

转录调节因子 T-bet 在 Th0 细胞分化及关联疾病中的作用

李继荣 综述, 陈 嵩 审校(第三军医大学西南医院感染科, 重庆 400038)

【关键词】 转录因子; T-bet; 细胞分化; 疾病

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2010.21.067

中图分类号:R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2010)21-2409-04

现已证实 Th0 细胞在多种因素作用下选择性地分化成 Th1 或 Th2 分化,而诱导 Th1/Th2 分化的主要因素为其分泌的细胞因子、干扰素 (IFN)- γ 、白细胞介素 (IL)-12 诱导 Th0 细胞向 Th1 分化,IL-4、IL-10 则诱导 Th0 向 Th2 分化。最新的研究结果表明,T-bet(T-box expressed in T cells)不仅与 Th1 特征性细胞因子 IFN- γ 的产生及 IL-12 的信息传递有关,而且也能抑制 Th2 特征性细胞因子 IL-4 的产生,即它在促进 Th1 型分化的同时也阻断或抑制 Th2 分化,在 Th1 细胞的分化中起着决定性作用^[1]。目前研究认为,多种疾病(如支气管哮喘、糖尿病、感染性疾病、肿瘤等)的发生、发展和转归与 Th1/Th2 的分化失衡有关。因而了解 T-bet 在 Th1/Th2 细胞分化中的调控作用,对进一步认识 Th1/Th2 相关性疾病的发病机制及免疫治疗有重要的指导意义。

1 T-bet 与 Th1/Th2 分化

1.1 T-bet 的生物学特性 T-bet 属 T-box 家族,2000 年由 Szabo 等发现了一个重要的 Th1 转录因子,因表达于 T 淋巴细胞中,故命名 T-bet。T-bet 基因位于人的 17 号染色体上,在小鼠则位于 11 号染色体上,并只限于 3 种组织,即肺、胸腺和脾脏。T-bet 是含 530 个氨基酸的蛋白质分子,人类与小鼠的 T-bet 基因存在 88% 的同源性^[2]。

1.2 T-bet 在 Th0 细胞向 Th1/Th2 分化中的作用 T-bet 在 Th1 细胞的分化中起着决定性的作用。首先,T-bet 是 IFN- γ 基因强有力的转录激活剂。IFN- γ 基因有 3 个 T-box 潜在的结合位点,2 个在邻近启动子的部位,另一个在第 3 内含子部位。T-bet 不仅可诱导初始型 CD4⁺ T 细胞产生大量的 IFN- γ ,而且利用逆转录病毒介导 T-bet 进入分化中的 Th2 细胞。效应性 Th2 细胞和已分化的 Th2 细胞也可产生大量的 IFN- γ ,并抑制 IL-4 和 IL-5 的表达^[3]。IFN- γ 、IFN- γ R1、IFN- γ R2 结合后,又可激活 T-bet 基因诱导其表达,而 T-bet 又可进一步促进 CD4⁺ T 细胞产生 IFN- γ ,从而形成正反馈调节环。其次,T-bet 不仅可转录激活 IFN- γ 基因,诱导内源性 IFN- γ 的生成和 IFN- γ 等位基因的染色质重排^[4],而且可以调节 Th1 发育的另一关键部分 IL-12R β 2 的滞留和 IL-12 的反应性,通过诱导 IL-12R β 2 表达,特异性诱导 Th1 的分化^[5]。再者,T-bet 还可诱导表达核蛋白 Hlx-Th1 细胞限定因子,确保了 T-bet 激活时产生大量的 IFN- γ ,以促进 Th1 细胞极化^[6]。T-bet 调节 Th1 细胞分化的重要性也可在 T-bet 基因敲除小鼠中得到验证。将受抗原、T 细胞受体刺激后的 T-bet^{+/+},T-bet^{-/-}及 T-bet^{+/-}小鼠 CD4⁺ T 细胞置于细胞因子平衡状态及诱导 Th2 或 Th1 分化的 3 种细胞因子环境下,测得 T-bet^{-/-} CD4⁺ T 细胞、IFN- γ 的表达在 3 种细胞因子环境中都明显低于 T-bet^{+/+} CD4⁺ T 细胞,取而代之的是 Th2 细胞特征性细胞因子的高表达。即使用 IL-12 定向诱导培养,IFN- γ 的

