

晚期糖基化终产物受体与自身免疫性疾病相关的研究进展

周燕¹, 徐积兄²

(1. 庐山市人民医院 内一科, 庐山 332800; 2. 南昌大学第一附属医院 内分泌科, 南昌 330006)

摘要: 晚期糖基化终产物受体(receptor for advanced glycation end product, RAGE)是细胞表面 Ig 超家族中的多配体受体成员, 可通过与配体结合激活细胞内多种信号通路, 导致活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)产生、免疫炎症反应、细胞增殖或凋亡, 是极具吸引力的治疗自身免疫性疾病的新靶点。文章综述了 RAGE 的结构、配体及其在免疫反应中的作用, 重点介绍 RAGE 在自身免疫性疾病中的研究现状。

关键词: 晚期糖基化终产物受体; 晚期糖基化终产物; 高迁移率族蛋白 B1; 自身免疫性疾病

中图分类号: R593.2

文献标志码: A

文章编号: 1001-2478(2019)05-0416-04

晚期糖基化终产物受体(receptor for advanced glycation end product, RAGE)属于细胞表面分子 Ig 超家族成员, 在多种细胞上表达, 可与多种不同的配体结合启动细胞内信号级联反应, 导致活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)产生、免疫炎症反应、细胞增殖或凋亡。RAGE 信号转导通路可激活天然免疫反应, 促进并调节适应性免疫反应, 且对免疫稳定具有重要的作用。自身免疫性疾病是机体正常免疫耐受被打破, 针对自身组织成分发生免疫反应, 造成组织器官损伤而引发的疾病。一系列研究显示, RAGE 的基因多态性与银屑病、多发性硬化、SLE、CD、桥本甲状腺炎(hashimoto thyroiditis, HT)等自身免疫性疾病的发生相关^[1-2], 提示 RAGE 参与自身免疫性疾病的发生、发展。

1 RAGE 概述

1.1 RAGE 结构 人 RAGE 基因位于染色体 6p21.3 上, 编码长约 404 个氨基酸残基构成的蛋白质。RAGE 为跨膜蛋白, 包括胞外段、跨膜区和胞内段。胞外段包括 3 个 Ig 样区域(1 个 V 型区和 2 个 C 型区), 其中 V 型区是 RAGE 与配体结合的部位。胞内段较短, 富含电荷, 能够结合多种细胞内信号分子, 进行信号转导。

RAGE mRNA 选择性剪接产生 3 种同源异构体: 截去 N 端型、截去 C 端型和全长型。截去 N 端型含有跨膜区和胞内段, 缺失胞外段 V 型区, 不能结合配体。截去 C 端型仅由胞外段构成, 由细胞分泌出来, 称为内源分泌型可溶性 RAGE(endogenous secretory RAGE, esRAGE)。RAGE 可被膜相关蛋白酶水解移除跨膜段, 使胞外段脱落释放, 与 esRAGE 一起组成可溶性 RAGE(soluble RAGE, sRAGE)。sRAGE 与配体结合后, 由于缺失跨膜区和胞内段不能进行胞内信号转导。因此, sRAGE 可与 RAGE 竞争性结合配体, 作为内源性保护因子拮抗 RAGE 介导的病理效应, 在相关疾病的诊断和治疗中具有重要意义^[3]。

1.2 RAGE 配体 由于具有 V、C1 和 C2 结构域、异构体及基因多态性, RAGE 可以与多种不同的内源性以及外源性配体结合^[3]。晚期糖基化终产物(advanced glycation end product, AGE)是最先被证实的 RAGE 配体。RAGE 作为模式识别受体(pattern recognition receptors, PRR)可识别脂多糖等病原相关分子模式(pathogen associated molecular patterns, PAMP)以及高迁移率族蛋白 1(high-mobility group box protein 1, HMGB1)、S100 蛋白等损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMP)。

AGE 是蛋白质、脂质或核酸等大分子在无酶条件下, 与葡萄糖或其他还原单糖发生 Maillard 反应最终生成的稳定的共价化合物。氧化反应可加速 AGE 的产生。许多蛋白质经非酶糖基化和氧化修饰生成 AGE 和自身抗体。组蛋白富含赖氨酸与精

