ЦИТОЛОГИЯ, 2023, том 65, № 2, с. 113–118

УДК 571.27

КОАКТИВАТОР ТРАНСКРИПЦИИ BOB1 (OBF1, OCA-B) В АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

© 2023 г. А. Н. Томилин[1], *, Н. Г. Еременко[2]

[1]Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, 194064 Россия

[2]Университет Нанта, Нант, 44035 Франция

**E-mail: a.tomilin@incras.ru*

Поступила в редакцию 27.11.2022 г.
После доработки 05.12.2022 г.
Принята к публикации 06.12.2022 г.

Аутоиммунные заболевания, несмотря на значительные усилия биомедицины на протяжении уже нескольких десятилетий, продолжают оставаться по большей части неизлечимыми и, более того, плохо понятыми с точки зрения молекулярных механизмов их возникновения и развития. Общепризнано, что в основе этих заболеваний лежит сбой в работе адаптивной иммунной системы, главным атрибутом которого являются аутореактивные B- и T-лимфоциты. Ряд экспериментальных данных, накопленных за последние несколько лет, свидетельствуют о ключевой роли транскрипционного коактиватора BOB1 в появлении аутореактивных лифоцитов. Постулировано, что BOB1 влияет на транскрипцию и локальный эпигенетический статус хроматина опосредованно, а именно через селективное взаимодействие с ДНК-связывающими POU-доменными транскрипционными факторами – экспрессирующимся во всех клетках OCT1, и специфическим для B-клеток OCT2, стабилизируя связывание этих OCT-факторов с ДНК. В обзоре приведены последние сведения о проаутоиммунной активности BOB1, обозначены перспективы использования этого белка в качестве мишени при разработке фармацевтических препаратов, нацеленных на лечения ряда аутоиммунных заболеваний.

Ключевые слова: BOB1, OCA-B, OBF1, *Pou2af1*, OCT1, OCT2, аутоиммунные заболевания, аутореактивные T- и B-клетки

DOI: 10.31857/S0041377123020116, **EDN:** NEQCUA

Серия недавних исследований высветила новый аспект функционирования коактиватора транскрипции BOB1 (OBF1, OCA-B), связанный с развитием аутоиммунных патологий человека, некоторые из которых являются летальными. Это обстоятельство подчеркивает важность детального изучения биологической роли этого белка (как у пациентов, страдающих аутоиммунными заболеваниями, так и на животных моделях), а также молекулярных механизмов его работы. Особенности функционирования BOB1 совместно с ДНК-связывающими белками POU-доменного семейства OCT1 и OCT2 были недавно нами освещены (Yeremenko et al., 2021). В текущем обзоре приводятся обновленные сведения о биологической роли BOB1 в различных компартментах адаптивной иммунной системы.

РОЛЬ BOB1 В B-КЛЕТКАХ

Первые свидетельства важной биологической роли BOB1 были получены при изучении фенотипа мышей, нокаутированных по гену *Pou2af1*, который кодирует этот белок. Было показано, что у таких мышей в лимфатических узлах и селезенке не развиваются герминативные центры (ГЦ) и, как следствие, не продуцируются антитела переключенных классов (Kim et al., 1996; Nielsen et al., 1996; Schubart et al., 1996). Недавние исследования продемонстрировали, что BOB1 вместе с OCT2 и MEF2B необходим для экспрессии BCL6, главного регулятора развития B-клеток в ГЦ (Hellmuth et al., 2019). Интерпретация фенотипа нокаута по *Pou2af1* осложняется тем, что BOB1 необходим для развития B-клеток на нескольких стадиях (Brunner, Wirth, 2006; Teitell, 2003). Для того, чтобы ответить на вопрос, являются ли дефекты, наблюдаемые на поздних стадиях развития B-клеток у BOB1-дефицитных мышей, следствием нарушенного раннего развития B-клеток и на какой конкретно стадии развития B-клеток экспрессия BOB1 необходима для формирования ГЦ, была создана линия мышей, которая позволила удалить BOB1 на разных стадиях развития B-клеток. Посредством условного нокаута, с помощью специфических для B-клеточных стадий Cre-линий мышей, были проанализированы последствия утери функ-

Принятые сокращения: ГЦ – герминативный центр, СД1 – сахарный диабет 1 типа.

