

• 综 述 •

自身免疫调节因子在机体免疫耐受中的作用机制研究进展*

翟建昭¹,张 苹¹,张乃丹²,王洋一¹,刘在栓¹综述,武永康^{1,3△}审校

1. 四川大学华西医院实验医学科,四川成都 610041;2. 四川省德阳市人民医院检验科,四川德阳 618000;3. 四川大学华西医院门诊部,四川成都 610041

摘 要:自身免疫调节因子(Aire)通过调控多种基因的转录过程,在免疫耐受中起到重要的作用。目前关于 Aire 在中枢免疫和外周免疫耐受中的作用机制逐步被了解,为进一步研究 Aire 在自身免疫中的作用和其与相关疾病的关系,该文综述了 Aire 在机体免疫耐受中的作用机制研究进展。

关键词:自身免疫调节因子; 免疫耐受; 自身免疫性疾病; 转录因子

DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2021. 15. 022 **中图法分类号:**R392. 2

文章编号:1673-4130(2021)15-1894-04 **文献标志码:**A

Research progress on action mechanism of autoimmune regulator in body immune tolerance*

ZHAI Jianzhao¹,ZHANG Ping¹,ZHANG Naidan²,WANG Yangyi¹,LIU Zaishuan¹,WU Yongkang^{1,3△}

1. Department of Laboratory Medicine,West China Hospital,Sichuan University, Chengdu,Sichuan 610041,China;2. Department of Clinical Laboratory,Deyang Municipal People's Hospital,Deyang,Sichuan 618000,China;3. Department of Out patients, West China Hospital of Sichuan University,Chengdu,Sichuan 610041,China

Abstract:The autoimmune regulator (Aire) plays an essential role in the immune tolerance by regulating the transcription process of multiple genes. At present,the mechanism of Aire in central and peripheral immune tolerance is gradually being understood. In order to further understand the role of Aire in autoimmunity and its relationship with related diseases,this article reviews the progress on the action mechanism of Aire in the body immune tolerance.

Key words:autoimmune regulator; immune tolerance; autoimmune diseases; transcription factors

免疫耐受指机体对特定抗原无免疫应答的现象,自身免疫调节因子(Aire)是一种转录调节因子,在机体的免疫耐受中起着重要的作用。Aire 主要表达在胸腺髓质上皮细胞(mTECs)中,参与 T 细胞的阴性选择过程,此外也参与外周免疫耐受的维持。Aire 基因的突变会导致机体免疫耐受破坏,与多种自身免疫性疾病的发生有关。本文将通过对 Aire 的结构、表达、分布、功能和涉及的疾病进行综述,了解该因子在机体免疫耐受平衡中起到的作用。

1 Aire 的结构

Aire 基因位于 21q22. 3 处,含有 14 个外显子,可编码含有 545 个氨基酸的 Aire 蛋白。Aire 蛋白含有 4 个亚基,从 N 端到 C 段分别为 CARD 结构域、SAND 结构域和两个 PHD 结构域(PHD1、PHD2)^[1]。

CARD 结构域是 Aire 蛋白行使功能的基础,位

于 Aire 蛋白的氨基末端,该结构域可以与入核载体相互作用,将 Aire 蛋白转运至细胞核。同时,CARD 结构域影响着 Aire 二聚体和四聚体结构的形成,是 Aire 中十分重要的区域,该基因突变引起疾病的许多位点位于该结构域^[1]。

SAND 结构域是一段保守的 DNA 结合序列,最初发现其存在于 4 种基因(Sp100、Aire、NucP41/75 和 DEAF1^[2])中。该结构域与激活转录因子 7 相互作用蛋白 1(ATF7ip)-甲基 CpG 结合蛋白 1(MBD1)复合物结合,可能与 PHD-1 起协同作用,共同激活组织特异性抗原(TSA)的表达^[1]。在这个过程中 Aire 首先激活 ATF7ip-MBD1 复合物以靶向 TSA 基因,再与组蛋白甲基转移酶 ESET-SETDB1 结合,将其定位于甲基化的 CpG 二核苷酸,甲基化的 CpG 二核苷酸富含非活性基因的启动子,从而激活 TSA 的表达^[3]。除此之外,已经确定了数十个具有不同功能的

* 基金项目:四川省科技厅基金项目(2020YFS0125);四川省成都市科技局基金项目(2019-GH02-00006-HZ,2019-YF05-00463-SN);四川大学华西医院学科卓越发展 135 工程临床研究孵化项目(2020HXFH038)。

△ 通信作者,E-mail:vipwyk@163. com。

本文引用格式:翟建昭,张苹,张乃丹,等. 自身免疫调节因子在机体免疫耐受中的作用机制研究进展[J]. 国际检验医学杂志,2021,42(15):1894-1897.