收稿日期: 2018-06-25

作者简介: 周燕(1979—), 女, 学士, 主治医师, 主要从事内分泌疾病研究

通信作者: 徐积兄(E-mail: xujixiong@163.com)

氨酸残基,易于糖基化和氧化产生新的抗原决定簇,进而导致自身免疫反应^[4]。这可能是DM等多种自身免疫性疾病的发病机制之一。HMGB1表达于所有真核细胞,是细胞核内的非组蛋白染色体结合蛋白。当受到外界刺激时, HMGB1通过赖氨酸残基乙酰化被释放到细胞外。HMGB1是长约215个氨基酸的单链,由2个名为A盒和B盒的DNA结合域以及1个带负电的C端构成。A、B盒均可与DNA结合,形成HMGB1-DNA复合物。B盒是促炎症反应相关的结构域,可结合含非甲基化碱基CG的寡聚核苷酸链形成免疫复合物;A盒则与抗炎效应相关。S100蛋白即钙粒蛋白族,是一组钙结合功能蛋白。S100蛋白包含25个成员,部分成员是RAGE的配体。

1.3 RAGE与免疫反应 RAGE表达于巨噬细胞、NK细胞、DC、中性粒细胞以及上皮细胞等固有免疫细胞,可识别PAMP和DAMP,激活天然免疫反应,可通过DC或T细胞促进并调节适应性免疫反应。RAGE信号通路参与细胞凋亡及凋亡细胞的清除,维持机体免疫系统稳定。免疫反应过度、免疫平衡紊乱可促进病理性自身免疫反应的发生。RAGE还通过炎症小体信号通路调节免疫功能。凋亡细胞被DC吞噬并处理,抗原通过MHC I途径呈递给CD8⁺T细胞,产生免疫耐受。Leblanc等^[5]报道DC中的Nlrp3炎症小体激活天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶1,促进HMGB1释放, HMGB1通过其A盒结构域与RAGE作用,可逆转凋亡诱导的免疫耐受。RAGE在巨噬细胞中可激活AIM2炎症小体,使促炎因子IL-1 β 、IL-18和HMGB1增加^[6]。

2 RAGE与自身免疫性疾病

2.1 自身免疫性DM 自身免疫性DM主要是1型糖尿病(type1 diabetes, T1D),因胰岛 β 细胞发生细胞介导的自身免疫损伤而引起。遗传因素和环境因素相互作用在T1D发病机制中至关重要。至今已有60多个遗传位点被鉴定与T1D风险相关,其中包括编码RAGE蛋白的基因RAGE,位于染色体6号HLA III区^[7]。T1D环境风险因素有病毒感染、饮食、体质量增加、肠道微生物菌群等。越来越多的研究表明,RAGE的配体包括AGE,是T1D发病的环境风险因素。最近的研究显示,T1D易感非肥胖糖尿病(no obesity diabetes, NOD)8.3

小鼠在围生期低AGE饮食可改善胰岛分泌和免疫浸润状态^[8]。在对T1D患者的研究中发现,AGE饮食可改变患者外周血单核细胞基因RAGE和RAGE1的表达^[9],提示环境和遗传因素在T1D发生、发展中具有复杂的相关作用。一项来自芬兰DM干预与保护的研究发现,T1D患者循环sRAGE水平随着T1D病程延长而降低,并且在酮症酸中毒患者和高风险HLA DR3/DR4表型携带者中均显著降低,首次证明sRAGE水平的变化可反映T1D疾病的进展^[10]。

RAGE信号通路在T1D发病机制中具有重要作用。首先RAGE表达于胰岛 β 细胞,AGE可以直接作用于 β 细胞,诱导 β 细胞功能障碍和凋亡^[11-12],此效应部分是通过表达于胰岛上的RAGE介导的^[11]。AGE还可修饰弱的胰岛相关抗原,产生强的新抗原诱发免疫反应。另外,Mohammadzadeh等^[13]报道S100B与 β 细胞培养也可诱导ROS和RAGE依赖的凋亡,然而此效应是否参与T1D的发病尚未阐明。

