

文章编号 1006-8147(2016)06-0541-03

综述

PD-1 通路调控淋巴细胞分化参与自身免疫性疾病发生的研究进展

郑忠青,焦国慧,郭丽萍 综述,王邦茂,周璐 审校
(天津医科大学总医院消化科,天津 300052)

关键词 程序性死亡受体-1;T细胞;自身免疫性疾病;免疫哨卡
中图分类号 R593.2 文献标志码 A

PD-1 通常参与诱导 T 细胞耐受,除了目前广受关注的在肿瘤领域的应用,其在免疫和感染性疾病治疗中的应用也广受关注^[1]。PD-1/PD-L1 通路在自身免疫性疾病,病毒感染领域的研究和治疗应用也不断进展。PD-1/PD-L1 抗体诱导自身免疫反应通过影响 IFN- γ 、TNF- α 、TGF- β 、IL-17、IL-23、IL-4 和 IL-13 等细胞因子的表达,调节抗肿瘤免疫和自身免疫反应的平衡。对于 PD-1 等抑制性受体参与的免疫调节反应被称为“T 细胞耗竭”,此种现象与病毒感染清除失败相关,但与多种自身免疫性疾病的预后较好相关。自身免疫性疾病中常常存在 CD4⁺T 细胞共刺激过度激活,T 细胞耗竭受抑制^[2]。因此,PD-1 信号通过改变 T/B 细胞的亚群分化,上调炎症因子的表达从而诱导自身免疫性疾病反应,值得关注和研究^[3]。本文将对这一领域的最新进展进行综述。

1 PD-1 调节 T 细胞为主的免疫细胞分化

T 细胞在适应性免疫中发挥重要作用,其激活需要双重信号作用:其一 MHC 呈递抗原相关肽段;其二是共刺激和抑制受体,包括 CD28 和 CTLA-4。PD-1 表达于除 T 细胞以外的 B 细胞、NKT 细胞、单核细胞和树突细胞表面。其配体 PD-L1 (B7-H1; CD274) 广泛表达于免疫细胞和非免疫细胞,PD-L2 (B7-DC; CD273) 的表达相对局限。PD-L1 在一些肿瘤细胞中的表达导致了 T 细胞功能异常,也是目前最热门的肿瘤免疫治疗靶点之一^[4]。

PD-1 经典作用途径是通过 SHP-1/2 去磷酸化抑制 TCR,激活 PTEN 抑制 PI3K/Akt 信号抑制 IL-2 释放产生效应。PD-1 的作用被认为是具有“双刃剑”特性—自身免疫性 T 细胞逃逸胸腺中枢免疫耐受后,在周围免疫耐受的控制下,PD-1 在此过程中

发挥作用^[5]。PD-1 可以通过减少 T 细胞与抗原提呈细胞的相互作用,减少其与周围非免疫细胞的相互作用从而抑制免疫介导的组织损伤。PD-1 缺失动物表现出自身免疫性疾病的背景^[6]。胸腺中 PD-1 信号参与诱导 T 细胞成熟,而在外周中通过抑制活化的 T 细胞功能并诱导调节 T 细胞维持免疫平衡。抗原提呈细胞高表达 PD-L1 可以诱导初始 T 细胞表达 Foxp3,限制 T 细胞进入组织局部^[7]。TCR- $\alpha\beta$ ⁺双阴性 (DN; CD4⁺CD8⁻)T 细胞与红斑狼疮的发生有关,其来源于 CD8⁺T 细胞,识别自身抗原后逐渐丢失 CD8 的表达,但高表达 PD-1 和 Helios 具有自身反应活性^[8]。PD-L1 对于肠道 CD8⁺T 细胞诱导免疫耐受作用很强,但不能维持免疫耐受。阻断 PD-L1 信号增强了效应 T 细胞的作用,但耐受的 T 细胞并不受到 PD-1/PD-L1 信号影响^[9]。PD-1 的表达会抑制 IL-2 受体表达升高,从而抑制 CD8⁺T 细胞存活^[10]。同时,也有研究发现,PD-1 通过抑制泛素信号 SKP2 基因转录,抑制 T 细胞周期^[11]。

