

SOCS3 调控 Th17 细胞分化参与重症哮喘发病机制的研究进展

A review of recent advances on SOCS-induced Th17 cell differentiation in the pathogenesis of severe asthma

邓小玉, 张秀峰*

DENG Xiaoyu, ZHANG Xiufeng*

(南华大学附属第二医院呼吸与危重症医学科, 湖南 衡阳 421001)

摘要: 重症哮喘是指哮喘症状严重, 需要长期给予高剂量激素 ICS 联合长效 β_2 受体激动剂 LABA/或白三烯调节剂 LTRA 等治疗才能维持哮喘控制状态, 或者在上述联合治疗下症状仍得不到有效控制的哮喘。重症哮喘的发病机制至今尚未完全明确, 但目前研究发现, 哮喘是一种气道慢性炎症性疾病, 免疫调节异常与哮喘的发生息息相关。Th17 (T helper cell 17) 细胞是一类由原始 $CD4^+$ T 细胞分化而来的辅助性 T 细胞, 其通过分泌多种细胞炎症因子 (比如 IL-17), 主要参与以中性粒细胞浸润为特点的重症哮喘的发生。这一过程受到许多炎症因子和信号通路的调节。例如 IL-6 介导 JAK2-STAT3 (Janus kinase signal transducer and activator of transcription pathway) 信号通路活化, 调控 $CD4^+$ T 淋巴细胞向 Th17 细胞分化; 信号传导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription, STAT3) 是炎症形成过程中不可或缺的关键性分子。细胞因子信号传导抑制蛋白 3 (suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3) 可以负性调控 JAK/STAT 信号通路, 当 SOCS3 缺乏时, STAT3 蛋白的磷酸化水平显著提高, 促进原始 $CD4^+$ T 细胞向 Th17 细胞分化, 从而诱导重症哮喘的发生。

关键词: 辅助性 T 细胞 17; 信号传导与转录激活因子 3; 细胞因子信号传导抑制蛋白 3; 重症哮喘

Key words: Th17; STAT3; SOCS3; severe asthma

中图分类号: R562.25

文献标识码: A

支气管哮喘是一种由多因素引起的免疫变态反应性疾病, 以可逆性气道阻塞、气道高反应性和气道炎症为特点, 临床上常表现为反复发作性的呼吸困难、胸闷、喘息和咳嗽等症状。尽管目前以吸入糖皮质激素 ICS (inhaled corticosteroid)/长效 β_2 受体激动剂 LABA (long acting beta-agonists) 为主的联合治疗策略, 极大地改善了患者的哮喘发作情况, 但仍有 5% ~ 10% 的重症哮喘得不到有效的控制, 严重者会引起患者死亡^[1-2]。本文就 SOCS3 介导的 Th17 细胞分化参与重症哮喘的发病机制做一综述。

1 Th17 细胞与重症哮喘

Th17 细胞是近来新发现的一类辅助性 T 细胞, 由原始 $CD4^+$ T 细胞分化而来, $CD4^+$ T 细胞在白细胞介素 IL-6 (interleukin 6)、转化生长因子 TGF- β

(transforming growth factor- β) 等细胞因子的作用下激活 JAK2/STAT3 信号途径分化成 Th17 细胞。Th17 细胞可以分泌多种重要的细胞炎症因子, 其中最重要的是白介素 17, IL-17 与其受体结合后可诱导细胞产生白介素 IL-8、IL-6 和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 GM-CSF (granulocyte macrophage colony)、趋化因子 CXCL (chemokines), 趋化并激活中性粒细胞在局部浸润。Krishnamoorthy 等^[3]研究发现, 在重症哮喘患者的支气管肺泡灌洗液中可检测出高水平的 IL-17。IL-17 可以刺激肺微血管内皮细胞产生多种化学引诱物, 比如 CXCL8, 诱导中性粒细胞气道浸润^[4]。Chen 等^[5]收集患有轻度哮喘和重度哮喘患者的血液样品, 通过酶联免疫吸附试验测定血浆中 IL-17A, 其数据表明, 重度哮喘患者血浆中 IL-17A 水平明显高于轻度哮喘患者。Newcomb^[6]研究表明, IL-17A 在中重度哮喘患者中明显升高并与疾病严重程度呈正相关。

2 p-STAT3 与 Th17 细胞分化

STAT3 可以传递炎症介质介导的细胞外信号通

收稿日期: 2018-08-27; 修回日期: 2018-10-22

基金项目: 湖南省教育厅科学研究项目 (批准号为: 16C1404)。

* 通信作者, E-mail: zxf96178@126.com.