其次,RAGE在T1D患者和T1D模型小鼠中表达于T细胞、DC等多种免疫细胞^[11]。Durning等^[14]发现相较于健康对照组,T1D患者的T1D危险亲属(自身抗体阳性者)的T细胞RAGE表达增加;在这些人中相较于不发展为T1D的人,发展为T1D的人CD8⁺T细胞表达RAGE增加。T1D患者RAGE⁺T细胞和RAGE⁻T细胞的转录组分析表明二者的细胞激活和存活相关的信号通路有明显差异,并且RAGE⁺CD8⁺T细胞的效应记忆细胞和炎症功能标志物都明显升高。以上提示RAGE表达加强了T细胞炎症功能,T1D患者增加的RAGE可解释当细胞损伤和死亡时DAMP释放引起的慢性自身免疫性反应。HMGB1属于DAMP,释放后激活RAGE-NF- κ B通路,促进单核细胞募集并抑制其凋亡,促进M1型巨噬细胞分泌促炎因子。与之相反, HMGB1如果激活M2型巨噬细胞的RAGE则不能激活NF- κ B,反而使NF- κ B抑制性蛋白增多^[15],这些蛋白已被证明能阻止NOD小鼠的自身免疫反应。T1D被认为是Th1细胞驱动的疾病,AGE可激活RAGE促进T细胞向Th1分化^[16]。AGE/RAGE可激活多个信号通路,诱导单核细胞趋化和激活单核细胞表达多种转录因子,促使巨噬细胞分化为M1型^[17],IL-6分泌增加^[18],促进炎症反应。AGE/RAGE通路

还可激活 DC。不成熟 DC 诱导免疫耐受,成熟 DC 诱导免疫反应。因此,推测 AGE/RAGE 作用可通过激活 DC 打破机体免疫耐受,从而诱发自身免疫性疾病。然而 AGE/RAGE 的上述效应是否参与 T1D 的发病机制还有待证明。AGE/RAGE 相互作用激活 NF- κ B, NF- κ B 活化又可促进 RAGE 表达,形成正反馈,进一步加强 AGE 与 RAGE 结合。因而 AGE 在 T1D 发生、发展中聚集,导致 RAGE 过度表达,使炎症反应放大,氧化应激增强;同时持续的氧化应激促进 AGE 聚集,从而形成促炎症反应回路。

2.2 自身免疫性甲状腺病 (autoimmune thyroid disease, AITD) AITD 是一种以甲状腺自身相关抗原暴露激活的器官特异性自身免疫性疾病,包括 Graves 病 (Graves disease, GD)、HT 以及原发性甲状腺功能减退症等。RAGE 在 AITD 中的作用近来受到关注。Giannakou 等^[2]检测了 205 例 HT 患者 RAGE 基因多态性,发现-429TC 基因多态性与 HT 明显相关,而-374TA 基因多态性与 HT 无明显相关。HT 和 GD 患者血清 sRAGE 水平降低,AGE 水平以及 AGE/sRAGE 比例升高,从而提示 RAGE 可能参与该类疾病的发生^[19-20]。在人体甲状腺滤泡上皮和胶体中检测到 esRAGE, RAGE 和 sRAGE 与 AITD 相关的研究尚在起步阶段,相关机制还需进一步探索。

2.3 SLE SLE 产生多种自身抗体,与自身抗原结合形成免疫复合物 (immune complexes, IC),沉积在多个器官引起急、慢性炎症以及组织坏死;或抗体直接与组织细胞抗原反应损伤细胞,从而导致机体的多系统损害。HMGB1 在 SLE 患者和动物模型中均显著升高并与疾病活动度相关;通过 RAGE 增强巨噬细胞炎症应答,可促进 SLE 的发生、发展^[21]。IC 可上调内皮细胞 RAGE 表达,通过 HMGB1 激活,促进 SLE 血管炎^[22];在 U937 细胞可通过 HMGB1/RAGE 诱导 TNF- α 和 B 细胞活化因子产生^[23]。值得注意的是,在 Fas/CD95 功能缺失突变的 B6-MRL Fas lpr/j 狼疮易感小鼠,敲除 RAGE 加剧了自身反应性 CD3⁺ B220⁺ CD4⁻ CD8⁻ T 细胞聚集,导致淋巴细胞增生综合征、自身免疫反应和器官损伤加重^[24]。提示 RAGE 在 SLE 动物模型 T 细胞凋亡的调节中具有重要作用。