可以与 Aire 结合并相互作用的蛋白质,例如 Aire 可以独立与组蛋白相互作用,也可以通过与 DNA 依赖性蛋白激酶相互作用对组蛋白的核心蛋白进行连接^[3]。该结构域的突变也会引起多种自身免疫性疾病。

PHD1 是富含半胱氨酸的结构域,可以阅读组蛋白密码,与组蛋白 H3 上代表转录抑制标志的未甲基化的赖氨酸 4 相互作用。未甲基化的赖氨酸 4 通常是转录抑制的标志,PHD1 通过与组蛋白 H3 上这些区域结合,将 Aire 蛋白转移到染色质的相对不活跃区域,从而调控表观遗传转录,这对于 Aire 发挥转录调节功能十分重要^[4]。PHD2 的作用机制现在仍然不明确。

除了上述 4 个亚基外,Aire 蛋白还包括两个涉及核转运的核定位信号区域以及 4 个 LXXLL 模体,它们介导 Aire 与其他含 LXXLL 模体的蛋白质相互作用^[1]。

2 Aire 在组织和细胞中的分布

Aire 在细胞中位于核内,呈斑点状分布^[5],主要在胸腺中表达,最常表达的细胞是 mTECs,在髓样树突状细胞(DC)和脾、淋巴结等外周免疫器官,以及性腺、肺、肾、外周血单核细胞中也有表达^[5]。

Aire 的表达还存在性别差异,大多数自身免疫性疾病具有女性易感性,女性的 Aire 水平也更低,这导致了女性自身反应性 T 细胞选择性清除率降低,从而更容易患自身免疫性疾病^[6]。除此之外,小鼠实验还表明雌二醇会影响胸腺上皮细胞(TECs)中蛋白质的表达水平和 Aire 依赖性 TSA 的表达水平^[7]。相反,雄激素会刺激这些蛋白表达,这可能是造成 Aire 在不同性别中差异表达的原因。总之,女性对自身免疫性疾病的敏感性增加,部分原因可能是雌激素导致的胸腺 Aire 表达水平降低。

3 Aire 蛋白的功能

常规的转录因子通过与靶基因的启动子结合,使得靶基因以特定的强度在特定的时间、空间表达相应的蛋白质分子。而 Aire 不是这种经典的转录因子,因为它没有明确的 DNA 结合序列^[3],它只能通过识别沉默状态的基因表观遗传标记,与多种蛋白非特异性地相互作用来促进基因的转录^[8]。小鼠实验表明,Aire 对于转录因子的促进作用是在拓扑异构酶的辅助下,通过激活超级增强子诱导大量基因的表达实现的^[9]。

3.1 Aire 在中枢免疫耐受中的作用

3.1.1 TSA 的表达 TSA 的表达主要由 Aire 和前脑胚胎锌指样蛋白 2(Fezf2)控制^[10],Aire 及其复合物在 TSA 基因的启动子附近非特异性结合以激活转录^[8],通过诱导胸腺 DC 表达 TSA 来控制阴性选择过程^[11],这对免疫系统的正常发育至关重要。除了激活转录以外,Aire 对 TSA 的调控还可以通过对 RNA 的

3'端非翻译区(3'UTR)进行转录后修饰,通过缩短 3'UTR mRNA 的长度促进 TSA 的表达^[12]。同时,Aire 通过影响 TSA 的表达,增强了 mTECs 的抗原呈递能力。

3.1.2 胸腺细胞的迁移与黏附 促进 TSA 的表达并非 Aire 对 T 细胞阴性选择的唯一作用方式。T 细胞发育时需要从胸腺皮质迁移到髓质,此过程中胸腺细胞的迁移及其与 mTECs 的黏附有着十分重要的作用。小鼠细胞体外实验表明,Aire 基因的破坏会降低 mTECs 与胸腺细胞的黏附性^[10,13],还会引起多种与胸腺细胞黏附作用相关基因的表达水平降低,如 Cd80、Vcam、Icam4 等,从而削弱胸腺细胞的黏附性^[13]。此外,Aire 还可以调节趋化因子及其受体和配体的表达,如 CCR4/7,从而降低免疫耐受^[14]。

