

EBV 感染与类风湿性关节炎发病机制关联性的研究进展

黄秋愉 张冬青*

(上海交通大学医学院, 上海市免疫学研究所, 上海 200025)

摘要 类风湿性关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)的发病机制尚未明确,但遗传因素和环境因素在RA的发病中起着重要作用。近三十年来,RA的发病机制与EBV(Epstein-Barr virus, 又称HHV-4)感染的关联性已成为研究热点。诸多文献表明,RA患者的EBV抗体滴度高于正常对照组,血清中还存在着抗瓜氨酸化EBV肽的抗体,而RA患者体内的淋巴细胞却对EBV的应答呈现免疫低反应性。采用PCR、原位杂交和免疫组化等技术发现RA患者滑膜同样存在着EBV抗体及遗传物质,尽管有些研究结果仍不一致。一些EBV抗体与患者自身组织和细胞间存在氨基酸序列的同源性,如HLA-DRB1*0401/0405与EBV gp110糖蛋白存在同源序列的QKRAARA。基于上述证据提示EBV可能通过“分子模拟(molecular mimicry)”机制介导了RA的发病。另外,SAP(signalling lymphocyte activation molecule-associated protein, 信号淋巴细胞活化分子相关蛋白)信号途径的异常可能也是EBV导致RA发生发展的分子生物学机制之一。尽管EBV同RA之间存在着诸多的联系,但仍需提供更多的实验证据阐明它们的因果关系。揭示RA发病与EBV感染的免疫学本质对临床防治RA有着十分重要的科学意义。

关键词 类风湿性关节炎(RA); EBV; 分子模拟; 自身免疫病; 免疫应答

RA是一种以滑膜关节破坏为主的全身性免疫性疾病。它在全球范围的患病率约为0.5%,在中国也达到0.4%~1.0%,每年新增病例约为400万。RA遗传学研究成果(包括我们前期的研究结果)表明HLA经典II类基因如HLA-DRB1*01、DRB1*04与RA发病具有显著关联性^[1]。但仅仅遗传因素还不能有效地解释RA的发病机制,除遗传易感因素与环境因素的相互作用可能导致RA发病外^[2],微生物感染(以病毒最为凸显)被认为在RA发病过程中起着重要的作用。遗传易感个体在多种病毒感染(包括风疹、细小病毒B19、HBV、HCV、HHV6和Chikungunya病毒,特别是EBV)激活下导致RA的疾病产生成为近三十年研究的热点。

1 EBV的分子生物学

EBV(Epstein-Barr virus)又称人类疱疹病毒4(HHV-4),它是一种172 Kb双链DNA的 γ 疱疹病毒,其被认为与许多疾病的发生有关,如感染性单核细胞增多症、Burkitt's淋巴瘤、鼻咽癌、霍奇金病等。人群中约90%血清EBV抗体呈阳性,但大部分为隐性感染。

EBV的包膜糖蛋白gp350(envelope glycoprotein)同B细胞或者上皮细胞上的CD21(CR2)结合引起感染,MHC-II分子作为共因子(cofactor)辅助此过程。该阶段宿主体内B淋巴细胞大量多克隆扩增,随即CD8⁺T淋巴细胞特异性增殖,而后EBV进入潜伏期在宿主体内B记忆细胞中长期存活(图1)。在潜伏期阶段,EBV以附加体的形式存在,该期大部分基因处于失活状态,仅产生少量的EBV蛋白:EB核抗原(EBNA)、潜伏膜抗原(LMA)、终末蛋白(TPs)(表1)。这些蛋白主要发挥抑制细胞凋亡和抑制干扰素 γ 在细胞的抗EBV感染,以及上调炎症因子(如IL-1 β 、TNF α 、和IL-6)等作用。处于潜伏期的EBV感染主要受宿主的细胞免疫调控,EBV可以周期性地活化由潜伏期转为裂解期,从而产生此阶段典型的抗原如病毒壳抗原(VCA)、膜抗原(MA)^[3]。在裂解期和潜伏期产生抗体并呈现不同的格局,其中EA、VCA和包膜抗原