2 PD-1 调节滤泡辅助细胞分化影响 B 细胞功能

滤泡辅助细胞(Tfh)在调节感染免疫,控制自身免疫中起到重要作用^[12]。Tfh 定植于次级淋巴器官的生发中心,负责支持 B 细胞产生高亲和性的抗体和形成记忆 B 细胞,但滤泡调节性 T 细胞(Tfr)抑制 B 细胞反应。两种细胞亚群共表达 CXCR5 和 CD4,还不同程度的表达 CD25、CD127、CCR7、PD-1、CXCR3 和 CCR6^[13]。

Tfh 建立了产生炎症因子的 T 细胞和产生抗体的 B 细胞之间的桥梁,特别是表达 PD-1,被认为具有重要的免疫调节作用,近年来广受关注。表达于 Tfh 表面的 PD-1 提供了抑制信号,限制了 Tfh 细胞在滤泡中的过度增殖。新近诊断的原发性胆汁性肝硬化(PBC)患者体内 Tfh 增多^[14],并且与疾病进展和对治疗药物的反应相关。另外,狼疮肾炎的动物模型体内 PD-1⁺CXCR5⁺Tfh 明显增多,通过 IL-21 上

基金项目 国家自然科学基金资助项目(81470834);天津医科大学总医院青年孵育基金资助项目(ZYYFY2014008)
作者简介 郑忠青(1974-),男,主治医师,硕士,研究方向:自身免疫性肝病;通信作者:王邦茂, E-mail: tjmedgie@yeah.net。

调 B 细胞产生 IgG, 而 PD-1⁺CXCR5⁺Foxp3⁺Tfr 细胞减少^[15]。神经脱髓鞘疾病中也有 Tfh 的参与^[16]。调节性 B 细胞调控 T 细胞反应, 产生 IL-10 抑制免疫反应, 其通过 Tfh 发挥作用, 通过上调表达 PD-L1 抑制免疫反应, 这些 B 细胞对抗 CD20 抗体不起反应^[17]。因此, 早期一些研究探索性应用抗 CD20 抗体治疗自身免疫性疾病, 临床效果不一致, 可能与 PD-1 参与调控的 Tfh-B 细胞相互作用有关, 值得进一步研究。

3 PD-1 异常表达与自身免疫性疾病发生

PD-1/PD-L1 在多种自身免疫性疾病的动物模型中已有研究, 包括胰岛素依赖的糖尿病、系统性红斑狼疮、心肌炎、类风湿关节炎和炎症性肠病, 其通过调节淋巴结细胞激活, 调节 T 细胞功能, 影响免疫耐受发挥作用^[18]。早期的研究发现, PD-1(PDCD1) SNP 与很多严重的自身免疫性疾病的发生有关, 包括类风湿关节炎、Grave's 病和多发性硬化, 同时也和中国人发生再生障碍性贫血有关^[19]。

3.1 1 型自身免疫性糖尿病 1 型自身免疫性糖尿病患者体内 CD4⁺T 细胞表达低水平的 PD-1^[20]。早期对于 NOD 鼠的研究发现 PD-1 抑制 1 型糖尿病的自身免疫反应。过表达 PD-L1 抑制胰腺细胞的损伤, 抑制 TCR 信号和信号因子产生。其机制与基因多态性和对 Treg 细胞调节异常有关。

3.2 血液系统疾病 自身免疫性血小板减少(ITP)是 T 细胞异常引起的自身免疫性疾病, PD-1 的主要作用是抑制自身反应性 T 细胞, 减少自身免疫性疾病发生。急性和慢性 ITP 患者体内可溶性 PD-1 表达降低, 与病情进展相关^[21]。

3.3 移植相关免疫疾病 在 GVHD 的模型中, PD-1/PD-L1 比 Fas/FasL 信号提供更强的抑制 CD8⁺T 细胞作用, 一些与 T 细胞相互作用的免疫细胞或基质细胞可能提供 PD-L1 信号从而发挥抑制 T 细胞激活的作用^[22]。

