

DOI:10.16781/j.0258-879x.2018.05.0535

• 综述 •

干扰素调节因子 8 抑制辅助性 T 淋巴细胞 17 分化在白塞病发病机制中的作用

林晨红, 管剑龙*

复旦大学附属华东医院免疫风湿科, 上海 200040

[摘要] 白塞病是一种主要表现为复发性口腔溃疡、生殖器溃疡、眼炎和皮肤损害的慢性系统性血管炎。白塞病发病机制尚不明确, 可能是遗传易感个体在感染或环境等因素触发下发生的自身免疫性疾病, 辅助性 T 淋巴细胞 17 (Th17) 在白塞病发病过程中有重要作用。干扰素调节因子 8 (IRF8) 可抑制 Th17 分化, 从而抑制 Th17 及白细胞介素 17 产生的炎症反应。基因组学研究提示, IRF8 相关单核苷酸多态性位点是白塞病的风险基因位点。近年来, IRF8 抑制 Th17 分化在白塞病发病机制中的作用已经成为研究热点。

[关键词] 白塞病; Th 17 细胞; 干扰素调节因子 8; 白细胞介素 17; 单核苷酸多态性

[中图分类号] R 593.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2018)05-0535-03

Role of interferon regulatory factor 8 inhibiting helper T cell 17 differentiation in pathogenesis of Behçet's disease

LIN Chen-hong, GUAN Jian-long*

Department of Immunology and Rheumatology, Huadong Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

[Abstract] Behçet's disease (BD) is a chronic systemic vasculitis that mainly characterized by recurrent oral ulcers, genital ulcers, uveitis and skin lesions. The pathogenesis of BD is still unknown. BD is considered to be an autoimmune disease triggered by infection or environmental factors in genetically susceptible individuals. Helper T cell 17 (Th17) play an important role in the pathogenesis of BD. Interferon regulatory factor 8 (IRF8) inhibits Th17 differentiation, thereby inhibiting the inflammation induced by Th17 and interleukin 17. Genomic studies suggest that IRF8-associated single nucleotide polymorphisms (SNPs) are risk loci of BD. In recent years, role of IRF8 inhibiting Th17 differentiation in the pathogenesis of BD has become a research focus.

[Key words] Behçet's disease; Th17 cells; interferon regulatory factor 8; interleukin 17; single nucleotide polymorphism

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2018, 39(5): 535-537]

白塞病 (Behçet disease, BD) 又称丝绸之路病, 是一种以复发性口腔溃疡为首发、逐渐伴发外阴溃疡、结节性红斑等皮肤黏膜病变为基本特征, 可能选择性发生眼炎、胃肠道溃疡、主动脉瓣反流、静脉血栓、动脉狭窄、动脉瘤、关节炎或血细胞减少症等 1~2 个寡器官损害的变异性血管炎。主要致残: 失明, 主要死因: 神经损害、动脉瘤、肠穿孔^[1]。BD 是免疫细胞引起局部组织损伤的一种炎症性疾病, 尤其是 CD4⁺ T 淋巴细胞。作为一类新型 CD4⁺ T 淋巴细胞亚群, 辅助性 T 淋巴细胞 (helper T cell, Th) 17 在 BD 发病过程中有重要作用^[2]。干扰素调节因子 (interferon regulatory

factor, IRF) 家族对免疫细胞发育、分化和存活的调节至关重要, 该家族成员 IRF8 可抑制 Th17 分化。IRF8 调控 Th17 及其相关细胞因子产生的炎症效应在 BD 中的作用逐渐受到关注。

1 Th17 在 BD 炎症调节中起重要作用

Th17 是一类有别于 Th1 和 Th2 的 CD4⁺ T 淋巴细胞亚群, 通过分泌白细胞介素 (interleukin, IL) -17A、IL-17F、IL-21、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) - α 和 IL-22 在多种自身免疫性疾病中发挥重要作用^[3]。CD4⁺ T 淋巴细胞在 IL-6、转化生长因子 β (transforming growth

[收稿日期] 2017-08-21 **[接受日期]** 2017-09-07

[基金项目] 上海卫生系统第二批重大疾病联合攻关重点项目(2014ZYJB0010), 上海申康医院发展中心临床科技创新项目(SHDC12017129)。Supported by Second Batch Program of Joint Effort for Tackling Major Disease of Shanghai Health System (2014ZYJB0010) and Clinical Science Innovation Program of Shanghai Shengkang Hospital Development Center (SHDC12017129).