表达水平也很低,不能抑制 IL-4 和 IL-5 的产生。在 T-bet 缺失的情况下,CD4⁺ T 细胞不能向 Th1 分化而是向 Th2 分化^[7]。因而 T-bet 被确认为 Th1 特征性转录因子,在 Th1/Th2 分化中起决定性的作用。

2 T-bet 在关联疾病中的作用

随着对 T-bet 研究的不断深入,T-bet 在 Th1/Th2 分化中的关键性作用备受关注,由于 Th1/Th2 分化和多种疾病相关联,比如自身免疫疾病、变态反应、感染性疾病、肿瘤、结缔组织病等,所以把 T-bet 作为很重要的致病因子来研究将会成为热点。

2.1 支气管哮喘 哮喘是以气道可逆性的阻塞、气道高反应性及反复炎症反应、气道重建为主要特征的过敏性疾病,在多种细胞和介质构成的复杂网络中,CD4⁺ T 辅助 (Th) 细胞及其分泌的细胞因子扮演着极其重要的角色。Th1 与 Th2 细胞在数量、活化及功能方面的比例失衡是哮喘发病机制中的重要环节。Th2 细胞产生的蛋白导致哮喘患者的气道改变^[8]。T-bet 能促进 Th1 的发育和 IFN- γ 的生成,而且能抑制 Th2 的分化。T-bet 缺乏的小鼠,CD4⁺ T 细胞不能生成 IFN- γ ,而是生成 Th2 特异性细胞因子,如 IL-4、IL-5,这提示 Th1 细胞对哮喘的保护作用。Presser 等^[9]和 Karwot 等^[10]用免疫组化方法对人肺组织样本进行研究,结果表明在过敏性哮喘患者的支气管淋巴细胞中未能检测到 T-bet,而在健康对照组肺组织淋巴细胞中则相反。为研究 T-bet 与哮喘的相互关系,通过对 T-bet 基因敲除小鼠的研究发现未致敏的 T-bet 缺陷小鼠,支气管有嗜酸粒细胞和淋巴细胞浸润,并呈现典型过敏性哮喘的征象,而且这些 T-bet 缺陷小鼠的气道高 AHR 反应性较高,在肺泡液中有较高浓度的 Th2 细胞分泌的细胞因子。T-bet 缺陷小鼠的这些变化与经过外源蛋白致敏的野生型小鼠在含有变应原烟雾中诱发的超敏反应相似^[11]。最近的研究中研究人员用腺病毒包裹 T-bet 基因转染小鼠树突细胞,不同间隔监测 IFN- γ 水平,发现较对照组明显升高。提示经 T-bet 改良的树突细胞将可能成为变应性哮喘治疗策略中的新元素^[12]。还有数据证实变应性哮喘的发生与 FOXP3 蛋白表达量降低导致调节性 T 细胞 FOXP3/T-bet 转录比率降低相关,用糖皮质激素治疗后显著升高。

2.2 炎症反应性肠病 迄今为止,作为炎症反应性肠病的致病因子,T-bet 已被广泛研究。在公认与 Th1 细胞相关的综合征的 Celiac disease 和克隆氏病中,表现出 T-bet 活性增强和表达量增加,这一结果可能是由于抗原介导的 T 细胞反应性增强引起。在通过将 CD4⁺CD62L⁺ 细胞过继性转移给重度免疫缺陷的受体而产生的一种 Th1 细胞相关的炎症反应性肠病大鼠模型中发现,随着 T-bet 过表达的加剧,与 TGF- β 表达和信号传递相关的 T-bet 缺乏个体抵抗疾病的作用受到了抑制。