2.4 RA RA 是一种原因不明的慢性全身性免疫

反应性炎症性疾病,免疫反应多发生于关节滑膜。Th17/Treg 失衡,IL-17 和分泌 IL-17 的 CD4⁺ T 细胞 (Th17) 是 RA 发病机制的关键因素。Park 等^[25]在间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC) 过表达 sRAGE,发现血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、IL-1 β 、IL-6 和 HMGB1 等促炎细胞因子显著减少,免疫调节因子 IL-10、转化生长因子 β (transforming growth factor beta, TGF- β) 等增加。关节炎 IL-1Ra 敲除小鼠移植 sRAGE-MSC 导致 Th17 下降、Treg 升高,显著抑制了关节炎。与此一致的是,有研究表明 RAGE 可促进 Th17 极化并加重炎症反应,由 HMGB1 激活 DC 和 CD4⁺ 初始 T 细胞的 RAGE-NF- κ B 信号通路^[26-27]。此外,RA 患者 sRAGE 水平与疾病活动度呈负相关^[28]。以上证据提示 RAGE 促进了自身免疫性关节炎的发病。

3 展望

除上述疾病外,RAGE 还参与多发性硬化、重症肌无力、银屑病等多种自身免疫性疾病。RAGE 信号通路广泛参与免疫系统功能及其调节,为自身免疫性疾病发病机制的研究提供了一条有价值的途径。以配体-RAGE 轴为靶点治疗多种相关疾病是近年来的研究热点,相信随着研究的深入,将为自身免疫性疾病提供新的安全有效的防治措施。

参考文献

- [1] Wang ZT, Hu JJ, Fan R, *et al.* RAGE gene three polymorphisms with Crohn's disease susceptibility in Chinese Han population[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(9): 2397-2402.
- [2] Giannakou M, Saltiki K, Mantzou E, *et al.* RAGE polymorphisms and oxidative stress levels in Hashimoto's thyroiditis[J]. Eur J Clin Invest, 2017, 47(5): 341-347.
- [3] Bongarzone S, Savickas V, Luzi F, *et al.* Targeting the receptor for advanced glycation endproducts (RAGE): A medicinal chemistry perspective[J]. J Med Chem, 2017, 60(17): 7213-7232.
- [4] Mir AR, Moinuddin. Glycoxidation of histone proteins in autoimmune disorders[J]. Clin Chim Acta, 2015, 450: 25-30.
- [5] Leblanc PM, Doggett TA, Choi J, *et al.* An immunogenic peptide in the a-box of HMGB1 protein reverses apoptosis-induced tolerance through RAGE receptor[J]. J Biol Chem, 2014, 289(11): 7777-7786.
- [6] Kang R, Chen R, Xie M, *et al.* The receptor for advanced glycation end products activates the AIM2 inflammasome in

