

B 淋巴细胞刺激因子 (BLyS) 调控相关蛋白的研究进展

朱 静 孙 立 袁胜涛[△]

(中国药科大学新药筛选中心 江苏 南京 210009)

摘要 B 淋巴细胞刺激因子是肿瘤坏死因子超家族的成员之一,它同自身免疫疾病的发生发展密切相关,BLyS 过度表达会促使 B 淋巴细胞增殖并分泌自身抗体。BLyS 也是治疗自身免疫疾病的重要靶点。关于 BLyS 的调控涉及了许多蛋白。本文主要就 G-CSF、TGF- β 1、IFN- γ 、IL-10 和 Poly(I:C)等对 BLyS 的调控作用作一综述。

关键词 BLyS 调控 自身免疫疾病

中图分类号 R733 R593.3 **文献标识码** A **文章编号** :1673-6273 (2011) 20-3972-03

Relative Proteins Involved in Regulation of B Lymphocyte Stimulator(BLyS)

ZHU Jing, SUN Li, YUAN Sheng-tao[△]

(New drug screening center of China Pharmaceutical University, Jiangsu Nanjing, 210009, China)

ABSTRACT: Blymphocyte stimulator, a member of tumor necrosis factor super family, is relative to nosogenesis and progression of autoimmune diseases. Overexpression of BLyS would promote proliferation of B cells and secretion of autoantibodies. BLyS is also regarded as an important target of autoimmune diseases. Many proteins are involved in the regulation of BLyS. We now have a summary on several proteins which play roles in regulation of BLyS, such as G-CSF, TGF- β 1, IFN- γ , IL-10, Poly(I:C) and so on.

Key words: BLyS;regulations;autoimmune disease

Chinese Library Classification(CLC): R733 R593.3 **Document code:** A

Article ID:1673-6273 (2011) 20-3972-03

B 淋巴细胞刺激因子 (yS/TALL-1/zTNF4/BAFF/THANK) 是 1999 年发现的肿瘤坏死因子超家族成员(TNFSF)之一。它可以通过诱导凋亡抑制某些肿瘤细胞系的生长,具有剂量依赖性,但作用较 TNF 弱。BLyS 主要表达于单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞和中性粒细胞,也有文献报道,T 淋巴细胞也能表达微量的 BLyS,最近发现,BLyS 还表达于星形胶质细胞和成纤维样滑膜细胞。BLyS 的基因表达及蛋白表达水平受到许多因素的严密调控^[1]。其受体 TACI (transmembrane activator and calcium modulator and cyclophylin ligand interactor)、BCMA (B-cell maturation antigen)、BAFFR (BAFF receptor)主要表达于 B 淋巴细胞,BLyS 信号在 B 细胞分化、发育、增殖和生存中均具有重要的调节作用。BLyS 对 B 细胞的稳定也起到了重要的调节作用^[2]。但是 BLyS 的过度表达会促使 B 淋巴细胞不断增殖并分泌自身抗体增多,从而导致一系列自身免疫疾病的发生。慢性淋巴性白血病患者血液中也表达较高水平的 BLyS,且家族性的慢性淋巴性白血病要比散发性的慢性淋巴性白血病患者 BLyS 水平升高得更明显。BLyS 对慢性淋巴性白血病发病过程是起到一定作用的^[3]。所以本文就目前研究较热门的几个调节 BLyS 表达的蛋白做一综述。

1 G-CSF

G-CSF 是一种在血细胞生成和免疫反应中起到主要作用的多效细胞因子。G-CSF 有着重要的免疫调节作用。它能和其

他细胞因子一起,共同刺激粒细胞成熟并且诱导前 B 细胞和实体瘤细胞的增殖^[4]。

Patrizia Scapini 等^[5]用 1,000 U/ml G-CSF 作用于外周血单核细胞、单核细胞、单核细胞衍生的树突状细胞以及中性粒细胞,发现 G-CSF 不仅能够促进 BLyS mRNA 的表达,还能够提高胞内和细胞上清中的 BLyS 蛋白水平。因为与 B 细胞不同,中性粒细胞不存在于二级淋巴器官中,而且中性粒细胞不表达膜结合型的 BlyS,所以排除了在正常生理情况下中性粒细胞对 B 淋巴细胞的直接调节作用。在病理状况下,例如慢性感染或发炎,由活化的中性粒细胞产生的高水平的 BLyS,能通过血液或淋巴系统到达淋巴组织。通过这种途径,中性粒细胞产生的 BLyS 能影响脾和淋巴结中 B 细胞的成熟,甚至会导致 B 细胞的异常增生和 B 细胞的自体反应。体内实验也表明,G-CSF 对中性粒细胞产生 BLyS 有非常重要的诱导作用,而且病人给予 G-CSF 后,他们体内中性粒细胞胞内的 BLyS 含量可以积累到正常水平的 3 到 4 倍^[6]。BLyS 有 32 KD 和 17 KD 两种形式存在于细胞内和细胞外,G-CSF 能够同时促进这两种分子量的 BLyS 表达都增加。但是,G-CSF 促进中性粒细胞表达 BLyS 的机制还不是很清楚。