3.1.3 调节性 T 细胞(Treg)的发育 胸腺中一部分 CD4⁺T 细胞在接受自身抗原的刺激后,分化为 Treg^[15],表达 Aire 的 mTECs 通过呈递自身抗原在这个过程中起重要的作用^[15]。除了促进分化外,Aire 还可以通过延长 Treg 在血液循环中存在的时间来增强其作用,Treg 通过表面的 CCR6 受体与胸腺细胞表达的 CCL20 结合,并从外周进入胸腺再次循环,以此延长存在的时间,而 CCL20 的表达水平依赖于 Aire 的调节^[16]。因此,Aire 的表达水平降低会通过减少 Treg 的数量和再循环等途径来减少其免疫抑制作用。

3.2 在外周免疫耐受中的作用 在外周免疫系统中 Aire 的表达较少,很难检测到,但有研究表明 Aire 在外周淋巴结、扁桃体、肠淋巴组织、脾、胚胎肝脏细胞和外周血单个核细胞中均有表达^[5]。与 Aire 在中枢免疫耐受中的作用类似,外周淋巴器官中的 Aire 也可以通过调节 TSA 的表达来清除自身反应性 T 细胞,并且外周 Aire 所针对的靶抗原和胸腺 Aire 不同,因此它并不是简单地加强其中枢免疫耐受中的作用,而是进行了补充。除了诱导 TSA 在外周的表达外,Aire 还可以通过其他机制影响外周免疫。

3.2.1 调节 Toll 样受体(TLR) TLR 主要在巨噬细胞和 DC 等抗原呈递细胞中表达,可识别多种病原体介导的机体免疫反应,对于先天免疫反应十分重要。在 SUN 等^[17]的研究中,将 Aire 转染到小鼠外周血 DC 中,其作用表现为显著上调 TLR3、TLR8 及 TLR7,加强抗原呈递能力。有趣的是,FERGUSON 等^[18]在人类扁桃体成熟 DC 中也检测到了 Aire 的表达,然而这些细胞显示出 TLR3、TLR4、TLR7 的表达水平降低以及相关细胞因子水平降低,这可能是由于表达位置的差异,使得 Aire 发挥了不同的作用,而在机体内不同免疫细胞中 Aire 的表达对 TLR 的作用仍需要进一步的研究。

3.2.2 调节 DC 表达 Aire 在外周的表达有助于机体识别并清除自身反应性 T 细胞^[19]。一项研究显示,在过表达 Aire 的 DC 中,白细胞介素(IL)-12、IL-6

和转化生长因子(TGF)- β 等细胞因子的产生增加,以此诱导辅助性 T 细胞(Th)1 和 Th17 的分化^[20]。此类 DC 还会抑制 T 细胞受体(TCR)信号通路并减少自身反应性 T 细胞的数量^[21]。这些研究显示了 Aire 在外周 DC 中多样的作用,除了诱导 DC 表达自身抗原外,还可以促进 DC 呈递抗原,抑制自身反应性 T 细胞的数量等,进而影响外周免疫耐受。但也有人认为 Aire 对外周 DC 不起作用^[18],但这些研究结果都是基于体外实验得出,对于 Aire 在外周 DC 中的确切作用还需要深入的研究。

4 Aire 与疾病

Aire 基因的突变会造成 Aire 蛋白结构或含量改变,从而影响下游基因的激活和表达,导致免疫耐受的破坏及多种自身免疫性疾病的发生^[22]。其中最重要的一种 Aire 单基因突变疾病是自身免疫性多腺体综合征(APS)。APS 是一种累及多个内分泌腺的免疫缺陷疾病,又名自身免疫性多发性内分泌病-念珠菌病-表皮营养不良(APECED),分为 APS-1、APS-2、APS-3、APS-4 4 型。APS-1 主要表现为内分泌腺功能失调,通常表现为甲状旁腺功能减退、Addison 病、自身免疫性肝炎等器官特异性自身免疫病^[23],以及对特征性传染病,如慢性黏膜皮肤念珠菌病的易感性,其临床表现为黏膜、皮肤、指甲的慢性复发性普通酵母菌、念珠菌严重感染^[1]。目前已有超过 60 种 Aire 基因突变与 APS-1 有关^[24]。但当突变没有累积到引起 APS-1 时,会导致一些较为常见的自身免疫性疾病^[23],包括类风湿性关节炎、Graves 病、系统性硬化症、系统性红斑狼疮、重症肌无力等^[23,25-26]。

