

ETS-1 在自身免疫性疾病中的研究进展

邢 璐 张瑞仙 李晓岚

摘 要 自身免疫性疾病由免疫系统对自身抗原失去耐受引起,并进一步诱发炎症和组织损伤。越来越多的证据表明,转录因子在自身免疫性疾病中起着至关重要的作用。ETS-1 是 ETS 转录因子家族的重要成员之一,它主要通过与其靶基因的顺式作用元件结合激活或抑制其转录过程,从而影响多种免疫细胞的生长发育和机体的免疫调节功能。因此转录因子 ETS-1 可能成为自身免疫性疾病的一个潜在的治疗靶点。本文结合国内外的研究现状对转录因子 ETS-1 和系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、强直性脊柱炎等多种自身免疫性疾病间的关系做一简要综述。

关键词 ETS-1 自身免疫性疾病 转录因子 淋巴细胞

中图分类号 R75

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.06.046

免疫系统是一个保护机体免受病原体侵袭的复杂网络。该网络通过树突状细胞和巨噬细胞的吞噬作用能够清除体内损伤、衰老、变性的细胞和免疫复合物等异物,并对自身成分保持免疫耐受;然而免疫系统有多种控制自我反应的机制,当其中一个或多个机制缺陷会导致免疫失耐受并攻击自身的组织和器官,严重时会造成自身免疫性疾病(autoimmune disease, ADs)^[1]。有关 ADs 具体的发病机制尚未得到很好的阐明,但越来越多的证据表明遗传是 ADs 的重要致病因素之一,应用连锁研究到全基因组研究(genome-wide association studies, GWAS)发现遗传变异在自身免疫疾病发病过程中起着极其重要的作用。由于自身免疫性疾病具有共同的遗传易感区域^[2],因此不同的 ADs 之间可能受到相同的基因的影响,其中 ETS-1 基因与不同种类的 ADs 发病之间的关联已被大量实验所证实。例如, GWAS 和候选基因研究也证实 ETS-1 基因的遗传变异与亚洲和欧洲人群系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)的易感性密切相关^[3-5]。Chatzikyriakidou 等^[6]的实验结果发现 ETS-1 基因的多态性与类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)的易感性有关,且在正常人和 RA 患者中 ETS-1 基因的 rs11221332 位点有明显的差异;其他的自身性免疫疾病与 ETS-1 的关系也逐渐被熟知。ETS-1 是来自英文“E26 transformation-specific-1”的缩写,是转录因子 ETS

家族的成员之一,调控细胞多种生物学进程并在自身免疫性疾病中发挥重要作用。本文从 ETS-1 的结构入手,对 ETS-1 的免疫调节功能及与多种自身免疫性疾病的关系做一综述,讨论 ETS-1 在未来能否成为治疗该病的一个潜在靶点。

一、ETS-1 基因及蛋白的结构

人类的 ETS-1 基因位于 11 号染色体 q24.3,最主要的亚型由 8 个外显子编码,分别为外显子 A 和其后的外显子 III ~ IX^[7]。ETS-1 基因编码 ETS-1,该蛋白是一类由 441 个氨基酸残基组成的相对分子质量为 54kDa 的核蛋白。研究证实,ETS-1 的作用具有双面性,主要激活某些靶基因的转录过程,同时还可抑制其它靶基因的转录激活^[8]。

ETS 家族的主要特点是含有一个高度保守的 85 个氨基酸组成的 DNA 结合域(DNA-binding domain, DBD),即 ETS 域。它是一段带翼的螺旋-转角-螺旋结构(winged helix-turn-helix, wHTH),通过与含特定核苷酸序列——由 12 ~ 15bp 组成的富含 5'-GGA(A/T)-3'核心序列——的 ETS 结合位点相互结合,调控靶基因的转录进而发挥生物学效应。除了 ETS 域(amino acid, aa 331 ~ 415)以外,ETS-1 还包含 Pointed 域(aa 54 ~ 134)、转录激活域(aa 135 ~ 242)、第 7 外显子域(aa 242 ~ 331)和自动抑制区(aa 301 ~ 330 和羧基端 aa 416 ~ 441)^[9]。与 ETS 域不同,自动抑制区可负性的干扰 ETS-1 与靶基因的启动子序列相结合。

