



REVIEW

The relationship between autoimmune diseases and STAT4 as well as its gene polymorphism

Ting Wu

MOE Key Laboratory of Contemporary Anthropology, School of Life Sciences, Fudan University, Shanghai 200433, China

Email: shanbenjiumei@sina.com

Received: Dec. 7, 2011; Revised: Dec. 9, 2011; Accepted: Jan. 17, 2012.

Abstract: STAT4 (signal transducer and activator for transcription) is a member of STAT protein family of transcription factors, which plays an important role in type I interferon (IFN) receptor signaling pathway and is a key mediator in the inflammatory stage of protective immune responses and immune-mediated diseases. In addition, STAT4 also takes an active part in various essential life processes such as cell proliferation, cytokine-mediated signal pathway, and protein phosphorylation. Recently, various gene relevant studies have found that STAT4 has several single nucleotide polymorphism (SNP) sites, which reveal a close relationship with pathological mechanism and progression of various autoimmune diseases. The difference among SNP sites in the population with different ethnic backgrounds may be contributed to different genetic structures of different ethnic groups.

Key words: STAT, autoimmune disease, single nucleotide polymorphism, transcription factor

现代人类学通讯 2012年 第六卷 第34-38页 专题综述

STAT4 及其基因多态性与自身免疫性疾病的关系

伍婷

复旦大学 生命科学学院 现代人类学教育部重点实验室, 上海 200433

摘要: STAT4 (信号转导因子和转录激活因子)是 STAT 转录因子蛋白家族的一个转录因子蛋白, 它在 I 型干扰素受体信号转导途径中发挥重要作用, 同时在保护性免疫反应以及免疫介导疾病的炎症阶段是一个重要的媒介。另外, STAT4 在细胞增殖、细胞因子介导的信号途径以及蛋白磷酸化等重要的生命过程中占有举足轻重的地位。目前, 众多基因关联研究发现 STAT4 存在多个单核苷酸多态性位点, 并且与多种自身免疫性疾病的发生、发展都存在密切关联。其不同的多态性位点在不同人群中存在一定程度上的差异, 可能是由于不同人群遗传结构上的差异导致的。

关键词: STAT; 自身免疫; 单核苷酸多态性; 转录因子

1. STAT4 概述

STAT 是一类最近被鉴定出的转录因子蛋白家族, 可在响应不同的细胞因子之后激活相应基因的转录[1-3]。它是一类胞质蛋白, 在 JAK-STAT 细胞信号途径中发挥重要作用。细胞因子与相应受体结合之后, 受体活化, 其上与之结合的 JAK(Janus)激酶将胞质中游离的 STAT 蛋白磷酸化, 磷酸化后的 STAT 蛋

白即为活化的 STAT 蛋白, 可通过其 SH2 结构域相互结合形成同源或异源二聚体。二聚体化的 STAT 蛋白转移到细胞核内并与特定的 DNA 序列结合, 激活下游相关基因的表达。JAK-STAT 信号途径在进化上高度保守, 功能紊乱之后可导致免疫缺陷综合症以及某些癌症的发生。目前, STAT 家族已有 7 种蛋白被成功克隆, 即 STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b、STAT6。

STAT4 是 STAT 蛋白家族的一个重要成员, 人类基因组中编码 STAT4 的基因位于 2 号染色体。最先是两个实验室基于 SH2 结构域与其他 STAT 蛋白的同源性, 分别通过 degenerative-PCR 和 low-stringency hybridization 的实验方法分离得到的[4,5]。由于 STAT4 主要是在 T 细胞中 IL-12 介导的信号途径过程中被磷酸化激活, 许多相关研究都关注其在 T 细胞中的功能分析。另外, STAT4 也可在 IFN- γ 的刺激下被磷酸化而激活, 但是此过程目前只在人类细胞中观察到[6]。虽然 STAT4 在 Th1 和 Th2 细胞中都有表达, 但是它只在 Th1 细胞中被 IL-12 磷酸化激活[7], 这就表明 STAT4 在 T 细胞分化以及相应功能发挥的过程中发挥重要作用, 由此可推知 STAT4 在自身免疫性疾病的发病过程中必定有着不可忽视的地位。但是, 目前暂不清楚 STAT4 影响 T 细胞分化的具体机制, 另外, 其靶基因也暂不确定。有研究报道, ERM 可能是 STAT4 的一个靶基因[8], 它是 Ets 蛋白家族的一个转录因子成员, 表达可在野生型 Th1 细胞中被 IL-12 诱导发生, 但是此过程不发生在 STAT4 缺陷的 Th1 细胞中, 目前 ERM 对 T 细胞分化的作用尚不清楚。另一个 STAT4 可能的靶基因是 IRF-1(interferon-induced factor-1), 因为 STAT4 可以结合并活化 IRF-1 的启动子区域[9], 同样, 在 IRF-1 缺陷小鼠中同样未有相应的 Th1 细胞应答。

