

# BIGH3 基因在角膜疾病及糖尿病视网膜病变中的研究新进展

宋凡倩, 高宁宁, 葛红岩

**基金项目:**国家自然科学基金青年基金项目(No. 81300728); 黑龙江省教育厅面上项目(No. 12541516)

**作者单位:**(150001) 中国黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床学院眼科医院

**作者简介:**宋凡倩, 女, 在读硕士研究生。

**通讯作者:**葛红岩, 副主任医师, 研究方向: 角膜病、白内障的发病机制及治疗. [ge.hongyan@hotmail.com](mailto:ge.hongyan@hotmail.com)

**收稿日期:**2016-11-14 **修回日期:**2017-01-22

## Latest progress of BIGH3 gene in corneal diseases and diabetic retinopathy

Fan-Qian Song, Ning-Ning Gao, Hong-Yan Ge

**Foundation items:** National Natural Science Foundation of China (No. 81300728); General Program of Education Department in Heilongjiang (No. 12541516)

Eye Hospital, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

**Correspondence to:** Hong-Yan Ge. Eye Hospital, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China. [ge.hongyan@hotmail.com](mailto:ge.hongyan@hotmail.com)

**Received:**2016-11-14 **Accepted:**2017-01-22

### Abstract

• BIGH3 gene plays an important role in ocular diseases. On the one hand, it is closely related to the occurrence of corneal diseases. BIGH3 gene can inhibit corneal neovascularization, lead to corneal dystrophy, participate in keratoconus formation. On the other hand, it can lead to the formation of neovascularization in diabetic retinopathy. The latest experiments show that TGF beta secreted by macrophages can promote the expression of BIGH3 mRNA and BIGH3 protein, and promote apoptosis of retinal endothelial cells and pericytes, which leads to the formation of neovascularization in diabetic retinopathy. This article will describe the new progress of BIGH3 gene in ocular diseases from several aspects as mentioned above.

• **KEYWORDS:** BIGH3; corneal neovascularization; corneal dystrophy; keratoconus; diabetic retinopathy

**Citation:** Song FQ, Gao NN, Ge HY. Latest progress of BIGH3 gene in corneal diseases and diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(3):449-450

### 摘要

BIGH3 基因在眼部疾病中起重要作用。一方面, 与角膜疾病的发生息息相关, BIGH3 基因可以抑制角膜新生血管形成, 导致角膜营养不良, 参与圆锥角膜形成; 另一方面, 可以导致糖尿病视网膜病变中新生血管的生成, 有最新实验证明, 巨噬细胞分泌的 TGF $\beta$  可以促进 BIGH3 mRNA 和

BIGH3 蛋白的表达, 并促进视网膜内皮细胞和周细胞凋亡, 从而导致糖尿病视网膜病变新生血管的形成。本文将从如上几个方面阐述 BIGH3 基因在眼部疾病研究的新进展。

