

· 综述 ·

长链非编码RNA在心脏移植免疫耐受中的研究进展

周香君¹, 张烁¹

【中图分类号】R318.11

【文献标志码】A

开放科学(源服务)标识码(OSID)



心脏移植是终末期心血管疾病最有效的治疗措施,而同种异体移植排斥是影响移植存活的主要限制因素。尽管免疫抑制剂治疗已取得了进展,但仍有一些副作用如心血管疾病、癌症、肾衰竭和感染等会导致移植丢失和死亡。因此,诱导器官特异性免疫耐受是解决问题的关键。近年来,长链非编码RNA(lncRNA)在心血管疾病中的研究越来越广泛,lncRNA参与调节T细胞的发育和活化,而调节性T细胞(Treg)可以抑制移植排斥,参与器官移植免疫耐受。研究发现,lncRNA可以作为心脏移植免疫耐受的调节因子。本文就lncRNA在免疫系统中的作用及在心脏移植免疫耐受中的研究进展做一简要综述。

1 lncRNA的概述

lncRNA被定义为一类长度超过200个核苷酸的非编码源性单链RNA,其由RNA聚合酶II转录。lncRNA可以通过核苷酸碱基配对与DNA或RNA相互作用,或折叠成复杂的三维结构通过高级的RNA结构与蛋白质相互作用。lncRNA可以通过修饰转录、转录后、表观遗传和翻译水平的基因表达,在一些生理和病理过程中发挥关键作用^[1,2]。有证据表明,lncRNA已成为癌症、心血管疾病和糖尿病等疾病中基因表达的关键调节因子^[3]。

lncRNA在免疫系统的调控中起重要作用,包括先天性免疫和适应性免疫。一些lncRNAs参与调节巨噬细胞、树突状细胞、NK细胞的发育和分化。最近研究表明,lncRNA在T细胞和B细胞的许多亚群中差异表达,lncRNA-Cox2可以介导不同类别的免疫基因的激活和抑制^[4,5]。lncRNA在T细胞的发育和活化中起着重要的调节作用。幼稚CD4⁺T淋巴细胞在不同的细胞因子激活和诱导下分化为效应辅助性T细胞,如Th1, Th2, Th17和Treg,从而协调免疫应答^[6,7]。同样地,幼稚CD8⁺T细胞分化为细胞毒性T淋巴细胞(CTL),其被聚集到外周部位以在抗病毒防御期间提供保护^[8]。许多研究报告,lncRNA可通过结合和调节T细胞转录因子如T-bet, GATA-3, STAT4和STAT6来影响Th1/Th2细胞分化。Kanduri等人鉴定了参与早期Th1和Th2分化的谱系特异性lncRNAs,并通过基因本体论分析预测其预期功能,研究表明这些lncRNAs在自身免疫性疾病的病因学中起作用^[9]。事实上,在T细胞分化过程中,lncRNAs可与谱系特异性转录因子和细胞因子协调,作为控制CD8⁺和CD4⁺T细胞的灵活性和可塑性的调节因子^[10]。

2 Treg与移植免疫耐受

Treg是CD4⁺T细胞的特化亚群,对T细胞受体(TCR)的刺激具有无反应性或低反应性,通过细胞间连接抑制辅助性CD4⁺T细胞和细胞毒性CD8⁺T细胞的增殖和活化。FoxP3是Treg的关键转录调节因子,具有FoxP3表达标志物的Treg强烈抑制效应T细胞和记忆T细胞的增殖,从而控制外来抗原的过度免疫应答并维持自身耐受^[11-13]。Treg的生成也是产生耐受性树突状细胞(tDC)的关键特征之一。最新研究发现,Treg可能通过控制供体反应性T细胞的活化和扩增来预防或延迟异种移植物的排斥,从而掩盖抗供体的免疫应答,进而延长异种心脏移植物的长期存活^[14]。近年来,CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺Tregs已成为维持自身和同种异体移植免疫耐受性中最有效和最重要的群体。带有治疗性Treg细胞的混合嵌合体疗法已经在临床前期动物模型的安全性和功效方面显示出巨大的效力。Treg治疗不仅减少了受体条件,满足了临床广泛应用的先决条件,还产生了抑制同种异体移植慢性排斥的真性耐受^[15]。

3 lncRNA与心脏移植免疫耐受

心脏移植是终末期心力衰竭的首选治疗方法。然而心脏移植排斥反应在移植后的第一年仍然是严重的并发症,40%的移植患者在此期间至少发生一次排斥反应^[16]。此外,心脏移植排斥反应是移植后一年内死亡率达12%的原因,也是心脏移植血管病变的独立危险因素^[17]。此外,有证据表明,心脏移植血管病和恶性肿瘤仍是移植5年后患者死亡的主要原因^[18]。这也强调了长期免疫抑制的局限性,而且现阶段免疫抑制药物治疗仍有一些致命性并发症。因此,诱导移植免疫耐受是延长移植存活的关键。