ции BOB1 в пре-B-клетках, зрелых B-клетках или B-клетках ГЦ (Betzler et al., 2021). Такой подход показал, что BOB1 необходим как для раннего (антигенезависимого), так и для более позднего (антигензависимого) развития B-клеток, и что для эффективного формирования ГЦ экспрессия BOB1 необходима на протяжении всего онтогенеза B-клеток. Таким образом, неспособность формировать ГЦ является автономным дефектом B-лимфоцитов ГЦ и не может быть объяснена исключительно дефектами раннего созревания B-клеток (Betzler et al., 2021).

В своей недавней работе Song с соавторами построили комплексную геномную карту сайтов связывания BOB1, OCT1 и OCT2 (Song et al., 2021). Путем интеграции данных ChIP-seq со специфическими метками гистонов и сравнительного РНК-секвенирования BOB1-дефицитных и B-клеток дикого типа, сайты связывания ДНК трех транскрипционных факторов были ассоциированы со статусом активности хроматина, а также была создана карта прямых генов-мишеней BOB1. Большинство BOB1- и OCT1-связывающих сайтов находились в промоторных областях, тогда как многие OCT2-связывающие сайты располагались в энхансерах. Детальное картирование геномных сайтов связывания OCT1, OCT2 и BOB1 в B-клетках показало, что почти все сайты связывания BOB1 (~8000) перекрываются с сайтами связывания OCT1 и/или OCT2 (~13000 и 32000 соответственно), что соответствует концепции, согласно которой BOB1 при связывании ДНК зависит от OCT-факторов. На основании полученных результатов был сделан основной вывод о том, что BOB1 стабилизирует связывание этих факторов на ДНК и способствует экспрессии многочисленных ключевых генов B-клеток ГЦ (например, *FOXO1*, *AID*, *MEF2B* и *BACH2*). Важно отметить, что в списке прямых мишеней BOB1 был и BCL6 – один из главных транскрипционных факторов программы экспрессии генов B-клеток ГЦ. Авторы предложили модель, согласно которой BOB1, посредством OCT1 и OCT2, координируют программу развития B-клеток в ГЦ через активацию генов запуска и поддержания этой программы и репрессию генов выхода из нее (Song et al., 2021).

РОЛЬ BOB1 В Т-КЛЕТКАХ

Результаты исследований роли BOB1 в Т-клетках, проводившихся на различных нокаутных моделях мышей, далеко не всегда однозначны и, нередко, противоречивы. BOB1 не экспрессируется в развивающихся и наивных Т-клетках, однако его экспрессия обнаруживается после стимуляции Т-клеточных рецепторов антигенами или при обработке PMA/иономицином (Moriuchi and Moriuchi, 2001; Sauter and Matthias, 1997; Zwilling et al., 1997). Также было показано, что у *Pou2af1*-дефицитных мышей заметно редуцировано число $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-клеток (Brunner et al., 2007), и что BOB1 контролирует баланс между Th1- и Th2-опосредованным иммунным ответом посредством OCT1-зависимого связывания с промоторами генов *IFNγ* и *IL2* (Brunner et al., 2007). Последующее изучение мышей с избирательным нокаутом BOB1 в Т-клетках показало противоположные результаты. Так, Ломбард-Ваднаис и соавторы предположили, что, несмотря на экспрессию, BOB1 не действует как транскрипционный коактиватор в активированных Т-клетках, включая субпопуляцию фолликулярных Т-хелперов (T_{FH}), и что отсутствие экспрессии BOB1 именно в B-клетках ответственно за большую часть Т-клеточно-ассоциированных фенотипических проявлений, ранее выявленных у *Pou2af1*$^{-/-}$ мышей (Lombard-Vadnais et al., 2022). Эти данные резко контрастируют с результатами другой группы, которая проанализировала последствия удаления BOB1 в Т-клетках методом условного нокаута в присутствии иммунокомпетентных B-лимфоцитов. Нокаут BOB1 в $CD4^+$ Т-клетках, а также в T_{FH} клетках привел к нарушению образования ГЦ, демонстрируя, что нарушение реакции ГЦ, описанное для мышей дефицитных по BOB1 в зародышевой линии, не может быть отнесено исключительно к B-клеточному компартменту. Более того, было показано, что BOB1 необходим для дифференцировки T_{FH}-клеток, играющих важную роль в формировании ГЦ (Betzler et al., 2022).