二、ETS-1 的免疫调节功能

1. ETS-1 与 T 淋巴细胞:研究表明 ETS-1 主要在淋巴细胞中表达,在机体免疫中发挥着关键性作

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81360457)

作者单位:650101 昆明医科大学第二附属医院皮肤科

通讯作者:李晓岚,教授,博士生导师,电子信箱:lixiaolan96@hotmail.com。

用,并广泛参与多种免疫细胞的生长分化和调控多种细胞因子的表达^[10-13]。辅助性 T 细胞是 CD4⁺ T 细胞的重要亚型之一,在自身免疫性疾病发挥着重要作用。ETS-1 缺乏的 Th1 细胞对 IFN- γ 的产生存在严重缺陷,并且能够产生高水平的抗炎细胞因子 IL-10。然而,与此同时 ETS-1 缺乏的 Th1 细胞产生 IL-2 的水平明显降低,而 IL-2 已被证实可以抑制 Th17 细胞分化^[10]。同样的,Moisan 等发现 ETS-1 缺陷的辅助型 T 细胞中,Th17 细胞的分化能力增强且 IL-17 细胞因子产量显著增加。而且有研究证实 ETS-1 是 Th17 细胞重要的负性调控因子^[11]。Th17 细胞依赖的炎性反应,如 IL-23/IL-17 信号轴的持续激活会激发中性粒细胞聚集并释放 IL-1、IL-23 等趋化因子。而最近的研究显示 IL-23 的大量释放会抑制 IL-2 的产生,并诱发 SLE 等自身免疫性疾病^[12]。

除了 Th17 和 Th1 细胞以外,ETS-1 对其他 T 细胞亚型间的作用也得到证实。如敲除 ETS-1 基因的小鼠可通过抑制 Treg 细胞的产生诱发脾脏肿大及系统性自身免疫性疾病,而这种抑制作用可能与 ETS-1 基因结合去甲基化的 Foxp3 基因有关。

2. ETS-1 与 B 淋巴细胞:同在 T 细胞中的作用类似,ETS-1 在 B 细胞增殖分化过程中也起着负性调节作用。在细胞实验方面,ETS1 可抑制 B 细胞分化为浆细胞,并分泌成熟蛋白(Blimp-1);而 ETS-1 缺陷型 B 细胞对 Toll 样受体 9(TLR-9)的刺激呈高反应并可促使 B 细胞分化为分泌 IgM 型浆细胞^[13]。在动物实验方面,ETS-1 缺陷型小鼠模型的 B 细胞数目虽正常,但分泌 IgM 型浆细胞比例大大上升;并且其以高效价 IgM 和 IgG 自身抗体为特征的狼疮样疾病的发生率大大增高,而野生型小鼠肾组织中却未检测到自身抗体。这些结果证明 ETS-1 缺陷型小鼠自身抗体的产生率远高于野生型小鼠,血清中的特异性自身抗体(包括 dsDNA、组蛋白、心磷脂抗体、IgG)和补体的产生更容易引起免疫复合物沉积,从而诱发狼疮型肾炎^[5]。总体来说,ETS-1 很可能是通过影响 T、B 淋巴细胞的增殖分化和炎性因子与抗体的释放发挥其免疫调节作用。