研究发现,在小鼠心脏移植模型中,lncRNA-A930015D03Rik和mouse lncRNA1055在同种异体心脏移植和移植浸润淋巴细胞中高表达。lncRNA-A930015D03Rik和mouse lncRNA1055随着急性排斥反应的发展而增加,并与Th1反应途径中最重要的分子IL-12Rβ1(白介素-12受体)呈正相关。在体外分化的Th1细胞中敲低lncRNA-A930015D03Rik和mouse lncRNA1055后,Th1细胞中IL-12Rβ1的表达显著抑制,证明它们可作为急性排斥反应的新型生物标志物^[19]。近来已有研究证明,耐受性树突状细胞(tDC)能预防器官移植中的同种异体免疫排斥^[20]。Wu等^[21]研究发现,功能性lncRNA MALAT1(肺腺癌转移相关转录子1)参与心脏移植和实验性自身免疫性心肌炎(EAM)中tDC的诱导和免疫耐受。功能上,MALAT1过表达有利于DC转变为耐受表型;机制上,过表达的MALAT1通过细胞质中miR155起作用来促进树突状细胞表面特异性细胞间粘附因子3结合非整合素分子(DC-SIGN)和IL10的产生,这对于tDC的诱导和维持以及DC-SIGN阳性亚群的更有效的致耐受功能

作者单位: ¹ 150000 黑龙江哈尔滨,哈尔滨医科大学附属第二医院心内科

通讯作者: 张烁, E-mail: zhangshuoemail@163.com

doi: 10.3969/j.issn.1674-4055.2019.12.33

是必需的。lncRNA MALAT1是一种新型的免疫耐受调节因子,对于一些涉及到DC的疾病具有重要的治疗意义,如移植、自身免疫性疾病、癌症及致病性感染。Zhang等^[22]研究发现,lncRNA NEAT1(核旁斑组装转录本1)可以作为免疫相关疾病的治疗靶点,敲低lncRNA NEAT1可以诱导体内免疫耐受。在EAM和心脏移植的小鼠模型中,输注敲低NEAT1的DC可以减少炎症细胞的浸润、抑制T细胞的增殖、增加Treg的数量;应用敲低NEAT1的DC治疗可以延长心脏移植后小鼠的同种异体移植物的存活。Zhang等^[23]在培养小鼠骨髓来源的DC时,发现生长分化因子15(GDF15)在DC中表达。敲除GDF15可以促进DC成熟,增强免疫应答功能,上调环状RNA malat-1(circ_Malat1)表达及激活NF- κ B途径。GDF15过表达可以增强免疫抑制/抑制分子,促进DC诱导T细胞衰竭,增强免疫抑制基因IDO依赖性的Treg产生。在心脏移植后的小鼠中输注GDF15处理的DC可以促进免疫耐受的诱导。GDF15可以通过抑制circ_Malat1和NF- κ B信号转导途径以及IDO的上调导致tDC,GDF15-DC可以预防心脏移植后同种免疫排斥并延长移植物的存活,可能作为一种新的潜在的治疗方法。

4 结语与展望

近年来研究发现,lncRNAs参与胚胎发生发育、器官功能稳态维持以及疾病发生发展等多种生理和病理过程,一些lncRNAs在心血管疾病如心肌肥厚、心力衰竭、心肌梗死、心脏缺血再灌注损伤和心律失常(房颤)等的发展中差异表达。一些特异性lncRNAs已应用为癌症等疾病更敏感、更便捷、更安全的生物学标志物和新型诊疗手段。lncRNAs也是免疫细胞分化、先天免疫系统和适应性免疫系统激活的重要调节因子,在调节免疫功能和自身免疫中起关键作用。随着lncRNAs在同种异体心脏移植中研究的深入,发现几种lncRNAs在心脏移植后排斥和免疫耐受中差异表达,参与调节DC从而诱导免疫耐受,可以考虑作为心脏移植免疫耐受的调节因子及潜在的治疗靶点。综上所述,lncRNAs在心脏移植免疫耐受中起着重要作用,开展lncRNAs与心脏移植后发生机制的相关研究可以为诱导心脏移植免疫耐受和心脏移植后免疫排斥的诊疗开辟新路径。