同时在恶唑酮诱导的 Th2 细胞相关的炎症反应性肠病的模型中, T-bet 的缺陷加重了疾病的过程。至少在 CD4⁺ CD62L⁺ 过继性转移性结肠炎中, T-bet 可能联合 Th2 相关的转录因子 c-Maf 共同发挥了这样的致病作用。另外, 在 Th2 相关的模型中, IL-27 缺乏的老鼠可幸免于弹力素诱导的结肠炎, 同时, CEACAM1 也可以有效的治疗恶唑酮诱导的结肠炎, 这些现象都与 T-bet 和/或 INF- γ 的表达减少有关。并且, 在克隆氏病中, 发现 Th2 相关的细胞因子 IL-21 被激活表达, 从而导致了 T-bet 表达抑制。因此, 至少在老鼠模型中, 本文认为 T-bet 是炎症反应性肠病中一个关键性的致病因子。当然, 纵观 T-bet 在 Th1 和 Th2 相关疾病起到的作用, 还不能把 T-bet 影响炎症反应性肠病的途径单纯地认为是调整了 Th1-Th2 轴的原因^[13]。研究表明, NFAT 与 T 细胞扩增及细胞因子基因表达密切相关, 而通过 Ca²⁺ 释放活化 Ca²⁺ 延长 Ca 通道(CRAC)对于 Ca²⁺ 敏感性转录因子 NFAT 的活化至关重要, 阻断 CRAC 通道可以减缓 T 细胞免疫反应及肠道炎症反应^[14]。

2.3 多发性硬化症 多发性硬化症是因为在中枢神经系统中产生大小不一的块状髓鞘脱失, 这些髓鞘脱失的区域因为组织修复的过程中产生的疤痕组织而变硬, 从而产生相应症状。越来越多的证据表明, T-bet 参与了多发性硬化症的发病。在实验性自身免疫性脑脊髓炎模型研究中, 具备多发性硬化症髓鞘少突胶质糖蛋白, 免疫原性的 T-bet 缺陷小鼠能够幸免于实验性自身免疫性脑脊髓炎^[15]。在髓磷脂蛋白-T 细胞受体过继性转移模型中, 可通过反义寡核苷酸探针或小干扰 RNA 直接有效阻止 T-bet 对 CD4⁺ T 细胞的 IFN- γ 表达和 Th1 分化的调控作用^[16]。实验性自身免疫性脑脊髓炎模型中缺乏基质金属蛋白酶-12 的小鼠情况更严重, 这与 T-bet 的表达量的增加和 Th1 细胞的活性升高密切相关^[17]。同时, 在该模型中 β -羟- β -甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶抑制剂洛伐他汀和 r 分泌酶抑制剂的效应与 T-bet 的表达减少相关^[18-19]。由此, 证实了 T-bet 参与了多发性硬化的发病, 然而, 把在老鼠实验模型中得到的结论应用到人还需要一个求证的过程。

2.4 炎症反应性关节炎 T-bet 在炎症反应性关节炎发病中起到怎样的作用尚有争论。在被动胶原抗体诱导的关节炎模型研究中, T-bet 缺乏的老鼠可免患关节炎, 这可能与树突胶质细胞中 Th 相关的炎症反应因子如(IL-1 α , MIP-1 α 和胸腺激活相关趋化因子等)有关, 而这些因子依赖 T-bet 表达^[20]。新近 K/BxN TCR 转基因小鼠的研究表明固有免疫在类风湿性关节炎发病中起关键作用, T-bet 缺陷的老鼠同 IL-1Ra 缺陷的都表现出关节炎易感性, 实际上更多的关节炎易感性个体是由黏蛋白和金黄色葡萄球菌诱导的, 所有 K/BxN TCR 转基因小鼠均自发发生与类风湿性关节炎(临床上、组织病理变化上和免疫学特征上)类似的炎症性关节炎。在人风湿性关节炎的研究中还发现 T-bet 的表达与较低的疾病活动状态相关, 风湿性关节炎患者外周血 INF- γ 减少, 而在使用 TNF- α 抑制剂英夫利昔后这一表型出现了逆转^[21]。最近的研究表明, 类风湿性关节炎的易感性和 TBX21 基因多态性紧密相关, -1514T>C and 99C>G, 更有意思的是男性 RA 患者 TBX21 (-1514T>C and 2103A>C) 多态性与健康人群有着极为明显的差别, 差异有统计学意义($P=0.0016$ and 0.045)^[22]。因此, T-bet 在炎症反应性关节炎, 至少是在风湿性关节炎患者中起到了巨大的抑制性的作用。另一方面, 对被动胶原抗体诱导的关节炎模型 T-bet 缺乏老鼠的研究表明, 在炎症反应性关节炎的一些亚型中, T-bet 是一个重要的致病因子。