2. STAT4 及其 SNP 位点与自身免疫性疾病的关系

2.1 STAT4 及其 SNP 位点与系统性红斑狼疮的关系

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种自身免疫性疾病, 发病缓慢, 临床表现多样, 累及包括肝、肾、胃肠道等在内的多种器官和组织, 是一种全身性自身免疫病。患者体内存在多种自身抗体, 不仅影响体液免疫, 细胞免疫也会受到干扰, 补体系统也有变化。发病原因主要是因为补体复合物形成, 具体发病机制尚不清楚。

目前, 诸多研究都定位在与系统性红斑

狼疮发病相关的易感基因, 通过大量的关联分析, STAT4 成为了研究热点中的热点。Chung SA *et al.*等在基于抗 dsDNA 自身抗体的产生上进行的 GWAS 研究发现, STAT4 rs7574865 在 anti-dsDNA+SLE 组的 OR 值 (OR=1.77)与 anti-dsDNA-SLE 组 (OR=1.26) 相比较差异显著 ($p < 0.0005$) [10], 结果分析得出, 由于经过异质性差异检测, STAT4 的异质性存在显著差异 ($p < 0.05$), 认为 STAT4 是一个 autoantibody propensity loci, 而不仅仅是 SLE susceptibility loci [10]。另外, Taylor KE *et al.*等的研究发现, STAT4 rs7574865 这个普遍的 SNP 位点与 SLE 表型异质性相关, 尤其与 SLE 中严重的疾病表型之间存在紧密的关联 [11]。不仅如此, Sigurdsson S *et al.*等发现 STAT4 的 53 个 SNP 位点中友 10 个位点与 SLE 相关, 其中 rs10181656 和 rs7582694 具有最强的相关性。定量结果得出 STAT4 的这些风险等位基因在人类间质细胞源性的原代细胞中过表达, 而 B 细胞中未出现同样的情况, 同时, STAT4 中 rs7582694 这个 SNP 位点的风险等位基因与抗 dsDNA 自身抗体的产生相关 [12]。大量的研究不仅证实了 STAT4 与 SLE 的发生、发展存在密切的联系, 而且还发现, 在不同人群中 STAT4 的作用也存在一定程度的异质性。Kawasaki A *et al.*等人的研究发现, STAT4 三个 SNP 位点 rs7574865、rs11889341、rs10168266 存在显著的相关性 ($p < 0.01$), 并且这种风险分布在不同人群中也存在差异, 在日本人群中的分布 (40.2%) 高于欧裔的美国人群 (19.5%) [13]。另外, Li P *et al.*等在中国北方汉族人群也发现 STAT4 rs7574865 与 SLE 存在很强的相关性 (OR=0.68, $p=1.57 \times 10^{-6}$) [14]。由此可见, STAT4 与 SLE 的发生、发展均存在很强的相关性, 是 SLE 的一个潜在的风险因子。

2.2 STAT4 及其 SNP 位点与内风湿性关节炎的关系

内风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是风湿病的一种, 主要是因为长期进行凉水的接触或风吹导致。它是一种以关节滑膜炎为特征的慢性全身性自身免疫性疾病, 滑膜炎持久反复发作, 可导致关节内骨和软骨的破坏, 关节功能障碍, 甚至残疾。内风

湿关节炎的病因尚不清楚,推测可能与病毒、细菌、性激素等因素有关,目前对内风湿关节炎病因研究的热点集中在遗传因素,本病在某些家族中发病率较高,因此遗传可能在发病中起着重要作用。

