

• 综述 •

白细胞介素-33/ST2 信号转导通路研究进展

郑海涵 吴正祥

摘要:白细胞介素-33(IL-33)是近年发现的 IL-1 家族新成员,其受体是 IL-1 受体家族成员 ST2。自身免疫性疾病、变态反应性疾病和心血管疾病的研究表明,IL-33 是炎症因子,可促进辅助性 T 细胞(Th2)的产生,参与炎症和免疫反应。此文就 IL-33、ST2 的生物学特点、IL-33/ST2 信号转导通路及其在炎症性肠病、类风湿关节炎、哮喘、心血管疾病中作用的研究进展作一综述。

关键词:白细胞介素-33;ST2;炎症性肠病

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2011.06.010

ST2 早在 20 世纪 80 年代就被发现,但其功能仍未完全明确,主要障碍是缺乏内源性配体。2005 年 Schmitz 等^[1]在犬的互补脱氧核糖核酸(cDNA)文库中发现一个前导肽,该蛋白经体外翻译及天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-3(caspase-3)加工后产生一个成熟蛋白,可激活 ST2,命名为白细胞介素-33(IL-33)。由此,ST2 的功能才逐渐明确,IL-33 作为 ST2 的配体被发现,也为 ST2 的信号转导通路的研究提供了思路。Kakkar 等^[2]的研究表明,IL-33/ST2 信号通路参与 T 细胞介导的免疫应答,是各种炎症疾病的潜在介质。近年来,IL-33/ST2 信号通路在炎症性疾病^[3]、哮喘^[4]、自身免疫性疾病^[5]和心肺^[6]等疾病中均起着一定的作用。

1 ST2 的生物学特点

1989 年 Tominaga^[7]首先在 BALB/c-3T3 细胞系中得到 ST2 基因,它在结构上与其他 IL-1 受体(IL-1R)相似,具有 Toll 样/IL-1R 结构域,故归为 IL-1R 家族。根据 Toll 样/IL-1R 超家族的胞外结构域将其分为 3 个亚家族,即 IL-1R 样亚家族、Toll 样受体(TLR)亚家族及由其衔接蛋白组成的家族。ST2 具有 sST2、ST2L、ST2V 和 ST2LV 4 种亚型。sST2 不具有跨膜序列,可分泌到细胞外,为可溶型 ST2;ST2L 具有跨膜序列,为跨膜型 ST2;两者均来自于一个促进 mRNA 差异表达的双重启动子,ST2L 的结构与 IL-1R 结构非常相似,sST2 缺乏 ST2L 所具有的跨膜结构域。ST2V 和 ST2LV 是 ST2 的两个剪切变体,ST2 去掉第三个免疫球蛋白模序,并在 C 端进行选择性剪切而形成独特的疏水尾即为 ST2V,选择性剪切掉 ST2L 的跨膜结构域

即为 ST2LV。

2 ST2 的表达和组织定位

受体型的 ST2 主要表达于辅助性 T 细胞(Th2)类淋巴细胞和肥大细胞表面,有些粒细胞(如嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞)也可能表达 ST2L 分子^[8]。进一步的研究表明,ST2L 仅在 Th2 和肥大细胞表面表达,而在辅助性 T 细胞(Th1)或其他免疫细胞则不表达。Kumar 等^[9]用 Northern 印迹杂交(Northern blot)方法分析人类 ST2 基因在各组织中的表达,结果在骨骼肌、脑、心脏、胰腺中发现了长度为 1.4 kb 的转录本,而在肝、肺、胎盘和肾中发现了另两种长度分别为 2.5 kb 和 4.2 kb 的转录本。2001 年 Tago 等^[10]发现了 ST2V,它含有另一个外显子 5E,该蛋白存在糖基化修饰,激光共聚焦研究发现该分子定位于细胞膜上。不同于 ST2 的其他亚型,ST2V 基因表达于结肠、胃、小肠、肺、脾、睾丸和胎盘,而不表达于脑、心、肝、肾和骨骼肌等组织。封闭 ST2 将提高 Th1 反应,抑制呼吸过敏性炎症。ST2 基因敲除小鼠的巨噬细胞受 TLR4、TLR2、TLR9 配体刺激使得前炎症细胞因子表达增加,说明 ST2L 是 IL-1R1 的反向调控位点,因此 ST2L 有可能对内毒素耐受发挥作用,抑制 TLR 应答,提高 Th2 反应^[11]。