2.5 糖尿病 在 1 型糖尿病的研究中, 同样也得到了不同的研究结果。尽管 T-bet 缺乏的老鼠对胰岛素自身抗体和胰岛素 B9-23 肽免疫反应都易感, 但相对脉络丛脑膜炎病毒转基因模型老鼠来说, CD8 细胞的增殖能力和功能降低, 更表现出胰岛素抵抗。有研究表明, T-bet 缺陷的老鼠与野生型老鼠比较, IFN- γ 的自体反应性 CD8 细胞减少, 但 IL-2 表达却增多^[23]。有趣的是, 在 1 型糖尿病患者中有两种不同的 T-bet 表型: 一是 His33Gln, 它增加了 IFN- γ 的转录活性; 另一个是位于 3' 端非编码区的 CA^[24]。因此, 在部分 1 型糖尿病患者中, T-bet 可能是一个原发的致病因子。这在非肥胖型糖尿病小鼠模型的研究中得到了证实, Tbx21 缺陷小鼠因无法启动抗胰岛及 CD4⁺ 效应性 T 细胞免疫应答而完全阻断胰岛炎及糖尿病的发生。由此可见, T-bet 在糖尿病发病的机制中有举足轻重的地位。

2.6 病毒性肝炎 目前研究认为 Th1/Th2 细胞比例失衡可能是 HBV 感染慢性化的机制之一^[25]。急性自限性乙型肝炎患者表现为强烈的、非特异性的细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)和 Th1 细胞反应, 相反在慢性乙肝患者中则以 Th2 细胞反应占优势, 难以检测到特异性的 Th1 细胞应答, 从而倾向于发生持续性的 HBV 感染。研究人员经大样本的测序、分型及基因连锁不平衡分析证实, TBX21 基因(T-bet 编码基因)启动子区单核苷酸多态性与持续性病毒感染的易感性密切相关, 而与病毒携带者的病程进展无关, 尤以 T-1993C 多态性为明显。

2.7 单纯疱疹病毒(HSV-2)感染 生殖器疱疹感染是一种全身性疾病, 病毒经呼吸道、口腔、生殖器黏膜或破损皮肤进入人体, 可潜于人体正常黏膜、血液、唾液以及局部感觉神经节和多数器官内, 几乎所有的内脏和黏膜表皮内都可分离到 HSV。HSV 是一种 DNA 病毒, 可分为 1 型(HSV-1)及 2 型(HSV-2)两种。二者的抗原性不同, 即说明它们的结构不同, 所产生的抗体也是不同的, 所以患口角疱疹的患者并不能对生殖器疱疹有免疫性。HSV-1 主要引起口唇部疱疹(俗称热疮), 然而 HSV-2 主要引起生殖器疱疹, 但二者也可交叉。90% 的生殖器疱疹病例由 HSV-2 型感染引起, 只有 10% 患者是由 HSV-1 型感染引起。最近对 HSV-2 的老鼠模型研究表明, 转录因子 T-bet 在先天性及获得性免疫反应中起至关重要的作用, 为证实 TBX21 基因编码的 T-bet 基因突变对 HSV-2 易感性的影响, 研究人员对人 TBX21 基因的 5 个 SNPs 位点在 HSV-2 患者及 HSV-2 血清阴性人群中做对照研究。结果显示, TBX21 基因的 3' 非翻译区 rs17244587 位点的突变与 HSV-2 感染密切相关, 在 HSV-2 患者突变位点 A 等位的频率为 0.19, 而 HSV-2 血清阴性人群仅为 0.05。且纯合子 AA 基因型仅出现于 HSV-2 患者, 宿主基因背景直接影响 HSV-2 易感性, 而 TBX21 基因则是其中一个重要的候选基因。