3.4 类风湿关节炎 CD8⁺CD28⁻调节 T 细胞通过 IL-10 以及 TGF- β 在类风湿关节炎发病中发挥作用, 其低表达 ICOS 和 PD-1。而给予 TNF 抑制剂可以恢复该细胞的抑制功能^[23]。RA 患者体内 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞表达 PD-1 明显降低, 与疾病炎症活动有关。

3.5 结缔组织病 PD-1 不仅可以抑制 T 细胞激活, 还作用在维持 Treg 功能, 控制自身免疫反应。PD-1 缺失动物会自发狼疮样疾病, 包括自身抗体阳性和肾小球肾炎, PDCD1 的基因多态性也与自身免疫性疾病的发生相关^[24]。在狼疮动物体内, 抑制 PD-1 信号可以延缓疾病进展。Treg 表达 PD-L1 作用于 B 细胞表面的 PD-1 受体, 实际上低水平的

PD-1 表达对 T 细胞的抑制作用是异常的, 与疾病发展有关^[25]。SS 患者中腺体上皮细胞表达 PD-L1, 与上调的 PD-1 作用促进 T 细胞耐受。强制性脊柱炎和多发性硬化患者体内 PD-1 蛋白表达降低抑制了 T 细胞的活化。CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节 T 细胞表达 PD-1 控制结缔组织病的发生。PD-1 信号导致 CD4⁺T 细胞细胞凋亡抑制, 存活延长。PD1^{hi}CD4⁺T 调节细胞促进 B 细胞凋亡能力更强, 并抑制 Th 细胞功能^[26]。黏膜相关 T 细胞在抗感染黏膜免疫中有重要作用。SLE 患者体内 MAIT 细胞减少, 产生 IFN- γ 减少, 同时 NKT 细胞功能缺陷不能有效激活 MAIT, 伴随 PD-1 的表达升高^[27]。

3.6 自身免疫性肝病 给予 PD-1 缺失联合胸腺切除后出现自身免疫性肝炎(AIH)动物抗 TNF- α 治疗, 脾脏内 T 细胞激活没有减少, 而肝脏内 CCL20 表达降低, 从而脾脏表达 CCR6 的 T 细胞迁移减少^[28]。BALB/c PD-1^{-/-}联合胸腺切除出现 AIH 样症状, 给予激素也不能抑制脾脏中 Tfh 的产生, 而脾切除后即使不给予激素也可以抑制 AIH 的发展^[29]。

3.7 自身免疫性胃炎 PD-1 缺失的动物胸腺切除后会发生自身免疫性胃炎, 包括胃酸缺乏、贫血、胃神经内分泌肿瘤的发生, 胃黏膜内表达 IFN- γ 、TNF- α 和 IL-21^[30]。TGF- β 诱导的调节 T 细胞(iTregs)在自身免疫性胃炎中发挥作用, 其高表达 PD-1 等抑制性受体而发挥阻断疾病进展的作用, 内源性的 Treg 无此作用^[31]。

3.8 感染相关的自身免疫现象 以往在感染性疾病中的研究发现, PD-1 的表达可以因病毒感染引起的 IFN- γ 和 TNF- α 过度产生^[32]。慢性病毒或细菌感染体内的“耗竭”型 T 细胞高表达 PD-1 以及 LAG-3(CD223)和 2B4(CD244), 这些细胞失去了产生效应的功能, 不能有效清除病毒, 此时如果阻断 PD-1 信号就可以保护 T 细胞功能^[33]。目前的抗 PD-1 药物治疗丙肝患者发生自身免疫性甲状腺炎等免疫性疾病^[34]。由于 PD-1 的高表达导致 T 细胞与 APC 持续作用, 导致“免疫耗竭”—T 细胞激活被抑制, 也没有新的效应 T 细胞产生, 结果是病毒持续复制导致机体致病。因此在抗病毒免疫治疗中, 适时的抗 PD-1 治疗, 减少 T 细胞耗竭, 可以有效的抗病毒和增加抗体的产生^[35]。

4 小结

PD-1 是 T 细胞活化和增殖的重要调节因子, 参与肿瘤和自身免疫性疾病的发生。同时 PD-1 可以抑制自身反应性 T 细胞, 从而避免了针对机体的免疫攻击。由于目前抗 PD-1 抗体越来越广泛的应