**关键词:** BIGH3; 角膜新生血管; 角膜营养不良; 圆锥角膜; 糖尿病视网膜病变

**DOI:**10.3980/j.issn.1672-5123.2017.3.14

**引用:** 宋凡倩, 高宁宁, 葛红岩. BIGH3 基因在角膜疾病及糖尿病视网膜病变中的研究新进展. *国际眼科杂志* 2017;17(3):449-450

### 0 引言

BIGH3 基因又称 beta-igh3 或转化生长因子  $\beta$  诱导基因 (transforming growth factor- $\beta$  induced gene, TGFBI) 及 keratopithelin, 其产物是一个 68ku 的蛋白质<sup>[1]</sup>。Skonier 等在人肺腺癌细胞系接触了 TGF- $\beta$  后发现一个新的基因, 将这个基因命名为 BIGH3 基因, 并得到 cDNA 序列, 将其定位于人染色体 5q31<sup>[2]</sup>。BIGH3 蛋白是一种细胞外基质蛋白, 由 683 个氨基酸组成, 含一个分泌前导信号序列和一个羧基端 RGD 序列, 该序列为精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸结构, 密码子位于 622~624 之间<sup>[3]</sup>。BIGH3 蛋白包含 4 个含有 140 个氨基酸的内部重复 FAS 结构区, 组成一个有两个结合位点的 R 四聚体结构, KE 蛋白的重复区可能在细胞表面形成一个配体结合位点, 它的双价结构参与细胞间通讯和信号传递。第 4 个重复的 FAS1 区在细胞生长、分化、肿瘤形成、创口愈合、血管成管中尤为重要<sup>[2]</sup>。

### 1 抑制角膜新生血管形成

新生血管的形成是一个复杂的过程, 包括内皮细胞的活化、增殖和迁移, 血管基底膜的破坏, 血管壁的形成, 新生血管及原有血管网状结构交联的形成等<sup>[4]</sup>。BIGH3 基因与促血管生成因子密切相关, 促血管生成因子可促进内皮细胞迁移、增殖、分化以形成新生血管。新生血管在眼部许多疾病中起着重要作用, 并可致盲, 因此抑制新生血管就要抑制内皮细胞的黏附、迁移及成管作用。已有许多因子被发现具有抑制新生血管的作用, 新生血管内皮细胞的迁移、黏附、增殖和分化等过程与细胞外基质蛋白密切相关, 如 fibronectin (FN)、vitronectin (VN) 和 BIGH3<sup>[2]</sup>。

BIGH3 蛋白中的 RGD 序列作为整合素  $\alpha v \beta 3$  和其配体相互作用的识别位点, 成为细胞外基质与细胞整合素间结合的强效竞争性拮抗剂, 进而通过封闭整合素的 PI3K/Akt 和 ERK 信号转导通路, 抑制内皮细胞黏附与迁移, 并活化 caspase-3、caspase-8、caspase-9 产生的细胞凋亡, 从而起到抑制新生血管及管壁形成的作用。RGD 肽具有聚合效应, 重复 RGD 序列要比单肽作用强<sup>[2]</sup>。Ge 等成功构建了含 RGD 结构域 rhtBIGH3-(RGD)<sub>2</sub>, 证明野生型 BIGH3 及改良的 rhtBIGH3-(RGD)<sub>2</sub> 均有抑制新生血管的作用, 且 rhtBIGH3-(RGD)<sub>2</sub> 对新生血管的抑制作用更强<sup>[3]</sup>。

### 2 角膜营养不良中的作用

角膜营养不良 (corneal dystrophy) 是一种由异常基因所

决定,与环境因素及全身因素无关的眼部疾病,它是由正常角膜组织中某些细胞的基因发生突变,导致其结构和功能发生变化,导致眼角膜发生营养不良的形成,具有遗传性、双眼对称性的特点。角膜营养不良的共同特点为在角膜组织中形成形态各异的沉淀物。近年来,已有研究证明其与如下10个染色体有密切联系:1,2,5,9,10,12,16,17,20和X染色体<sup>[5]</sup>。大部分的角膜营养不良为常染色体显性遗传<sup>[6]</sup>。

已有研究证实,角膜营养不良最常见的致病因素是BIGH3基因发生突变,而且不同的基因突变会产生不同的临床表现,BIGH3基因可导致颗粒状、格子状、Avellino型、Bowman型和基质型角膜营养不良<sup>[7-8]</sup>,以颗粒状和格子状角膜营养不良为主。BIGH3基因有17个外显子,已确定与角膜营养不良有关的发生突变的外显子有第4、第11、第12和第14<sup>[9]</sup>,常见的突变位点位于R555W、R124H、R124L、R555Q、R124C<sup>[10]</sup>。

