

· 综述 ·

Fc γ R III B 基因多态性与牙周炎易感性相关研究进展

林琳 丁一 谢萍

牙周炎是一种慢性感染性疾病,致病菌的存在是牙周病的必要条件。此外,宿主的易感因素在牙周病发病机制中所起的作用也不容忽视。目前研究较多的相关基因有 IgG Fc 受体(Fc gamma receptor, Fc γ R)基因、白细胞介素-1(IL-1)基因、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)基因等。人类 IgG Fc 受体属于免疫球蛋白超家族,主要有三类,即 Fc γ R I、Fc γ R II、Fc γ R III。大量的研究发现, Fc γ R III B 的基因多态性与牙周炎的易感性有关^[1-3]。本文就 Fc γ R III B 的信号通路以及其基因多态性与牙周炎相关研究进展作一综述。

一、Fc γ R III B 的结构特点

Fc γ R III 是由一条 α 链及两条 γ 链组成的,其相对分子量为 50~80 kD。 α 链属 IgSF 成员,胞外区有两个 Ig 样结构,含 190 个氨基酸。人的 Fc γ R III 有两种亚型:跨膜型(Fc γ R III A)和糖基磷脂酰肌醇连接型(Fc γ R III B)。Fc γ R III B 是一种 50~70 kD 的跨膜糖蛋白,通过糖基磷脂酰肌醇(GPI)锚着于中性多型核白细胞(PMNs)细胞膜表面。Fc γ R III B 是中性多型核白细胞(PMN)上最丰富的 Fc 受体, Fc γ R III B 具有中性多型核白细胞抗原(NA)多态性^[4]。

研究已证实, Fc γ R III B 编码基因多态性包括-NA1、-NA2、-SH、-NANULL 等,后两类基因型在人群中分布频率小于 5%^[2]。NA1 与 NA2 的不同点在于 Fc γ R III B 第三外显子上 5 个核苷酸(141 AGG \rightarrow AGC, 147 CTC \rightarrow CTT, 227 AAC \rightarrow AGC, 277 GAC \rightarrow AAC, 349 GTC \rightarrow ATC)组成不同,导致相应 4 个氨基酸(Arg \rightarrow Ser, Leu \rightarrow Leu, Asn \rightarrow Ser, Asp \rightarrow Asn, Val \rightarrow Ile)的不同, NA2 比 NA1 多两个糖基化位点, NA1 纯合子的个体比 NA2 纯合子的个体能更有效吞噬 IgG 调控的靶分子,而-NA2 与-SH 的不同点在于 266 位点 GCT \rightarrow GAT 对应的氨基酸发生 Ala \rightarrow Asp 改变,而-SH 的其他位点和-NA2 相同。因此,-SH 检出的同时必然检出-NA2。-NANULL 基因型即是 Fc γ R III B 缺失并伴有部分 Fc γ R II C 缺失。

二、Fc γ R III B 的信号传导途径

Fc γ R III B 的信号传导机制至今仍不是十分清楚,且存在争议,一些学者认为 Fc γ R III B 没有固定信号传导途径或产生信号的能力。近来一些研究证明 Fc γ R III B 与整合素 α 5 β 2 或者 Fc γ R II A 相关联从而产生信号。Ortiz-Stern 等^[1]研究观测到 Fc γ R III B 不但可以增加 β 2 结合素在细胞表面的表达,而且能激活 β 1 结合素,由 Fc γ R III B 诱导的 β 2 结合素的增加需要 Src 家族酪氨酸激酶, Syk 激酶和磷脂酰肌醇-3 激酶(PI-3K),相反这一过程可被小分子抑制剂 PP2、Piceatannol 和 LY294002 所完全阻断。而 Fc γ R III B 诱导的 β 1 结合素的激活不但不会被 PP2 和 LY294002 所阻断,反而会在 PP2 的存在下得到加强。由此推测交联后的 Fc γ R III B 诱导 β 1 结合素的激活是一个由内向外传导的信号通路。

Chuang 等^[5]实验表明 Fc γ R III B 可以增加细胞内 Ca²⁺ 的释放和蛋白受体成帽,推测 Fc γ R III B 的信号传导是由分子 Fc γ R II A 来执行的。交联作用后的 Fc γ R III B 诱导 Fc γ R II A 聚集到细胞的蛋白/脂肪区域,同时诱发了免疫受体酪氨酸活性位点的磷酸化作用和 PMNs 功能的激活。Hazan-Halevy 等^[6]研究表明, Ca²⁺ 信号的增强以及用 TNF- α 或 GM-CSF 预处理的中性粒细胞所释放出来的反应性氧化产物对黏附于 Fc γ R III B 的磷酸肌醇特异性磷脂酶 C 部分敏感。这些研究表明, Fc γ R III B 也能参与细胞内的信号传递,刺激 Fc γ R III B 可以明显地上调 p38MAP 激酶的磷酸化水平,同时 Fc γ R III B 的激活也能促进 ERK2 短暂的磷酸化作用。