路来调控免疫细胞的生物学行为(如先天性免疫、适应性免疫等),是炎症形成过程中不可或缺的关键性分子,而 STAT3 异常活化可导致多种疾病的发生(如急、慢性炎症)。机体在正常情况下,STAT3 活化后可反馈性激活 SOCS3,进而可在一定程度上抑制 STAT3 的过度或长时间异常活化。磷酸化信号传导及转录活化因子 3(p-STAT3)为 STAT3 的磷酸化形式。Lin 等^[7]在关于血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1,HO-1)直接结合 STAT3 以控制嗜中性白细胞气道炎症致病性 Th17 细胞的产生的研究中,其数据表明 HO-1 通过直接结合和阻断 STAT3 磷酸化而对 Th17 细胞分化发挥抑制作用。Chaudhry 等^[8]发现 STAT3 磷酸化直接上调核转录因子孤独核受体(orphan nuclear receptor,ROR γ t)的表达,而 ROR γ t 的过度表达增加 Th17 细胞的数量和 IL-17 的分泌。August^[9]的研究表明 ZNF341(ZNF341,是一种转录因子,具有 12 个 Cys2His2 锌指)缺陷患者主要通过减少 STAT3 磷酸化,抑制原始 CD4⁺ T 细胞分化为 Th17 细胞。Keles 等^[10]发现 DOCK8 以鸟嘌呤核苷酸交换因子(guanine nucleotide exchange factor, GEF)活性依赖性方式调节 STAT3 磷酸化,从而促进 Th17 细胞的分化。

3 SOCS3 与 STAT3 的磷酸化关系

SOCS 家族是一类由细胞因子诱导生成的蛋白,包括 SOCS1-7 以及细胞因子诱导 SH2 蛋白共 8 个成员。SOCS 家族成员都含有一个高度保守的 C-末端结构域(SOCS 盒)和一个中央 Src 同源 2(SH2)结构域,SOCS3 由于在 N-末端含有贾纳斯激酶(Janus Kinase, JAK)的抑制域(kinase inhibitory region, KIR),故对 JAK 具有强有力的抑制作用^[11]。细胞因子信号传导抑制因子 3(SOCS3)是先天免疫和获得性免疫的关键性生理调节因子,在 JAK/STAT 途径的负反馈调节中起关键作用^[12]。人类 SOCS3 基因编码区全长含有 675bp 碱基,共编码 225 个氨基酸,SOCS3 启动子上含有多个 STAT 结合位点,因此,STAT3 蛋白可以负反馈调控 SOCS3 的转录水平。

Osuka 等^[13]研究表明,JAK / STAT 信号传导途径可能被 IL-6 激活,使 STAT3 磷酸化并将信息从细胞表面传递到细胞核,该途径被 SOCS3 负调节。Park 等^[14]的研究数据表明,细胞因子或神经损伤诱导的 SOCS3 表达负调节 STAT3 的磷酸化,从而导致

保护性神经元功能的抑制和神经突向外生长。Duan^[15]在关于 SOCS3 过表达通过 JAK2 / STAT3 途径对高糖诱导的肺上皮细胞损伤的保护作用中阐述到,高糖(high glucose, HG)环境下磷酸化 STAT3 蛋白上调,导致肺上皮细胞损伤,而外源 SOCS3 基因转染的过表达显著抑制 HG 诱导的 STAT3 磷酸化,从而保护肺上皮细胞免受损伤。Baker 等^[16]在关于 SOCS1 和 SOCS3 控制中枢神经系统(central nervous system, CNS)免疫的研究中阐述到,通过 JAK / STAT 信号通路的信号转导是 CNS 中炎症和免疫应答的重要途径,JAK / STAT 途径的激活通过细胞因子与其相关细胞表面受体结合而实现,最终导致 STAT 转录因子的磷酸化,而 SOCS3 可负反馈调节 JAK / STAT 信号传导,使 p-STAT3 的水平下降。