收稿日期: 2009-11-09 接受日期: 2010-09-13

国家自然科学基金项目(No.30471593), 上海市科委重点项目(No.07JC14033)和上海市免疫学研究所项目(No.08-A04)资助项目

*通讯作者 Tel: 021-64453049, 021-63846590-776556, E-mail: dqzhang1333@yahoo.com.cn

Table 1 The main antigens expressed by the Epstein Barr virus^[3]

| Latent cycle | Lytic cycle |
|-------------------------------------|---------------------------|
| Epsteine Barr nuclear antigen(EBNA) | Viral capsid antigen(VCA) |
| Latent membrane antigen(LMA) | Early antigen(EA) |
| Terminal proteins(TPs) | Membran eantigen(MA) |

(envelope antigen)的抗体出现地较早,而抗EBNA抗体产生较晚但能持续终身。另外,针对包膜糖抗原gp350的抗MA抗体也能阻止病毒的扩散。正常人体内EBV的感染同适度且处于稳态的VCA、EBNA等相关的抗体水平相关。

大量研究提示,RA与EBV之间存在着诸多的联系^[4]。本文将着重于从RA患者针对EBV的体液免疫应答、细胞免疫应答、滑膜浸润免疫活性细胞对EBV的识别,以及EBV与RA发病的相关研究进展作一综述,旨在探讨EBV引起RA发病可能的免疫学机制。

2 EBV与RA的体液免疫应答

2.1 EBV血清抗体与RA

EBV抗体在血清中的反应格局取决于病毒所处周期阶段以及感染持续时间的长短,总体而言RA患者体内的EBV抗体的浓度高于正常对照组。1976年Alspaugh等^[5,6]报道RA患者血清中存在一种高滴度的针对EBV感染B细胞的细胞核抗原——“类风关核抗原(RANA)”,而在未感染的B细胞中没有观察到对RANA的应答。序列分析表明RANA和EBNA-1具有分子同源性,其内富含的甘氨酸/丙氨酸的重复序列构成EBNA-1的显性表位,可在感染的单核细胞增多期产生抗此重复序列的抗体^[7]。随后的研究也相继证实RA患者血清中还存在潜伏期和复制期EBV抗原的抗体如VCA、EA等。

2.2 瓜氨酸肽、EBV与RA

近年来研究发现,抗环化瓜氨酸肽(CCPs)的抗体在RA的早期诊断中具有较高的价值^[8]。瓜氨酸化即瓜氨酸肽取代精氨酸肽的过程,此过程能被抗CCP抗体特异识别。这些在RA滑膜中的抗瓜氨酸蛋白自身抗体包括角蛋白、微丝聚集蛋白、纤维蛋白和波形蛋白。这些抗体具有RA高度特异性(敏感性68%,特异性98%),在RA发病数年前的前瞻性研究中已被发现^[9]。EBV抗原可能通过瓜氨酸化的翻译后修饰成为抗CCP的攻击靶点,从而导致关节损伤。因此,EBV可以被当作与RA和抗CCP相关的环境因素,如

同吸烟与RA患者的抗CCP发展有关一样。

RA患者血清中已证实存在抗瓜氨酸化EBV肽的抗体。Anzilotti等^[10]用合成的类EBNA-1 N端甘氨酸/精氨酸重复序列的合成肽,对该肽瓜氨酸化后在300例RA患者和327例对照组(包括健康个体和非RA的感染性疾病个体)中进行测试。研究发现45%的RA患者血清中存在这种病毒瓜氨酸化肽的抗体,而对照组仅为5%。这种病毒-瓜氨酸-肽抗体滴度与抗CCP滴度有关,在类风湿因子检测阳性的RA患者中更为常见。同组试验还表明,抗病毒瓜氨酸化肽的抗体可以与作为RA抗原靶点的瓜氨酸化肽(如纤维蛋白之类)相互作用。当抗原靶点是EBNA-1时,这些抗体会与EBV转化淋巴母细胞的溶解产物发生沉淀。Pratesi等^[11]的研究也获得类似结果。

