

IL-33 与心脏移植免疫关系的研究进展

左建峰, 沈振亚*, 陈月秋* (苏州大学附属第一医院心血管外科, 江苏 苏州 215008)

[摘要] 白细胞介素 33(IL-33) 是 IL-1 家族成员, 参与多种机体炎症与免疫反应过程。IL-33 既可以通过增加 Th2 细胞和调节性 T 细胞(Treg) 的比例在组织修复、器官移植和保持体内平衡中起重要作用, 也可以通过增加 Th1 细胞比例从而增加免疫力。IL-33 可以参与多种组织器官移植的免疫耐受, 在心脏移植中, IL-33 可以通过增加 Th2 细胞、Treg 和髓源性抑制细胞(MDSC) 的比例或增加抑制炎症的 IL-4、IL-5 和 IL-10 等细胞因子进行免疫调节, 从而延长移植心脏的存活时间。本文主要对 IL-33 以及其与心脏移植免疫方面的研究进行综述。

[关键词] 白细胞介素 33(IL-33); 心脏移植免疫; 间充质干细胞; 免疫调节; 综述

[中图分类号] R392.1, R392.12, R54, G353.11 **[文献标志码]** A

DOI:10.13423/j.cnki.cjcmi.008122

白细胞介素 33(interleukin-33, IL-33) 是 IL-1 家族的新成员, 属于 IL-1 超家族, 是一种具有多种功能的新免疫细胞因子^[1]。IL-33 和它的特异性受体磺基转移酶同源物 2(homolog of sulfotransferase 2, ST2), 参与机体固有免疫以及适应性免疫, 尤其是通过 2 型辅助性 T(T helper type 2, Th2) 细胞介导炎症反应, 诱导 Th2 细胞相关的细胞因子 IL-4、IL-5、IL-6、IL-9 和 IL-10 的产生并诱导免疫球蛋白的生成^[2]; 并且可以部分诱导和招募调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg), 使其在炎症的进程中对机体进行相关免疫调节^[3-4]。

1 IL-33 的概述

1.1 IL-33 的分子结构和来源

IL-33 作为 ST2 的配体很长时间没有被发现, 直至 2005 年 Schmitz 等^[5] 在研究具有典型的 β 三叶肽结构的 IL-1 超家族成员时, 通过检索计算机数据库发现了 IL-33。此后, 人们发现 IL-33 高表达于肺、胃肠道、皮肤和脑中。IL-33 的编码基因位点位于人第 9 号染色体 9p24.1 上, 大小约为 18 000 bp。通过对 IL-33 的结构分析可以发现, 其同时具有细胞因子以及核因子两个功能, IL-33 作为核因子其功能尚不清楚, 但其作为细胞因子的功能已有较多详细的研究。IL-33 肽链的 C 末端具有细胞因子结构域可以通过与细胞膜上的 ST2 结合激活相关信号通路或者直接作用于丝裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK) 或核因子 κ B(nuclear factor κ B,

NF- κ B) 通路上的蛋白而发挥相应作用^[6-7]。

IL-33 的 mRNA 及蛋白存在于人和鼠的众多器官、组织及细胞中。在细胞水平, IL-33 尤其在小静脉高壁内皮细胞中高表达^[8-9], 其次表达于成纤维细胞、肥大细胞、树突状细胞、巨噬细胞和成骨细胞中。在组织器官水平, IL-33 主要表达于淋巴系统器官和肺脏等部位^[10]。

1.2 IL-33 的配体-ST2

ST2 早在 1989 年由 Tominag 等^[11] 首次发现。ST2 的编码基因位于人的 11 号染色体上(11p14.3-p12)。ST2 包括 2 种形式, 膜型和可溶型, 是由不同的剪切作用产生的, 其中跨膜型 ST2 主要由 3 个部分组成, 其中包括胞外的 3 个免疫球蛋白样域、跨膜域和胞内的 Toll 样/IL-1 受体(Toll-like/IL-1 receptor, TIR) 域组成; 可溶型 ST2(soluble ST2, sST2) 的结构与跨膜型 ST2 的胞外段大致相同。ST2 表达于肥大细胞、激活的 Th2 细胞、第二类固有淋巴细胞、巨噬细胞和心肌细胞等。ST2 与多种癌症有一定的联系, 并且膜型 ST2 在心肌细胞中表达而且在心肌细胞的炎症和凋亡中起重要作用。sST2 在血液中的含量可以作为急性心衰的标志物, 并且在心血管疾病的不同阶段有不同的表达量, 可以联合 N 端 B 型脑钠肽前体(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP) 成为慢性心衰的标志物^[12-13]。