大量的基因关联研究分析同样也揭示出 *STAT4* 及其 SNP 位点与内风湿关节炎之间存在一定的关联性。Lee YH *et al.* 等的 meta-analysis 得出 *STAT4* rs7574865 与 RA 存在相关性,并且,有趣的是, *STAT4* rs7574865 的 T 等位基因在亚洲人群和欧洲人群中均与 RA 存在相关性 (OR=1.300, $p<0.001$; OR=1.216, $p<0.001$),同时在亚洲人群中的分布率最高 (32%), 欧洲人群中最低 (21.4%)[15]。Liang YL *et al.* 等在中国西北汉族人群中研究 *STAT4* 中 4 个 SNP 位点 rs7574865、rs8179673、rs10181656、rs11889341, 发生这 4 个 SNP 位点均与 RA 存在相关性,由此可推测 *STAT4* 的基因多态性增加了 RA 在人群中的风险性[16]。另外几个研究结果同样证实了这 4 个 SNP 位点在高加索人群、韩国人群以及日本人群中均与 RA 具有相关性[17-21],但是在中国汉族人群中不具有重复性,只与风湿性因子的存在具有相关性[22]。因此, *STAT4* 是 RA 的一个风险因子,但是在不同人群中所起的作用不一样。

2.3 *STAT4* 及其 SNP 位点与系统性硬皮病的关系

系统性硬皮病 (systemic sclerosis, SSc) 是一种结缔组织疾病,目前发病原因尚未清楚。患者体内同样存在多种自身抗体,累及皮肤以及一系列内脏器官,例如肺、心脏、胃肠道,因此也是一种全身性自身免疫疾病。系统性硬皮病的发病过程大致可分为两个阶段:早期主要以血管病变以及炎症因子在内脏器官的浸润为主要特征,这些炎症因子主要是单核细胞和活化的 T 细胞;疾病晚期主要是以胶原为主的细胞外基质过分积累,导致皮肤以及内脏器官发硬、绷紧、失去弹性,最后死于肺、心、肾等内脏器官的衰竭。到目前为止,对系统性硬皮病病因的研究存在血管病变学说、免疫学说、胶原代谢异常学说等多种学说,但是无论是哪一种学说都无法完全解释系统性硬皮病的病因。

现在发病机理上的研究热点主要集中在遗传因素这个方面,大量的基因关联研究得到很多与系统性硬皮病病理相关的疾病易感性基因,这些疾病易感性基因的发现为系统性硬皮病病因的阐释提供了更丰富的证据。

Dieude P *et al.* 等在法国高加索人群中发现 *STAT4* rs7574865 与 SSc 相关 (OR=1.29, $p=0.001$), 不仅如此,这次的 GWAS 结果还得出, *STAT4* rs7574865 的 T 等位基因与 IRF5 rs2004640 的 T 等位基因之间存在叠加效应, SSc 的风险率提高了 1.28 倍[23]。Tsuchiya N *et al.* 等在日本人群中也发现 *STAT4* rs7574865 T 等位基因与 SSc 相关 (OR=1.35, $p=0.0046$), 并且相关性只存在 lcSSc (limited cutaneous SSc) 这个亚型中,在 dcSSc (diffused cutaneous SSc) 中不存在相关性,也指出在欧洲人群中同样存在这个现象[24]。Gourh P *et al.* 等的研究得出 *STAT4* rs11889341 与 SSc 的易感性存在相关性,并且与 *TBX21* rs11660354 这个位点共同对 SSc 易感性产生影响[25]。另外, Radstake TR *et al.* 等的 GWAS 结果得到在非 HLA 基因中 *STAT4* rs3821236 与 SSc 之间存在很强的相关性[26]。Rueda B *et al.* 等的实验结果同样显示 *STAT4* rs7574865 与 lcSSc 存在更为紧密的关联,由此推测 *STAT4* 可能是一个影响 SSc 表型的基因[27]。大量的关联实验分析实验数据均显示 *STAT4* 是 SSc 的一个重要的疾病易感性因子,也就为之后的基础实验验证提供了坚实的基础。Jerome Avouac *et al.* 等通过对 *STAT4* 敲除小鼠的研究发现,转录因子 *STAT4* 通过控制 T 细胞的活化增殖以及细胞因子的释放间接调控纤维化过程[28],这个结论进一步确定了 *STAT4* 在 SSc 发生、发展过程中的重要地位。