2 TGF- β 1

TGF- β 1 即转化生长因子 β 1 (transforming growth factor β 1, TGF- β 1),它几乎在所有内、外、中胚层源的实体瘤及造血细胞来源的肿瘤中都有表达。

TGF- β 1 能上调巨噬细胞 BLyS 的表达。巨噬细胞参与 B 细胞激活和分化的过程,而且 BLyS 是巨噬细胞表达的一个重要的因子^[7]。Hyun-A Kim 等^[8]发现 TGF- β 1 能够明显的上调

作者简介:朱静(1985),女,硕士,肿瘤药理学,13236532265,

E-mail Jingzhu66@hotmail.com

[△]通讯作者:袁胜涛,E-mail yuans2@yahoo.com.cn

(收稿日期 2011-03-02 接受日期 2011-03-25)

BLyS 的 mRNA 水平和蛋白水平,且呈时间剂量依赖性的,同样,ELISA 检测 TGF- β 1 处理过的细胞上清,发现上清中的 BLyS 也明显增加。这种促进表达的作用可能是通过 Smad3/4 和 BLyS 启动子区的结合,从而达到调节 BLyS 的基因表达过程。BLyS 启动子区有三个反应元件,分别为 SBE1、SBE2 和 SBE3,突变掉其中任何一个区域都会导致 BLyS 的表达受到明显抑制。

3 IFN- γ

Masayoshi Harigai 等^[9]研究了系统性红斑狼疮病人的外周血 T 细胞中 IFN- γ 的表达及其在 sBLyS 表达中的作用。发现外周血 T 细胞过表达 IFN- γ 会参与红斑狼疮的发病机制,因为 IFN- γ 会促进单核细胞/巨噬细胞分泌 sBLyS,然后促进 B 细胞的活化和成熟。IFN- γ 是鼠类狼疮症中起关键作用的一种细胞因子,但是在人类系统性红斑狼疮中的作用还没有被阐释清楚。Hyun-A Kim 等^[8]发现 IFN- γ 能促进小鼠巨噬细胞 BLyS 的表达,排除了通过 JAK、Stat1 α 这条途径,他们认为 IFN- γ 对 BLyS 的表达促进主要还是通过 cAMP、PKA、CREB 这条通路,并且这种促进作用分别可以被 PKA 抑制剂 H89 和抑制性的调节蛋白 DN-CREB 所拮抗。用 IFN γ 处理中性粒细胞 21 小时后,会发现至少可以促进中性粒细胞增加生成约 50% 的 BLyS^[7]。

4 IL-10

白细胞介素 10 (IL-10) 是一种作用广泛的抗炎细胞因子,在体内炎症反应的调控上发挥着重要的作用。IL-10 能使巨噬细胞 BLyS 的 mRNA 水平提高 4 倍,但是对单核细胞和树突状细胞中的 BLyS mRNA 没有影响。同 IFN- γ 一样,IL-10 对 BLyS 的促进作用都是呈时间依赖性的,而且用这两个因子处理细胞 3 天,发现此时对 BLyS 的表达促进作用是最强的^[8]。体内实验也表明 IL-10 和 BLyS 的水平呈正相关,IL-10 同 IFN- γ 一样都和系统性红斑狼疮密切相关,而 BLyS 是治疗系统性红斑狼疮的一个关键靶点,所以研究 IL-10 同 BLyS 关系具有较为重要的意义。虽然 IL-10 在系统性红斑狼疮发病过程中的作用尚未完全被阐明,但是它现在一般被认为是一种调节性的细胞因子,参与到这类病人所表现出的 B 细胞高度活化和自身反应抗体的分泌这个病理过程^[10]。

5 其他

Poly(I:C)即黄苷酸-胞苷酸,是一种 TLR3 配体,能激活 TLR3 信号通路。Poly (I:C) 可以引发巨噬细胞产生抗病毒活性。Poly (I:C) 可以明显上调鼻腔和扁桃体成纤维细胞中的 BLyS mRNA 和蛋白的水平,这种作用主要是通过 PI3K 途径,而且可以被 PI3K 抑制剂 LY294002 所拮抗^[11]。