三、Fc γ R III B 基因多态性与其他疾病相关性

免疫细胞表面的 IgG 功能区受体 Fc γ R 与包裹有病原体的免疫球蛋白结合后,能产生一系列生物学功能,如吞噬作用、抗体依赖细胞介导的细胞毒作用、释放各种介质、促进抗原的递呈和调节 T、B 细胞生长与分化等,并在一些炎症性疾病和自身免疫性疾病中起着重要的作用^[7-10]。

Hatta 等^[11]在对日本人群中 81 例系统性红斑狼疮(SLE)患者, 115 例类风湿关节炎(RA)患者和 217 例正常人所做的病例对照研究中。发现, Fc γ R III B 和 SLE 有显著相关性,而 SLE 患者中具 Fc γ R III B-NA2 基因型的个体易患狼疮性肾炎。Pradhan 等^[12]同样在对 SLE 研究发现, Fc γ R III B-NA2 等位基因显著表达的患者,疾病的临床表现通常伴有皮疹、关节炎、血液和免疫方面的异常。从而推测 Fc γ R III B-NA2 与 SLE 的易感性相关。

Lamour 等^[13]对 66 名原发性干燥综合征(pSS)患者通过 II F(indirect immunofluorescence)和 ELISA(enzyme-linked immunosorbent assay)等检测发现, pSS 患者血清中的自身抗体是在 PMN 活化时 Fc γ R III B 脱落过程中产生的。携带有 Fc γ R III B 的 PMN 细胞数量明显减少,显著影响了对免疫复合物的吞噬作用,使 PMN 不能发挥正常生理功能,而且也影响了对

Fc γ R 介导的免疫复合物的清除,使免疫复合物沉积,破坏外分泌腺,导致干燥综合征的发生。

贾瑞春等^[14]对 Fc γ R III B 基因多态性与 II 型肝素诱导血小板减少症(HIT)发病的相关性进行了研究。发现 Fc γ R III B 各基因型频率、等位基因频率在 II 型 HIT 患者组及对照组中的总体分布差异有统计学意义,Fc γ R III B-NA2/NA2 在 II 型 HIT 患者中的表达高于对照组,NA2 基因型频率高于对照组。Fc γ R III B 基因多态性与 II 型 HIT 易感性有关,纯合型 Fc γ R III B-NA2 是 II 型 HIT 发病的一个高危因素。

Aksu 等^[15] 研究结果显示 Fc γ R III B 基因型频率和等位基因的分布在口腔白塞病患者和对照组中有显著的差异,此外 Fc γ R III B 与疾病的发生、严重程度和关节炎及血管病变有很大程度的关联。Tse 等^[16] 报道,Fc γ R III B-NA1/NA2 在抗白细胞质抗体相关的系统性血管炎的患者与健康者中分布无统计学意义,但是 NA1/NA1 在有血管炎的患者中有增加的趋势,可能与 Fc γ R III B-NA1/NA1 的免疫损伤更重有关。

Vedeler 等^[17] 发现在急性感染性神经炎的患者中纯合子 NA1 型比其他基因型疾病的严重程度要轻,推测可能是对自身抗体的结合能力更强,对免疫复合物的清除能力更高。Woo 等^[18] 在对 98 例患有成人斯蒂尔病患者和 151 名健康对照者的染色体基因型检测发现基因型为 Fc γ R III B-NA2 在病例组中出现的频率高于对照组,推测其基因表达与这种疾病具有一定内在联系。Omi 等^[19] 研究发现 Fc γ R III B-NA2 和 Fc γ R II A-131H/H 等位基因多态性与脑型疟疾的易感性相关,从而推测这两种基因通过影响宿主抵抗疟疾感染的能力而发挥作用。

四、Fc γ R III B 基因多态性与牙周炎的易感性

PMNs 是宿主抵抗牙周致病菌侵袭的重要吞噬细胞,在牙周炎的发生和发展过程中起着重要作用。Fc γ R III B 受体是一种仅表达于 PMNs 表面的 IgG Fc 受体,由于基因的多样性,可能对 PMNs 表面受体亲和力产生影响,从而影响 PMNs 对致病菌的吞噬能力,影响宿主对牙周炎的易感性。