Опуская достаточно обширную литературу, в совокупности, можно указать, что большинство результатов указывают на ключевую роль BOB1 в биологии $CD4^+$ Т-клеток (Yamashita et al., 2016). В 2015 г. была опубликована важная работа, которая показала, что в $CD4^+$ Т-клетках комплекс BOB1/OCT1 регулирует транскрипцию нескольких ключевых иммуномодулирующих генов-мишеней, включая *IL-2*, *IFNγ*, *IL-17A* и *IL-21* (Shakya et al., 2015). В отсутствии BOB1 практически не образуются какие-либо клетки памяти, а те, которые образуются, слабо реагируют на повторную встречу с антигеном. Авторы предположили, что механически BOB1 удаляет ингибирующие модификации хроматина путем рекрутирования гистонлизиндеметилазы Jmjd1a (Kdm3a), предотвращая репрессию генов-мишеней и поддерживая локально открытую структуру хроматина, обеспечивая таким образом иммунологическую память (Shakya et al., 2015). Последующее исследование той же группы с использованием различных генетических подходов и инструментов (условного нокаута BOB1 в Т-клетках, его эктопической экспрессии, а также репортерной линии BOB1-B-mCherry, демонстрирующей высокую экспрессию BOB1 в центральных $CD4^+$ Т-клетках памяти) показало, что повышенная экспрессия BOB1 является прогностическим признаком клеток с повышенной жизнеспособностью и потенциалом запоминания. Также это исследование подтвердило, что BOB1 необходим и достаточен для формирования $CD4^+$ Т-клеток памяти *in vivo* (Sun et al., 2022).