同样,B细胞凋亡的调控对抗CCP抗体的生成也有一定的作用。EBV存在于宿主B细胞中并同时编码至少两种调控凋亡的蛋白,分别为BHFR1(一种抗凋亡蛋白Bcl-2的病毒同源物)和LMP-1(潜伏期膜蛋白-1)^[12]。

3 EBV与RA的细胞免疫应答

多项研究指出,RA患者外周血中存在更多EBV感染的B细胞。EBV感染B细胞能产生永生化的淋巴母细胞样株,RA中这种自发转化的B淋巴母细胞样株平均频率比正常人组高出5倍,并且转化的克隆频率和时间来的更多和更短。

研究还发现RA患者体内EBV特异性T细胞功能同样受损。RA外周血中存在对照组所没有的CD8⁺CD28⁻EBV特异性T细胞的克隆扩增,但这些细胞不能有效控制体内EBV引起的细胞增殖。这些功能缺陷可能是与EBV周期性的激活和/或T细胞的分化缺陷有关,同时还与疾病的活动度有关。并在其它自身免疫病中(如系统性红斑狼疮、干燥综合征、系统性硬化、多发性硬化等)也发现有这种T细胞缺陷^[13]。

4 RA患者滑膜病变与EBV感染

由于RA的发病机制至今尚未明确,研究者们采用各种技术手段来寻找和证实EBV介导RA患者发病和EBV存在于滑液或组织中的直接证据。PCR方法研究发现,RA患者单核细胞、唾液和/或滑液中检出EBV DNA或RNA(包括一些潜伏期的RNA和裂解EBV基因)的几率比对照组要高得多^[14,15]。

研究还发现 32 例患者中有 15 例(占 47%)的滑液组织标本中 EBV DNA 呈阳性^[14]。另通过对比 84 位 RA 患者和 81 位其他关节炎患者证实,在滑膜中共有表位和 HLA 抗原的表达同 EBV 基因组存在一定的关联性^[15]。那些携带 HLA-DR4 易感性等位基因且滑液 EBV DNA 测试阳性的患者相对不携带易感等位基因且测试阴性的患 RA 风险性高出四十多倍。

Takeda 等^[14]在 32 例 RA 患者挑选出 9 例符合 1 EBV copy/1 000 细胞(1 EBV copy/1 000~5 000 cells)的阳性患者,对其进行免疫组化分析显示所有样本的 EBV 裂解蛋白 BHLF1 标记均为阳性,而裂解抗原和 CD21 连接位点 gp350/220 则仅 7 例阳性。但是在 11 例滑膜组织样本或 5 例类风湿结节中使用 EBER(EBV 小 RNA)和 BHLF1 寡核苷酸标记却未见阳性结果^[16]。其它在滑膜衬里细胞(synovial lining cell)或者浸润 RA 滑膜的淋巴细胞中采用 EBER 寡核苷酸检出 EBV 物质的概率为 8%~62%^[17]。运用原位杂交技术也获得类似结果。然而,在一些骨性关节炎、银屑病关节炎、反应性关节炎之类的关节疾病患者滑膜上也发现了 EBV 病毒^[18]。这些矛盾的数据仍有待于进一步的研究和分析。

5 EBV 介导 RA 发病的免疫学机制

5.1 EBV 蛋白和自身蛋白间的交叉抗原性

分子模拟理论认为感染病毒可能编码一种和自身抗原具有同源性序列的肽段^[19]。在病毒感染中 T 细胞的活化可能产生同病毒和自身肽交叉反应的 T 细胞,这些自身反应性 T 细胞经胸腺阳性选择随即进入外周末梢,感染时进入靶器官识别“交叉反应”的病毒肽的同时攻击具有同源序列的自身组织导致组织破坏并最终引起自身免疫病。大量研究提示分子模拟在 EBV 和 RA 患者自身抗原之间起作用(图 2)^[20]。