1.3 IL-33 的免疫调节性

IL-33 作为一种多功能的蛋白, 可以作为转录通路的抑制剂, 也可以针对坏死的细胞引起免疫系统

收稿日期: 2016-10-12; 接受日期: 2017-02-20

基金项目: 国家自然科学基金(K1122938)

作者简介: 左建峰(1991-), 男, 江苏泰州人, 硕士研究生

Tel: 15050437717; E-mail: 876155089@qq.com

* 通讯作者, 陈月秋, E-mail: chen Yueqiu-216@163.com; 沈振亚, E-mail: uuzyshe@aliyun.com

的警示作用, IL-33 另外一个很重要的作用就是作为免疫调节因子, 在免疫反应中发挥调节作用^[14]。目前有关 IL-33 功能的研究尚不完全清楚, 既有促炎作用, 也有抑炎作用^[15]。一方面, IL-33 能激活固有免疫系统, 诱导免疫细胞激活, 比如增强树突状细胞 CD86 的表达、促进 Th2 细胞产生 IL-4、IL-5 和 IL-13 等细胞因子。另一方面, IL-33 与 ST2 复合物结合后, 可以通过 IL-33/ST2 轴下游的髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88)-MAPK-NF- κ B 信号通路调节细胞的存活、凋亡或细胞因子的产生; IL-33 可以在体内和体外增加调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg) 的比例或改变 γ 干扰素 (interferon gamma, IFN- γ)、IL-17 或 IL-10 等免疫相关的细胞因子来调节器官移植的免疫耐受或自身免疫性^[16], 如皮肤移植导致的免疫排斥^[17]; 肾脏移植的缺血再灌注损伤的免疫调节^[18]; 造血细胞移植导致的移植物抗宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD) 等免疫相关疾病^[19]。IL-33 除具有免疫调节功能外, 还可以作为生物标志物, 例如在肾脏移植患者中, IL-33 高表达的移植受者患心血管疾病的概率要高于 IL-33 低表达者^[20]。

2 IL-33 与心脏移植免疫的关系

IL-33 参与各种炎症相关疾病但是在器官移植领域的研究相对较少。影响移植物的存活的因素主要包括以下几个方面: ①移植术后免疫抑制剂的长期应用, 会抑制其正常的免疫系统, 可导致严重的感染以及多种肿瘤的发生。②免疫抑制剂会产生包括肝肾毒性在内的多种毒性反应; ③排斥反应特别是慢性排斥反应, 是影响术后移植物存活的最主要因素。在慢性免疫排斥反应中, 渐进发生的血管阻塞最终导致移植物失去功能^[21]。目前慢性排斥反应导致的移植物血管病变的发生机制仍不清楚, 但有关 T 细胞及其特异性抗体的研究发现, 其在同种异体移植免疫应答的发生中发挥着重要作用^[22-24]。

对于心脏移植术后的慢性排斥反应, 主要是以渐进的动脉硬化导致血管腔狭窄阻塞以及心肌缺血病变为主^[25]。在术后相关的免疫反应中, Th1 细胞及其产生的细胞因子 IFN- γ 在心脏移植后的急性和慢性排斥反应中均起重要作用^[26]。活化的 Th1 细胞在术后血管硬化过程中也起一定的作用, Th1 细胞产生的细胞因子 IFN- γ 可通过激活免疫细胞促进血管硬化等损伤的发生^[27]。Miller 等^[28]通过小鼠体内实验发现, IL-33 可通过诱导 Th1 细胞向 Th2 细胞转换抑制移植后血管硬化过程。体外实验中发现, IL-33

的体外刺激可以增加 IL-4⁺ 的脾脏 T 细胞的比例, 并且 IL-5 和 IL-13 的表达量也升高, 在体内 IL-33 也可以有效的延长移植心脏的存活时间^[29]。在慢性心脏排斥模型中, 也证明 IL-33 可以通过增加 Th2 型细胞的比例和髓源性抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cell, MDSC) 来延长移植心脏的存活时间^[30]。但也有研究表明, Th1 类及 Th2 类细胞因子在发生急性排斥反应的移植物中表达增加, 且 Th2 类细胞因子可促进移植物失去功能及排斥反应^[31]。除增加 Th2 细胞的比例外, 重组的 IL-33 可以联合来氟米特共同通过减少 Th1 型细胞及 IFN- γ 的表达和增加 CD4⁺FOXP3⁺Treg 和抑制性的 MDSC 来增加移植心脏的存活时间^[32-33]。因此, 心脏移植受者预先接受 IL-33 的治疗可能通过促进 Th1 细胞介导免疫应答向 Th2 细胞介导免疫应答的转换和增加免疫耐受的 Treg 和 MDSC 的细胞数量而受益。IL-33 在心肌细胞和成纤维细胞中均表达, 当受到肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、IFN- γ 等炎症因子的刺激后表达量明显升高^[34]。IL-33 除作为细胞因子影响免疫系统外, IL-33/ST2 信号通路在心衰末期的心功能方面和左心室辅助装置诱导的血液动力学恢复中具有重要的调节功能^[35]。因此, 对 IL-33 如何在排斥反应过程中调控 Th1 细胞和 Th2 细胞介导的免疫应答及如何调控 Treg 和 MDSC 的免疫耐受, 值得进一步研究和探索。