3 IL-33 的生物学特点

人类 IL-33 由含 270 个氨基酸的多肽组成,基因定位于 9 号染色体(9p24.1)上;小鼠 IL-33 由含 266 个氨基酸的多肽组成,基因定位于 19 号染色体(19qC1);两者的蛋白序列约有 50%相似,但三维结构的相似性更大。2005 年 Schmitz 等^[1]发现了该蛋白,通过蛋白序列分析证实该分子类似于 IL-1b 和 IL-18,其 N 末端无明显的信号肽;c 末端和 IL-1 类细胞因子较为相似,故将其命名为 IL-33。两者

的氨基端均具有螺旋-转角-螺旋的结构模式,而羧基末端具有多个与 IL-1 类分子特有的 β -折叠排列相似的结构,此结构是 IL-1 类分子与受体结合的部位。

4 IL-33 的表达和组织定位

Baekkevold 等^[12]采用实时定量聚合酶链反应(PCR)的方法进行研究,结果表明 IL-33 在小鼠的胃、肺、脊髓、脑和皮肤有高表达,在淋巴组织、脾、胰腺、肾和心脏中有低表达。在表达定位上,IL-33 相对持续地表达于平滑肌细胞、微小管腔的内皮细胞、高壁内皮细胞、微血管内皮细胞及一些淋巴结。相对而言,IL-33 在呼吸道、消化道等与外界接触的黏膜系统有更高的表达水平。这些组织不仅是体内与外界之间的物理屏障,也是固有免疫和适应性免疫的启发阶段,在这两类组织中 IL-33 与其他一些细胞因子(如 IL-25、胸腺基质淋巴蛋白)一起调控免疫应答^[13]。肺和真皮纤维细胞经 IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)刺激后可诱导表达 IL-33。

5 IL-33/ST2 信号转导通路

IL-33 受体复合物由 ST2 和 IL-1 辅助受体蛋白(IL-1RAcP)组成。ST2 基因是 IL-1R 家族的成员之一,由前 mRNA 选择性剪切产生,编码 sST2 和 ST2L。IL-33 的作用模式目前尚不明确,一般情况下 IL-33 的信号转导依赖其受体 ST2 的表达,Toll 样受体/IL-1R 超家族成员一旦被激活,跨膜受体的 TIR 结构域即可与胞质衔接分子的 TIR 结构域二聚化,通过下游信号分子髓样分化因子 88(MyD88)、IL-1 受体相关激酶(IRAK)和肿瘤坏死因子受体相关因子 6(TRAF6)激活下游丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)激酶(MAPKK),MAPKK 反过来通过 c-jun N 端激酶(JNK)激活激活蛋白-1(AP-1)。TRAF6 还能激活核因子- κ B(NF- κ B)激酶抑制剂复合物,导致 NF- κ B 从复合物中释放出来,最终导致 Th2 细胞因子 IL-4、IL-5 和 IL-13 产生并发挥生物学功能。此外,IL-33 在体内的诱导作用需要 IL-1RAcP 的参与。IL-33 激活下游分子可能有胞外信号调节激酶(ERK)的磷酸化和 NF- κ B 的激活。

6 ST2 与炎症性肠病

炎症性肠病(IBD)是一种病因不明的慢性非特异性肠道炎症性疾病,其发病机制尚未完全阐明,肠道免疫系统在其发生、发展、转归过程中发挥着重要作用,即促炎因子与抑炎因子(CD4 Th1/Th2 亚类)失衡是 IBD 发生发展的原因^[14]。近年来调查发现,我国 IBD 的发病率在逐渐增加。Carriere 等^[5]