2.8 人类免疫缺陷病毒(HIV)感染 艾滋病即获得性免疫缺陷综合征(acquired immune deficiency syndrome), 1981 年在美国首次注射和被确认。分为两种类型: HIV-1 型和 HIV-2 型, 是人体感染了 HIV(又称艾滋病病毒)所导致的传染病。HIV 把人体免疫系统最重要的 T4 淋巴组织作为攻击目标, 大量破坏 T4 淋巴组织, 产生高致命性的内衰竭。这种病毒在地域内生性传染, 破坏人的免疫平衡, 使人体成为各种疾病的载体。HIV 本身并不会引发任何疾病, 而是当免疫系统被 HIV 破坏后, 人体由于抵抗能力过低, 丧失复制免疫细胞的概率, 从而感染其他的疾病导致各种复合感染而死亡。研究人员用细菌表达载体将人 T-bet 基因与编码 HIV-1 蛋白转导区基

因片段融合形成 Tat/T-bet 融合蛋白,表达纯化的 Tat/T-bet 蛋白采用时间-剂量依赖方式可有效转导到 THP-1,经 Tat/T-bet 预处理的 THP-1 与 CD4⁺T 共培养 48 h,IFN- γ 水平可增高约 7 pg/mL,是正常水平的 10 倍。这些结果表明,Tat/T-bet 融合蛋白可被有效转导致类似于 THP-1 细胞的抗原提呈细胞(APCs)并调控 Th1/Th2 平衡,这有可能成为一种基因治疗的潜在工具。

2.9 黑色素瘤 黑色素瘤是由异常黑素细胞过度增生引发的常见的皮肤肿瘤,恶性程度极高,占皮肤肿瘤死亡病例的极大一部分。多发生于皮肤或接近皮肤的黏膜,也见于软脑膜和脉络膜。其发病率随人种、地域种族的不同而有所差异,白种人的发病率远较黑种人高。抗肿瘤作用主要依赖 1 型免疫反应,而在 T-bet 缺乏小鼠模型中此免疫反应体系严重受损。不论是 T-bet 缺乏的 NK 细胞还是 CTL 细胞都表现出功能缺陷,这种缺陷可以通过 eomes 表达的强烈刺激得到克服,而 eomes 正是 T-box 家族的另一成员。T-bet 缺陷小鼠引发病毒感染及肿瘤产生证实 T-bet 缺陷动物不能控制肿瘤的转移,相反对肿瘤的转移高度易感。研究发现,T-bet 通过调控 NK 的寿命及功能抑制肿瘤的转移,T-bet 缺陷小鼠由于不具备 NK 产生的先天性免疫反应而阻碍了对肿瘤的有效的适应性反应,而野生型小鼠 NK 细胞的继承性转移对 T-bet 缺陷患黑色素瘤小鼠起到保护作用。证明 T-bet 在这种小鼠体内 NK 细胞的重表达明显阻碍了肿瘤的扩散,而 T-bet 缺陷 NK 细胞由于存活率降低无法做到这一点。由此可见,T-bet 在肿瘤转移性疾病中扮演着多么重要的角色。