EBV 蛋白和 RA 特异性蛋白间存在一些抗原序列相似性。在 EBNA-6(EBV 的潜伏期的肽)和 HLA-DRB1*0302 中均发现一段六个氨基酸大小的序列,其在 EBV 阅读框 BPLF1 和分支杆菌肺结核 65 kDa 的热休克蛋白中都存在,该序列可能激活佐剂介导的关节炎。同时 EBNA-1 中发现的类似甘氨酸/丙氨酸的重复序列在细胞角蛋白、II 型胶原蛋白之类的骨架蛋白中也存在^[21]。在 RA 患者中这类甘氨酸/丙氨酸重复序列的抗体与滑液衬里细胞表达的 62 kDa 蛋白相互反应^[22],而患有其它关节疾病(骨性关节炎、银屑病关节炎、狼疮绒毛结节滑膜炎)的患者滑膜中这

种反应较弱。这种 62 kDa 靶蛋白大致定位于滑液细胞的巨噬细胞,但目前还没有更为明确的研究结果。

EBV 编码的 gp110 糖蛋白与 HLA-DRB1*0401 具有一段同源序列 QKRAA。gp110 蛋白属于疱疹病毒 gB 蛋白,它是抗感染免疫的作用靶点,感染过 EBV 的正常人体内也存在 gp110 的血清抗体。B 细胞、T 细胞都同 gp110 和 HLA-DRB1*0401 的 QKRAA 序列存在交叉反应^[21]。此外,受 HLA-DR 等位基因的影响,正常人体内产生 gp110 特异性 T 细胞前体频率会有所不同:有 RA 保护性等位基因 HLA-DRB1*07 的个体中产生 gp110 特异性 T 细胞前体的频率较高;而在 HLA-DRB1*0404 的个体中频率却显示较低。其他种疱疹病毒 gB 蛋白的研究也有类似的发现^[23]。在 HLA-DRB1*0401 阳性个体中的胸腺选择机制和自身耐受机制可能减弱了机体对 gp110 的细胞免疫应答。

5.2 EBV 与 RA 的信号转导途径

Thorley-Lawson 等^[24]研究发现:EBV 的潜伏期膜抗原 LMP1 是一种非配体依赖的细胞表面信号分子,它能取代 T 辅助细胞信号与 TNFR 家族信号系统(包括 TNFR 相关因子 TRAFs、TNFR 相关死亡功能域 TRADD、JAK3)反应来激活 NF- κ B, JNK 和 STAT 等途径,提供感染细胞的存活和生长所需的信号。而 LMP2A 同样也是一种非配体依赖细胞表面信号分子,它与 Src 家族酪氨酸激酶成员通过共用 BCR 的 α 、 β 链上相同的 ITAM 起作用。当潜伏的 EBV 在 RA 患者的病理学发展过程中一旦被激活,其提供的信号可能是异常促发患者滑膜细胞中的多条信号途径造成其免疫学功能紊乱的分子学机制之一。研究还表明:EBV 编码了 9 种潜伏期相关蛋白,6 种定位于核(EBNAs),3 种定位于膜(LMPs)上:其中,EBNA1 连接封闭的共价附加体病毒基因到细胞的染色质上,从而是 EBV 作为宿主细胞基因的一部分随着细胞分裂而得以复制;EBNA2 主控 EBV 的生长,控制着 B 细胞分化中止转录;而 EBNA3C 使活化的细胞经历细胞周期的 G₁/S 期,同乳头瘤病毒 E7 灭活视乳头瘤抑癌基因(Rb)的作用类似,但其具体机制未明。研究还发现:上述患者滑膜细胞中潜伏的 EBV 所诱发的多条信号转导途径的异常所引起的滑膜细胞的增殖与凋亡失衡以致疾病发生发展。Migita 等^[25]发现在 RA 患者的滑膜组织中 ERK、JNK 和 p38MAPK 的磷酸化水平明显升高,而骨关节炎患者(OA)滑膜组织中却没有变化。国内对 NF- κ B 在 AA 大鼠滑膜组织中的表达研究发现 AA 大鼠滑膜中 NF- κ B 的蛋白水平明显高于