3 小结与展望

间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC) 是具有多向分化潜能和免疫调节功能的祖细胞。MSC 的免疫调节功能主要是通过分泌一些免疫抑制因子如 2,3-双加氧酶吲哚胺 (indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)、前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2)、IL-10、转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β) 和诱导 Treg 起作用。MSC 免疫原性低, 同时具有免疫调节功能, 并且在 GVHD、实验性免疫脑脊髓炎、炎症性肠炎、过敏性呼吸道疾病等模型中得到证实, 因此被广泛应用于研究移植免疫相关疾病。

既往关于 IL-33 与心脏移植术后移植物的存活研究中, 发现 IL-33 通过促进 Th1 细胞向 Th2 细胞转化, 增加 Treg 和 MDSC 的比例影响移植物的存活。而静脉输注 MSC 能够转变 Th1 细胞/Th2 细胞的平衡和上调 Treg 的表达来延长心脏移植存活时间^[37]。所以, 联合应用 MSC 和 IL-33, 是否可以通过 MSC 的旁分泌作用减少急性排斥反应, 并且通过 IL-33 促进 Th1 细胞向 Th2 细胞转化以及对巨噬细胞产生影响

来较少对移植心脏的免疫排斥反应,还有待进一步的验证。尽管需要进一步的研究证实,IL-33 有望成为临床治疗心脏移植免疫排斥的有效途径。

参考文献:

- [1] Schmitz J, Owyang A, Oldham E, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals *via* the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines [J]. *Immunity*, 2005, 23(5): 479–490.
- [2] Fellström B, Jardine A G, Sövefi I, et al. Renal dysfunction as a risk factor for mortality and cardiovascular disease in renal transplantation: experience from the assessment of Lescol in renal transplantation trial [J]. *Transplantation*, 2005, 79(9): 1160–1163.
- [3] Nankivell B J, Kuypers D R. Diagnosis and prevention of chronic kidney allograft loss [J]. *Lancet*, 2011, 378(9800): 1428–1437.
- [4] Liu Q, Turnquist H R. Controlling the burn and fueling the fire: defining the role for the alarmin interleukin-33 in alloimmunity [J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2016, 21(1): 45–52.
- [5] Schmitz J, Owyang A, Oldham E, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals *via* the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines [J]. *Immunity*, 2005, 23(5): 479–490.
- [6] 张春霞, 陈柏谕. IL-33 与儿童常见自身免疫性疾病关系的研究进展 [J]. *临床儿科杂志*, 2014, 32(5): 491–493.
- [7] Roussel L, Erard M, Cayrol C, et al. Molecular mimicry between IL-33 and KSHV for attachment to chromatin through the H2A-H2B acidic pocket [J]. *EMBO Rep*, 2008, 9(10): 1006–1012.
- [8] Moussion C, Ortega N, Girard J P. The IL-1-like cytokine IL-33 is constitutively expressed in the nucleus of endothelial cells and epithelial cells *in vivo*: a novel ‘alarmin’? [J/OL]. *PLoS One*, 2008, 3(10): e3331. doi: 10.1371/journal.pone.0003331.
- [9] Baekkevold E S, Roussigne M, Yamanaka T, et al. Molecular characterization of NF-HEV, a nuclear factor preferentially expressed in human high endothelial venules [J]. *Am J Pathol*, 2003, 163(1): 69–79.
- [10] Talbot-Ayer D, Calo N, Vigne S, et al. The mouse interleukin (IL) 33 gene is expressed in a cell type- and stimulus-dependent manner from two alternative promoters [J]. *J Leukoc Biol*, 2012, 91(1): 119–125.
- [11] Tominaga S. A putative protein of a growth specific cDNA from BALB/c-3T3 cells is highly similar to the extracellular portion of mouse interleukin 1 receptor [J]. *FEBS Lett*, 1989, 258(2): 301–304.
- [12] Ky B, French B, McCloskey K, et al. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure [J]. *Circ Heart Fail*, 2011, 4(2): 180–187.
- [13] Ciccone M M, Cortese F, Gesualdo M, et al. A novel cardiac biomarker: ST2: a review [J]. *Molecules*, 2013, 18(12): 15314–15328.
- [14] Liu Q, Turnquist H R. Implications for interleukin-33 in solid organ transplantation [J]. *Cytokine*, 2013, 62(2): 183–194.
- [15] Pei C, Barbour M, Fairlie-Clarke K J, et al. Emerging role of interleukin-33 in autoimmune disease [J]. *Immunology*, 2014, 141(1): 9–17.
- [16] Matta B M, Turnquist H R. Expansion of regulatory T cells *in vitro* and *in vivo* by IL-33 [J]. *Methods Mol Biol*, 2016, 1371: 29–41.
- [17] Gajardo T, Morales R A, Campos-Mora M, et al. Exogenous interleukin-33 targets myeloid-derived suppressor cells and generates periphery-induced Foxp3 regulatory T cells in skin-transplanted mice [J]. *Immunology*, 2015, 146(1): 81–88.
- [18] Thierry A, Giraud S, Robin A, et al. The alarmin concept applied to human renal transplantation: evidence for a differential implication of HMGB1 and IL-33 [J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e88742. doi: 10.1371/journal.pone.0088742. eCollection 2014.
- [19] Matta B M, Reichenbach D K, Zhang X, et al. Peri-alloHCT IL-33 administration expands recipient T-regulatory cells that protect mice against acute GVHD [J]. *Blood*, 2016, 128(3): 427–439.
- [20] Mansell H, Soliman M, Elmoselhi H, et al. Elevated circulating interleukin 33 levels in stable renal transplant recipients at high risk for cardiovascular events [J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0142141. doi: 10.1371/journal.pone.0142141. eCollection 2015.
- [21] Tellides G, Pober J S. Interferon-gamma axis in graft arteriosclerosis [J]. *Circ Res*, 2007, 100(5): 622–632.
- [22] Libby P. Inflammation in atherosclerosis [J]. *Nature*, 2002, 420(6917): 868–874.
- [23] Einecke G, Sis B, Reeve J, et al. Antibody-mediated microcirculation injury is the major cause of late kidney transplant failure [J]. *Am J Transplant*, 2009, 9(11): 2520–2531.
- [24] Mitchell R N, Libby P. Vascular remodeling in transplant vasculopathy [J]. *Circ Res*, 2007, 100(7): 967–978.
- [25] Hansson G K, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword [J]. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6(7): 508–519.
- [26] Sikorski K, Czerwoniec A, Bujnicki J M, et al. STAT1 as a novel therapeutic target in pro-atherogenic signal integration of IFN γ , TLR4 and IL-6 in vascular disease [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2011, 22(4): 211–219.
- [27] Tay S S, Plain K M, Bishop G A. Role of IL-4 and Th2 responses in allograft rejection and tolerance [J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2009, 14(1): 16–22.
- [28] Miller A M, Xu D, Asquith D L, et al. IL-33 reduces the development of atherosclerosis [J]. *J Exp Med*, 2008, 205(2): 339–346.
- [29] Yin H, Li X Y, Jin X B, et al. IL-33 prolongs murine cardiac allograft survival through induction of TH2-type immune deviation [J]. *Transplantation*, 2010, 89(10): 1189–1197.
- [30] Brunner S M, Schiechl G, Falk W, et al. Interleukin-33 prolongs allograft survival during chronic cardiac rejection [J]. *Transpl Int*, 2011, 24(10): 1027–1039.
- [31] Braun M Y, Desalle F, Le Moine A, et al. IL-5 and eosinophils mediate the rejection of fully histoincompatible vascularized cardiac allografts: regulatory role of alloreactive CD8⁺ T lymphocytes and IFN- γ [J]. *Eur J Immunol*, 2000, 30(5): 1290–1296.
- [32] Dai C, Lu F N, Jin N, et al. Recombinant IL-33 prolongs leflunomide-mediated graft survival by reducing IFN- γ and expanding CD4⁺ FOXP3⁺ T cells in concordant heart transplantation [J]. *Lab Invest*, 2016, 96(8): 820–829.
- [33] Turnquist H R, Zhao Z, Rosborough B R, et al. IL-33 expands suppressive CD11b⁺ Gr-1^{int} and regulatory T cells, including ST2L⁺ FOXP3⁺ cells, and mediates regulatory T cell-dependent promotion

-

《细胞与分子免疫学杂志》编辑部
2017-03-10