[作者简介] 林晨红, 博士生. E-mail: linchenhong_olivia@163.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-62483180, E-mail: jianlong_guan@126.com

factor β , TGF- β) 存在条件下分化为 Th17, IL-23 则在随后的 Th17 扩增和维持中起重要作用; Th17 分化的主要转录因子为维甲酸相关孤儿核受体 (retinoid acid-related orphan nuclear receptor γ t, ROR γ t), ROR γ t 通过诱导编码 *IL-17* 基因表达而发挥 Th17 的促炎作用。另外, CD4⁺ T 淋巴细胞在 TGF- β 单独作用下分化为调节性 T 淋巴细胞 (regulatory T cell, Treg), Treg 通过叉头状转录因子 p3 (forkhead transcription factor p3, Foxp3) 发挥抑制效应性 T 淋巴细胞的作用^[4]。Treg 可分为天然型和诱导型 Treg, 前者来源于胸腺, 后者则由外周淋巴经 TGF- β 刺激产生, 两者均表达 Foxp3; 天然型 Treg 表达较不稳定, 在炎性状态下可转化为 Th17, 而诱导型 Treg 则稳定表达, 在免疫抑制中起主要作用^[5]。Th17 与 Treg 在免疫调节中的作用截然相反, 因而, 维持 Th17/Treg 平衡在自身免疫性疾病中至关重要。

Hamzaoui等^[6]报道, 活动性 BD 患者外周血 Th17 比例及 IL-17A 分泌增加。Geri等^[7]研究 45 例 BD 患者 (25 例活动期和 20 例缓解期) 以及 20 名健康对照的资料进行分析发现, 活动性 BD 患者 Th17 增加, 同时 Foxp3⁺ Treg 减少; 分选健康对照 CD4⁺ T 淋巴细胞并加入活动性 BD 患者血清后发现, IL-17A 的分泌显著增加, 而 Foxp3 表达显著下降; 该研究还发现, 中枢神经系统受累的活动性 BD 患者脑脊液、炎性浸润脑实质和颅内静脉中 T 淋巴细胞 IL-21 和 IL-17A 表达增加。Sugita等^[8]发现, 有葡萄膜炎的活动性 BD 患者泪液中干扰素 (interferon, IFN) - γ 、IL-2、TNF- α 、IL-6 和 IL-17 水平显著升高, 而英夫利昔单克隆抗体 (抗 TNF- α 单克隆抗体) 治疗者泪液中不含相应细胞因子; BD 患者的极化 Th17 高表达 IL-17 和 ROR γ t, 而接受英夫利昔单克隆抗体治疗者的 Th17 中 IL-17 和 ROR γ t 表达水平降低。可见 Th17 及其相关细胞因子在 BD 炎症调节中起重要作用。

2 IRF8 调控 Th17 分化参与自身免疫炎症调节

IRF8 亦称干扰素共同序列结合蛋白, 包含 N 末端 DNA 结合结构域和 C 末端调节结构域, 使其能够与其他转录调节子相互作用从而发挥作用^[9]。IRF8 由 B 淋巴细胞、树突状细胞 (dendritic cell, DC)、巨噬细胞和活化的 T 淋巴细胞表达, 并在固有免疫和适应性免疫方面发挥多种作用^[10]。IRF8 在骨髓细胞分化中起关键作用, 可促进单核

细胞向粒细胞分化。同时, IRF8 也是 DC 发育、分化和效应等的关键调节因素^[9,11]。IFN- γ 通过激活信号转导及转录激活因子 1 上调 T 淋巴细胞表达 IRF8, IRF8 结合 *IL-12* 启动子干扰素刺激性反应原件, 参与 IL-12 p40 亚单位表达, 并触发抗原呈递细胞 (antigen-presenting cell, APC) 表达 IL-12 和 IL-23, 进而促进 Th17 分化^[12]。近年来, IRF8 对 Th17 分化的影响在一些自身免疫性疾病中逐渐受到关注。

