B细胞的多重效应导致SLE患者对自身核抗原丧失免疫耐受,自身免疫反应不断加剧。此外,I型IFN还可诱导IFN下游趋化因子如IFN- γ 诱导蛋白10等的产生,募集免疫细胞到靶组织器官,加剧自身免疫炎性破坏。I型IFN诱导基因IFIT1、IFIT4能够促进某

些致病性细胞因子和趋化因子的产生,从而参与靶组织损伤。另外,IFN- γ 可通过上调 CD40 表达以及激活细胞免疫反应而在 SLE 的发病过程中发挥作用。干扰素调节因子 5 (interferon regulatory factor 5, IRF5) 的基因区域多态性与 SLE 也具相关性。有报道,IRF5 基因区域有 3 个功能多态性通过复杂的方式相互作用来影响 SLE 的危险性,如 SLE 的危险性增加还是减少,取决于单倍体 3 标志部位特定的等位基因。

最新研究显示,信号传导和转录激活因子 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 1~4 与 SLE 密切相关。美国、瑞典类风湿和 SLE 患者 STAT4 区域进行精确的定位分析显示,其第 3 个内含子的单核苷酸多态性单倍体与 SLE 有强相关性^[7]。此外,风险等位基因纯合子与 SLE 的危险性超过正常 1 倍以上。

4 细胞凋亡的调控基因

研究发现,SLE 患者外周血淋巴细胞 Bcl-2 和 NF- κ B 表达均明显增加。Bcl-2 基因 191、195 bp 等位基因在 SLE 患者中的分布频率显著增加。Bcl-2 基因能抑制或延缓细胞凋亡,增加淋巴细胞的存活,是 SLE 的重要候选基因。NF- κ B 作为一种抑制凋亡的转录因子,通过对 Bcl-2 一类下游抗凋亡基因的调控,对免疫细胞的正常程序化死亡产生抑制作用,促进凋亡抑制基因 Bcl-2 表达,抑制了自身反应性淋巴细胞的凋亡,降低细胞对凋亡的敏感性,使 T 淋巴细胞对 B 淋巴细胞的调控障碍,B 细胞寿命延长,自身抗体产生增加,导致 SLE 的发生。

Fas/FasL 是主要的凋亡调控基因,可因其基因突变而丧失功能,致使凋亡紊乱,从而导致淋巴增殖性疾病以及自身免疫性疾病加剧^[8]。SLE 患者 Fas 启动子-670 位点 A 等位基因频率显著高于对照,-670 位点带有 A 等位基因的 Fas 启动子与 GAS 结合蛋白、信号传导子及转录激活子有很强的结合能力,可能与 SLE 的发病机制有关。Fas 配体 (FasL) 位于人类染色体 1q23 处,该区与 SLE 的自身免疫表型存在连锁,-844C 纯合子基因型导致 FasL 表达增加,改变了淋巴细胞中 FasL 介导的信号通路,增加了 SLE 的危险性。

TNF 受体相关因子 TRAF1 作为细胞凋亡调控中的 1 个 TNF 信号负性调节因子,可能通过与抗凋亡蛋白 cIAP1、cIAP2 和 A20 的连接而抑制其凋亡,从而导致自身反应性 B 细胞不适当存活延长,产生更多的致病性自身抗体而致病。狼疮患者肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 TRAIL mRNA 表达增高,提示 TRAIL 参与 SLE 发生^[9]。TRAIL 不仅能通过其特异性死亡受体途径诱导细胞凋亡,还能作为协同刺激信号,活化 CD4 $^+$ T 细胞,增强对自身抗原反应,从而参与自身免疫性疾病的发生。

5 细胞因子

研究证实,无论 SLE 患者在活动期还是缓解期,IL-10 水平始终高于正常情况^[10]。IL-10 在体外对 B 细胞有潜在的刺激效应,导致 B 细胞增殖分化,促使其生成 IgG,同时抑制 APCs 和 T 淋巴细胞功能,在狼疮的发病机制中起到一定作用。IL-10 启动子区域的 1 个多态性与狼疮相关,该多态性与 Bcl-2 位点协同作用,增加疾病危险性。已有实验证明,IL-10 在体外可通过诱导 Bcl-2 的表达抑制生发中心 B 细胞的自发性凋亡。有报道对意大利 SLE 患者进行研究,发现 IL-10 G140 bp 微卫星频率显著增高。由于 IL-18 可增强 FasL 介导细胞毒效应,促使 T、B 细胞的凋亡发生,因此可能与 SLE 发病具有一定相关性^[11]。研究显示,IL-18 刺激组淋巴细胞凋亡率

与疾病活动性明显相关,凋亡越明显,疾病活动指数越高,表明 IL-18 在加重 SLE 淋巴细胞凋亡的發生中具有重要作用。具体研究发现,IL-18 基因-607C/A 多态性和-137G/-607C 等位基因携带者与 SLE 的发病具有相关性,其中-607 C 等位基因可能是 SLE 的遗传易感基因^[12]。

6 全基因组关联研究 (GWAS)

通过单核苷酸多态性 (SNP) 分析基因图谱,进行全基因组关联研究,已显示出一些新的与 SLE 相关的风险基因或基因组,同时确认了几个先前已发现的基因,包括 STAT4 和 IRF5。已有报道证实 2 个高密度和 1 个低密度基因区域与 SLE 相关^[13~14]。