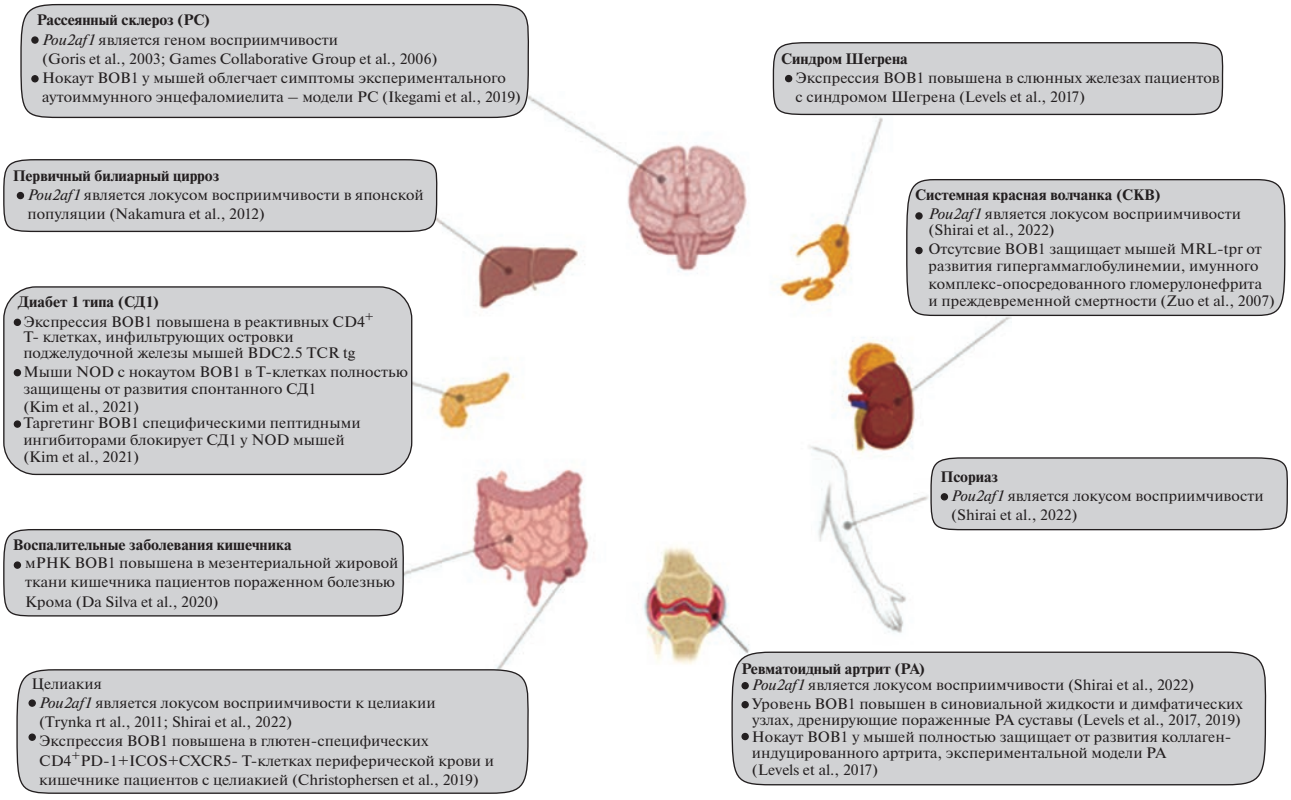

Рис. 1. Доказательства участия BOB1 в развитии аутоиммунных заболеваний человека (рисунок подготовлен с помощью программного пакета BioRender.com).

BOB1 В АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Серия недавних исследований высветила новый аспект биологии BOB1, а именно его ключевую роль в развитии аутоиммунных заболеваний. Важно подчеркнуть, что ген *Pou2af1* высоко консервативен у млекопитающих и человека, и к настоящему времени накапливаются многочисленные доказательства того, что генетические варианты либо в самом локусе *Pou2Af1* либо вблизи него ассоциированы с различными аутоиммунными заболеваниями человека, такими как рассеянный склероз, целиакия, первичный билиарный цирроз, ревматоидный артрит, болезнь Грейвса, сахарный диабет 1 типа (СД1), псориаз и системная красная волчанка (Games Collaborative et al., 2006; Goris et al., 2003; Nakamura et al., 2012; Shirai et al., 2022; Trynka et al., 2011) (рис. 1).

Помимо генетической ассоциации было показано, что повышенная экспрессия BOB1 в тканях-мишенях ассоциирована с системными аутоиммунными нарушениями (Levels et al., 2017; Levels et al., 2019; McDonough et al., 2019; da Silva et al., 2020). В частности, scRNA-seq анализ показал, что повышенные уровень экспрессии BOB1 является признаком аутореактивных Т-клеток, инфильтрирующих синовиальную мембрану в случае ревматоидного артрита (Rao et al., 2017), кишечный эпителий – в случае целиакии (Christophersen et al., 2019), а также поджелудочную железу – в случае СД1 (http://www.immgen.org/databrowser/index.html). В то же время, нокаут гена *Pou2af1* защищает мышей от развития болезни в ряде моделей индуцируемых и спонтанных аутоиммунных заболеваний (Sun et al., 2003; Zuo et al., 2007; Levels et al., 2017; Ikegami et al., 2019; McDonough et al., 2019; Kim et al., 2020).

Поскольку (1) стойкое воздействие антигена является типичным признаком аутоиммунных реакций, а (2) Т-клетки памяти могут способствовать развитию аутоиммунного воспаления, тот факт, что BOB1 необходим для формирования памяти у Т-клеток и иммунного ответа при повторном контакте с тем же антигеном, требует переоценки роли этого белка в развитии аутоиммунных заболеваний, опосредованных Т-клетками. Поскольку уровень BOB1 сильно повышен в аутореактивных $CD4^+$ Т-клетках, избирательно атакующих β-клетки поджелудочной железы при СД1, было высказано предположение, что условный Т-специфический нокаут *Pou2af1* должен защищать мышей от развития СД1. Действительно, недавнее исследование продемонстрировало, что предрасположенные к диабету NOD/ShiLtJ мыши полностью защищены от спонтанного СД1 при нокауте *Pou2af1* в Т-клетках (Kim et al., 2020). Эта защита связана либо *с* уменьшением инфильтрации островков поджелудочной железы Т-клетками с

аутореактивными специфическими рецепторами, либо *с* их анергией, либо же со снижением экспрессии провоспалительных цитокинов и хемокинов, включая IFNγ и CCL1 (Kim et al., 2020), которые ранее были определены как прямые мишени BOB1 (Shakya et al., 2015). Пептидный ингибитор белка BOB1 нормализовал уровень глюкозы, уменьшал инфильтрацию Т-клеток и экспрессию провоспалительных цитокинов у мышей NOD с ново-приобретенным диабетом (Kim et al., 2020), подтверждая тем самым идею о том, что BOB1 является мощным регулятором аутоиммунных процессов и перспективной мишенью для фармакологического ингибирования.

