

哮喘易感基因 ORMDL3 功能新认知

黄争光 赵 霞

支气管哮喘(简称哮喘)是一种在世界范围内严重影响人类健康的非特异性慢性炎症。与遗传因素和环境因素有关,其中遗传因素可达到 48% ~ 79%^[1]。随着人类全基因组关联研究方法发展应用,Moffatt 等^[2]首次研究发现 ORMDL3 基因是儿童期哮喘起病的易感基因,且超过 1/3 的临床 7 岁以下哮喘患儿中 ORMDL3 基因表达存在差异。同时 Bouzigon 等^[3]认为哮喘易感基因 ORMDL3 与婴幼儿早期哮喘发作密切相关,尤其是在那些有吸烟家族史的患儿中更为明显。随后的相关研究也证实此基因在多个种族人群中与哮喘密切相关^[4~6]。

一、ORMDL3 基因概述

ORMDL3 基因属于 ORMDL 基因家族(ORMDL1、ORMDL2、ORMDL3)的成员之一,编码一种定位于细胞内质网膜的跨膜蛋白^[7]。ORMDL3 在胎儿及成人的肺、肾脏、肝脏、脾脏和胸腺中表达水平较高,而在大脑、心脏和骨骼肌表达水平较低。ORMDL3 基因除了与哮喘密切相关之外,近几年又有研究发现 ORMDL3 与溃疡性结肠炎(克罗恩病)、反复喘息、强直性脊柱炎和 1 型糖尿病的发作也有相关性,但其具体如何在上述疾病中的发病机制尚不明了^[8~10]。因此,了解 ORMDL3 基因产物功能有助于理解其在上述疾病中的病理机制,尤其是对于哮喘这种基因遗传病。2008 年 Galanter 等^[11]研究发现在基因敲除 ORMDL3 的酿酒酵母中,表现出受损性增长和对毒素敏感的特性,并且该敲除作用可通过操纵启动子载体转化得到复原,由此认为 ORMDL3 基因与机体内环境稳定密切相关。2010 年 Breslow 等^[12]发现酵母中 ORM 家族蛋白(ORMDL1、ORMDL2、ORMDL3)可通过与丝氨酸软脂酰转移酶(Lcb1/2、Tsc3、Sac1)形成 SPOTS 复合物,以降低丝氨酸软脂酰转移

酶的活性,从而负性调节神经鞘脂类的合成,与哮喘中气道高反应性、炎症反应有关,这可能是 ORMDL3 参与哮喘发病的机制之一。

二、ORMDL3 与未折叠蛋白反应(UPR)

未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)是一组感受细胞内内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)的细胞内信号转导通路。新近研究发现,细胞在不同应激(缺氧、病毒感染、炎性低分子、内质网 Ca^{2+} 失衡等)刺激下,内质网中蛋白质合成增加,未折叠或错误折叠蛋白质堆积,导致 UPR 的发生,激活内质网跨膜蛋白中的细胞感受器,引起下游通路的表达^[13]。哺乳动物细胞内有 3 条 UPR 信号转导通路,即 1 型内质网转膜蛋白激酶(IRE1)信号通路、双链 RNA-依赖的蛋白激酶样内质网激酶(PERK)信号通路和活化转录因子 6(ATF6)信号通路。UPR 的激活与炎症反应密切相关,其不但可以促进内质网释放钙离子,引起内质网钙库的失衡,诱导活性氧分子(ROS)产生增多,激活炎症核转录因子 NF- κ B,还可以活化细胞内蛋白激酶 JNK 通路和炎症急性期反应^[14](图 1)。