总结已有的研究分析,基因突变的种类对角膜营养不良有重要影响,从基因突变入手,通过了解基因突变的种类,采取相应对策,可以为角膜营养不良的治疗提供更多方法。另外,我们可以通过基因诊断的方法,判定患者及其后代的基因表型,在症状出现之前,采取干预治疗,延缓发病、减轻视力损害<sup>[10]</sup>。

### 3 圆锥角膜中的作用

圆锥角膜(keratoconus)是非炎性的角膜变性,主要由基质层、上皮层、前弹力层等结构异常导致角膜中央或旁中央变薄使角膜呈圆锥状突起,从而导致不规则散光和高度近视,引起不同程度的视功能障碍。

大量学者对圆锥角膜的发病机制进行研究,大致分为遗传学说、基因学说、基质学说、胶原学说、代谢和发育障碍学说等。原发性圆锥角膜的发病为散发,但仍有6%~10%患者有阳性家族史<sup>[11]</sup>。基因学说认为,BIGH3基因的突变会产生淀粉样沉积而导致视力障碍,Joseph等证明,与正常角膜相比基质层中的BIGH3蛋白表达是减少的,但是具体机制和通路还不明确,BIGH3蛋白可以与I型、II型和IV型胶原、纤维连接蛋白、层粘连蛋白、核心蛋白聚糖等基质大分子非共价相互作用,同时参与细胞间的连接及细胞与细胞外基质的连接<sup>[12]</sup>。

### 4 糖尿病视网膜病变中的作用

糖尿病是人群中发病率极高的一种代谢性疾病,糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是其最常见的微血管并发症之一。当糖尿病视网膜病变发展至增殖期,视网膜新生血管形成,可引起严重的并发症及视力下降。糖尿病视网膜病变的分子学机制尚不明确,最新研究发现BIGH3蛋白与糖尿病视网膜病变有密切联系。

AlBert等提出并验证了一种免疫学假说,提出巨噬细胞在糖尿病视网膜病变患眼中产生TGFβ,作用于视网膜内皮细胞,并促进其产生BIGH3蛋白,从而促进视网膜内皮细胞(retinal endothelial cell, REC)的凋亡,并应用dMCM促进猕猴视网膜内皮细胞(RhREC)凋亡,发现BIGH3 mRNA及蛋白质的表达,同时使用TGFβ1和TGFβ2促进BIGH3 mRNA及蛋白质的表达<sup>[13]</sup>。

前期研究发现糖尿病视网膜病变的发病机制是周细胞减少,导致微小动脉瘤出现、基底膜变厚、血管通透性增强、缺氧及最终血管再生<sup>[14]</sup>。周细胞与内皮细胞共用一个基底膜,其在视网膜毛细血管中的作用比在人体其他组织中更为突出。周细胞类似小动脉的平滑肌细胞,其收缩可引起血管收缩,与平滑肌细胞不同之处在于周细胞嵌入基底膜中<sup>[15]</sup>。鼠模型已经检测到,当周细胞缺失50%以上时会导致糖尿病视网膜病变的发生。内皮细胞与周细胞之比在正常人视网膜为1:1,而在糖尿病视网膜病变患者可增加至2:1<sup>[16]</sup>。

Betts-Obregon等<sup>[17]</sup>在Albert和前期研究的基础上,提出了一个新奇的学说,认为TGFβ可以促进BIGH3 mRNA和BIGH3蛋白的表达,并促进视网膜周细胞凋亡。在糖尿病视网膜病变的晚期,伴随周细胞的凋亡,导致血管闭塞、渗出增多,血管内皮生长因子高表达,促进视网膜新生血管的形成<sup>[18]</sup>。对糖尿病视网膜病变中BIGH3和此通路的了解,有利于在糖尿病早期进行预防和进一步的治疗。