Таким образом, основываясь на многочисленных свидетельствах, можно предположить, что постоянное воздействие аутоантигена(ов) в контексте хронического воспаления повышает экспрессию регулятора транскрипции BOB1, который, взаимодействуя с факторами транскрипции OCT1 и OCT2 через еще не полностью определенные механизмы, индуцирует аутоиммунный ответ, способствуя дальнейшему усилению хронических воспалительных процессов в аутоиммунных очагах. Исследование механизмов, лежащих в основе работы BOB1/OCT1(2) в контексте развития аутоиммунных заболеваний, может стать в будущем основой для поиска потенциальных терапевтических мишеней при разработке методов лечения этих заболеваний.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 21-14-00369).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

При подготовке работы не проводились какие-либо исследования с использованием животных или людей в качестве объектов исследований.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Betzler A.C., Fiedler K., Hoffmann T.K., Fehling H.J., Wirth T., Brunner C. 2022. BOB.1/OBF.1 is required during B-cell ontogeny for B-cell differentiation and germinal center function. Eur. J Immunol. V. 52. P. 404.

Betzler A.C., Fiedler K., Kokai E., Wirth T., Hoffmann T.K., Brunner C. 2021. Impaired Peyer's patch development in BOB.1/OBF.1-deficient mice. Eur. J. Immunol. V. 51. P. 1860.

Brunner C., Sindrilaru A., Girkontaite I., Fischer K.D., Sunderkotter C., Wirth T. 2007. BOB.1/OBF.1 controls the balance of TH1 and TH2 immune responses. EMBO J. V. 26. P. 3191.

Brunner C., Wirth T. 2006. Btk expression is controlled by Oct and BOB.1/OBF.1. Nucleic Acids Res. V. 34. P. 1807.

Christophersen A., Lund E.G., Snir O., Sola E., Kanduri C., Dahal-Koirala S., Zuhlke S., Molberg O., Utz P.J., Rohani–Pichavant M., Simard J.F., Dekker C.L., Lundin K.E.A., Sollid L.M., Davis M.M. 2019. Distinct phenotype of CD4(+) T cells driving celiac disease identified in multiple autoimmune conditions. Nat. Med. V. 25. P. 734.

da Silva F.A.R., Pascoal L.B., Dotti I., Setsuko Ayrizono M.L., Aguilar D., Rodrigues B.L., Arroyes M., Ferrer–Picon E., Milanski M., Velloso L.A., Fagundes J.J., Salas A., Leal R.F. 2020. Whole transcriptional analysis identifies markers of B, T and plasma cell signaling pathways in the mesenteric adipose tissue associated with Crohn's disease. J. Transl. Med. V. 18. P. 44.

Games Collaborative G., Ban M., Booth D., Heard R., Stewart G., Goris A., Vandenbroeck K., Dubois B., Laaksonen M., Ilonen J., Alizadeh M., Edan G., Babron M. C., Brassat D., Clanet M. et al. 2006. Linkage disequilibrium screening for multiple sclerosis implicates JAG1 and POU2AF1 as susceptibility genes in Europeans. J. Neuroimmunol. V. 179. P. 108.

Goris A., Sawcer S., Vandenbroeck K., Carton H., Billiau A., Setakis E., Compston A., Dubois B. 2003. New candidate loci for multiple sclerosis susceptibility revealed by a whole genome association screen in a Belgian population. J. Neuroimmunol. V. 143. P. 65.

Hellmuth J.C., Chu C.-S., Singh R., Skrabanek L.A., Doane A., Elemento O., Roeder R.G., Melnick A. 2019. An OCT2/OCA-B/MEF2B ternary complex controls the activity and architecture of an essential locus control region for normal and malignant germinal center B-cells. Blood. V. 134. Suppl. 1. P. 24.

Ikegami I., Takaki H., Kamiya S., Kamekura R., Ichimiya S. 2019. Bob1 enhances RORgammat-mediated IL-17A expression in Th17cells through interaction with RORgammat. Biochem. Biophys. Res. Commun. V. 514. P. 1167.

Kim H.P., Shakya A., Shen Z., German C., Ibarra A., Jafek J.L., Lin N.-P., Evavold B.D., Chou D.H.-C., Jensen P.E., He X., Tantin D. 2020. Targeting OCA-B/Pou2af1 blocks type-1 diabetes and reduces infiltration of activated, islet-reactive T cells. In bioRxiv.