3 小 结

总而言之,Th1 /Th2 分化的平衡及相关细胞因子表达量的改变都会影响到机体的免疫状态,并与疾病的发生和发展密切相关。虽然目前发现与 Th1 /Th2 分化失衡类疾病相关的细胞因子较多,但相关的基因尚未完全明确。随着研究的不断深入,T-bet 在 T 效应细胞的分化及关联疾病中的作用已引起人们极大关注和浓厚兴趣,对 T-bet 基因表达调控的研究有助于进一步探索其在机体免疫应答中的明确作用,以此阐明相关疾病的发生和发展机制,为疾病的诊断和治疗提供新思路。

参考文献

- [1] Kurata H, Lee HJ, Mcclanahan T, et al. Friend of GATA3 is expressed in native Th cells and functions as a repressor of GATA3-mediated Th2 cell development[J]. J Immunol, 2002, 168(9): 4545-4583.
- [2] Szabo SJ, Kinv ST, Costa GL, et al. A novel transcription factor, Tbet, directs Th1 lineage commitment[J]. Cell, 2000, 100(6): 655-669.
- [3] Kaminuma O, Kitamura F, Miyatake S, et al. T-box 21 transcription factor is responsible for distorted T(H)2 differentiation in human peripheral CD4⁺ T cells[J]. J Allergy Clin Immunol, 2009, 123(4): 813-823.
- [4] Bowen H, Kelly A, Lee T, et al. Control of cytokine gene transcription in Th1 and Th2 cells[J]. Clin Exp Allergy, 2008, 38(9): 1422-1431.
- [5] Gamper CJ, Agoston AT, Nelson WG, et al. Identification of DNA methyltransferase 3a as a T cell receptor-induced regulator of Th1 and Th2 differentiation[J]. J Immunol, 2009, 183(4): 2267-2276.

- [6] Guan H, Nagarkatti PS, Nagarkatti M. Role of CD44 in the differentiation of Th1 and Th2 Cells; CD44-deficiency enhances the development of Th2 effectors in response to sheep RBC and chicken ovalbumin[J]. J Immunol, 2009, 183(1): 172-180.
- [7] Amsen D, Antov A, Flavell RA. The different faces of Notch in T-helper-cell differentiation[J]. Nat Rev Immunol, 2009, 9(2): 116-124.
- [8] Finotto S. Chem T-cell regulation in asthmatic diseases[J]. Immunol Allergy, 2008, 94: 83-92.
- [9] Presser K, Schwinge D, Wegmann M, et al. Coexpression of TGF-beta1 and IL-10 enables regulatory T cells to completely suppress airway hyperreactivity[J]. J Immunol, 2008, 181(11): 7751-7758.
- [10] Karwot R, Maxeiner JH, Schmitt S, et al. Protective role of nuclear factor of activated T cells 2 in CD8⁺ long-lived memory T cells in an allergy model[J]. J Allergy Clin Immunol, 2008, 121(4): 992-999.
- [11] Hausding M, Sauer K, Maxeiner JH, et al. Transgenic models in allergic responses[J]. Curr Drug Targets, 2008, 9(6): 503-510.
- [12] Liu GL, Shi JH, Lin YG, et al. T-bet gene modified dendritic cells abrogate and reverse the airway inflammation in allergic asthma: experiment with mice[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2009, 89(8): 519-523.
- [13] Ishimaru N, Yamada A, Kohashi M, et al. Development of inflammatory bowel disease in Long-Evans Cinnamon rats based on CD4⁺CD25⁺ Foxp3⁺ regulatory T cell dysfunction[J]. J Immunol, 2008, 180(10): 6997-7008.
- [14] Di Sabatino A, Rovedatti L, Kaur R, et al. Targeting gut T cell Ca²⁺ release-activated Ca²⁺ channels inhibits T cell cytokine production and T-box transcription factor T-bet in inflammatory bowel disease[J]. J Immunol, 2009, 183(5): 3454-3462.
- [15] Bettelli E, Sullivan B, Szabo SJ, et al. Loss of T-bet, but not STAT1, prevents the development of experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. J Exp Med, 2004, 200: 79-87.
- [16] Lovett-Racke AE, Rocchini AE, Choy J, et al. Silencing T-bet defines a critical role in the differentiation of autoreactive T lymphocytes[J]. Immunity, 2004, 21: 719-731.
- [17] Nath N, Giri S, Prasad R, et al. Potential targets of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor for multiple sclerosis therapy[J]. J Immunol, 2004, 172: 1273-1286.
- [18] Hart BA, Bauer J, Brok HP, et al. Non-human primate models of experimental autoimmune encephalomyelitis: Variations on a theme[J]. J Neuroimmunol, 2005, 168: 1-12.
- [19] Steinman L. Assessment of animal models for MS and demyelinating disease in the design of rational therapy[J]. Neuron, 1999, 24: 511-514.
- [20] Wang J, Fathman JW, Lugo-Villarino G, et al. Transcription factor T-bet regulates inflammatory arthritis through