研究表明,基因型为 NA2/NA2 个体的 PMN 对 IgG1 和 IgG3 介导的吞噬能力弱于 NA1/NA1 基因型个体,这就有可能减弱宿主的免疫防御机制和降低对免疫复合物的处理能力,造成宿主对细菌感染的易感状态^[20]。Fu 等^[21] 对美国黑人局限型侵袭性牙周炎患者中性粒细胞表面 Fc γ R III B 等位基因进行检测,发现侵袭性牙周炎患者 NA2/NA2 出现频率较高。因此,认为 Fc γ R III B-NA2/NA2 等位基因是局限型侵袭性牙周炎易感性的一个危险因素。Kobayashi 等^[22] 研究发现广泛型早发性牙周炎患者 Fc γ R III B-NA2/NA2 基因型检出率高于健康对照组及成人牙周炎组,提示 Fc γ R III B-NA2 可能是日本人群广泛型早发性牙周炎的易感基因;同一试验中还发现 Fc γ R III B-NA2 基因可能与成人牙周炎的复发有关。谢玉峰等^[23] 对 medline 上近 5 年研究 Fc γ R 与牙周病关系的文章总结后,发现多数学者的研究认为 Fc γ R III B-NA2/NA2 等位基因是侵袭性牙周炎易感性的一个危险因素。

我国学者也对 Fc γ R III B 基因多态性与牙周炎的易感性进行了相关研究,但是结果却与国外学者不尽相同。张华湘等^[24] 提取了 21 名侵袭性牙周炎患者和 26 名健康者的静脉血基因组 DNA 及血清,用 PCR 方法测定 Fc γ R III B 基因型,结果显示 Fc γ R III B-NA1/NA1 基因型检出率高于健康对照组($P < 0.05$),推断 Fc γ R III B-NA1/NA1 基因是中国人侵袭性牙周炎的易感基因;伏雅莉等^[25] 的研究结果提示,Fc γ R III B-NA1 可能是中国汉族人早发性牙周炎的易感基因。

这样相反的结论可能与基因在不同的种群民族分布的频率不同有关,以及与后天环境因素有关。钱伟等^[26] 研究表明不能证明 Fc γ R III B 基因型与重度成人牙周炎和快速进展性牙周炎的发生有直接联系。这可能是与其样本量不足及选择患者年龄偏大造成样本偏倚有关。

五、展望

牙周炎的发生和发展是细菌微生物与宿主之间相互作用的结果。牙菌斑为牙周炎发病的始动因子,宿主的易感性是牙周炎发展的决定因素。宿主遗传因素和后天环境因素决定了宿主对牙周炎的易感性。中性粒细胞是宿主抵抗外界微生物的第一道防线,其表面的受体 Fc 能结合抗体抵御和吞噬细菌。中性粒细胞数目和功能的降低,可以加速牙周组织的破坏。Fc γ R III B 是中性粒细胞分布最多的受体,其基因的多态性可能影响中性粒细胞的功能,从而影响宿主对牙周炎的易感性。研究 Fc γ R III B 基因多态性与牙周炎的相关性,对探讨牙周炎的发病机制有一定的意义。可以通过建立牙周病患者的基因数据库来找寻不同类型的 Fc γ R III B 基因型组合与牙周病类型之间的联系,从而可以初步判定牙周病的易感人群,通过干预基因对宿主免疫反应的影响来调节免疫反应,为牙周病的预防和治疗提供新的思路和方法。

参 考 文 献

- [1] Ortiz-Stern A, Rosales C. Fc gammaR III B stimulation promotes beta1 integrin activation in human neutrophils. *J Leukoc Biol*, 2005, 77 (5): 787-799.
- [2] Pradhan V, Patwardhan M, Ghosh K. Fc gamma receptor polymorphisms in systemic lupus erythematosus and their correlation with the clinical severity of the disease. *Indian J Hum Genet*, 2008, 14 (3): 77-81.
- [3] Boross P, van Lent PL, Martin-Ramirez J, et al. Destructive arthritis in the absence of both Fc gammaRI and Fc gammaRIII. *J Immunol*, 2008, 180 (7): 5083-5091.
- [4] Benoist C, Mathis D. Mast cells in autoimmune disease. *Nature*, 2002, 420 (6917): 875-878.