三、ETS-1 与自身免疫性疾病

1. ETS-1 与系统性红斑狼疮:系统性红斑狼疮是一种典型的系统性自身免疫性疾病。其确切病因尚待阐明,家族聚集、双生子研究及同胞再发率的研究等表明遗传因素决定疾病的易感性及临床表型,环

境因素仅在一定的遗传背景下触发疾病^[4]。有研究表明 SLE 患者的外周单个有核细胞(PBMCs)中的 ETS-1 mRNA 表达水平明显降低,这提示 ETS1 的低表达可能在 SLE 发病过程中起着重要作用。前文述及,ETS-1 主要通过影响淋巴细胞的增殖分化发挥其免疫调节功能。近年来的文献报道证实 ETS-1 低表达的患者各种亚型的 T、B 细胞数量和比例与正常人具有很大差异。例如,Luo 等^[14]用双荧光素酶报告基因检测结果提示 T 细胞中 miRNA125b 的下调与狼疮性肾炎呈负相关,且 ETS-1 已被证明是 miRNA125b 的靶基因。这说明,miRNA125b 可能是通过抑制 ETS-1 的基因表达诱发 SLE 的。Dang 等^[4]证实 Th17/B 细胞和 INF 通路与 SLE 发病密切相关,而该通路上包括 ETS-1 基因在内的多种基因间的相互联系可能会增加 SLE 的风险性。Th17 细胞被激活后可以产生以 IL-17 为主的多种炎性因子。Zhang 等^[11]的实验结果发现 SLE 患者的血清 IL-17 水平与 ETS-1 的两个风险性遗传变异呈强相关。Xiang 等^[15]发现 SLE 患者 Treg 细胞数目明显低于健康人,而该细胞数目的减少可能与 ETS-1 的抑制作用减弱有关。除了 T 细胞外,还有研究发现 SLE 患者 B 细胞中的 ETS-1 mRNA 的表达水平与浆细胞的数量及浆/B 细胞比值呈负相关,这在分子水平上提示 ETS-1 可能通过促进 B 细胞分化成浆细胞而参与 SLE 的发病。Liu 等^[16]的实验验证在 SLE 患者 TLR-9 诱导的 miR-55 和 ETS-1 会减少 B 细胞 CD1d 的表达。

当前的实验表明 ETS-1 不仅会诱发 SLE,而且很可能与疾病的严重程度有关。Sun 等^[17]研究发现,初发 SLE 患者外周血 Treg 细胞中 miR-326 和 ETS-1 的表达水平呈负相关,而前者的表达水平与疾病的严重程度呈正比。并且与成人起病的 SLE 相比,晚发性 SLE 的 ACR 标准较低,疾病活动率较低;器官损害无差异,但预后和病死率更高^[18]。有分层分析发现有两个单核苷酸多态性位点(SNPs)与 SLE 中 11 个临床表型中的 8 个呈强相关,包括蝶形红斑、光敏感、关节炎、浆膜炎、肾脏损害、血细胞减少、免疫学紊乱和抗核抗体^[19]。

2. ETS-1 与类风湿关节炎:类风湿关节炎是一种复杂的自身免疫性疾病,其临床表现从轻度关节肿胀到严重的关节炎,甚至软骨和骨逐渐破坏。目前为止,类风湿关节炎的病因尚未明确,但可以肯定的是,遗传因素在该病的易感性上发挥了重要作用,并且遗

传变异可能占到病因的 50% ~ 60%^[20,21]。Chatzikiyriakidou 等^[6]研究发现比较正常人和 RA 患者 ETS-1 基因的 rs11221332 位点具有明显的差异,另一项实验表明 ETS-1 基因的 rs73013527 位点欧洲人的类风湿关节炎相关^[14]。Heo 等^[22]已经证实 ETS-1 可以调控基质金属蛋白酶 (MMPs) 的表达并直接破坏机体组织,ETS-1 在炎症介导的细胞因子的产生和 RA 级联破坏反应方面的重要作用也得到了证实^[7,23]。

3. ETS-1 与强直性脊柱炎:强直性脊柱炎 (ankylosing spondylitis, AS) 是一种常见的炎症性关节炎,影响轴向骨骼和外周关节;它通常伴有腰痛、外周关节炎、肌腱及虹膜炎、甚至脊柱畸形和关节强直,最终限制脊柱和其他关节的活动。根据双胞胎研究,AS 的遗传率高达 97%。Shan 等^[24]首次报道 ETS-1 基因的 rs1128334 位点与中国汉族人的 AS 具有显著相关性,同 AS 患者相比,ETS-1 在外周血单个核细胞中呈低表达。此外,该实验表明 ETS-1 基因的 rs1128334 的风险等位基因和 rs1128334、rs4937333 的风险单倍型 AT 与 ETS-1 mRNA 水平降低有关。