3. 总结

自身免疫性疾病是指机体对自身抗原发生免疫反应而导致自身组织损害所引起的疾病,而系统性红斑狼疮、内风湿性关节炎以及系统性硬皮病是自身免疫性疾病中比较受关注的三种,其在人群中的发病率较高,目前发病机制暂不清楚,因此也没有完全有效的治疗方案,给人们的健康造成很大的威胁,

也为整个社会的经济发展带来不便。许多科学家皆致力于其发病机制的研究, 虽然没有完全阐明, 但是已经取得了很大的进展, 研究方面涉及很多领域, 而遗传学方面的研究是重中之重, 经过大量的基因关联分析筛选出许多候选的疾病易感性基因, 这些基因为后续研究指明了方向。*STAT4* 便是这些候选基因中的一个颇受科学家关注的基因。

STAT4 是 *STAT* 转录因子蛋白家族的成员, 受到细胞因子或生长因子的刺激后, *STAT* 家族成员被受体相关激酶磷酸化, 结合形成同源或异源二聚体, 接着活化的二聚体转移到细胞核内激活相应基因的表达。*STAT4* 在 IL-12 信号通路以及调节 Th 细胞的分化方面起着重要作用, 基因突变与系统性红斑狼疮、内风湿关节炎以及系统性硬皮病等自身免疫病相关。

根据大量的基因关联分析研究得出, *STAT4* 不同的 SNP 位点与不同的自身免疫病具有不同程度的相关性, 有些 SNP 位点如 rs7574865 在很多自身免疫病的研究中都报道有相关性。并且, 有些 SNP 位点还影响着疾病不同表型的发生[24]。在全世界范围内的不同人群中, *STAT4* 的 SNP 位点同样起着重要作用, 但是不同人群中的研究结果或存在着一些不一致, 推测导致这些差异的原因可能是不同人群的遗传结构不同。

目前, 对这些疾病易感性基因的研究大多还处于关联分析水平上, 还需要大量的基础实验对这些基因的功能进行验证。同时, 进一步的关联研究以及流行病学调查研究还会发现更多与自身免疫病相关的基因, 为自身免疫病的病理学研究提供更坚实的基础。

参考文献:

- Hoey T, Grusby MJ (1999) STATs as mediators of cytokine-induced responses. *Adv Immunol* 71:145-162.
- Leonard WJ, O'shea JJ (1998) Jaks and STATs: biological implications. *Annu Res Immunol* 16:293-322.
- O'shea JJ (1997) Jaks, STATs, cytokine signal transduction, and immunoregulation: are we there yet? *Immunity* 7:1-11.
- Yamamoto K, Quelle FW, Thierfelder WE, Kreider BL, Gilbert DJ, Jenkins NA, Copeland NG, Silvennoinen O, Ihle JN (1994) Stat4, a novel gamma interferon activation site-binding protein expressed in early myeloid differentiation. *Mol Cell Biol* 14:4342-4349.
- Zhong Z, Wen Z, Darnell JE Jr (1994) Stat3 and Stat4: members of the family of signal transducers and activators of transcription. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:4806-4810.
- Cho SS, Bacon CM, Sudarshan C, Rees RC, Finbloom D, Pine R, O'Shea JJ (1996) Activation of STAT4 by IL-12 and IFN-alpha: evidence for the involvement of ligand-induced tyrosine and serine. *J Immunol* 157:4781-4789.
- Szabo SJ, Dighe AS, Gubler U, Murphy KM (1997) Regulation of interleukine (IL)-12R beta 2 subunit expression in developing T helper 1 (Th1) and Th2 cells. *J Exp Med* 185:817-824.
- Ouyang W, Jacobson NG, Bhattacharya D, Gorham JD, Fenoglio D, Sha WC, Murphy TL, Murphy KM (1999) The Ets transcription factor ERM is Th1-specific and induced by IL-12 through a Stat4-dependent pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:3888-3893.
- Galon J, Sudarshan C, Ito S, Finbloom D, O'Shea JJ (1999) IL-12 induces IFN regulating factor -1 (IRF-1) gene expression in human NK and T cells. *J Immunol* 162:7256-7262.
- Chung SA, Taylor KE, Graham RR, Nititham J, Lee AT, Ortmann WA, Jacob CO, Alarcón-Riquelme ME, Tsao BP, Harley JB, Gaffney PM, Moser KL; SLEGEN, Petri M, Demirci FY, Kamboh MI, Manzi S, Gregersen PK, Langefeld CD, Behrens TW, Criswell LA (2011) Differential genetic association for systemic lupus erythematosus based on anti-dsDNA autoantibody production. *Plos Genet* 7:e1001323.
- Taylor KE, Remmers EF, Lee AT, Ortmann WA, Plenge RM, Tian C, Chung SA, Nititham J, Hom G, Kao AH, Demirci FY, Kamboh MI, Petri M, Manzi S, Kastner DL, Seldin MF, Gregersen PK, Behrens TW, Criswell LA (2008) Specificity of the STAT4 genetic association for severe disease manifestations of systemic lupus erythematosus. *Plos Genet* 4:e1000084.
- Sigurdsson S, Nordmark G, Garnier S, Grundberg E, Kwan T, Nilsson O, Eloranta ML, Gunnarsson I, Svenungsson E, Sturfelt G, Bengtsson AA, Jönsen A, Truedsson L, Rantapää-Dahlqvist S, Eriksson C, Alm G, Göring HH, Pastinen T, Syvänen AC, Rönnblom L (2008) A risk haplotype of STAT4 for systemic lupus erythematosus is over-expressed, correlates with anti-dsDNA and shows additive effects with two risk alleles of IRF5. *Hum Mol Genet* 17:2868-2876.
- Kawasaki A, Ito I, Hikami K, Ohashi J, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, Ito S, Tsutsumi A, Koga M, Arinami T, Graham RR, Hom G, Takasaki Y, Hashimoto H, Behrens TW, Sumida T, Tsuchiya N (2008) Role of STAT4 polymorphisms in systemic lupus erythematosus in a Japanese population: a case-control association study of the STAT1-STAT4 region. *Arthritis Res Ther* 10:R113.
- Li P, Cao C, Luan H, Li C, Hu C, Zhang S, Zeng X, Zhang F, Zeng C, Li Y (2011) Association of genetic variations in the STAT4 and IRF7/KIAA1542 regions with systemic lupus erythematosus in a Northern Han Chinese population. *Hum Immunol* 72:249-255.
- Lee YH, Woo JH, Choi SJ, Ji JD, Song GG (2010) Association between the rs7574865 polymorphism of STAT4 and rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Rheumatol Int* 30:661-666.
- Liang YL, Wu H, Li PQ, Xie XD, Shen X, Yang XQ, Cheng X, Liang L (2011) Signal transducer and activator of transcription 4 gene polymorphisms associated with rheumatoid arthritis in Northwestern Chinese Han population. *Life Sci* 89:171-175.
- Lee HS, Remmers EF, Le JM, Kastner DL, Bae SC, Gregersen PK (2007) Association of STAT4 with rheumatoid arthritis in the Korean population. *Mol Med* 13:455-460.
- Orozco G, Alizadeh BZ, Delgado-Vega AM, González-Gay MA, Balsa A, Pascual-Salcedo D, Fernández-Gutiérrez B, González-Escribano MF, Petersson IF, van Riel PL, Barrera P, Coenen MJ, Radstake TR, van Leeuwen MA, Wijmenga C, Koeleman BP, Alarcón-Riquelme M, Martín J (2008) Association of STAT4 with rheumatoid arthritis: a replication study in three European populations. *Arthritis Rheum* 58:1974-1980.
- Palomino-Morales RJ, Rojas-Villarraga A, González CI, Ramírez G, Anaya JM, Martín J (2008) STAT4 but not TRAF1/C5 variants influence the risk of developing rheumatoid