- acute pancreatitis[J]. *J Immunol*, 2016, 196(10): 4331-4337.
- [7] Forbes JM, Söderlund J, Yap FY, *et al.* Receptor for advanced glycation end-products (RAGE) provides a link between genetic susceptibility and environmental factors in type 1 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2011, 54(5): 1032-1042.
- [8] Borg DJ, Yap FYT, Keshvari S, *et al.* Perinatal exposure to high dietary advanced glycation end products in transgenic NOD8.3 mice leads to pancreatic beta cell dysfunction[J]. *Islets*, 2018, 10(1): 10-24.
- [9] Santos-Bezerra DP, Machado-Lima A, Monteiro MB, *et al.* Dietary advanced glycated end-products and medicines influence the expression of SIRT1 and DDOST in peripheral mononuclear cells from long-term type 1 diabetes patients[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2018, 15(1): 81-89.
- [10] Salonen KM, Ryhänen SJ, Forbes JM, *et al.* Circulating concentrations of soluble receptor for AGE are associated with age and AGER gene polymorphisms in children with newly diagnosed type 1 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(7): 1975-1981.
- [11] Leung SS, Forbes JM, Borg DJ. Receptor for advanced glycation end products (RAGE) in type 1 diabetes pathogenesis[J]. *Curr Diab Rep*, 2016, 16(10): 100-113.
- [12] Wang M, Zhang W, Xu S, *et al.* TRB3 mediates advanced glycation end product-induced apoptosis of pancreatic β -cells through the protein kinase C β pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(1): 130-136.
- [13] Mohammadzadeh F, Tsoporis JN, Izhar S, *et al.* Deficiency of S100B confers resistance to experimental diabetes in mice[J]. *Exp Cell Res*, 2018, 365(1): 129-137.
- [14] Durning SP, Preston-Hurlburt P, Clark PR, *et al.* The receptor for advanced glycation endproducts drives T cell survival and inflammation in type 1 diabetes mellitus[J]. *J Immunol*, 2016, 197(8): 3076-3085.
- [15] Rojas A, Delgado-López F, Perez-Castro R, *et al.* HMGB1 enhances the protumoral activities of M2 macrophages by a RAGE-dependent mechanism[J]. *Tumor Biol*, 2016, 37(3): 3321-3329.
- [16] Han XQ, Gong ZJ, Xu SQ, *et al.* Advanced glycation end products promote differentiation of CD4(+) T helper cells toward pro-inflammatory response[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2014, 34(1): 10-17.
- [17] Jin X, Yao T, Zhou ZE, *et al.* Advanced glycation end products enhance macrophages polarization into M1 phenotype through activating RAGE/NF- κ B pathway[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 732450.
- [18] Ohtsu A, Shibutani Y, Seno K, *et al.* Advanced glycation end products and lipopolysaccharides stimulate interleukin-6 secretion via the RAGE/TLR4-NF- κ B-ROS pathways and resveratrol attenuates these inflammatory responses in mouse macrophages[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(5): 4363-4370.
- [19] Ruggeri RM, Vicchio TM, Cristani M, *et al.* Oxidative stress and advanced glycation end products in hashimoto's thyroiditis[J]. *Thyroid*, 2016, 26(4): 504-511.
- [20] Caspar-Bell G, Dhar I, Prasad K. Advanced glycation end products (AGEs) and its receptors in the pathogenesis of hyperthyroidism[J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 414(1/2): 171-178.
- [21] Lu MD, Yu S, Xu W, *et al.* HMGB1 promotes systemic lupus erythematosus by enhancing macrophage inflammatory response[J]. *J Immunol Res*, 2015, 2015: 946748.
- [22] Sun W, Jiao Y, Cui B, *et al.* Immune complexes activate human endothelium involving the cell-signaling HMGB1-RAGE axis in the pathogenesis of lupus vasculitis[J]. *Lab Invest*, 2013, 93(6): 626-638.
- [23] Gao XJ, Qu YY, Liu XW, *et al.* Immune complexes induce TNF-alpha and BAFF production from U937 cells by HMGB1 and RAGE[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(8): 1810-1819.
- [24] Goury A, Meghraoui-Kheddar A, Belmokhtar K, *et al.* Deletion of receptor for advanced glycation end products exacerbates lymphoproliferative syndrome and lupus nephritis in B6-MRL Fas lpr/j mice[J]. *J Immunol*, 2015, 194(8): 3612-3622.
- [25] Park MJ, Lee SH, Moon SJ, *et al.* Overexpression of soluble RAGE in mesenchymal stem cells enhances their immunoregulatory potential for cellular therapy in autoimmune arthritis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 35933.
- [26] Zhang F, Su X, Huang G, *et al.* sRAGE alleviates neutrophilic asthma by blocking HMGB1/RAGE signalling in airway dendritic cells[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 14268.
- [27] Li R, Wang J, Zhu F, *et al.* HMGB1 regulates T helper 2 and T helper 17 cell differentiation both directly and indirectly in asthmatic mice[J]. *Mol Immunol*, 2018, 97: 45-55.
- [28] Knani I, Bouzidi H, Zrour S, *et al.* Methylglyoxal: A relevant marker of disease activity in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Dis Markers*, 2018, 2018(5): 1-6.