4. ETS-1 与其他自身免疫性疾病:Lill 等^[25]的 Meta 分析揭示多发性硬化症 (MS) 的易感性与 ETS-1 基因的 rs3809006 位点具有相关性。但并非所有的自身免疫性疾病的遗传易感性都与 ETS-1 基因的 SNPs 位点有关。如孙菲等^[26]研究表明 ETS-1 基因的 rs6590330 位点与汉族人群原发性干燥综合征 (pSS) 患者的遗传易感性不具有相关性。

四、展 望

综上所述,转录因子 ETS-1 很可能是通过与靶基因相结合影响淋巴细胞的增殖分化和多种炎症因子及抗体的释放,导致机体免疫耐受并最终引起自身免疫性疾病。近年来随着基因组学研究方法的革新,包括 ETS-1 基因在内的多种致病相关基因的多态性位点与自身免疫性疾病的遗传易感性间的联系被建立。ETS-1 基因不但会诱发自身免疫性疾病,还可能与 SLE 等自身免疫性疾病的严重程度有相关性。而且 ETS-1 在系统性红斑狼疮中作用机制及相关性研究较多,而在其他自身免疫性疾病中研究相对较少,因此对 ETS-1 结构和功能的进一步研究对自身免疫性疾病发生、发展机制的阐明和临床治疗策略的制定可能具有重要意义。ETS-1 在未来会成为一个治疗自身免疫性疾病的新的潜在靶点。

参考文献

- Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R. The multiple pathways to autoimmunity [J]. Nat Immunol, 2017, 18 (7): 716 - 724
- Deitiker P, Atassi MZ. MHC genes linked to autoimmune disease [J]. Crit Rev Immunol, 2015, 35 (3): 203 - 251
- Lee HS, Kim T, Bang SY, et al. Ethnic specificity of lupus - associated loci identified in ag genome - wide association study in Korean women [J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73 (6): 1240 - 1245
- Dang J, Shan S, Li J, et al. Gene - gene interactions of IRF5, STAT4, IKZF1 and ETS1 in systemic lupus erythematosus [J]. Tissue Antigens, 2014, 83 (6): 401 - 408
- Leng RX, Pan HF, Chen GM, et al. The dual nature of ETS1: focus to the pathogenesis of systemic lupus erythematosus [J]. Autoimmun Rev, 2011, 10 (8): 439 - 443
- Chatzikiyriakidou A, Voulgari PV, Georgiou I, et al. Altered sequence of the ETS1 transcription factor may predispose to rheumatoid arthritis susceptibility [J]. Scand J Rheumatol, 2013, 42 (1): 11 - 14
- Salaverria I, Martin - Guerrero I, Wagener R, et al. A recurrent 11q aberration pattern characterizes a subset of MYC - negative high - grade B - cell lymphomas resembling Burkitt lymphoma [J]. Blood, 2014, 123 (8): 1187 - 1198
- Dong Z. Acetylation of Ets - 1 is the key to chromatin remodeling for miR - 192 expression [J]. Sci Signal, 2013, 6 (278): 21
- Dittmer J. The role of the transcription factor Ets1 in carcinoma [J]. Semin Cancer Biol, 2015, 35: 20 - 38
- Lee CG, Kwon HK, Sahoo A, et al. Interaction of Ets - 1 with HDAC1 represses IL - 10 expression in Th1 cells [J]. J Immunol, 2012, 188 (5): 2244 - 2253
- Zhang J, Zhang Y, Zhang L, et al. Epistatic interaction between genetic variants in susceptibility gene ETS1 correlates with IL - 17 levels in SLE patients [J]. Ann Hum Genet, 2013, 77 (4): 344 - 350
- Dai H, He F, Tsokos GC, et al. IL - 23 limits the production of IL - 2 and promotes autoimmunity in lupus [J]. J Immunol, 2017, 199 (3): 903 - 910
- Ascierto PA, Kalos M, Schaer DA, et al. Biomarkers for immunostimulatory monoclonal antibodies in combination strategies for melanoma and other tumor types [J]. Clin Cancer Res, 2013, 19 (5): 1009 - 1020
- Luo X, Zhang L, Li M, et al. The role of miR - 125b in T lymphocytes in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus [J]. Clin Exp Rheumatol, 2013, 31 (2): 263 - 271
- Xiang N, Li XP, Li XM, et al. Expression of Ets - 1 and FOXP3 mRNA in CD4⁺ CD25⁺ T regulatory cells from patients with systemic lupus erythematosus [J]. Clin Exp Med, 2014, 14 (4): 375 - 381
- Liu F, Fan H, Ren D, et al. TLR9 - induced miR - 155 and Ets - 1 decrease expression of CD1d on B cells in SLE [J]. Eur J Immunol, 2015, 45 (7): 1934 - 1945
- Sun XG, Tao JH, Xiang N, et al. Negative correlation between miR - 326 and Ets - 1 in regulatory T cells from new - Onset SLE patients [J]. Inflammation, 2016, 39 (2): 822 - 829