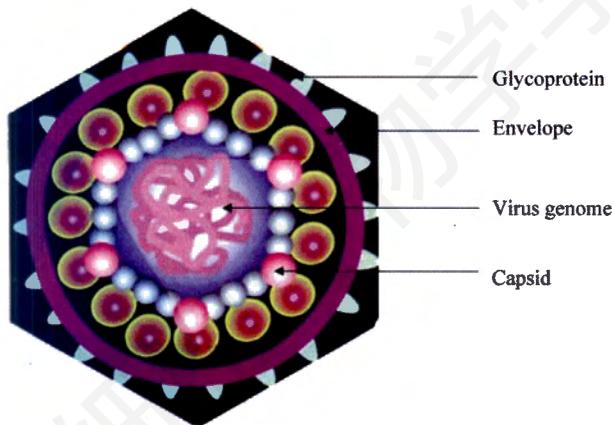


Fig.1 Structure of the Epstein Barr virus

The genome is a double strand of DNA coiled around a proteincore. The capsid is icosahedral. The envelope derives from the nuclear membrane and contains spicules composed of viral glycoproteins.

正常组^[26]。

近年来, 研究者在寻找 X- 相关淋巴增殖综合征 (XLP) 致病基因的过程中发现了个新基因, 它的产物

被称为SAP(signalling lymphocyte activation molecule-associated protein, 信号淋巴细胞活化分子相关蛋白)。该基因很可能同EBV特异性CD8⁺T细胞或NK细胞介导的针对EBV感染的细胞毒性反应有关。SAP同细胞表面分子SLAM(Signalling lymphocytic activating molecule)结合激活SAP细胞信号传导途径。它能结合至近膜表面的酪氨酸残基进而阻断磷酸化SLAM对信号转导负调控因子SHP-2的招募, 因此SAP能强化SLAM引起的T-B细胞表面间的作用。研究者推测由于RA患者的EBV感染的B细胞高表达SLAM, 同时主要表达于T细胞表面的SAP的下调可能影响SLAM介导的T细胞信号转导, 使细胞毒性T细胞或NK细胞清除EBV感染细胞的能力下降。Takei等^[27]使用实时定量PCR检测21例RA、13例正常对照、4例回文型RA(palindromic RA)、11例非活动期SLE和17例慢性肾病的患者外周淋巴细胞或T细胞中的SAP转录表达水平, 发现RA患者的SAP转录水平较对照组低。再者, RA患者体内B细胞的异常升高和EBV抑制性T细胞的受损也从一定程度