its function in dendritic cells[J]. J Clin Invest, 2006, 116: 414-421.

[21] Hultgren OH, Verdrengh M, Tarkowski A. T-box transcription factor-deficient mice display increased joint pathology and failure of infection control during staphylococcal arthritis[J]. Microbes Infect, 2004, 6: 529-535.

[22] Chae SC, Shim SC, Chung HT. Association of TBX21 polymorphisms in a Korean population with rheumatoid arthritis[J]. Exp Mol Med, 2009, 41(1): 33-41.

[23] Juedes AE, Rodrigo E, Togher L, et al. T-bet controls au-

to-aggressive CD8 lymphocyte responses in type 1 diabetes[J]. J Exp Med, 2004, 199: 1153-1162.

[24] Sasaki Y, Ihara K, Matsuura N, et al. Identification of a novel type 1 diabetes susceptibility gene, T-bet[J]. Hum Genet, 2004, 115: 177-184.

[25] Charlton B, Lafferty KJ. The Th1/Th2 balance in autoimmunity[J]. Curr Opin Immunol, 1995, 7(6): 793-798.

(收稿日期: 2010-06-16)

LINGO-1 对 CNS 损伤神经元和髓鞘再生的影响

戚韵雯¹综述, 张 圆², 郭庆山³审校 (1. 重庆医科大学临床医学一系 400016; 2. 第三军医大学学员旅 11 队, 重庆 400038; 3. 第三军医大学大坪医院, 重庆 400042)

【关键词】 神经元; 突胶质细胞; 跨膜蛋白; 中枢神经
DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2010. 21. 068

中图分类号: R741 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2010)21-2412-02

Nogo 受体作用蛋白(LINGO-1)是特异表达于中枢神经系统神经元和少突胶质细胞中的一类跨膜蛋白, 拥有 12 个富含亮氨酸的重复序列(LLR)和一个免疫球蛋白结构, 一个跨膜区和一个胞质内的短尾端。其主要生理作用是调节大脑的发育。当成年中枢神经系统(CNS)损伤时, LINGO-1 的表达上调, 在神经损伤的发病机制中有重要作用。本文就 LINGO-1 如何影响神经元与髓鞘的修复与再生作一简要综述, 从而提出对 CNS 损伤性疾病特别是一些脱髓鞘疾病治疗的新方向。中枢神经受到炎症反应刺激时, LINGO-1 会大量表达于神经元与少突胶质细胞上^[1]。关于 LINGO-1 当前的研究主要集中在 NgR1/p75/LINGO-1 受体复合物在 CNS 中激活后产生 RhoA 抑制信号。但事实上, LINGO-1 的作用不仅仅如此, 它可能还参与了 CNS 中更多的信号通路。

1 LINGO-1 对神经元修复的负面影响

LINGO-1 在细胞内的表达具有独特的特点。在成熟动物的神经元中, 它的表达较为稳定。但当中枢神经系统出现损伤时, 表达就会出现明显的上调。近期的研究就损伤区域 LINGO-1 表达上调的意义及其对损伤神经元修复的影响进行了一系列的探索。