Ouyang等^[13]采用结肠炎小鼠模型, 发现 IRF8 可通过直接与 ROR γ t 启动子片段结合抑制 Th17 分化。Yoshida等^[14]在多发性硬化动物模型实验性自身免疫性脑脊髓炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) 中研究发现, IRF8 在 APC (巨噬细胞、DC 和小胶质细胞) 中表达但不在 T 淋巴细胞中表达可加重 EAE, *IRF8* 基因敲除小鼠对 EAE 具有保护作用; IRF8 通过增强 APC 中整合素的表达激活 TGF- β 信号, 同时刺激 IL-12 和 IL-23 产生, 促进 Th17 分化, 加重神经炎症。Kim等^[15]靶向敲除小鼠 CD4⁺ T 淋巴细胞和视网膜细胞的 *IRF8* 基因, 研究小鼠实验性自身免疫性葡萄膜炎 (experimental autoimmune uveitis, EAU) 的发生、发展及病理改变, 结果发现, CD4⁺ T 淋巴细胞 *IRF8* 基因敲除小鼠 EAU 加重, 且炎症加重与 Th17 增加相关, 而视网膜细胞 *IRF8* 缺失则在 EAU 中表现为保护作用, 由此推测 IRF8 在宿主免疫中的作用存在多样性和组织特异性。

3 IRF8 调控 Th17 分化参与 BD 的炎症调节

近年基因组学研究提示, IRF8 参与 BD 的发生和发展。Takeuchi等^[16]对 1 900 例来自土耳其的 BD 患者和 1 799 名健康对照进行基因芯片检测发现, IRF8 单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 位点 rs11117433、rs142105922 和 rs7203487 为 BD 的风险位点。Jiang等^[17]使用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性技术检测中国汉族人群发现, IRF8 附近的 2 个 SNP (rs17445836 GG 和 rs11642873 AA) 与 BD 存在显著关联; SNP 功能研究提示, 携带 rs17445836 GG 基因型者 *IRF8* 和 *IFN- γ* 的 mRNA 表达增加, IL-10 产生则减少, 携带 rs11642873 AA 基因型的个体 *IRF8* 表达增加而 *IFN- γ* 和 IL-10 则减少。Tian等^[18]研究发现, 向活动性 BD 患者 CD4⁺ T 淋巴细胞中加入维生素 D₃ (vitamin D₃, VitD₃) 可抑制 Th17 分化, 上调 IRF8 表达, 而反转录 CD4⁺

T淋巴细胞中的 IRF8 特异性 RNA 后, VitD₃ 对 Th17 分化的抑制作用显著降低, 由此推测 VitD₃ 通过 IRF8 途径抑制 Th17 分化。Qiu 等^[19]评估眼 BD 患者 DC 中的 IRF8 甲基化程度, 发现活动性眼 BD 患者 *IRF8* mRNA 表达减少, 甲基化水平升高, Th1 和 Th17 数量增加, IL-6、IL-1 β 、IL-23、IL-12、IL-17 和 IFN- γ 浓度升高, 而去甲基化处理后 *IRF8* mRNA 表达增加, 甲基化水平降低, Th1 和 Th17 数量及相应细胞因子浓度下降, 提示 IRF8 过度甲基化使 Th17 分化增加可能参与了眼 BD。

IRF8 抑制 Th17 分化在 BD 发病中的作用机制尚不明确。Ouyang 等^[13]在结肠炎模型中验证了 IRF8-ROR γ t 信号通路是 IRF8 抑制 Th17 分化的分子机制。Takeuchi 等^[16]用基因芯片检测 BD 患者风险基因后进行的一项 meta 分析显示, IRF8 相关 SNP 为炎症性肠病与 BD 共同的易感基因位点。由此推测, IRF8-ROR γ t 信号通路可能是 IRF8 在 BD 炎症中调控 Th17 分化的潜在分子机制。

4 展望

BD 发病机制尚未明确, 但 Th17 及其相关细胞因子参与了 BD 的发生和发展。研究提示, IRF8 相关 SNP 位点为 BD 的风险位点, 其可能通过活化 IRF8-ROR γ t 信号通路抑制 Th17 分化, 进而在 BD 炎症调节中发挥作用, 这一推测亟待进一步临床及基础实验验证。探索 IRF8 抑制 Th17 分化的分子机制可能为 BD 临床治疗提供新思路。

[参考文献]

