维普资讯 http://www.cqvip.com

·综 述·

树突状细胞诱导免疫耐受的研究进展

Progress in immune tolerance induced by dendritic cell

雷 艳,郭光金 (第三军医大学基础医学部外科应用解剖与手术学教研室,重庆 400038)

[关键词] 树突状细胞;免疫耐受;遗传工程;移植
[中图分类号] R392.4 [文献标识码] B [文章编号] 1672-5042(2007)02-0123-02

树突状细胞(dendritic cells,DC)因其成熟时表面有许多树突样或伪足样突起而得名,一直以来,大家所关注的都是其发挥专业的抗原递呈细胞(antigen presenting cell, APC)的功能和引起T细胞和B细胞介导的免疫应答的出色能力。近年的研究发现,DC不仅是最强的抗原递呈细胞,而且DC本身具有调节免疫反应、诱导免疫耐受的作用,更有证据显示外周DC具有天生的遗传耐受特性(inherent tolerogenicity)。DC如何诱导外周免疫耐受的机制尚需进一步研究,这对自身免疫性疾病、移植排斥和过敏性疾病的治疗都具有重要意义。

1 DC的分类和作用

DC分为多种不同功能的亚群,虽然各亚群的起源和分化过程尚未完全清楚,但现在普遍认为每个亚群都有各自独立的分化过程[1-2]。在人类,DC主要分为两类:髓系DC(myeloid DC,MDC)和淋巴系DC(lymphoid DC,LDC)。MDC主要来源于骨髓$CD34^+$细胞,部分由血液中单核细胞在IL-4、GM-CSF作用下转变而来。骨髓$CD34^+$细胞在GM-CSF、TNF-α和IL-4作用下转变成未成熟DC(immature DC,iDC),然后经CD40L或内毒素(LPS)刺激而成熟。LDC来源于血液和扁桃体中的一种浆细胞样细胞,在IL-3的作用下转变成未成熟DC,经CD40L作用成熟为LDC。按功能的不同可将DC分为DC1和DC2。DC1可产生大量IL-12、TNF-α和少量IL-6,诱导Th(辅助性T细胞)向Th1分化;而DC2可分泌大量IL-6和少量IL-12,诱导Th向Th2分化[3]。在移植免疫中,Th1可致明显的急性排斥反应使移植物失活;而Th2则对移植具有保护作用。DC的成熟包括几个过程,首先DC前体细胞通过血液进入非淋巴组织发育为未成熟DC,未成熟DC接受抗原或细胞因子等刺激后再分化为成熟DC,并分布于二级淋巴组织[4-5]。

未成熟的DC起着免疫监视的作用,具有强大的摄取、加工、处理抗原的能力[6-7]。成熟DC膜上具有高表达的MHC-Ⅰ、Ⅱ类分子,协同刺激分子CD80、CD86,黏附分子CD40、CD44、CD54,整合素β1、β2及特征性标记CD83等,有着强大的免疫刺激能力。DC在调节免疫反应中起双重作用。一方面,DC在触发和调节先天性免疫反应和获得性免疫反应中起关键作用,器官移植术后,DC从移植的器官中游走至受体,从而触发排斥反应;另一方面,DC也能够调节T细胞反应,产生外周免疫耐受。尽管确切机制尚不十分清楚,但目前研究显示可能与未成熟DC的特性、诱导T辅助细胞转化方向、诱导供体特异性Treg凋亡、供体特异T调整细胞以及转基因诱导耐受DC等方面有关[8-9]。

2 DC诱导外周耐受的机制

2.1 DC的成熟状态和免疫耐受的关系

DC的成熟状态和其诱导的免疫反应的类型和程度有密切关系。成熟的DC主要诱导免疫激活。正常情况下体内大多数DC处于非成熟状态,其表面表达低水平的MHC分子,几乎不表达CD40、CD80、CD86、ICAM 1等激活T细胞所必须的辅助分子[10-11]。未成熟DC具有很强的抗原摄取加工能力,但由于缺乏多种共刺激分子不能使T细胞活化,导致T细胞无能或低反应。未成熟DC主要分泌IL-10,诱导Th2型细胞反应,有利于减轻急性排斥反应。同时,由于未成熟DC表面缺乏第二信号表达,可导致抗原特异性T细胞凋亡,从而诱导抗原特异性耐受[12]。有报道用CD40缺乏的DC输注,可使小鼠心脏异体移植存活时间明显延长。