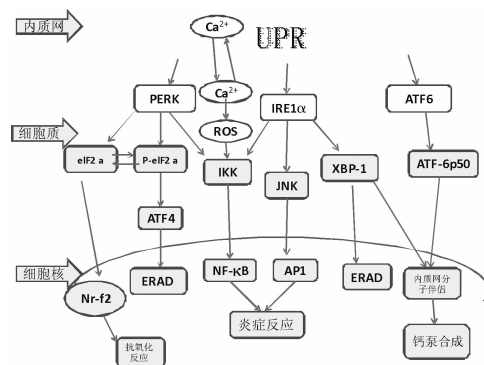


图 1 UPR 信号转导通路与炎症反应示意图

内质网应激状态下,可引起内质网内外钙离子的失衡,未折叠蛋白聚集,引起 UPR 信号活化,激活下游 PERK、IRE1 α 、ATF6 通路。同时诱导细胞中活性氧分子(ROS)的产生增多。其中 PERK、ROS 和 IRE1 α 均可激活 NF- κ B 的转录,产生炎性因子。同时 IRE1 α 亦可激活蛋白激酶 JNK,促进 AP-1 的转录活性,引起炎症反应。PERK 还可激活 Nrf-2,产生抗氧化作用。ATF6 通路的激活可促进内质网钙泵的合成,与哮喘气道重塑密切相关

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81173299);南京中医药大学中医儿科学重点学科开放课题基金资助项目(EZK2012005)

作者单位:210029 南京中医药大学

通讯作者:赵霞,教授,博士生导师,电子信箱:zhaoxiahy@126.com

2010 年 Gerard 等^[15]研究发现 ORMDL3 可以与内质网(endoplasmic reticulum)的 Ca^{2+} 泵作用,抑制其功能进而延长 ERS 状态下内质网钙库的失衡,从而加重未折叠蛋白反应(unfolded - protein response, UPR),进而成为炎症发生的内源性诱因,这表明 ORMDL3 可能参与内质网中 UPR 的活化,与哮喘发病过程中炎症反应密切相关。2012 年 Miller 等^[16]研究认为 ORMDL3 参与了 UPR 中 ATF6 通路的活化,并且活化的 ATF6 通路可以促进内质网钙泵的表达。而新近研究表明,内质网钙泵功能与气道重塑密切相关,这就进一步证实了哮喘易感基因 ORMDL3 与 UPR 在哮喘发病中的重要作用^[17]。

三、ORMDL3 与呼吸道合胞病毒(RSV)

RSV 是儿童呼吸道感染常见的病原体之一,与诱导儿童哮喘发作密切相关,特别在过敏体质和(或)哮喘家族史的患儿中更增加了这种危险性^[18]。ORMDL3 在呼吸道病毒感染中起作用,但其具体机制尚不清楚^[2]。蒋雄斌等^[19]用 RSV 感染卵白蛋白(OVA)诱导的哮喘小鼠,发现 OVA 致敏条件下 RSV 感染导致气道病变加重。而 Makela 等^[20]用 RSV 感染经卵蛋白致敏的 Balb/c 小鼠,发现肺组织炎症 T 辅助细胞因子改变呈 Th2 反应,气道反应性增高, IgE 产生增加,加重了哮喘表型发作。2008 年 Hirota 等^[21]分别用多聚肌苷胞苷酸和脂多糖刺激正常人肺成纤维细胞(MRC-5)24h 后,RT-PCR 检测发现多聚肌苷胞苷酸刺激组 ORMDL3 的 RNA 表达显著增高,而用脂多糖刺激却不能诱导 ORMDL3 的表达,提示病毒感染与 ORMDL3 的表达密切相关。2012 年 Miller 等^[16]研究人发现人气道上皮细胞中 ORMDL3 的过度表达可促进 2',5'-寡腺苷酸合成酶(OAS)基因的下游转录表达,而 OAS 与机体病毒感染尤其是呼吸道合胞病毒的感染密切相关,因此可以推断 RSV 与其他过敏原、遗传因素等相互作用,共同参与了哮喘的发生。

四、ORMDL3 与环境因素

哮喘的本质是一种在遗传因素与环境因素(过敏原反复接触、感染、冷空气、运动及烟草烟雾等)相互作用下产生的气道慢性变态反应性炎症。近年来越来越多的观察表明,在哮喘的形成和反复发作中,外界环境因素的刺激尤其烟草烟雾的刺激对于哮喘的诱发有关键作用。在目前对哮喘模型的动物实验中,都有用过敏原或者呼吸道病毒进行造模干预的报道。如 Miller 等^[16]用卵蛋白(OVA)致敏 SD 大鼠,人