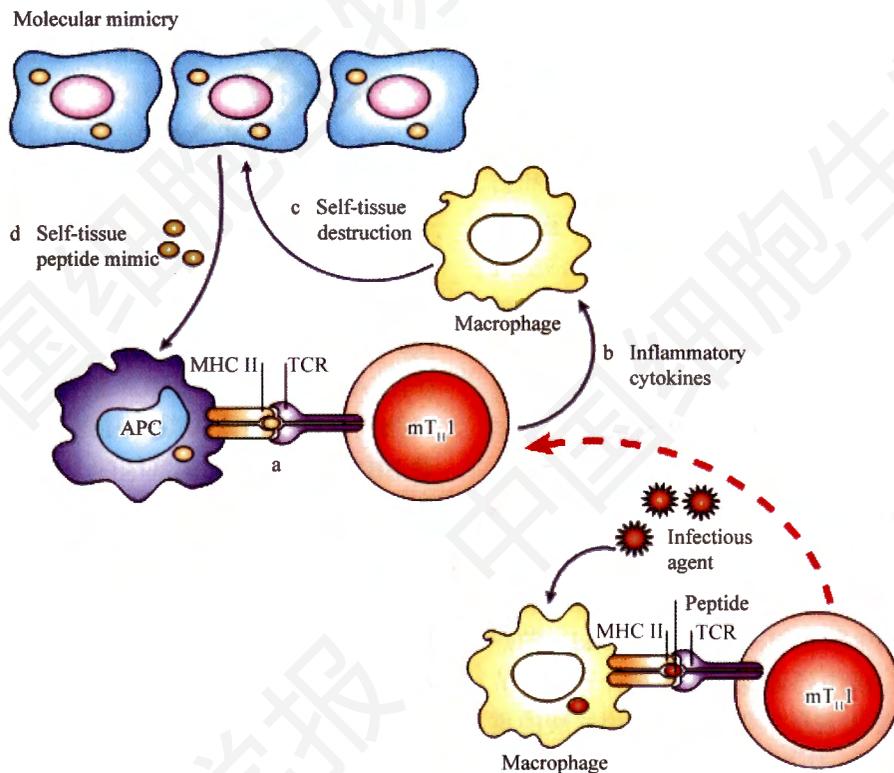


Fig.2 Molecular mimicry

Molecular mimicry describes the activation of cross-reactive T_H1 cells that recognize both the EBV epitope and the self epitope(a). Activation of the cross-reactive T cells results in the release of cytokines and chemokines(b) recruiting and activating resident and peripheral monocyte/macrophage cells that can mediate self-tissue damage(c). The subsequent release of self-tissue antigens and their uptake by antigen-presenting cells(APCs) perpetuates the RA(d)^[20].

上支持了该种推测。

RA 与免疫干预

尽管 EBV 和 RA 之间存在着诸多联系, 至今尚未有更直接的证据来表明它们的因果关系。但滑膜中 EBV 基因组和 CD8⁺T 细胞与 EBV 抗原之间的反应都提示 RA 和 EBV 之间存在必然的联系。同时在表达共有表位及滑膜中存在 EBV DNA 的个体中罹患 RA 的风险增加^[15], 虽然也有临床案例与之矛盾。在一项纵向研究中发现机体对 EBV 肽的 CD8⁺T 细胞反应与 DAS28 评估的疾病活动度并不相关^[28]。因此, RA 患者对 EBV 调控力能力的临床意义尚不明确, 在治疗上是否进行抗病毒治疗也还在探索中。但数例临床研究性病例发现在急性带状疱疹合并活动期 RA 的患者中使用疱疹病毒抑制剂可降低 RA 的活动性^[29]。这一结果提示使用抗病毒类药物可能对 RA 的治疗有一定的临床意义。

近年来 RA 的免疫干预治疗的一个重要进展就是抗 CD20、TNF- α 受体拮抗剂等免疫调节剂的应用。其中具有免疫调节和抗病毒双重特性的 INF- β 的临床前应用越来越受到人们的关注。已有大量的研究结果证实 INF- β 能够在免疫干预多发性硬化症 (MS) 具有抑制 EBV 复制和缓解 MS 病情的生物学作用^[30], 我们课题组使用 INF- β 干预 RA 所获得的初步结果提示着, 免疫调节和抗病毒的双重干预的应用在 RA 乃至多种自身免疫性疾病的临床治疗中具有一定的发展前景。

参考文献(References)