Aire 的表达增强了机体的免疫耐受,而它的过表达可能会造成肿瘤细胞的免疫逃逸,在多种肿瘤中均可以检测到 Aire 的高表达。在前列腺癌中 Aire 的表达使小鼠肿瘤发生、发展,增加了肿瘤抗药性和侵袭性^[27]。此外,Aire rs1800522 的等位基因多态性可能通过调节 T 细胞对肿瘤细胞的识别,影响黑色素瘤的易感性。而在骨肉瘤患者中 Aire 高表达会导致更低的总生存率和无转移生存率^[28],Aire 或许可以作为骨肉瘤的随访指标。

5 小 结

Aire 对于自身免疫耐受的建立十分重要,它最主要的作用场所是胸腺,不同于经典转录因子的作用方式,它通过识别表观遗传标记,在启动子上游非特异性结合发挥作用,这也导致如果它的结合域发生突变将会影响相关基因的表达。目前对于 Aire 的研究并不是很广泛,对它的作用机制也不是很明确,但不可否认它在中枢和外周免疫耐受中的重要作用。因此,对 Aire 的深入研究有助于加深研究者对免疫耐受和自身免疫性疾病的认识。如果可以人为调控 Aire 的表达,或许有助于相关疾病的治疗。

参考文献

- [1] CONSTANTINE G M, LIONAKIS M S. Lessons from primary immunodeficiencies: autoimmune regulator and autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy[J]. *Immunol Rev*, 2019, 287(1): 103-120.
- [2] PERNIOLA R, MUSCO G. The biophysical and biochemical properties of the autoimmune regulator (Aire) protein[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842(2): 326-337.
- [3] ANDERSON M S, SU M A. Aire expands; new roles in immune tolerance and beyond[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(4): 247-258.
- [4] ABRAMSON J, GOLDFARB Y. Aire: from promiscuous molecular partnerships to promiscuous gene expression[J]. *Eur J Immunol*, 2016, 46(1): 22-33.
- [5] ZHAO B, CHANG L, FU H, et al. The Role of autoimmune regulator (aire) in peripheral tolerance[J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018: 3930750.
- [6] BERRIH-AKNIN S, PANSE R L, DRAGIN N. Aire: a missing link to explain female susceptibility to autoimmune diseases[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2018, 1412(1): 21-32.
- [7] DRAGIN N, LE PANSE R, BERRIH-AKNIN S. Autoimmune disease predisposition: aire protects men[J]. *Med Sci (Paris)*, 2017, 33(2): 169-175.
- [8] PERNIOLA R. Twenty years of Aire[J]. *Front Immunol*, 2018, 9(1): 98-105.
- [9] BANSAL K, YOSHIDA H, BENOIST C, et al. The transcriptional regulator Aire binds to and activates super-enhancers[J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(3): 263-273.
- [10] SPECK-HERNANDEZ C A, ASSIS A F, FELICIO R F, et al. Aire disruption influences the medullary thymic epithelial cell transcriptome and interaction with thymocytes[J]. *Front Immunol*, 2018, 9(1): 964-970.
- [11] LEBEL M, COUTELIER M, GALIPEAU M, et al. Differential expression of tissue-restricted antigens among mTEC is associated with distinct autoreactive T cell fates[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3734-3738.
- [12] OLIVEIRA E H, ASSIS A F, SPECK-HERNANDEZ C A, et al. Aire gene influences the length of the 3' utr of mRNAs in medullary thymic epithelial cells[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1039-1044.
- [13] PEZZI N, ASSIS A F, COTRIM-SOUSA L C, et al. Aire knockdown in medullary thymic epithelial cells affects Aire protein, deregulates cell adhesion genes and decreases thymocyte interaction[J]. *Mol Immunol*, 2016, 77(1): 157-173.
- [14] ANDERSON M S, SU M A. Aire and T cell development[J]. *Curr Opin Immunol*, 2011, 23(2): 198-206.
- [15] VOBORIL M, BRABEC T, DOBES J, et al. Toll-like receptor signaling in thymic epithelium controls monocyte-derived dendritic cell recruitment and Treg generation[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2361.
- [16] COWAN J E, BAIK S, MCCARTHY N I, et al. Aire con-