4 SOCS3 通过 p-STAT3 影响 Th17 细胞的分化

近来研究发现,SOCS3 可以抑制 STAT3 信号通路的转导,细胞内 SOCS3 缺乏时,IL-23 介导的 STAT3 酪氨酸磷酸化水平显著上升,诱导 Th17 细胞分化,增强 Th17 细胞^[17]。Vegran 等^[18]认为 PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ)与 SOCS3 启动子结合,有利于 SOCS3 的表达,最终阻止 STAT3 磷酸化和 IL-17 基因转录参与肿瘤介导的炎症反应。在有关血小板因子 PF4(platelet factor 4)通过上调黑素瘤中 SOCS3 的表达水平来抑制 IL-17 / STAT3 途径的研究数据表明,用 PF4 处理接种黑素瘤细胞的野生型小鼠,可发现 PF4 上调 SOCS3 表达,从而抑制 STAT3 的磷酸化,最终使得 TH17 细胞及 IL-17 水平下降^[19]。一项关于 TGF- β 1 促进鼻内类固醇治疗后鼻息肉(nasal polyposis, NP)中的 T 调节细胞(T regulatory cell, Treg)分化的研究表明,鼻内类固醇治疗可能通过促进 TGF- β 1-Smad 信号传导减弱 Th17 细胞应答并增加 Treg 活性,同时类固醇具有增强 SOCS3 的能力,SOCS3 是 p-STAT3 活化的主要负调节因子,最终导致 Th17 细胞数量的减少及功能减弱,从而控制 NP 患者鼻局部中的慢性炎症^[20]。

5 展 望

重症哮喘发病机制至今不完全明确,众多研究

已证实 SOCS3 负性调节 STAT3 的表达。最近一项^[21]关于 MBD2 通过 SOCS3 调控 Th17 细胞分化参与重症哮喘发病机制的研究表明,在体外将 SOCS3 siRNA 病毒转染重症哮喘小鼠 CD4⁺ T 淋巴细胞,SOCS3 siRNA 干预后 STAT3 的转录保持不变,但 STAT3 磷酸化显著增加,随着 STAT3 磷酸化的变化,调节 Th17 分化的主要转录因子 ROR γ t 显著增加,而 IL-17 及 Th17 细胞亦明显增加,表明 SOCS3 可能通过调节 STAT3 磷酸化抑制 Th17 细胞分化而参与重症哮喘的发病。SOCS3 基因治疗可能是免疫治疗以中性粒细胞性气道炎症为主的重症哮喘的潜在途径,期待更多的关于这方面的基础及临床研究。

参考文献:

- [1] CHUNG KF, WENZEL SE, BROZEK JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma [J]. *Eur Respir J*, 2014, 43(2): 343-73.
- [2] LUSKIN AT, CHIPPS BE, RASOULYAN L, et al. Impact of asthma exacerbations and asthma triggers on asthma-related quality of life in patients with severe or difficult-to-treat asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2014, 2(5): 544-5.
- [3] KRISHNAMOORTHY N, DOUDA DN, BRUGGEMANN TR, et al. Neutrophil cytoplasts induce Th17 differentiation and skew inflammation toward neutrophilia in severe asthma [J]. *Sci Immunol*, 2018; aao4747.
- [4] 孟惜,张秀峰. MBD2 和 SOCS3 调控 Th17 细胞与重症哮喘发病机制[J]. *中南医学科学杂志*, 2018, 46(1): 102-4.
- [5] CHEN S, HAN Y, CHEN H, et al. Bcl11b regulates IL-17 through the TGF- β /Smad pathway in HDM-Induced asthma [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2018, 10(5): 543-54.
- [6] NEWCOMB DC. Th17-mediated inflammation in asthma [J]. *Curr Opin Immunol*, 2013, 25(6): 755-60.
- [7] LIN XL, LV JJ, LV J, et al. Heme oxygenase-1 directly binds STAT3 to control the generation of pathogenic Th17 cells during neutrophilic airway inflammation [J]. *Allergy*, 2017, 72(12): 1972-87.
- [8] CHAUDHRY A, RURDA D, TREUTING P, et al. CD4⁺ regulatory T cells control TH17 responses in a Stat3-dependent manner [J]. *Science*, 2009, 326(5955): 986-91.
- [9] AUGUST A. Who regulates whom; ZNF341 is an additional player in the STAT3/Th17 song [J]. *Sci Immunol*, 2018; aat9779.
- [10] KELES S, CHARBONNIER LM, KABALEESWARAN V, et al. Dedicator of cytokinesis 8 regulates signal transducer and activator of transcription 3 activation and promotes Th17 cell differentiation [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(5): 1384-94.
- [11] YOSHIMURA A. JAK's SOCS: a mechanism of inhibition [J]. *Immunity*, 2012, 36(2): 157-9.
- [12] DUNCAN SA, BAGANIZI DR, SAHU R, et al. SOCS3 proteins as regulators of inflammatory responses induced by bacterial infections: a review [J]. *Front Microbiol*, 2017, 8: 2431.
- [13] OSUKA K, USUDA N, AOYAMA M, et al. Expression of the JAK/STAT3/SOCS3 signaling pathway in herniated lumbar discs [J]. *Neurosci Lett*, 2014, 569: 55-8.
- [14] PARK KW, NOZELL SE. Protective role of STAT3 in NMDA and glutamate-induced neuronal death: negative regulatory effect of SOCS3 [J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e50874.
- [15] DUAN WN, XIA ZY, LIU M, et al. Protective effects of SOCS3 overexpression in high glucose-induced lung epithelial cell injury through the JAK2/STAT3 pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(3): 2668-74.
- [16] BAKER BJ, AKHTAR LN. SOCS1 and SOCS3 in the control of CNS immunity [J]. *Trends Immunol*, 2009, 30(8): 392-400.
- [17] CHEN Z, LAURENCE A, KANNO Y, et al. Selective regulatory function of Socs3 in the formation of IL-17-secreting T cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(21): 8137-42.
- [18] VEGRAN F, BERGER H, GHIRINGHELLI F. Socs3 induction by PPAR γ restrains cancer-promoting inflammation [J]. *Cell Cycle*, 2013, 12(14): 2157-8.
- [19] FANG S, LIU B, SUN Q, et al. Platelet factor 4 inhibits IL-17/Stat3 pathway via upregulation of SOCS3 expression in melanoma [J]. *Inflammation*, 2014, 37(5): 1744-50.
- [20] KOU W, HU GH, YAO HB, et al. Transforming growth factor- β 1 promotes Treg commitment in nasal polyposis after intranasal steroid treatment [J]. *Inflamm Res*, 2013, 62(3): 283-9.
- [21] SUN W, XIAO B, JIA A, et al. MBD2-mediated Th17 differentiation in severe asthma is associated with impaired SOCS3 expression [J]. *Exp Cell Res*, 2018, 371(1): 196-204.

(本文编辑:蒋湘莲)

(上接第 91 页)

- [11] MENG J, CHEN S, HAN J, et al. Twist1 regulates Vimentin through Cul2 circular RNA to promote EMT in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2018.
- [12] NISHIYAMA M, TSUNEDOMI R, YOSHIMURA K, et al. Metastatic ability and the epithelial-mesenchymal transition in induced cancer stem-like hepatoma cells [J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(4): 1101-9.
- [13] COIMBRA EC, DA CGLM, JUNIOR MR, et al. Expression profile of microRNA-203 and its deltaNp63 target in cervical carcinogenesis: prospects for cervical cancer screening [J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(8): 3939-46.
- [14] LIN L, WANG G, MING J, et al. Analysis of expression and prognostic significance of vimentin and the response to temozolomide in glioma patients [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(11): 15333-9.
- [15] SATELLI A, BATTH I, BROWNEE Z, et al. EMT circulating tumor cells detected by cell-surface vimentin are associated with prostate cancer progression [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(30): 49329-37.

(本文编辑:蒋湘莲)