### 5 小结

BIGH3基因最初在肿瘤相关性中研究较多,后来发现与许多眼部疾病相关。BIGH3基因可以抑制角膜新生血管的生成,经证实,改良的rhtBIGH3-(RGD)<sub>2</sub>具有更强的抑制新生血管作用,相关制剂有待于应用于临床。随着研究的深入,在角膜营养不良和圆锥角膜中,越来越多的BIGH3基因突变位点被发现起着重要作用,利于指导治疗及预防疾病发生发展。近2a最新研究证实,BIGH3基因可以促进视网膜内皮细胞凋亡和视网膜周细胞凋亡,从而引起糖尿病视网膜病变新生血管的形成,是糖尿病视网膜病变微血管病理变化研究的一个新热点和新领域。BIGH3基因及BIGH3蛋白的作用有待于更加深入的研究,对了解和控制眼部疾病的发生发展有着重大意义。

### 参考文献

- 1 Skonier J, Bennett K, Rothwell V, et al. beta ig-h3: a transforming growth factor-beta-responsive gene encoding a secreted protein that inhibits cell attachment in vitro and suppresses the growth of CHO cells in nude mice. *DNA Cell Biol* 1994;13(6):571-584
- 2 Ge H, Tian P, Guan L, et al. A C-terminal fragment BIGH3 protein with an RGD motif inhibits corneal neovascularization in vitro and in vivo. *Exp Eye Res* 2013;112(5):10-20
- 3 杨章晖,葛红岩,刘平. 抑制角膜新生血管的研究. *国际眼科杂志* 2015;15(12):2071-2075
- 4 Folkman J, D'Amore PA. Blood vessel formation: what is its molecular basis? *Cell* 1996;87(7):1153-1155
- 5 Weiss JS, Muller HU, Lisch W, et al. The IC3D classification of the corneal dystrophies. *Cornea* 2008;27 Suppl 2:S1-83
- 6 Pieramici SF, Afshari NA. Genetics of corneal dystrophies: the evolving landscape. *Curr Opin Ophthalmol* 2006;17(4):361-366
- 7 Aldave AJ, Sonmez B. Elucidating the molecular genetic basis of the corneal dystrophies: are we there yet. *Arch Ophthalmol* 2007;125(2):177-186
- 8 Munier FL, Korvatska E, Djemai A, et al. Kerato-epithelin mutations in four 5q31-linked corneal dystrophies. *Nat Genet* 1997;15(3):247-251
- 9 Ge HY, Liu P. BIGH3 and corneal dystrophy. *Int J Ophthalmol* 2006;6(6):1386-1389
- 10 李璇. TGFBI(BIGH3)基因及其相关的角膜营养不良. *系统医学* 2016;1(10):159-162
- 11 胡丰平,魏春惠. 原发性圆锥角膜病因学研究进展. *医学综述* 2010;16(1):107-110
- 12 毕宇,刘平. 圆锥角膜蛋白异常表达的研究. *中国煤炭工业医学杂志* 2014;17(8):1371-1376
- 13 Mondragon AA, Betts-Obregon BS, Moritz RJ, et al. BIGH3 protein and Macrophages in Retinal Endothelial Cell Apoptosis. *Apoptosis* 2015;20(1):29-37
- 14 Gardner TW, Antonetti DA, Barber AJ, et al. Diabetic retinopathy: more (or less) than meets the eye. *Surv Ophthalmol* 2002;47(Suppl 2):S253-S262
- 15 Pfister F, Feng Y, vom Hagen F, et al. Pericyte migration: a novel mechanism of pericyte loss in experimental diabetic retinopathy. *Diabetes* 2008;57(9):2495-2502
- 16 Enge M, Bjarnegard M, Gerhardt H, et al. Endothelium-specific platelet-derived growth factor-B ablation mimics diabetic retinopathy. *EMBO J* 2002;21(16):4307-4316
- 17 Betts-Obregon BS, Mondragon AA, Mendiola AS, et al. TGFβ induces BIGH3 expression and human retinal pericyte apoptosis: a novel pathway of diabetic retinopathy. *Eye* 2016;30(12):1639-1647
- 18 Frank RN. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2004;350(1):48-58