1.1 激活 RhoA 以及影响轴突的延伸 LINGO-1 在神经系统中最重要的作用就是与 NGR1 及 p75 形成 NgR1/p75/LINGO-1 三聚受体。在一些神经炎症性疾病当中, 损伤部位神经元的轴突上 NgR1/p75/LINGO-1 三聚受体的数目的表达明显上调。当该受体复合物与髓鞘表达相关配体(即 Nogo、MAG、Omgp)相结合后, 激活信号传入细胞内导致 RhoA 和 ROCK 的活化, 通过一系列的胞质内信号传递使神经元的细胞骨架发生变化, 使得神经元突起的外生功能受到影响, 进而抑制神经元轴突的延长^[2-3]。然而, 体内试验表明, 在三聚体复合物中 p75 的作用并没有想象中的那么绝对, 通过对基因作用使 p75 表达空缺后, 神经元细胞仍然能对髓鞘相关抑制因子产生反应, 激活 RhoA 和 ROCK 途径。而这两种信号通路的激活, 直接产生了抑制轴突延长的信号。进一步的研究发现, 肿瘤坏死因子受体家族中的一些成员(如 Troy/TNFRSF19)可以替代 p75 的位置形成 NgR1/ Troy/LINGO-1^[4]。那么是否 LINGO-

1 复合物中 LINGO-1 也同样可以被其它物质替换呢? 答案是否定的。研究表明, 通过对内生 LINGO-1 的靶向抑制会阻碍 RhoA 的激活, 从而使得轴突的延长变得不那么困难。由此可见, LINGO-1 在激活 RhoA 和 ROCK 中的作用是相当的重要^[5]。

1.2 调节上皮生长因子受体(EGFR)影响神经元的存活 LINGO-1 在 NgR1/p75/LINGO-1 三聚受体体现出了巨大的影响力, 然而 LINGO-1 的抑制作用却不仅仅体现在使轴突的延长障碍。LINGO-1 还可通过其他途径让中枢神经损伤区域神经元的数目发生衰减。最近的研究已经证明, 神经系统损伤发生后 LINGO-1 的表达上调对多巴胺能神经元、视网膜节细胞及小脑神经元的存活有着重要的影响。体内、外试验都证明, 损伤后 LINGO-1 过多表达时会使上述神经元的数目减少。相反, 运用一些抑制 LINGO-1 生物活性的方法之后神经元存活的数目会相对的提高, 这些方法包括敲除细胞的 LINGO-1 基因、培养环境中使用 LINGO-1 拮抗剂等^[6]。然而, LINGO-1 是通过什么途径使神经元凋亡的, 具体机制还仍然不清楚。实验发现, LINGO-1 的上调可以使 EGFR 表达发生相应的下降, 这提示 LINGO-1 是通过降低 EGFR 表达而产生效应的。EGFR/Akt 信号途径激活后主要作用是支持神经元细胞的存活及轴突的生长, 而阻断 LINGO-1 后可以使 EGFR 和磷酸化蛋白微酶 B(p-Akt)的水平上升。同时使神经元在一些损伤处的存活率升高, 这极有力地证明了 LINGO-1 对神经元生存的阻碍可能是通过 EGFR/Akt 通路实现的。然而具体机制到底如何, 仍需要更深入的研究^[7]。

损伤后神经元 LINGO-1 的高表达会影响神经元的存活与修复, 提示阻断 LINGO-1 可能会提高神经系统损伤后的功能恢复。

2 LINGO-1 对少突胶质细胞系的负向调控

在 CNS 中, LINGO-1 也同样大量表达于少突胶质细胞系中, 参与了少突胶质细胞系的分化以及髓鞘的形成过程。大量的研究发现, 不管是在体内还是在细胞培养环境中, 过度的内生 LINGO-1 表达均会减缓少突胶质细胞系的分化和髓鞘形成。而 LINGO-1 拮抗剂则对少突胶质细胞系的分化有明显的