Kim U., Qin X.F., Gong S., Stevens S., Luo Y., Nussenzweig M., Roeder R. G. 1996. The B-cell-specific transcription coactivator OCA-B/OBF-1/Bob-1 is essential for normal production of immunoglobulin isotypes. Nature. V. 383. P. 542.

Levels M.J., Fehres C.M., van Baarsen L.G.M., van Uden N.O.P., Germar K., O'Toole T.G., Blijdorp I.C.J., Semmelink J.F., Doorenspleet M.E., Bakker A.Q., Krasavin M., Tomilin A., Brouard S., Spits H., Baeten D.L.P., Yeremenko N.G. 2019. BOB.1 controls memory B-cell fate in the germinal center reaction. J. Autoimmun. V. 101. P. 131.

Levels M.J., Van Tok M.N., Cantaert T., Canete J.D., Kroese F.G., Germar K., Spits H., Baeten D.L., Yeremenko N.G. 2017. The transcriptional coactivator Bob1 is associated with pathologic B cell responses in autoimmune tissue inflammation. Arthritis Rheumatol. V. 69. P. 750.

Lombard-Vadnais F., Lacombe J., Chabot-Roy G., Ferron M., Lesage S. 2022. OCA-B does not act as a transcriptional coactivator in T cells. Immunol. Cell Biol. V. 100. P. 338.

McDonough J.E., Ahangari F., Li Q., Jain S., Verleden S.E., Herazo-Maya J., Vukmirovic M., DeIuliis G., Tzouvelekis A., Tanabe N., Chu F., Yan X., Verschakelen J., Homer R. J., Manatakis D.V., et al. 2019. Transcriptional regulatory model of fibrosis progression in the human lung. JCI Insight. V. 4. e131597.

Moriuchi M., Moriuchi H. 2001. Octamer transcription factors up-regulate the expression of CCR5, a coreceptor for HIV-1 entry. J. Biol. Chem. V. 276. P. 8639.

Nakamura M., Nishida N., Kawashima M., Aiba Y., Tanaka A., Yasunami M., Nakamura H., Komori A., Nakamuta M., Zeniya M., Hashimoto E., Ohira H., Yamamoto K., Onji M., Kaneko S. et al. 2012. Genome-wide association study identifies TNFSF15 and POU2AF1 as susceptibility loci for primary biliary cirrhosis in the Japanese population. Am. J. Hum. Genet. V. 91. P. 721.

Nielsen P.J., Georgiev O., Lorenz B., Schaffner W. 1996. B lymphocytes are impaired in mice lacking the transcriptional co-activator Bob1/OCA-B/OBF1. Eur. J. Immunol. V. 26. P. 3214.

Rao D.A., Gurish M.F., Marshall J.L., Slowikowski K., Fonseka C.Y., Liu Y., Donlin L.T., Henderson L.A., Wei K., Mizoguchi F., Teslovich N.C., Weinblatt M.E., Massarotti E.M., Coblyn J.S., Helfgott S.M. et al. 2017. Pathologically expanded peripheral T helper cell subset drives B cells in rheumatoid arthritis. Nature. V. 542. P. 110.

Sauter P., Matthias P. 1997. The B cell-specific coactivator OBF-1 (OCA-B, Bob-1) is inducible in T cells and its expression is dispensable for IL-2 gene induction. Immunobiology. V. 198. P. 207.

Schubart D.B., Rolink A., Kosco–Vilbois M.H., Botteri F., Matthias P. 1996. B-cell-specific coactivator OBF-1/OCA-B/Bob1 required for immune response and germinal centre formation. Nature. V. 383. P. 538.

Shakya A., Goren A., Shalek A., German C. N., Snook J., Kuchroo V.K., Yosef N., Chan R.C., Regev A., Williams M.A., Tantin D. 2015. Oct1 and OCA-B are selectively required for CD4 memory T cell function. J. Exp. Med. V. 212. P. 2115.

Shirai Y., Nakanishi Y., Suzuki A., Konaka H., Nishikawa R., Sonehara K., Namba S., Tanaka H., Masuda T., Yaga M., Satoh S., Izumi M., Mizuno Y., Jo T., Maeda Y. et al. 2022. Multi-trait and cross-population genome-wide association studies across autoimmune and allergic diseases identify shared and distinct genetic component. Ann. Rheum. Dis. V. 81. P. 1301.