用,人们也观察到患者产生了自身免疫反应相关的症状,例如免疫相关的肺炎、肠炎、肝炎和皮肤红斑^[36-37],如果给予激素治疗会有所好转。如果由于慢性感染引起的 PD-1 降低,是否会转化成为自身免疫性疾病可能成为自身免疫性疾病发病的新机制,而 PD-1 的上调是否可以在自身免疫性疾病的治疗中发挥作用是未来关注的热点。

参考文献:

- [1] Yao S, Chen L P. PD-1 as an immune modulatory receptor[J]. *Cancer J*, 2014, 20(4): 262
- [2] McKinney E F, Lee J C, Jayne D R, et al. T-cell exhaustion, co-stimulation and clinical outcome in autoimmunity and infection[J]. *Nature*, 2015, 523(7562): 612
- [3] Toomer K H, Chen Z B. Autoimmunity as a double agent in tumor killing and cancer promotion[J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 116
- [4] Kong Y C, Flynn J C. Opportunistic autoimmune disorders potentiated by immune-checkpoint inhibitors anti-CTLA-4 and anti-PD-1[J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 206
- [5] Pedoeem A, Azoulay-Alfaguter I, Strazza M, et al. Programmed death-1 pathway in cancer and autoimmunity[J]. *Clin Immunol*, 2014, 153(1): 145
- [6] Riella L V, Paterson A M, Sharpe A H, et al. Role of the PD-1 pathway in the immune response[J]. *Am J Transplant*, 2012, 12(10): 2575
- [7] Murakami N, Riella L V. Co-inhibitory pathways and their importance in immune regulation[J]. *Transplantation*, 2014, 98(1): 3
- [8] Rodríguez-Rodríguez N, Apostolidis S A, Penaloza-Macmaster P, et al. Programmed cell death 1 and Helios distinguish TCR- $\alpha\beta$ + double-negative (CD4⁺CD8⁻) T cells that derive from self-reactive CD8 T cells[J]. *J Immunol*, 2015, 194(9): 4207
- [9] Dai S Y, Jia R, Zhang X, et al. The PD-1/PD-Ls pathway and autoimmune diseases[J]. *Cell Immunol*, 2014, 290(1): 72
- [10] Pauken K E, Nelson C E, Martinov T, et al. Cutting edge: identification of autoreactive CD4⁺ and CD8⁺ T cell subsets resistant to PD-1 pathway blockade[J]. *J Immunol*, 2015, 194(8): 3551
- [11] Pan F, Fan H, Liu Z, et al. T cell signaling targets for enhancing regulatory or effector function[J]. *Sci Signal*, 2012, 5(235): pe32
- [12] Park H J, Kim D H, Lim S H, et al. Insights into the role of follicular helper T cells in autoimmunity[J]. *Immune Netw*, 2014, 14(1): 21
- [13] Wei Y J, Feng J H, Hou Z H, et al. Flow cytometric analysis of circulating follicular helper T (T_{fh}) and follicular regulatory T (T_{fr}) populations in human blood[J]. *Methods Mol Biol*, 2015, 1291: 199
- [14] Wang L, Sun X G, Qiu J P, et al. Increased numbers of circulating ICOS follicular helper T and CD38 plasma cells in patients with newly diagnosed primary biliary cirrhosis[J]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60(2): 405
- [15] Kim Y U, Lim H, Jung H E, et al. Regulation of autoimmune germinal center reactions in lupus-prone BXD2 mice by follicular helper T cells[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0120294
- [16] Li Y J, Zhang F, Qi Y, et al. Association of circulating follicular helper T cells with disease course of NMO spectrum disorders[J]. *J Neuroimmunol*, 2015, 278: 239
- [17] Khan A R, Hams E, Floudas A, et al. PD-L1hi B cells are critical regulators of humoral immunity[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 5997
- [18] Giancchetti E, Delfino D V, Fierabracci A. Recent insights into the role of the PD-1/PD-L1 pathway in immunological tolerance and autoimmunity[J]. *Autoimmun Rev*, 2013, 12(11): 1091
- [19] Wu Z X, Miao M, Qiu Y H, et al. Association between polymorphisms in PDCD1 gene and aplastic anemia in Chinese Han population[J]. *Leuk Lymphoma*, 2013, 54(10): 2251
- [20] Fujisawa R, Haseda F, Tsutsumi C, et al. Low programmed cell death-1 (PD-1) expression in peripheral CD4(+) T cells in Japanese patients with autoimmune type 1 diabetes[J]. *Clin Exp Immunol*, 2015, 180(3): 452