(下转第 200 页)

(20):5794 – 5796

- 8 Huang M, Jiang X, Liang Y, *et al.* Berberine improves cognitive impairment by promoting autophagic clearance and inhibiting production of beta – amyloid in APP/tau/PS1 mouse model of Alzheimer’s disease[J]. *Exp Gerontol*, 2017,91:25 – 33
- 9 朱振国, 黄艳君, 张元涛, 等. 黄连素对实验性自身免疫性脑脊髓炎大鼠神经保护作用的实验研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2015,31(1):59 – 62
- 10 朱振国, 黄艳君, 李剑敏. 黄连素对实验性自身免疫性脑脊髓炎大鼠影响的研究[J]. *中华中医药学刊*, 2013,31(7):1680 – 1682
- 11 Negahdar F, Mehdizadeh M, Joghataei MT, *et al.* Berberine chloride pretreatment exhibits neuroprotective effect against 6 – hydroxydopamine – induced neuronal insult in rat[J]. *Iran J Pharm Res*, 2015,14(4):1145 – 1152
- 12 Zhou J, Du X, Long M, *et al.* Neuroprotective effect of berberine is mediated by MAPK signaling pathway in experimental diabetic neuropathy in rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2016,774:87 – 94
- 13 Abdel MA. The neuroprotective effect of berberine in mercury – induced neurotoxicity in rats[J]. *Metab Brain Dis*, 2015,30(4):935 – 942
- 14 贾立云. 天然药物人参皂苷和小檗碱的神经保护作用及机制研究[D]. 济南:山东大学, 2012
- 15 Chen C C, Hung T H, Lee C Y, *et al.* Berberine protects against neuronal damage via suppression of glia – mediated inflammation in traumatic brain injury[J]. *PLoS One*, 2014,9(12):e115694
- 16 段文彪, 肖春苟, 叶茂盛, 等. 小檗碱对冈田酸诱导 HT22 细胞损伤的保护作用[J]. *解剖学研究*, 2016,38(04):261 – 268
- 17 Zhang C, Li C, Chen S, *et al.* Berberine protects against 6 – OHDA – induced neurotoxicity in PC12 cells and zebrafish through hormetic mechanisms involving PI₃K/AKT/Bcl – 2 and Nrf2/HO – 1 pathways[J]. *Redox Biol*, 2017,11:1 – 11
- 18 Hsu YY, Chen CS, Wu SN, *et al.* Berberine activates Nrf2 nuclear translocation and protects against oxidative damage via a phosphatidylinositol 3 – kinase/Akt – dependent mechanism in NSC34 motor neuron – like cells[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2012,46(5):415 – 425