Song S., Cao C., Choukrallah M.A., Tang F., Christofori G., Kohler H., Wu F., Fodor B.D., Frederiksen M., Willis S.N., Jackson J.T., Nutt S.L., Dirnhofer S., Stadler M.B., Matthias P. 2021. OBF1 and Oct factors control the germinal center transcriptional program. Blood. V. 137. P. 2920.

Sun W., Kim H., Perovanovic J., Hughes E., Du J., Ibarra A., Scott J.H., Williams M.A., Tantin D. 2022. Transcription coactivator OCA-B/Pou2af1 is necessary and sufficient to promote T cell-intrinsic CD4 memory. BioRxiv. https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.09.21.508912v1.

Sun J., Matthias G., Mihatsch M.J., Georgopoulos K., Matthias P. 2003. Lack of the transcriptional coactivator OBF-1 prevents the development of systemic lupus erythematosus-like phenotypes in Aiolos mutant mice. J. Immunol. V. 170. P. 1699.

Teitell M.A. 2003. OCA-B regulation of B-cell development and function. Trends Immunol. V. 24. P. 546.

Trynka G., Hunt K.A., Bockett N.A., Romanos J., Mistry V., Szperl A., Bakker S.F., Bardella M.T., Bhaw-Rosun L., Castillejo G., de la Concha E.G., de Almeida R.C., Dias K.R., van Diemen C.C., Dubois P.C. et al. 2011. Dense genotyping identifies and localizes multiple common and rare variant association signals in celiac disease. Nat. Genet. V. 43. P. 1193.

Yamashita K., Kawata K., Matsumiya H., Kamekura R., Jitsukawa S., Nagaya T., Ogasawara N., Takano K., Kubo T., Kimura S., Shigehara K., Himi T., Ichimiya S. 2016. Bob1 limits cellular frequency of T-follicular helper cells. Eur. J. Immunol. V. 46. P. 1361.

Yeremenko N., Danger R., Baeten D., Tomilin A., Brouard S. 2021. Transcriptional regulator BOB.1: Molecular mechanisms and emerging role in chronic inflammation and autoimmunity. Autoimmun. Rev. V. 20. P. 102833.

Zuo J., Ge H., Zhu G., Matthias P., Sun J. 2007. OBF-1 is essential for the generation of antibody-secreting cells and the development of autoimmunity in MRL-lpr mice. J. Autoimmun. V. 29. P. 87.

Zwilling S., Dieckmann A., Pfisterer P., Angel P., Wirth T. 1997. Inducible expression and phosphorylation of coactivator BOB.1/OBF.1 in T cells. Science. V. 277. P. 221.

Transcriptional Coactivator BOB1 (OBF1, OCA-B) in Autoimmune Diseases

A. N. Tomilin[a, *] and N. G. Yeremenko[b]

[a] *Institute of Cytology RAS, St-Petersburg, 194064 Russia*

[b] *University of Nantes, Nantes, 44035 France*

**e-mail: a.tomilin@incras.ru*

Despite significant efforts in biomedicine for several decades, autoimmune diseases continue to remain largely incurable and, moreover, poorly understood in terms of the molecular mechanisms underlying their onset and progression. It is generally accepted that autoimmune pathologies result from a malfunction of the adaptive immune system in genetically susceptible individuals leading to the appearance of autoreactive B- and T-lymphocytes. However, the exact molecular pathways that drive the activation of autoreactive lymphocytes, leading to the amplification

and perpetuation of self-directed immune responses are largely unknown. A number of experimental data accumulated over the past few years indicate a key role of BOB1, namely its imbalanced expression, in the onset of autoreactive lymphocytes. It has been postulated that the coactivator BOB1 affects transcription and local chromatin state indirectly, via selective interaction with DNA-binding POU-domain transcription factors – ubiquitous OCT1 and B-cell-specific OCT2, stabilises the binding of the OCT factors to DNA. The review lists the latest evidences of an important role of BOB1 in pathogenesis of autoimmune diseases and positions this protein as a promising target in the treatment of these diseases.

Keywords: BOB1, OCA-B, OBF1, POU2AF1, OCT1, OCT2, autoimmune diseases, autoreactive T- и B-cells