NF- κ B 也是 BLyS 的一个重要的调节蛋白,NF- κ B 可以被很多刺激因素激活,比如病毒细菌感染、紫外线和一些细胞因子,受 NF- κ B 调节的基因也有 400 个之多^[12]。p65 可以通过和 BLyS 启动子区的结合,来调节 BLyS 的表达。姜黄素是一种印度沿用了几个世纪的传统的药物,有抗炎和抗肿瘤作用,可以用于治疗心血管系统、呼吸系统、神经系统的很多疾病,所以

姜黄素具有多效的治疗作用。姜黄素还能作为一种抗氧化剂并且可以诱导凋亡,并且它对免疫系统和新陈代谢性疾病起到很重要的调节作用^[13]。姜黄素的抗肿瘤活性主要是来自于它的多靶点活性,比如 NF- κ B 和 AP-1。姜黄素可以抑制淋巴瘤细胞系 Namalwa 和 Daudi 中 p65 向细胞核内的转移,从而降低这两种细胞 BLyS 的表达水平,这种抑制作用是呈时间剂量依赖性的。BLyS 启动子区有两个结合位点,分别是 NF- κ B1 和 NF- κ B2,p65 主要是同 NF- κ B1 这个结合位点结合来发挥其调节作用的^[14]。

另外,有文献报道,其他一些蛋白如 CD40L、IFN- α 、IL-4 等都同 BLyS 血清浓度升高有直接的关系,都是调节 BLyS 表达的重要蛋白,其中,IL-4 对 BLyS 的表达是具有抑制作用的^[15]。

6 小结

目前大量文献都证实了 BLyS 同系统性红斑狼疮、风湿性关节炎、非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤等疾病之间存在密切的关系,临床数据也显示,患有这些疾病的患者其血液中的 BLyS 水平要比健康人血液中的 BlyS 水平显著升高,而且抑制了 BLyS 的表达的同时也可以改善这类病人的状况。所以说 BLyS 是一个治疗此类疾病的重要的靶点。Collins^[16]等发现,系统性红斑狼疮患者外周血白细胞表达高水平的 BLyS mRNA。该研究没有发现血浆 BLyS 水平与狼疮活动指数 (SLEDAI) 之间有明显关联,但是发现与 BLyS 蛋白水平相比,BLyS mRNA 水平与疾病活动性有着更加密切的关联。BLyS mRNA 水平可能是系统性红斑狼疮疾病活动性的一个有用的生物学标记。BLyS 不仅对于 B 淋巴细胞的生长和成熟必不可少,还参与调节 B 淋巴细胞的稳态,促进 B 淋巴细胞分泌抗体。所以一旦 B 淋巴细胞生长紊乱,就会导致一些相关疾病的发生。了解调节 BLyS 表达的通路,有助于更好的发现治疗上述疾病的方法,但是目前关于 BLyS 上游调节的报道并不是很多,而且大部分调节的机制尚未被完全阐释清楚,还有待更深入的研究。

参考文献(References)

- [1] Nardelli B, Belvedere O, Roschke V, et al. Synthesis and release of B lymphocyte stimulator from myeloid cell [J]. Blood, 2001,97 (1): 198-204
- [2] Robert T.Woodland, Madelyn R.Schmidt, Craig B. Thompson. BLyS and B cell homeostasis [J]. Seminars in immunology, 2006,18:318-326
- [3] Stefano Molica, Giovanna Digiesi, Francesca Mauro, et al. Increased serum BAFF (B-cell activating factor of the TNF family) level is a peculiar feature associated with familial chronic lymphocytic leukemia [J]. Leukemia Research, 2009,33(1):162-165
- [4] Anke Franzke. The role of G-CSF in adaptive immunity[J].Cytokine and Growth Factor Reviews, 2006,17(4):235-244
- [5] Patrizia Scapini,Bernardetta Nardelli,Gianpaolo Nadali, et al. G-CSF-stimulated Neutrophils are a prominent source of functional BLyS [J]. The Journal of Experimental Medicine, 2003,197(3):297-302
- [6] Patrizia Scapini, Flavia Bazzoni, Marco A. Cassatella. Regulation of B-cell-activating factor (BAFF)/B lymphocyte stimulator (BLyS) expression in human neutrophils [J]. Immunology Letters, 2008,116 (1):1-6