2.2 DC与调节性T细胞

不同的DC亚群可引起不同类型的免疫应答。研究证实,在体外用不成熟的单核细胞来源的DC刺激异源性T细胞可导致非增殖的、IL-10诱导的Treg细胞(调节性T细胞)的产生[13]。这种T细胞的增殖不能通过加入外源性IL-2来逆转,并能抑制Th1细胞的增殖,且通过接触方式而不是非特异性抗原的方式。还有报道$CD8^+$T细胞杀伤活性的抗原特异性抑制和IL-10诱导特异性T细胞的出现,伴随干扰素-γ(IFN-γ)诱导T细胞数量的降低。上述研究都证实了DC诱导的Treg细胞的出现,且都与IL-10相关。同时,T细胞杀伤活性的降低不是由于特异性T细胞数量降低所造成,提示免疫调节发挥了重要作用,而非效应细胞被清除。使用在外周组织表达自身抗原(红血球凝聚素或卵白蛋白)的转基因动物研究证实,$CD4^+$或$CD8^+$T细胞耐受需要APC递呈细胞来源的自身抗原。另外,DC表达抑制T细胞生长或诱导T细胞凋亡的分子(如NO、FasL等)也和DC的外周耐受机制有关。

2.3 凋亡细胞的免疫耐受

DC可通过巨胞饮作用和甘露糖受体介导的内吞作用把大

[收稿日期] 2007-01-08 [修回日期] 2007-02-12

维普资讯 http://www.cqvip.com

分子摄入到富含 MHC-II 的胞内间隔。在摄取抗原后,活化的 DC 从外周移动到二级淋巴组织,在那里它们把 MHC-抗原复合物递呈到细胞表面并上调表面的共刺激分子(如 CD80 和 CD86)和其它促进 DC 与 T 细胞聚集粘附的分子(如 CD40、核因子 B 受体激活子(RANK)、CD54 和 CD58)。这个成熟的过程使 DC 转变为强大的 T 细胞专职抗原递呈细胞。分布在外周组织的未成熟的细胞在组织正常新陈代谢过程中,可以从死亡的细胞捕获到抗原,那么 DC 是如何防止对自身抗原的免疫反应的呢?实验证实受损细胞被 DC 的处理方式是截然不同的,这依赖于细胞的死亡方式。坏死细胞会促进 DC 成熟及 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ T 细胞的激活,而凋亡细胞不会激活 DC[14]。Liu 等将蛋白抗原-卵清蛋白(OVA)加入到凋亡的脾细胞,使 OVA 作为凋亡细胞的组分,再将此脾细胞注射给同系小鼠,携带外源 OVA 抗原的凋亡脾细胞能被小鼠体内的 iDC 摄取、加工,并提呈给 OVA 抗原特异的 $CD8^+$ T 细胞,使其发生增殖,约 9 d 后被清除,再给予 OVA 抗原和完全弗氏佐剂混合物,OVA 抗原特异的 $CD8^+$ T 细胞无增殖,小鼠表现出对 OVA 抗原的耐受。这表明生理状态下的 DC 在外周摄取组织更新后的自身凋亡细胞,诱导自身抗原特异性 T 细胞的清除,形成外周耐受[15]。

3 诱导 DC 耐受性的技术方法

目前,用于选择性增强 DC 耐受性的方法有使用未成熟 DC 或药物替代成熟 DC,以及使用基因工程获得表达免疫抑制分子的 DC 等[14]。从 DC 诱导免疫耐受的机制出发,一个增加 DC 耐受性的方法就是抑制它的成熟。一些抗炎剂(如皮质醇类、水杨酸类)或免疫抑制剂,以及细胞因子(如 TGF-β 和 IL-10)和 1α,25-二羟基维生素 D3 都证实有抑制 DC 成熟的作用。这些物质在体外试验中能抑制母细胞分化成 DC(如皮质醇、1α,25-二羟基维生素 D3 和 IL-10)。阿司匹林能在体外促进未成熟的骨髓来源的 $CD11c^+$ DC 数量增加,在鼠皮下注射实验中,这些细胞并不诱导细胞介导的接触性超敏反应。这是因为核因子-kB(nclear factor-kB,NF-kB)的活化对 DC 成熟非常重要,而皮质醇、水杨酸和 IL-10 抑制了 NF-kB 的活性。另一个抑制 DC 成熟的途径是通过作用于脱氧核糖核酸编码的 NF-kB 结合位点来直接调控 NF-kB 的活性。