- [1] 管剑龙. 白癜风临床诊治现状与几点认识[J]. 内科理论与实践, 2016, 11: 347-351.
- [2] ZEIDAN M J, SAADOUN D, GARRIDO M, KLATZMANN D, SIX A, CACOUB P. Behçet's disease physiopathology: a contemporary review [J/OL]. *Auto Immun Highlights*, 2016, 7: 4. doi: 10.1007/s13317-016-0074-1.
- [3] MARWAHA A K, LEUNG N J, McMURCHY A N, LEVINGS M K. Th17 cells in autoimmunity and immunodeficiency: protective or pathogenic?[J/OL]. *Front Immunol*, 2012, 3: 129. doi: 10.3389/fimmu.2012.00129.
- [4] ZHENG S G. Regulatory T cells vs Th17: differentiation of Th17 versus Treg, are the mutually exclusive?[J]. *Am J Clin Exp Immunol*, 2013, 2: 94-106.
- [5] YADAV M, STEPHAN S, BLUESTONE J A. Peripherally induced Tregs—role in immune homeostasis and autoimmunity[J/OL]. *Front Immunol*, 2013, 4: 232. doi: 10.3389/fimmu.2013.00232.
- [6] HAMZAOUI K, BOUALI E, GHORBEL I, KHANFIR M, HOUMAN H, HAMZAOUI A. Expression of Th-17 and ROR γ t mRNA in Behçet's disease[J]. *Med Sci Monit*, 2011, 17: CR227-CR234.
- [7] GERI G, TERRIER B, ROSENZWAJG M, WECHSLER B, TOUZOT M, SEILHEAN D, et al. Critical role of IL-21 in modulating Th17 and regulatory T cells in Behçet disease[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 128: 655-664.
- [8] SUGITA S, KAWAZOE Y, IMAI A, YAMADA Y, HORIE S, MOCHIZUKI M. Inhibition of Th17 differentiation by anti-TNF- α therapy in uveitis patients with Behçet's disease[J/OL]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14: R99. doi: 10.1186/ar3824.
- [9] TAMURA T, KUROTAKI D, KOIZUMI S. Regulation of myelopoiesis by the transcription factor IRF8[J]. *Int J Hematol*, 2015, 101: 342-351.
- [10] MANCINO A, NATOLI G. Specificity and function of IRF family transcription factors: insights from genomics[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2016, 36: 462-469.
- [11] PELKA K, LATZ E. IRF5, IRF8, and IRF7 in human pDCs—the good, the bad, and the insignificant?[J]. *Eur J Immunol*, 2013, 43: 1693-1697.
- [12] SINGH H, GLASMACHER E, CHANG A B, VANDER LUGT B. The molecular choreography of IRF4 and IRF8 with immune system partners[J]. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 2013, 78: 101-104.
- [13] OUYANG X, ZHANG R, YANG J, LI Q, QIN L, ZHU C, et al. Transcription factor IRF8 directs a silencing programme for TH17 cell differentiation[J/OL]. *Nat Commun*, 2011, 2: 314. doi: 10.1038/ncomms1311.
- [14] YOSHIDA Y, YOSHIMI R, YOSHII H, KIM D, DEY A, XIONG H, et al. The transcription factor IRF8 activates integrin-mediated TGF- β signaling and promotes neuroinflammation[J]. *Immunity*, 2014, 40: 187-198.
- [15] KIM S H, BURTON J, YU C R, SUN L, HE C, WANG H, et al. Dual function of the IRF8 transcription factor in autoimmune uveitis: loss of IRF8 in T cells exacerbates uveitis, whereas IRF8 deletion in the retina confers protection[J]. *J Immunol*, 2015, 195: 1480-1488.
- [16] TAKEUCHI M, MIZUKI N, MEGURO A, OMBRELLO M J, KIRINO Y, SATORIUS C, et al. Dense genotyping of immune-related loci implicates host responses to microbial exposure in Behçet's disease susceptibility[J]. *Nat Genet*, 2017, 49: 438-443.
- [17] JIANG Y, WANG H, YU H, LI L, XU D, HOU S, et al. Two genetic variations in the IRF8 region are associated with Behçet's disease in Han Chinese[J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 19651. doi: 10.1038/srep19651.
- [18] TIAN Y, WANG C, YE Z, XIAO X, KIJLSTRA A, YANG P. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on Th17 and Th1 response in patients with Behçet's disease[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53: 6434-6441.
- [19] QIU Y, ZHU Y, YU H, YI S, SU W, CAO Q, et al. Ocular Behçet's disease is associated with aberrant methylation of interferon regulatory factor 8 (IRF8) in monocyte-derived dendritic cells[J]. *Oncotarget*, 2017, 8: 51277-51287.