- 19 Hsu YY, Tseng YT, Lo YC. Berberine, a natural antidiabetes drug, attenuates glucose neurotoxicity and promotes Nrf2 – related neurite outgrowth[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013,272(3):787 – 796
- 20 Sadeghnia HR, Kolangikhah M, Asadpour E, *et al.* Berberine protects against glutamate – induced oxidative stress and apoptosis in PC12 and N2a cells[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2017,20(5):594 – 603
- 21 Liang Y, Huang M, Jiang X, *et al.* The neuroprotective effects of Berberine against amyloid beta – protein – induced apoptosis in primary cultured hippocampal neurons via mitochondria – related caspase pathway[J]. *Neurosci Lett*, 2017,655:46 – 53
- 22 Kim M, Shin MS, Lee JM, *et al.* Inhibitory effects of isoquinoline alkaloid berberine on ischemia – induced apoptosis via activation of phosphoinositide 3 – kinase/protein kinase B signaling pathway[J]. *Int Neurourol J*, 2014,18(3):115 – 125
- 23 Simoes PE, Frozza RL, Hoppe JB, *et al.* Berberine was neuroprotective against an in vitro model of brain ischemia: survival and apoptosis pathways involved[J]. *Brain Res*, 2014,1557:26 – 33
- 24 Hu J, Chai Y, Wang Y, *et al.* PI₃K p55gamma promoter activity enhancement is involved in the anti – apoptotic effect of berberine against cerebral ischemia – reperfusion[J]. *Eur J Pharmacol*, 2012,674(2 – 3):132 – 142
- 25 Jung HA, Min BS, Yokozawa T, *et al.* Anti – Alzheimer and antioxidant activities of coptidis rhizoma alkaloids[J]. *Biol Pharm Bull*, 2009,32(8):1433 – 1438
- 26 Sadeghnia HR, Taji AR, Forouzanfar F, *et al.* Berberine attenuates convulsing behavior and extracellular glutamate and aspartate changes in 4 – aminopyridine treated rats[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2017,20(5):588 – 593
- 27 Wang K, Feng X, Chai L, *et al.* The metabolism of berberine and its contribution to the pharmacological effects[J]. *Drug Metab Rev*, 2017,49(2):139 – 157

(收稿日期:2017 – 08 – 22)

(修回日期:2017 – 09 – 07)

(上接第 196 页)

- 18 Sohn IW, Joo YB, Won S, *et al.* Late – onset systemic lupus erythematosus: is it “mild lupus”? [J]. *Lupus*, 2017,10:1 – 8
- 19 李晓岚, 郝丽霞, 钟华, 等. ETS1 基因多态性与系统性红斑狼疮临床表型的相关性分析[J]. *临床皮肤科杂志*, 2016,45(3):19 – 22
- 20 Yarwood A, Huizinga TW, Worthington J. The genetics of rheumatoid arthritis: risk and protection in different stages of the evolution of RA [J]. *Rheumatology:Oxford*, 2016,55(2):199 – 209
- 21 Okada Y, Wu D, Trynka G, *et al.* Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery [J]. *Nature*, 2014, 506(7488):376 – 381
- 22 Heo SH, Cho JY. ELK3 suppresses angiogenesis by inhibiting the transcriptional activity of ETS – 1 on MT1 – MMP[J]. *Int J Biol Sci*, 2014,10(4):438 – 447
- 23 Kothari P, Pestana R, Mesraoua R, *et al.* IL – 6 – mediated induc-

tion of matrix metalloproteinase – 9 is modulated by JAK – dependent IL – 10 expression in macrophages [J]. *J Immunol*, 2014, 192(1): 349 – 357

- 24 Shan S, Dang J, Li J, *et al.* ETS1 variants confer susceptibility to ankylosing spondylitis in Han Chinese[J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16(2):R87
- 25 Lill CM, Luessi F, Alcina A, *et al.* Genome – wide significant association with seven novel multiple sclerosis risk loci[J]. *J Med Genet*, 2015,52(12):848 – 855
- 26 孙菲, 李萍, 徐涓涓, 等. ETS1 基因多态性与原发性干燥综合征的相关性[J]. *中华临床免疫与变态反应杂志*, 2013,7(2): 103 – 108

(收稿日期:2017 – 07 – 07)

(修回日期:2017 – 10 – 06)