- [7] Craxton A., Magaletti, D., Ryan, E.J., et al. Macrophage and dendritic cell-dependent regulation of human B-cell proliferation requires the TNF family ligand BAFF [J]. Blood, 2003,101(11):4464-4471
- [8] Hyun-A Kim, Seong-Hyun Jeon, Goo-Young Seo, et al. TGF- β 1 and IFN- γ stimulate mouse macrophages to express BAFF via different signaling pathways [J]. Journal of Leukocyte Biology, 2008,83(6):1431-1439
- [9] Masayoshi Harigai, Manabu Kawamoto, Masako Hara, et al. Lupus erythematosus and its contribution to induction of B lymphocyte stimulator/B cell-activation factor/TNF ligand superfamily-13B [J]. The Journal of Immunology, 2008,181:2211-2219
- [9] Reshmi Parameswaran, Hava Ben David, Amir Sharabi, et al. B-cell activating factor (BAFF) plays a role in the mechanism of action of a tolerogenic peptide that ameliorates lupus [J]. Clinical Immunology, 2009,131(2):223-232
- [10] Arlene T.Tieng, Elena Peeva. B-cell-directed therapies in systemic lupus erythematosus [J]. Semin Arthritis Rheum, 2008,38(3):218-227
- [11] Takechiyo Yamada, Su Lizhong, Noboru Takahashi, et al. Poly(I:C) induces BLyS-expression of airway fibroblasts through phosphatidylinositol 3-kinase [J]. Cytokine, 2010,50(2):163-169
- [12] Susanne C.Miller, Ruili Huang, Srilatha Sakamuru, et al. Identification of known drugs that act as inhibitors of NF- κ B signaling and their mechanism of action [J]. Biochemical pharmacology, 2010,79(9):1272-1280
- [13] Preetha Anand, Sherin G.Thomas, Ajaikumar B.Kunnumakkara, et al. Biological activities of curcumin and its analogues (Congeners) made by man and Mother Nature [J]. Biochemical pharmacology, 2008,76(11):1590-1611
- [14] Guang Huang, Yanchun Yang, Zhizhen Xu, et al. Downregulation of B lymphocyte stimulator expression by curcumin in B lymphocyte via suppressing nuclear translocation of NF- κ B [J]. European Journal of Pharmacology, 2010,650(1):1-7
- [15] Stuart G.Tangye, Vanessa L.Bryant, Amanda K.Cuss, et al. BAFF, APRIL and human B cell disorders [J]. Seminars in Immunology, 2006,18(5):305-317
- [16] Collins CE, Gavin AL, Migone TS, et al. B lymphocyte stimulator (BLyS) isoforms in systemic lupus erythematosus:disease activity correlates better with blood leukocyte BLyS mRNA levels than with plasma BLyS protein levels [J]. Arthritis Res Ther, 2006,8(1):R6

封面说明

共同的画卷

封面设计说明

自 1997 年第一只克隆羊多利的诞生拉开了人造生命的序幕,2010 年,可谓是人造生命科学发展的一个新的里程碑。本刊 2011 年封面设计的灵感来自于人造生命技术的蓬勃发展:①封面背景以第三代测序技术即基于纳米孔的单分子实时 DNA 测序技术的研制成功为契机(图中,偏下),这为人造生命及人类健康提供了强有力的技术支撑。②封面图案以 2010 年诺贝尔生理与医学奖的体外受精技术(即试管婴儿),最强壮晶胚的筛选技术,人工卵巢及人类卵细胞的培育技术为主体(图上,右,中,左),这些不仅为不孕不育患者带来了福音,同时为社会的稳定与和谐贡献了力量。③封面图案同时也融合了人造生命的最新研究成果即首个能自我生长,繁殖的人造生命细胞 Synthia 的问世(六边形图,右),由干细胞培育出的肺脏(六边形图,左)等最新研究成果。④封面图案同时也展示了人造生命发展的伦理学争议与潜在的危机,关于艾滋病的研究取得了很多成就,但我们还没有攻克艾滋病,特别是 S_μperb_μg 耐药性超级细菌的出现,让无数人感到前所未有的恐慌(六边形,中)。⑤生命科学的一切研究成果,只不过是生物医学历史的长河中一朵浪花,因此图片采用波浪形设计,如河流奔涌向前,如画卷色彩缤纷,如电影胶片所有的成就与辉煌一闪而过,未来会更加让人期待。新技术新理论的发明与发展,需要有准备的大脑,也需要灵光突闪的思想火花。对于与人类密切相关的生物医学领域,我们如图中的小孩一样,睁大纯真的眼睛,好奇的观察、了解。我们也需要运用一系列的技术手段,面对未知的一个个“黑箱”问题,需要细心大胆的研究、推断。同时我们需要时刻警觉生命科学技术发展应用这把双刃剑潜伏的危机,应当科学探索并利用自然规律来更好的为人类服务。

我们坚信,《现代生物医学进展》正是为生物医学领域的科研工作者提供了这样一个可以充分挥洒展示的画卷的平台,不断记录着生物医学领域最新最成功的成果。这是我们共同的画卷,让我们与你们共同分享灵感与喜悦,成功与辉煌!