参考文献

- [1] He A,He S,Li X,*et al.* ZFAS1: A novel vital oncogenic lncRNA in multiple human cancers[J]. Cell Prolif,2019,52(1):e12513.
- [2] Quinn JJ,Chang HY. Unique features of long non-coding RNA biogenesis and function[J]. Nat Rev Genet,2016,17(1):47-62.
- [3] Heward JA,Lindsay MA. Long non-coding RNAs in the regulation of the immune response[J]. Trends Immunol,2014,35(9):408-19.
- [4] Carpenter S,Aiello D,Atianand MK,*et al.* A long noncoding RNA mediates both activation and repression of immune response genes[J]. Science,2013,341(6147):789-92.
- [5] Li X,Li N. LncRNAs on guard[J]. Int Immunopharmacol,2018,65:60-3.

- [6] Zhang Y,Zhang Y,Gu W,*et al.* TH1/TH2 cell differentiation and molecular signals[J]. Adv Exp Med Biol,2014,841:15-44.
- [7] Pagani M,Rossetti G,Panzeri I,*et al.* Role of microRNAs and long-non-coding RNAs in CD4(+) T-cell differentiation[J]. Immunol Rev,2013,253(1):82-96.
- [8] Gerlach C,Rohr JC,Peri é L,*et al.* Heterogeneous differentiation patterns of individual CD8+ T cells[J]. Science,2013,340(6132):635-9.
- [9] Kanduri K,Tripathi S,Larjo A,*et al.* Identification of global regulators of T-helper cell lineage specification[J]. Genome Med,2015,7:122.
- [10] Ranzani V,Arrigoni A,Rossetti G,*et al.* Next-Generation Sequencing Analysis of Long Noncoding RNAs in CD4+ T Cell Differentiation[J]. Methods Mol Biol,2017,1514:173-85.
- [11] Benoist C,Mathis D. Treg cells, life history, and diversity[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol,2012,4(9):a007021.
- [12] Waight JD,Takai S,Marelli B,*et al.* Cutting edge: epigenetic regulation of Foxp3 defines a stable population of CD4+ regulatory T cells in tumors from mice and humans[J]. J Immunol,2015,194(3):878-82.
- [13] Green DR,Flood PM,Gershon RK. Immunoregulatory T-cell pathways[J]. Annu Rev Immunol,1983,1:439-63.
- [14] Singh AK,Chan JL,Seavey CN,*et al.* CD4+CD25Hi FoxP3+ regulatory T cells in long-term cardiac xenotransplantation[J]. Xenotransplantation,2018,25(2):e12379.
- [15] Pilat N,Granofszky N,Wekerle T. Combining Adoptive Treg Transfer with Bone Marrow Transplantation for Transplantation Tolerance[J]. Curr Transplant Rep,2017,4(4):253-61.
- [16] Patel JK,Kobashigawa JA. Should we be doing routine biopsy after heart transplantation in a new era of anti-rejection[J]. Curr Opin Cardiol,2006,21(2):127-31.
- [17] Stehlik J,Edwards LB,Kucheryavaya AY,*et al.* The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult heart transplant report--2010[J]. J Heart Lung Transplant,2010,29(10):1089-103.
- [18] Stehlik J,Edwards LB,Kucheryavaya AY,*et al.* The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th official adult heart transplant report--2012[J]. J Heart Lung Transplant,2012,31(10):1052-64.
- [19] Gu G,Huang Y,Wu C,*et al.* Differential Expression of Long Noncoding RNAs During Cardiac Allograft Rejection[J]. Transplantation,2017,101(1):83-91.
- [20] Li H,Shi B. Tolerogenic dendritic cells and their applications in transplantation[J]. Cell Mol Immunol,2015,12(1):24-30.
- [21] Wu J,Zhang H,Zheng Y,*et al.* The Long Noncoding RNA MALAT1 Induces Tolerogenic Dendritic Cells and Regulatory T Cells via miR155/Dendritic Cell-Specific Intercellular Adhesion Molecule-3 Grabbing Nonintegrin/IL10 Axis[J]. Front Immunol,2018,9:1847.
- [22] Zhang M,Zheng Y,Sun Y,*et al.* Knockdown of NEAT1 induces tolerogenic phenotype in dendritic cells by inhibiting activation of NLRP3 inflammasome[J]. Theranostics,2019,9(12):3425-42.
- [23] Zhang Y,Zhang G,Liu Y,*et al.* GDF15 Regulates Malat-1 Circular RNA and Inactivates NF κ B Signaling Leading to Immune Tolerogenic DCs for Preventing Alloimmune Rejection in Heart Transplantation[J]. Front Immunol,2018,9:2407.

本文编辑:李丹花,田国祥