- Chen G, Li N, Zang YC, Zhang D, He D, Feng G, *et al.* Vaccination with selected synovial T cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56(2): 453-63.
- Albani S, Carson DA, Roudier J. Genetic and environmental factors in the immune pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18(4): 729-40.
- Lotz M, Roudier J. Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis: cellular and molecular aspects. *Rheumatol Int* 1989; 9(3-5): 147-52.
- Sawada S, Takei M. Epstein-Barr virus etiology in rheumatoid synovitis. *Autoimmun Rev* 2005; 4(2): 106-10.
- Costenbader KH, Karlson EW. Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis: is there a link? *Arthritis Res Ther* 2006; 8(1): 204.
- Alspaugh MA, Talal N, Tan EM. Differentiation and characterization of autoantibodies and their antigens in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1976; 19(2): 216-22.
- Kouri T, Petersen J, Rhodes G, Aho K, Palosuo T, Heliövaara M, *et al.* Antibodies to synthetic peptides from Epstein-Barr nuclear antigen-1 in sera of patients with early rheumatoid arthritis and in preillness sera. *J Rheumatol* 1990; 17(11): 1442-9.
- Baeten D, Peene I, Union A, Meheus L, Sebbag M, Serre G, *et al.* Specific presence of intracellular citrullinated proteins in rheumatoid arthritis synovium: relevance to antifilaggrin autoantibodies. *Arthritis Rheum* 2001; 44(10): 2255-62.
- Berglin E, Padyukov L, Sundin U, Hallmans G, Stenlund H, Van Venrooij WJ, *et al.* A combination of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide (CCP) and *HLA-DRB1* locus antigens is strongly associated with future onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2004; 6(4): R303-8.
- Anzilotti C, Merlini G, Pratesi F, Tommasi C, Chimenti D, Migliorini P. Antibodies to viral citrullinated peptide in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33(4): 647-51.
- Pratesi F, Tommasi C, Anzilotti C, Chimenti D, Migliorini P. Deiminated Epstein-Barr virus nuclear antigen 1 is a target of anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54(3): 733-41.
- Kulwichit W, Edwards RH, Davenport EM, Baskar JF, Godfrey V, Raab-Traub N. Expression of the Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 induces B cell lymphoma in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(20): 11963-8.
- Vaughan JH. The Epstein-Barr virus in autoimmunity. *Springer Semin Immunopathol* 1995; 17(2-3): 203-30.
- Takeda T, Mizugaki Y, Matsubara L, Imai S, Koike T, Takada K. Lytic Epstein-Barr virus infection in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43(6): 1218-25.
- Saal JG, Krimmel M, Steidle M, Gerneth F, Wagner S, Fritz P, *et al.* Synovial Epstein-Barr virus infection increases the risk of rheumatoid arthritis in individuals with the shared HLA-DR4 epitope. *Arthritis Rheum* 1999; 42(7): 1485-96.
- Brousset P, Caulier M, Cantagrel A, Dromer C, Mazieres B, Delsol G. Absence of Epstein-Barr virus carrying cells in synovial membranes and subcutaneous nodules of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1993; 52(8): 608-9.
- Toussiroit E, Roudier J. Pathophysiological links between rheumatoid arthritis and the Epstein-Barr virus: an update. *Joint Bone Spine* 2007; 74(5): 418-26.
- Mehraein Y, Lennerz C, Ehlhardt S, Remberger K, Ojak A, Zang KD. Latent Epstein-Barr virus (EBV) infection and cytomegalovirus (CMV) infection in synovial tissue of autoimmune chronic arthritis determined by RNA- and DNA-*in situ* hybridization. *Mod Pathol* 2004; 17(7): 781-9.
- Olson JK, Croxford JL, Miller SD. Virus-induced autoimmunity: potential role of viruses in initiation, perpetuation, and progression of T-cell-mediated autoimmune disease. *Viral Immunol* 2001; 14(3): 227-50.
- Vanderlugt CL, Miller SD. Epitope spreading in immune-mediated diseases: implications for immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2002; 2(2): 85-95.
- Roudier J, Petersen J, Rhodes GH, Luka J, Carson DA. Susceptibility to rheumatoid arthritis maps to a T-cell epitope shared by the *HLA-Dw4 DR* beta-1 chain and the Epstein-Barr virus glycoprotein gp110. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86(13): 5104-8.