研究表明,ST2 作为 IL-33 受体,与自身免疫性、变态反应性疾病等相关。原位杂交技术证实,类风湿关节炎(RA)和克罗恩病(CD)患者慢性炎症组织中的内皮细胞是 IL-33 mRNA 的主要来源之一。Beltran 等^[15]用酶联免疫吸附(ELISA)方法测定 IBD 患者血清 ST2 的水平,结果显示 IBD 患者血清 ST2 水平较健康对照组高($P = 0.0488$),健康对照组、CD 组和溃疡性结肠炎(UC)组血清 ST2 水平的中位数分别为 43.93、50.85 和 73.37 pg/ml;此外,根据疾病的活动度将 UC 组患者分为活动期和不活动期,活动期 UC 患者的血清 ST2 水平显著高于不活动期 UC 患者($P = 0.0343$)。在 IBD 患者的免疫应答中,TNF- α 作为主要的促炎因子,也是 IBD 发病机制中重要的调节因子,可促进 NF- κ B 进一步活化,NF- κ B 活化后可通过 CARD 结构介导细胞凋亡活化,正反馈使 TNF- α 分泌进一步增加,使得炎症过程持续和放大^[16]。

7 IL-33/ST2 信号转导通路与其他疾病

7.1 类风湿关节炎

RA 是一种常见的系统性自身免疫性疾病,关节滑膜中的炎症因子增多是其特征之一。目前已知的 IL-1 家族的多数成员均为 RA 的致炎因子^[17]。原位杂交结果显示,RA 患者滑膜中 IL-33 大量表达。野生型小鼠体内注入 IL-33 可加重胶原诱导的 RA,而对于 ST2 基因敲除小鼠的胶原诱导的 RA 症状,IL-33 注入效应明显减轻,且产生的抗胶原抗体和促炎因子(IL-17、TNF- α 等)水平也下降。肥大细胞表达 ST2,IL-33 可引起肥大细胞分泌促炎因子和趋化蛋白,将野生鼠的肥大细胞注入 ST2 基因敲除小鼠体内后,IL-33 同样可加重胶原诱导的 RA^[18]。目前研究结论证实,IL-33 在 RA 中是一个正相关的因子。

7.2 哮喘

哮喘是一种较常见的过敏性疾病,很早就已证实 T 细胞在过敏原刺激的肺部反应中起着重要作用。一些与肺部炎症反应程度相似的模型实验结果均说明,sST2 在 Th2 功能中起着关键作用。Oshikawa 等^[19]将小鼠 sST2 静脉基因转移或给予抗 IL-33 的免疫球蛋白可明显缓解雾化吸入卵清蛋白后的气道炎症,提示 IL-33/ST2 信号转导通路参与 Th2 介导的肺部免疫应答。哮喘患者的血清 IL-33 表达升高,ST2 基因敲除小鼠哮喘模型的呼吸道炎症反应和 IL-5 表达都有下降,而 IL-33 活化的 T 细胞释放 IL-5,这些活化细胞的介入可直接恶化变应原引起的炎症反应,而无需 IL-4 的存在^[20]。基

因水平的分析发现, IL-33 和 ST2 基因存在一些单核苷酸多态性(SNP)位点, 它们与哮喘有非常高的相关性。统计学分析显示这些 SNP 位点与嗜碱性粒细胞数目相关, 也与哮喘类疾病的发生密切相关^[21]。

7.3 心血管疾病

研究^[22]结果显示, 心肌梗死后心脏 ST2 转录本和血清 ST2 蛋白均增加。心衰患者的血清 ST2 水平较高^[23]。主动脉狭窄和扩张性心肌病患者的血清 ST2 水平明显高于健康人。多因素分析表明, sST2 可在出现症状 30 d 内预测心血管死亡或充血性心力衰竭。

8 结语

综上所述, IL-33/ST2 信号转导通路参与多种病理过程, IL-33 及其受体 ST2 可作为治疗变态反应和自身免疫等炎症性疾病的新靶点。深入研究 IL-33 和 ST2 结构、功能及其信号转导途径, 可能为自身免疫性疾病、变态反应性疾病、心肺等疾病的治疗和药物研发提供新思路。