DC 可表达抑制 T 细胞和诱导 T 细胞凋亡的关键分子,或抑制 DC 功能的某些细胞因子,转染编码这些分子的基因都可能使具有耐受性,从而应用于器官移植或自身免疫性疫病的治疗。DC 基因修饰可依赖其强大的吞噬能力,由质粒载体转染,或采用逆转录病毒或腺病毒为载体导入目的基因[13]。基因工程使异源性 DC 表达 IL-10、TGF-β 或共刺激阻断剂 CTLA-4 Ig,从而诱导抗原特异性 T 细胞低反应,无论在体内或体外,均可以抑制细胞毒性 T 细胞的产生,并可促使 TH1/TH2 型应答偏移[15]。选择性的低应答和抗原特异性 T 细胞的凋亡可通过转染 cDNA 编码 Fas 配体的 DC 来实现。

一直以来,移植排斥和自身免疫性疾病的治疗多是采用免疫抑制剂来减低免疫反应,以求抑制排斥、控制疾病的发展。DC 是重要的免疫调节细胞,它在免疫耐受的诱导和维持上起着重要作用,可以在不降低机体免疫力的情况下,通过使机体产生特异性耐受来到达治疗目的。随着对其诱导免疫耐受机制的研究不断深入,寻找一种理想的耐受性 DC,使其能够移动到淋巴器官,高精度的抑制抗原特异性 T 细胞,对于移植免疫及自身免疫性疾病的防治具有重大意义。

[参考文献]

[1] Tamura T, Tailor P, Yamaoka K, et al. IFN regulatory factor-4 and-8 govern dendritic cell subset development and their functional diversity [J]. J Immunol, 2005, 174(5): 2573 - 2581.

[2] 邓 珊,胡大伟. 树突状细胞在系统性红斑狼疮免疫发病中的作用[J]. 中华风湿病学杂志, 2006, 10(7): 435 - 437.

[3] Oldenhove G, Urbain J, Moser M, et al. $CD4^+$ $CD25^+$ regulatory T cells control T helper cell type 1 responses to foreign antigens induced by mature dendritic cells in vivo[J]. J Exp Med, 2003, 198(2): 259 - 266.

[4] 郑峻松,吴 军,肖光夏. 树突状细胞与移植免疫耐受的研究[J]. 中华烧伤杂志, 2003, 19(6): 382 - 384.

[5] Chan A, Baird M, Mercer AA, et al. Maturation and function of human dendritic cells are inhibited by orf virus-encoded interleukin-10[J]. J Gen Virol, 2006, 87(Pt 11): 3177 - 3181.

[6] 高苏俊,季晓辉. 树突状细胞研究新突破-诱导免疫耐受[J]. 医学综述, 2006, 12(15): 905 - 907.

[7] Weigel BJ, Diers M, Garcia M, et al. Dendritic cells pulsed or fused with AML cellular antigen provide comparable in vivo antitumor protective responses[J]. Exp Hematol, 2006, 34(10): 1403 - 1412.

[8] Savchenko AS, Hasegawa G, Naito M. Development and maturation of thymic dendritic cells during human ontogeny[J]. Cell Tissue Res, 2006, 325(3): 455 - 460.

[9] Yano Y, Ueda Y, Itoh T, et al. A new strategy using autologous dendritic cells and lymphokine-activated killer cells for cancer immunotherapy: efficient maturation of DCs by co-culture with LAK cells in vitro[J]. Oncol Rep, 2006, 16(1): 147 - 152.

[10] Eren E, Yates J, Cwynarski K, et al. Location of major histocompatibility complex class II molecules in rafts on dendritic cells enhances the efficiency of T-cell activation and proliferation[J]. Scand J Immunol, 2006, 63(1): 7 - 16.

[11] Terrazzano G, Pisanti S, Grimaldi S, et al. Interaction between natural killer and dendritic cells: the role of CD40, CD80 and major histocompatibility complex class i molecules in cytotoxicity induction and interferon-gamma production[J]. Scand J Immunol, 2004, 59(4): 356 - 362.

[12] 杜隽铭,全志伟,单根法. 树突状细胞与移植免疫[J]. 肝脏, 2004, 9(2): 132 - 133.

[13] 孙景武,孙世波. 树突状细胞与移植免疫耐受[J]. 实用医学杂志, 2005, 21(5): 546 - 548.

[14] 金 姝,葛海良. 树突状细胞在免疫耐受中的作用[J]. 现代免疫学, 2004, 24(2): 175 - 177.

[15] Turley S, Poirot L, Hattori M, et al. Physiological beta cell death triggers priming of self-reactive T cells by dendritic cells in a type-1 diabetes model[J]. J Exp Med, 2003, 198(10): 1527 - 1537.

(编辑:左艳芳)