气道上皮细胞用含有烟草媒介的培养基进行刺激培养 24h 后,都可以检测到 ORMDL3 mRNA 的高表达。临床研究中,2008 年 Bouzigon 等^[3]研究认为儿童哮喘发病与 ORMDL3 有关,且早期暴露于吸烟环境的患儿患病率会进一步增加。2010 年 Smit 等^[22]发现 17q21 的基因变异及早期暴露于吸烟环境下,可以增加早期呼吸道感染与早发型哮喘及儿童期起病的成人哮喘的发病率,而哮喘易感基因 ORMDL3 正位于该区域。金哲等^[23]首次研究了北京地区儿童生活方式、室内空气质量、烟雾刺激及 ORMDL3 基因与早期哮喘起病的相关性,进一步证实了 ORMDL3 与环境因素的共同作用可诱导哮喘的发作。

五、展望

哮喘发病机制复杂,单个哮喘基因或者环境因素的影响不能致其发病。随着基因芯片等相关分析技术的进步,大范围广泛研究哮喘易感基因在不同地区人群之间与哮喘的相关性的研究将成为可能。近年来蛋白组学技术有了大的发展,双向电泳技术及质谱技术的结合应用扩大了对蛋白质研究的应用范围,因此对 ORMDL3 基因编码的蛋白的结构和功能研究将成为一个新的研究热点。临床研究已发现中药在改善小儿体质,增强抗病能力,扶正祛邪方面有一定的优势,且不良反应较低。但其具体机制还不清楚。试想中药复方减轻哮喘发作炎症反应,改善哮喘患儿体质的机制是否与其调节哮喘易感基因相关编码蛋白的结构和功能有关,其具体机制值得进一步研究。

参考文献

- 1 Pinto LA, Stein RT, Kabesch M. Impact of genetics in childhood asthma[J]. J Pediatr (Rio J), 2008, 84: S68 - 75
- 2 Moffatt MF, Kabesch M, Liang L, et al. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma[J]. Nature, 2007, 448: 470 - 473
- 3 Bouzigon E, Corda E, Aschard H, et al. Effect of 17q21 variants and smoking exposure in early - onset asthma[J]. N Engl J Med 2008, (359): 1985 - 1994
- 4 Hirota T, Harada M, Sakashita M, et al. Genetic polymorphism regulating ORMI - like 3 (Saccharomyces cerevisiae) expression is associated with childhood atopic asthma in a Japanese population[J]. J Allergy Clin Immunol, 2008, 121: 769 - 770
- 5 Madore AM, Tremblay K, Hudson TJ, et al. Replication of an association between 17q21 SNPs and asthma in a French - Canadian familial collection[J]. Hum Genet, 2008, 123: 93 - 95
- 6 Leung TF, Sy HY, Ng MC, et al. Asthma and atopy are associated with chromosome 17q21 markers in Chinese children[J]. Allergy, 2009, 64: 621 - 628
- 7 Hjelmqvist L, Tuson M, Marfany G, et al. ORMDL proteins are a con-