- 22 Fox R, Sportsman R, Rhodes G, Luka J, Pearson G, Vaughan J. Rheumatoid arthritis synovial membrane contains a 62,000-molecular-weight protein that shares an antigenic epitope with the Epstein-Barr virus-encoded associated nuclear antigen. *J Clin Invest* 1986; 77(5): 1539-47.
- 23 Curtsinger JM, Liu YN, Radeke R, Bryon MK, Fuad S, Bach FH, *et al.* Molecular analysis of the immune response to human cytomegalovirus glycoprotein B (gB). II. Low gB-specific T and B cell responses are associated with expression of certain HLA-DR alleles. *J Gen Virol* 1994; 75 (Pt 2): 301-7.
- 24 Thorley-Lawson DA. Epstein-Barr virus: exploiting the immune system. *Nat Rev Immunol* 2001; 1(1): 75-82.
- 25 Migita K, Miyashita T, Ishibashi H, Maeda Y, Nakamura M, Yatsuhashi H, *et al.* Suppressive effect of leflunomide metabolite (A77 1726) on metalloproteinase production in IL-1beta stimulated rheumatoid synovial fibroblasts. *Clin Exp Immunol* 2004; 137(3): 612-6.
- 26 Han Z, Boyle DL, Manning AM, Firestein GS. AP-1 and NF-kappaB regulation in rheumatoid arthritis and murine collagen-induced arthritis. *Autoimmunity* 1998; 28(4): 197-208.
- 27 Takei M, Ishiwata T, Mitamura K, Fujiwara S, Sasaki K, Nishi T, *et al.* Decreased expression of signaling lymphocyte-activation molecule -associated protein (SAP) transcripts in T cells from patients with rheumatoid arthritis. *Int Immunol* 2001; 13(4): 559-65.
- 28 Berthelot JM, Saulquin X, Coste-Burel M, Peyrat MA, Echasserieu K, Bonneville M, *et al.* Search for correlation of CD8 T cell response to Epstein-Barr virus with clinical status in rheumatoid arthritis: a 15 month followup pilot study. *J Rheumatol* 2003; 30(8): 1673-9.
- 29 Agarwal V, Singh R, Chauhan S. Remission of rheumatoid arthritis after acute disseminated varicella-zoster infection. *Clin Rheumatol* 2007; 26(5): 779-80.
- 30 Sega S, Wraber B, Mesec A, Horvat A, Ihan A. IFN-beta1a and IFN-beta1b have different patterns of influence on cytokines. *Clin Neurol Neurosurg* 2004; 106(3): 255-8.

The Relevance between RA Pathogenesis and EBV Infection

Qiu-Yu Huang, Dong-Qing Zhang*

(Shanghai Institute of Immunology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

Abstract Though the pathogenesis of RA is still puzzling, the relevance between RA pathogenesis and EBV (Epstein-Barr virus, HHV-4) infection has recently become a research hot spot. Documents have shown that, comparing to healthy controls, the RA are characterized by high titers of anti-EBV antibodies, anti-CCP antibodies and impaired T-cell responses to EBV antigens. In situ hybridization, immuno-histochemical and PCR techniques have identified EBV antigens and genetic material within the rheumatoid synovium, albeit with variable results. There are some similarities of amino acid sequences between anti-EBV antibodies and self antigens, such as the homologous sequence QKRAARA existed in both *HLA-DRB1*0401/0405* and EBV gp110 protein. Molecular mimicry is assumed to occur during the initiation and the process of RA induced by EBV. Several evidences indicated the impairment of the SAP (signalling lymphocyte activation molecule-associated protein) signal path might be the molecular biological mechanisms of pathogenesis in RA. Despite these multiple and complex links between EBV and RA, proofs of research are still needed to illuminate the causal association. For the illumination of the immunological relevance is of great benefit to clinical treatment in RA.

Key words RA; EBV; Molecular mimicry; Autoimmune disease; Immune response

Received: November 9, 2009 Accepted: September 13, 2010

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China(No.30470890), the Science Committee Key Project of Shanghai (No.07JC14033) and the Foundation of Shanghai Institute of Immunology(No.08-A04)

*Corresponding author. Tel: 86-21-64453049, 86-21-63846590-776556(Lab), E-mail: dqzhang1333@yahoo.com.cn