- [5] Chuang FY, Sassaroli M, Unkeless JC. Convergence of Fc gamma receptor II A and Fc gamma receptor III B signaling pathways in human neutrophils. *J Immunol*, 2000, 164(1):350-360.
- [6] Hazan-Halevy I, Seger R, Levy R. The requirement of both extracellular regulated kinase and p38 mitogen-activated protein kinase for stimulation of cytosolic phospholipase A(2) activity by either Fc gamma R II A or Fc gamma R III B in human neutrophils. A possible role for Pyk2 but not for the Grb2-Sos-Shc complex. *J Biol Chem*, 2000, 275(17):12416-12423.
- [7] Watson F, Gasmi L, Edwards SW. Stimulation of intracellular Ca²⁺ levels in human neutrophils by soluble immune complexes. Functional activation of Fc gamma R III b during priming. *J Biol Chem*, 1997, 272(29):17944-17951.
- [8] Nimmerjahn F, Ravetch JV. Fc gamma receptors: old friends and new family members. *Immunity*, 2006, 24(1):19-28.
- [9] Ravetch JV, Lanier LL. Immune inhibitory receptors. *Science*, 2000, 290(5489):84-89.
- [10] Brauweiler A, Tamir I, Marschner S, et al. Partially distinct molecular mechanisms mediate inhibitory Fc gamma R II B signaling in resting and activated B cells. *J Immunol*, 2001, 167(1):204-211.
- [11] Hatta Y, Tsuchiya N, Ohashi J, et al. Association of Fc gamma receptor III B, but not of Fc gamma receptor II A and III A polymorphisms with systemic lupus erythematosus in Japanese. *Genes Immun*, 1999, 1(1):53-60.
- [12] Pradhan V, Deshpande N, Nadkarni A, et al. Fc gamma R III B polymorphisms: their association with clinical manifestations and autoantibodies in SLE patients from western India. *Int J Rheum Dis*, 2010, 13(2):138-143.
- [13] Lamour A, Le Corre R, Soubrane C, et al. Anti-Fc gamma receptor autoantibodies from patients with Sjögren's syndrome do not react with native receptor on human polymorphonuclear leukocytes. *J Autoimmun*, 1996, 9(2):181-191.
- [14] 贾瑞春, 汪辉, 王京华. FcγR III B 基因多态性分布与 II 型肝素诱导血小板减少症易感性关系的研究. *临床血液学杂志*, 2009, 22(5):451-453.
- [15] Aksu K, Kitapcioglu G, Keser G, et al. Fc gamma R II a, III a and III b gene polymorphisms in Behçet's disease: do they have any clinical implications? *Clin Exp Rheumatol*, 2008, 26(4 Suppl 50):S77-83.
- [16] Tse WY, Abadeh S, Jefferis R, et al. Neutrophil Fc gamma R III b allelic polymorphism in anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive systemic vasculitis. *Clin Exp Immunol*, 2000, 119(3):574-577.
- [17] Vedeler CA, Raknes G, Myhr KM, et al. IgG Fc-receptor polymorphisms in Guillain-Barré syndrome. *Neurology*, 2000, 55(5):705-707.
- [18] Woo JH, Sung YK, Lee JS, et al. Association of Fc gamma receptor polymorphisms with adult onset Still's disease in Korea. *J Rheumatol*, 2009, 36(2):347-350.
- [19] Omi K, Ohashi J, Patarapotikul J, et al. Fc gamma receptor II A and III B polymorphisms are associated with susceptibility to cerebral malaria. *Parasitol Int*, 2002, 51(4):361-366.
- [20] Hepburn AL, Mason JC, Davies KA. Expression of Fc gamma and complement receptors on peripheral blood monocytes in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2004, 43(5):547-554.
- [21] Fu Y, Korostoff JM, Fine DH, et al. Fc gamma receptor genes as risk markers for localized aggressive periodontitis in African-Americans. *J Periodontol*, 2002, 73(5):517-523.
- [22] Kobayashi T, Westerdaal NA, Miyazaki A, et al. Relevance of immunoglobulin G Fc receptor polymorphism to recurrence of adult periodontitis in Japanese patients. *Infect Immun*, 1997, 65(9):3556-3560.
- [23] 谢玉峰, 束蓉. FcγR 在口腔疾病中的临床意义. *牙体牙髓牙周病学杂志*, 2004, 14(2):115-118.
- [24] 张华湘, 谢昊, 任铁冠. FcγR III B 基因、G2m(23) 因子与侵袭性牙周炎的研究. *中华口腔医学杂志*, 2003, 38(2):129-131.
- [25] 伏雅莉, 曹采方, 王申五. FcγR 基因型与早发性牙周炎易感性的研究. *中华口腔医学杂志*, 1999, 34(6):364-366.
- [26] 钱伟, 章锦才, 黄萍, 等. Fcγ 受体 III B 基因型与严重牙周炎的相关关系. *实用口腔医学杂志*, 2002, 18(6):494-496.

(收稿日期:2010-10-22)

(本文编辑:巨娟梅)