- arthritis and systemic lupus erythematosus in Columbians. *Genes Immun* 9:397-382.
20. Zervou MI, Sidiropoulos P, Petraki E, Vazgiourakis V, Krasoudaki E, Raptopoulou A, Kritikos H, Choustoulaki E, Boumpas DT, Goulielmos GN (2008) Association of a TRAF1 and a STAT4 gene polymorphism with increased risk for rheumatoid arthritis in a genetically homogeneous population. *Hum Immunol* 69:567-571.
21. Kobayashi S, Ikari K, Kaneko H, Kochi Y, Yamamoto K, Shimane K, Nakamura Y, Toyama Y, Mochizuki T, Tsukahara S, Kawaguchi Y, Terai C, Hara M, Tomatsu T, Yamanaka H, Horiuchi T, Tao K, Yasutomo K, Hamada D, Yasui N, Inoue H, Itakura M, Okamoto H, Kamatani N, Momohara S (2008) Association of STAT4 with susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in the Japanese population. *Arthritis Rheum* 58:1940-1946.
22. Li H, Zou Q, Xie Z, Liu Y, Zhong B, Yang S, Zheng P, Yang F, Fang Y, Wu Y (2009) A haplotype in STAT4 gene associated with rheumatoid arthritis in Caucasians is not associated in the Han Chinese population, but with the presence of rheumatoid factor. *Rheumatology(Oxford)* 48:1363-1368.
23. Dieudé P, Guedj M, Wipff J, Ruiz B, Hachulla E, Diot E, Granel B, Sibilia J, Tiev K, Mouthon L, Cracowski JL, Carpentier PH, Amoura Z, Fajardy I, Avouac J, Meyer O, Kahan A, Boileau C, Allanore Y (2009) STAT4 is a genetic risk factor for systemic sclerosis having additive effects with IRF5 on disease susceptibility and related pulmonary fibrosis. *Arthritis Rheum* 60:2472-2479.
24. Tsuchiya N, Kawasaki A, Hasegawa M, Fujimoto M, Takehara K, Kawaguchi Y, Kawamoto M, Hara M, Sato S (2009) Association of STAT4 polymorphism with systemic sclerosis in a Japanese population. *Ann Rheum Dis* 68:1375-1376.
25. Gourh P, Agarwal SK, Divecha D, Assassi S, Paz G, Arora-Singh RK, Reveille JD, Shete S, Mayes MD, Arnett FC, Tan FK (2009) Polymorphisms in TBX21 and STAT4 increase the risk of systemic sclerosis: evidence of possible gene-gene interaction in Th1/Th2 cytokines. *Arthritis Rheum* 60:3794-3806.
26. Radstake TR, Gorlova O, Rueda B, Martin JE, Alizadeh BZ, Palomino-Morales R, Coenen MJ, Vonk MC, Voskuyl AE, Schuerwegh AJ, Broen JC, van Riel PL, van 't Slot R, Italiaander A, Ophoff RA, Riemekasten G, Hunzelmann N, Simeon CP, Ortego-Centeno N, González-Gay MA, González-Escribano MF; Spanish Scleroderma Group, Airo P, van Laar J, Herrick A, Worthington J, Hesselstrand R, Smith V, de Keyser F, Houssiau F, Chee MM, Madhok R, Shiels P, Westhovens R, Kreuter A, Kiener H, de Baere E, Witte T, Padykov L, Klareskog L, Beretta L, Scorza R, Lie BA, Hoffmann-Vold AM, Carreira P, Varga J, Hinchcliff M, Gregersen PK, Lee AT, Ying J, Han Y, Weng SF, Amos CI, Wigley FM, Hummers L, Nelson JL, Agarwal SK, Assassi S, Gourh P, Tan FK, Koeleman BP, Arnett FC, Martin J, Mayes MD (2010) Genome-wide association study of systemic sclerosis identifies CD247as a new susceptibility locus. *Nat Genet* 2010; 42:426-429.
27. Rueda B, Broen J, Simeon C, Hesselstrand R, Diaz B, Suárez H, Ortego-Centeno N, Riemekasten G, Fonollosa V, Vonk MC, van den Hoogen FH, Sanchez-Román J, Aguirre-Zamorano MA, García-Portales R, Pros A, Camps MT, Gonzalez-Gay MA, Coenen MJ, Airo P, Beretta L, Scorza R, van Laar J, Gonzalez-Escribano MF, Nelson JL, Radstake TR, Martin J (2009) The STAT4 gene influences the genetic predisposition to systemic sclerosis phenotype. *Hum Mole Geneti* 18:2071-2077.
28. Avouac J, Fürtrohr BG, Tomcik M, Palumbo K, Zerr P, Horn A, Dees C, Akhmetshina A, Beyer C, Distler O, Schett G, Allanore Y, Distler JH (2011) Interaction of the transcription factor STAT4 prevents inflammation-driven fibrosis in animal models of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 63:800-809.