- [21] Birtas Atesoglu E, Tarkun P, Demirsoy E T, et al. Soluble programmed death 1 (PD-1) is decreased in patients with immune thrombocytopenia (ITP): potential involvement of PD-1 pathway in ITP immunopathogenesis[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2016, 22(3): 248
- [22] Okiyama N, Katz S I. Programmed cell death 1 (PD-1) regulates the effector function of CD8 T cells via PD-L1 expressed on target keratinocytes[J]. *J Autoimmun*, 2014, 53: 1
- [23] Ceeraz S, Hall C, Choy E H, et al. Defective CD8⁺CD28⁺ regulatory T cell suppressor function in rheumatoid arthritis is restored by tumour necrosis factor inhibitor therapy[J]. *Clin Exp Immunol*, 2013, 174(1): 18
- [24] Mahmoudi M, Rezaeiemanesh A, Salmaninejad A, et al. PDCD1 single nucleotide genes polymorphisms confer susceptibility to juvenile-onset systemic lupus erythematosus[J]. *Autoimmunity*, 2015, 48(7): 488
- [25] Okamura T, Sumitomo S, Morita K, et al. TGF- β 3-expressing CD4⁺CD25(-)LAG3⁺ regulatory T cells control humoral immune responses[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6329
- [26] Wong M, La Cava A, Hahn B H. Blockade of programmed death-1 in young (New Zealand Black x New Zealand White)F1 mice promotes the suppressive capacity of CD4⁺ regulatory T cells protecting from lupus-like disease[J]. *J Immunol*, 2013, 190(11): 5402
- [27] Cho Y N, Kee S J, Kim T J, et al. Mucosal-associated invariant T cell deficiency in systemic lupus erythematosus[J]. *J Immunol*, 2014, 193(8): 3891
- [28] Iwamoto S, Kido M, Aoki N, et al. TNF- α is essential in the induction of fatal autoimmune hepatitis in mice through upregulation of hepatic CCL20 expression[J]. *Clin Immunol*, 2013, 146(1): 15
- [29] Maruoka R, Aoki N, Kido M, et al. Splenectomy prolongs the effects of corticosteroids in mouse models of autoimmune hepatitis[J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(1): 209
- [30] Nishiura H, Iwamoto S, Kido M, et al. Interleukin-21 and tumor necrosis factor- α are critical for the development of autoimmune gastritis in mice[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(6): 982
- [31] Nguyen T L, Makhlof N T, Anthony B A, et al. In vitro induced regulatory T cells are unique from endogenous regulatory T cells and effective at suppressing late stages of ongoing autoimmunity[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e104698
- [32] Chen Y W, Wu S, Guo G N, et al. Programmed death (PD)-1-deficient mice are extremely sensitive to murine hepatitis virus strain-3 (MHV-3) infection[J]. *PLoS Pathog*, 2011, 7(7): e1001347
- [33] Chyuan I T, Tsai H F, Tzeng H T, et al. Tumor necrosis factor- α blockade therapy impairs hepatitis B viral clearance and enhances T-cell exhaustion in a mouse model[J]. *Cell Mol Immunol*, 2015, 12(3): 317
- [34] Gardiner D, Lalezari J, Lawitz E, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled assessment of BMS-936558, a fully human monoclonal antibody to programmed death-1 (PD-1), in patients with chronic hepatitis C virus infection[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e63818
- [35] Fuller M J, Callendret B, Zhu B G, et al. Immunotherapy of chronic hepatitis C virus infection with antibodies against programmed cell death-1 (PD-1)[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(37): 15001
- [36] Wolchok J D, Kluger H, Callahan M K, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(2): 122
- [37] Chen D S, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle[J]. *Immunity*, 2013, 39(1): 1