- served new family of endoplasmic reticulum membrane proteins[J]. *Genome Biol*, 2002, 3(6): 0027.1 – 0027.16
- 8 McGovern DP, Gardet A, Törkvist L, *et al*. Genome – wide association identifies multiple ulcerative colitis susceptibility loci[J]. *Nat Genet*, 2010, 42: 332 – 337
- 9 Laukens D, Georges M, Libiouille C, *et al*. Evidence for significant overlap between common risk variants for Crohn’s disease and ankylosing spondylitis. [J] *PLoS One*, 2010, 5: e13795 – e13795
- 10 Saleh NM, Raj SM, Smyth DJ, *et al*. Genetic association analyses of atopic illness and proinflammatory cytokine genes with type 1 diabetes [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2011, 27: 838 – 843
- 11 Galanter J, Choudhry S, Eng C, *et al*. ORMDL3 gene is associated with asthma in three ethnically diverse populations[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177: 1194 – 1200
- 12 David K. Breslow, Sean RC, Jonathan SW, *et al*. Orm family proteins mediate sphingolipid Homeostasis[J]. *Nature*, 2010, 1038:1048 – 1053
- 13 Zhang K, Kaufman RJ. From endoplasmic – reticulum stress to the inflammatory response[J]. *Nature*, 2008, 454: 455 – 462
- 14 Kitamura M. Biphasic, bidirectional regulation of NF – κ B by endoplasmic reticulum stress[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2009, 11: 2353 – 2364
- 15 Gerard CR, Fando C, Rubio – Moscardo F, *et al*. The asthma – associated ORMDL3 gene product regulates endoplasmic reticulum – mediated calcium signaling and cellular stress[J]. *Hum Mol Genet*, 2010, 19: 111 – 121
- 16 Miller M, Tam AB, Cho JY, *et al*. ORMDL3 is an inducible lung epithelial gene regulating metalloproteases, chemokines, OAS, and ATF6[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109:16648 – 16653
- 17 Mahn K, Hirst SJ, Ying S, *et al*. Diminished sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase (SERCA) expression contributes to airway remodelling in bronchial asthma[J]. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009, 106: 10775 – 10780
- 18 Gern JE. Mechanisms of virus – induced asthma [J]. *Pediatr*, 2003, 142(2): 9 – 14
- 19 蒋雄斌,殷凯生,黄茂,等. 呼吸道合胞病毒感染对卵白蛋白诱导哮喘小鼠气道高反应性的影响[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2011, 10(1): 11 – 15
- 20 Makela MJ, Tripp R, Dakhama A, *et al*. Prior airway exposure to allergen increases virus – induced airway hyperresponsiveness[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2003, 112: 86 – 90
- 21 Hirota T, Harada M, Sakashita M, *et al*. Genetic polymorphism regulating ORM1 – like 3 (*saccharomyces cerevisiae*) expression is associated with childhood atopic asthma in a Japanese population[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 121: 769 – 770
- 22 Smit LA, Bouzigon E, Pin I, *et al*. 17q21 variants modify the association between early respiratory infections and asthma[J]. *Eur Respir J*, 2010, 36(1): 57 – 64
- 23 金哲,蔡欣,王强,等. 北京地区哮喘儿童 ORMDL3 基因表达水平、生活方式与室内空气质量的相关性研究[J]. *医学研究杂志*, 2010, 39: 22 – 25 (收稿日期:2013 – 05 – 25)
(修回日期:2013 – 07 – 04)

SAPHO 综合征的治疗进展

李 忱 李 菁 董振华

1987 年法国学者 Chamot 首次提出用 SAPHO 描述一组包含多种血清阴性骨关节病及与其相关联的皮肤损害的临床疾病,包括滑膜炎(synovitis)、痤疮(acne)、脓疱病(pustulosis)、骨肥厚(hyperostosis),伴或不伴有多病灶无菌性骨髓炎的骨炎(osteitis),目前已有超过 50 种命名来定义这类疾病。1960 年起陆续出现皮肤受损同时伴发骨损害的病例报道,皮肤损害包括掌跖脓疱病(palmoplantar pustulosis, PPP)、严重的痤疮(severe acne, SA)、化脓性汗腺炎(hidraden-

itis suppurativa)等,骨损害主要影响前上胸壁(anterior chest wall, ACW),也可以影响外周关节、骶髂关节等其他骨骼系统。至 2009 年全球文献^[1]仅报道 450 余例,欧洲报道高加索人发病率不超过 1/10000,而日本报道的发病率在 0.00144/100000,目前我国临床医生对本病认识不足,多为个例报道,发病率尚不得而知。

SAPHO 综合征的疾病分类仍是一个有争议的问题,有学者从骨活检及皮肤组织分离出痤疮丙酸杆菌(propionibacterium acnes),认为感染可能是诱因,触发机体自身非特异性的 T 细胞免疫反应异常激活,以清除致病微生物,引起持续的炎症状态,造成炎症细胞因子白细胞介素 – 1(IL – 1)、白细胞介素 – 8(IL – 8)、抗肿瘤坏死因子 – α (TNF – α)高表达,从而造成

作者单位:中国医学科学院/中国协和医科大学北京协和医院中医科(李忱、董振华),风湿免疫科(李菁)

通讯作者:李菁,电子信箱:lijing6515@pumch.cn;董振华,电子信箱:pumedzh@163.com