参 考 文 献

- 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. *Immunity*, 2005, 23: 479-490.
- Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7: 827-840.
- Kropf P, Herath S, Tewari R, et al. Identification of two distinct subpopulations of Leishmania major-specific T helper 2 cells. *Infect Immun*, 2002, 70: 5512-5520.
- Allakhverdi Z, Smith DE, Comeau MR, et al. Cutting edge: the ST2 ligand IL33 potently activates and drives maturation of human mast cells. *J Immunol*, 2007, 179: 2051-2054.
- Carriere V, Roussel L, Ortega N, et al. IL33, the IL-1-like cytokine ligand for ST2 receptor, is a chromatin-associated nuclear factor in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 282-287.
- Baudino TA, Carver W, Giles W, et al. Cardiac fibroblasts: friend or foe? *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 291: H1015-H1026.
- Tominaga S. A putative protein of growth specific cDNA from BALB/c-3T3 cells is highly similar to the extracellular portion of mouse interleukin 1 receptor. *FEBS Lett*, 1989, 258: 301-304.
- Suzukawa M, Iikura M, Koketsu R, et al. An IL-1 cytokine member, IL-33, induces human basophil activation via its ST2 receptor. *J Immunol*, 2008, 181: 5981-5989.
- Kumar S, Tzimas MN, Griswold DE, et al. Expression of ST2, an interleukin-1 receptor homologue, is induced by proinflammatory stimuli. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997, 235: 474-478.
- Tago K, Noda T, Hayakawa M, et al. Tissue distribution and subcellular localization of a variant form of the human ST2 gene product, ST2V. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 285: 1377-1383.
- Verri WA Jr, Guerrero AT, Fukada SY, et al. IL-33 mediates antigen-induced cutaneous and articular hypernociception in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 2723-2728.
- Baekkevold ES, Roussigne M, Yamanaka T, et al. Molecular characterization of NF-HEV, a nuclear factor preferentially expressed in human high endothelial venules. *Am J Pathol*, 2003, 163: 69-79.
- Saenz SA, Taylor BC, Artis D. Welcome to the neighborhood: epithelial cell-derived cytokines license innate and adaptive immune responses at mucosal sites. *Immunol Rev*, 2008, 226: 172-190.
- Asadullah K, Sterry W, Volk HD. Interleukin-10 therapy: review of a new approach. *Pharmacol Rev*, 2003, 55: 241-269.
- Beltran CJ, Nunez LE, Diaz-Jimenez D, et al. Characterization of the novel ST2/IL-33 system in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2010, 16: 1097-1107.
- Berndt U, Bartsch S, Philipsen L, et al. Proteomic analysis of the inflamed intestinal mucosa reveals distinctive immune response profiles in Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Immunol*, 2007, 179: 295-304.
- Barksby HE, Lea SR, Preshaw PM, et al. The expanding family of interleukin-1 cytokines and their role in destructive inflammatory disorders. *Clin Exp Immunol*, 2007, 149: 217-225.
- Xu D, Jiang HR, Kewin P, et al. IL-33 exacerbates antigen-induced arthritis by activating mast cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 10913-10918.
- Oshikawa K, Yanagisawa K, Tominaga S, et al. Expression and function of the ST2 gene in a murine model of allergic airway inflammation. 2002, *Clin Exp Allergy*, 2002, 32: 1520-1526.
- Kurowska-Stolarska M, Kewin P, Murphy G, et al. IL-33 induces antigen-specific IL-5⁺ T cells and promotes allergic-induced airway inflammation Independent of IL-4. *J Immunol*, 2008, 181: 4780-4790.
- Gudbjartsson DF, Bjornsdottir US, Halapi E, et al. Sequence variants affecting eosinophil numbers associate with asthma and myocardial infarction. *Nat Genet*, 2009, 41: 342-347.
- Weinberg EO, Shimp M, De Keulenaer GW, et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation*, 2002, 106: 2961-2966.
- Bartunek J, Delrue L, Van Durme F, et al. Nonmyocardial production of ST2 protein in human hypertrophy and failure is related to diastolic load. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52: 2166-2174.

(收稿日期:2011-03-18)

(本文编辑:林磊)