

动物所揭示感染与炎性调控蛋白酶HTRA1表达的机制

文章来源：动物研究所

发布时间：2014-06-20

【字号：小 中 大】

类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种常见自身免疫病，在世界范围内约1%人群患有RA。临床研究证实，丝氨酸蛋白酶HTRA1 (high temperature requirement A1) 与关节炎密切相关。然而，到目前为止对哺乳动物细胞中HTRA1基因表达调控的机制未见报道。

中国科学院动物研究所移植生物学研究组与其它实验室合作对调控HTRA1基因表达的细胞外微环境因素及细胞内信号通路进行了系列研究。研究表明，在筛选的众多细胞因子及TLR配体中，IFN- γ 显著抑制成纤维细胞和巨噬细胞HTRA1表达，而TLR4配体LPS显著提高其表达。此外，IFN- γ 显著抑制LPS对HTRA1基因表达的上调作用。应用风湿性关节炎实验模型 (collagen-induced arthritis, CIA)，科研人员发现LPS处理显著提高小鼠CIA患病率和关节炎病症以及关节组织HTRA1表达水平，而IFN- γ 处理显著抑制小鼠CIA患病率和关节炎病症及关节组织HTRA1表达水平。同时，通过阻断HTRA1活性，证实LPS和IFN- γ 是通过调节关节组织HTRA1表达调控关节炎的发生和发展。进一步分子机制研究表明LPS通过活化TLR4下游NF- κ B经典通路直接上调HTRA1基因表达，而IFN- γ 通过活化p38 MAPK-STAT1通路直接抑制HTRA1基因表达。此外，在人类RA患者分离的细胞中，LPS及TNC (TLR4内源性配体) 上调HTRA1基因表达，而IFN- γ 抑制其表达，并且其作用机制与小鼠细胞一致。该项研究为感染加重RA病理提供了新证据和思路，为IFN- γ 在治疗风湿性关节炎以及黄斑变性等其他HTRA1相关疾病提供了新线索和依据。

该系列研究成果分别于2013年11月发表于 *Arthritis & Rheumatism* (65(11): 2835-2846; [文章链接](#)) 和2014年6月在 *Journal of Immunology* 杂志在线发表。侯玉柱、林海江及朱琳楠为共同第一作者。动物所赵勇研究员、王强研究员及北医人民医院栗战国教授为该文章通讯作者。该研究得到了科技部和国家自然科学基金委的资助。

打印本页

关闭本页