有报道,新发现 4 个与 SLE 相关的基因 α M (ITGAM, 16p11.2)、KIAA1542 (11p15.5)、PXK (3p14.3) 和 1q25.1。有学者发现,ITGAM 存在于欧洲和非洲后裔,这可能是非同义 SNP 随机变异的结果,即 77 位氨基酸由正常的精氨酸被组氨酸 (R77H) 替代^[15]。ITGAM 编码 α M β_2 -整合素的 α 链,是整合素黏附分子,不仅结合补体片段 iC3b,更是其他可能的与 SLE 相关的配体。H77R 的非同义多态性改变了 α M β_2 配体的结合结构域,与 SLE 发病有关。

虽然 GWAS 在 SLE 发病遗传学研究中显示了其重要作用,但为了使结果更加严谨,作者需要更大的样本量和更广泛的不同种族人群,以及不同的遗传基因标志进行综合分析,以确保结果的准确可靠。

7 新的汉族人 SLE 易感基因

对我国汉族人 SLE 进行的最新 GWAS 研究显示,确定了 9 个新的易感位点 (ET1、IKZF1、RASGRP3、SLC15A4、TNIP1、7q11.23、10q11.22、11q23.3、16p11.2),并确认了 6 个以前报道的基因座位 (BLKIRF5、STAT4、TNFAIP3、TNFSF4、6q21 和 22q11.21)。此研究突出说明了汉族和欧洲人群 SLE 易感性的遗传异质性,这不仅有助于作者对 SLE 遗传基础的了解,也突出了在各种不同的种族人中进行 GWAS 的价值^[16]。

8 结语

多年来对 SLE 的病因及发病机制尚未完全清楚,许多问题有待于进一步探索。现一般认为,SLE 不是 1 个独立的疾病,而是 1 种由遗传、环境及病毒感染等多种发病原因导致的,有某些共同的临床和病理学表现的综合征。近年来,通过对 SLE 基因结构与表达、内源性反转录病毒及全基因组关联研究等分子生物学角度的研究,为阐明 SLE 的发病机制和寻找治疗方法提供了巨大帮助。

参考文献

- [1] Strickland FM, Richardson BC. Epigenetics in autoimmunity-DNA methylation in systemic lupus erythematosus and beyond Autoimmunity [J]. Epigenetics in human autoimmunity, 2008, 41(4): 278~286.
- [2] Sekigawa I, Kawasaki M, Ogasawara H, et al. DNA methylation, its contribution to systemic lupus erythematosus [J]. Clin Exp Med, 2006, 6(3): 99~106.
- [3] 朱小华,徐金华,项蕾红. DNA 甲基转移酶在 SLE 表达遗传中的作用 [J]. 国际皮肤性病学杂志, 2009, 35(2): 90~92.
- [4] Perl A, Nagy G, Koncz A, et al. Molecular mimicry and immunomodulation by the HRES-1 endogenous retrovir-

us in SLE[J]. Autoimmunity, 2008, 41(4):287-297.

[5] 曾庆娣,潘玉琴.系统性红斑狼疮与I型干扰素关系[J].国际检验医学杂志,2008,29(11):1019-1025.

[6] Meyer O. Interferons and autoimmune disorders[J]. Joint Bone Spine, 2009, 76(5):464-473.

[7] Remmers EF, Plenge RM, Lee AT, et al. STAT4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus[J]. N Engl J Med, 2007, 357(10):977-986.

[8] Telegina E, Reshetnyak T, Moshnikova A, et al. A possible role of Fas-ligand-mediated “reverse signaling” in pathogenesis of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus[J]. Immunol Lett, 2009, 122(1):12-17.

[9] 盛君,汪国生. TRAIL 在系统性红斑狼疮发病机制中的作用及其相关性研究[J].安徽医科大学学报,2008,43(3):315-318.

[10] Rosado S, Rua-Figueroa I, Vargas JA, et al. Interleukin-10 promoter polymorphisms in patients with systemic lupus erythematosus from the Canary Islands[J]. Int J Immunogenet, 2008, 35(3):235-242.

[11] Favilli F, Anzilotti C, Martinelli L, et al. IL-18 activity in systemic lupus erythematosus [J]. Ann NY Acad Sci, 2009, 1173:301-309.

[12] 蓝艳,韦叶生,唐秀生,等.白细胞介素-18 基因多态性与广西壮族系统性红斑狼疮的遗传易感性[J].中华医学遗传学杂志,2008,25(4):434-437.

[13] Hom G, Graham RR, Modrek B, et al. Association of systemic lupus erythematosus with C8orf13-BLK and ITGAM-ITGAX[J]. N Engl J Med, 2008, 358(9):900-909.

[14] Kozyrev SV, Abelson AK, Wojcik J, et al. Functional variants in the B-cell gene BANK1 are associated with systemic lupus erythematosus[J]. Nat Genet, 2008, 40(2):211-216.

[15] Lindsey A, Criswell MD. The Genetic Contribution to Systemic Lupus M. P. H[J]. Erythematosus Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases, 2008, 66(3):176-183.

[16] Han JW, Zheng HF, Cui Y, et al. Genome-wide association study in a Chinese Han population identifies nine new susceptibility loci for systemic lupus erythematosus [J]. Nature Genetics, 2009, 41(11):1234-1237.