- trols the recirculation of murine Foxp3(+) regulatory T-cells back to the thymus[J]. Eur J Immunol, 2018, 48(5):844-854.
- [17] SUN J, NIU K, FU H, et al. Autoimmune regulator expression in DC2. 4 cells regulates the NF- κ B signaling and cytokine expression of the toll-like receptor 3 pathway[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(12):2002.
- [18] FERGUSSON J R, MORGAN M D, BRUCHARD M, et al. Maturing human CD127⁺ CCR7⁺ PDL1⁺ dendritic cells express aire in the absence of tissue restricted antigens[J]. Front Immunol, 2018, 9:2902.
- [19] NISHIJIMA H, KAJIMOTO T, MATSUOKA Y, et al. Paradoxical development of polymyositis-like autoimmunity through augmented expression of autoimmune regulator (Aire)[J]. J Autoimmun, 2018, 86(1):75-92.
- [20] HUO F, LI D, ZHAO B, et al. Deficiency of autoimmune regulator impairs the immune tolerance effect of bone marrow-derived dendritic cells in mice[J]. Autoimmunity, 2018, 51(1):10-17.
- [21] LI D, LI H, FU H, et al. Aire-overexpressing dendritic cells induce peripheral CD4⁺ T cell tolerance[J]. Int J Mol Sci, 2015, 17(1):38-42.
- [22] CONTEDECA G, INDIVERI F, FILACI G, et al. Beyond APECED: an update on the role of the autoimmune regulator gene (Aire) in physiology and disease[J]. Autoimmun Rev, 2018, 17(4):325-330.
- [23] BRUSERUD Ø, OFTEDAL B E, WOLFF A B, et al. Aire-mutations and autoimmune disease[J]. Curr Opin Immunol, 2016, 43(1):8-15.
- [24] BELLO M O, GARLA V V. Polyglandular autoimmune syndrome type I [M]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing, 2020.
- [25] MONTUFAR-ROBLES I, ROBLES-GARNICA J C, CADENA-SANDOVAL D, et al. The Aire Ser196Ser synonymous variant is a risk factor for systemic lupus erythematosus[J]. Cell Immunol, 2019, 346:103986.
- [26] HEHIR M K, SILVESTRI N J. Generalized myasthenia gravis: classification, clinical presentation, natural history, and epidemiology[J]. Neurol Clin, 2018, 36(2):253-260.
- [27] KALRA R, BHAGYARAJ E, TIWARI D, et al. Aire promotes androgen-independent prostate cancer by directly regulating IL-6 and modulating tumor microenvironment[J]. Oncogenesis, 2018, 7(5):43-49.
- [28] MATSUDA K, MIYOSHI H, MORITSUBO M, et al. Clinicopathological and immunohistochemical analysis of autoimmune regulator expression in patients with osteosarcoma[J]. Clin Exp Metastasis, 2018, 35(7):641-648.
- (收稿日期:2020-10-02 修回日期:2021-04-28)
- 综 述 •

妊娠期阴道感染病原菌与不良妊娠结局的研究进展

郭 宇¹, 吴 俊¹综述, 苏建荣^{2△}审核

1. 北京积水潭医院检验科, 北京 100035; 2. 首都医科大学附属北京友谊医院检验科, 北京 100050

摘 要: 女性因妊娠期激素水平和阴道内环境变化, 阴道菌群构成也随之改变, 从构成比占优势的乳酸杆菌转变为更多样复杂的菌群。某些阴道定植菌比例和数量的变化, 可引发宫腔感染。阴道细菌感染可分为细菌性阴道病和需氧菌阴道炎两种类型, 前者以厌氧菌和兼性厌氧菌为主, 后者以需氧定植菌为主, 二者在致病、感染模式上存在明显不同, 都与不良妊娠结局相关。该文就不同细菌在妊娠期女性阴道感染中的特点及其对妊娠进程、胚胎发育、母婴安全等方面的影响进行综述。

关键词: 阴道菌群; 细菌性阴道病; 需氧菌阴道炎; 病原菌; 不良妊娠结局

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2021. 15. 023 **中图法分类号:** R446. 5

文章编号: 1673-4130(2021)15-1897-05 **文献标志码:** A

Study progress on vaginal infection pathogenic bacteria and adverse pregnancy outcomes during pregnant period

GUO Yu¹, WU Jun¹, SU Jianrong^{2△}

1. Department of Clinical laboratory, Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Abstract: Due to the changes of hormone levels during pregnancy and the environment in the vagina, the

△ 通信作者, E-mail: youyilab@163. com。

本文引用格式: 郭宇, 吴俊, 苏建荣. 妊娠期阴道感染病原菌与不良妊娠结局的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(15): 1897-1901.