

调节 T 细胞与葡萄膜炎的研究进展

唐红,蔡莉萍,张愉

作者单位:(710054)中国陕西省西安市,武警陕西总队医院眼科
作者简介:唐红,女,主治医师,研究方向:葡萄膜炎。
通讯作者:唐红. ytyt915@163.com
收稿日期:2010-12-13 修回日期:2011-01-24

Recent advances on relationship of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells and uveitis

Hong Tang, Li-Ping Cai, Yu Zhang

Department of Ophthalmology, Shaanxi Provincial Corps Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Xi'an 710054, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Hong Tang. Department of Ophthalmology, Shaanxi Provincial Corps Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Xi'an 710054, Shaanxi Province, China. ytyt915@163.com
Received: 2010-12-13 Accepted: 2011-01-24

Abstract

• Uveitis is a clinically common disease. In recent years, there are more and more evidences proving that uveitis is organ-specific autoimmune disease. CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells (Treg) are one of many subpopulations of T cells with regulatory properties. They play a crucial role in keeping immune homeostasis, which can prevent the development of autoimmune diseases and keep self-tolerance. This article reviews the advances on relationship between CD4⁺ CD25⁺ Treg and uveitis.

• **KEYWORDS:** uveitis; CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells

Tang H, Cai LP, Zhang Y. Recent advances on relationship of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells and uveitis. *Guoji Yanke Zazhi (Int J Ophthalmol)* 2011;11(3):450-452

摘要

葡萄膜炎是一种常见的眼科疾病,近年来越来越多的研究证实免疫学机制在其发病中占到重要作用。CD4⁺ CD25⁺ 调节 T 细胞是调节性 T 细胞的重要亚群之一,对维持机体正常免疫耐受具有重要作用,它的数量与功能变化和许多与免疫相关疾病的发生、发展有关。现就 CD4⁺ CD25⁺ 调节 T 细胞与葡萄膜炎的研究进展作一综述。

关键词: 葡萄膜炎; CD4⁺ CD25⁺ 调节 T 细胞

DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2011.03.022

唐红,蔡莉萍,张愉. 调节 T 细胞与葡萄膜炎的研究进展. 国际眼科杂志 2011;11(3):450-452

0 引言

葡萄膜炎是一组可累及葡萄膜、视网膜、视网膜血管及玻璃体的炎性病变,为常见的眼科疾病,多发生于青

壮年,常累及双眼,易于反复发作,治疗不及时或处理不当易致盲。由于其病因和发病机制复杂不清,目前尚无理想的治疗方法。近年来越来越多的研究证实免疫学机制在其发病中占到重要作用。CD4⁺ CD25⁺ 调节 T 细胞(CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells, Treg)是调节性 T 细胞的重要亚群之一,可通过抑制自身反应性 T 细胞的免疫反应、抑制传统 T 细胞的活化以及促进一些抑制性细胞因子的分泌等,在维持机体自身免疫性疾病的发生中发挥重要作用。研究发现,CD4⁺ CD25⁺ 调节 T 细胞对维持机体正常免疫耐受具有重要作用,它的数量与功能变化和许多与免疫相关疾病的发生、发展有关,现就 CD4⁺ CD25⁺ 调节 T 细胞与葡萄膜炎的研究进展作一综述。

1 CD4⁺ CD25⁺ 调节 T 细胞

目前发现许多 T 细胞在体内或体外具有调节免疫反应的功能。这些调节性 T 细胞可根据其表达的细胞表面分子、产生的细胞因子及作用机制分为不同的亚群。其中,CD4⁺ CD25⁺ 调节 T 细胞是调节性 T 细胞的亚群之一。CD4⁺ CD25⁺ 调节 T 细胞可组成性表达许多分子,其中包括 CD25(IL-2 受体 α 链), CD62L, CD45Rb^{low}, CD103, 细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (CTLA-4) 和糖皮质激素诱导肿瘤坏死因子受体 (GITR), TNFR2 等表面分子以及转录因子 Foxp3。

CD4⁺ CD25⁺ T 细胞和其它 T 细胞一样是在胸腺中分化、成熟的,天然性 CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞占人和小鼠外周 CD4⁺ T 细胞 1% ~ 10%^[1,2]。它是作为天然 CD4⁺ T 细胞库的一部分被胸腺选择的^[3]。除了 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞的胸腺发生,还存在外周产生的适应性 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞。CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞不仅对于 T 细胞,而且对于 B 淋巴细胞、巨噬细胞及树突样细胞的功能都有调节作用,能够调节其活化与增殖,以及合成和释放细胞因子的能力,从而抑制对自身抗原或外来抗原的异常免疫反应。其调节作用可能是通过细胞直接接触或分泌细胞因子 IL-10, TGF- β 等介导抑制效应。

Treg 对维持机体正常免疫耐受具有重要作用,因此它的数量与功能变化和许多与免疫相关疾病的发生、发展有关,而纠正或修饰此种调节细胞将会具有令人振奋的临床治疗前景。在多种自身免疫性疾病,移植免疫和肿瘤免疫,以及病原微生物感染中,CD4⁺ CD25⁺ Treg 参与发挥了重要调节作用^[4,5]。

2 调节 T 细胞在葡萄膜炎动物模型中研究进展

实验性自身免疫性葡萄膜视网膜炎 (experimental autoimmune uveoretinitis, EAU) 现在被公认是研究人类葡萄膜炎的理想模型,它是由视网膜自身抗原成分 [(如 S-Ag 和 IRBP interphotoreceptor retinoid-binding protein)] 免疫易感动物诱导产生葡萄膜炎。在 EAU 中,CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞有重要作用。

Takeuchi 等^[6]发现,在去除 Treg 后 (出生 3d 切除胸腺并注射 CD25 抗体),小鼠发生 EAU,血清中产生针对视网膜自身抗原的抗体,自身反应性 T 细胞过继转移 (给裸

鼠)能够诱发EAU,同时体外用S-Ag和IRBP刺激后这种自身反应性T细胞能增殖,分泌IFN- γ 。这表明S-Ag和IRBP特异性的T细胞早就存在,致敏后能增殖并分泌IFN- γ 证明已经向Th1转化了。说明这种Treg介导的对自身反应性T细胞的控制参与其外周免疫耐受的维持。也就是说,在正常环境中,一些CD4⁺CD25⁺细胞也能识别自身抗原成分,被他们所刺激活化从而调节自身反应性T细胞。当这种免疫耐受状态被打破后,可能发生自身免疫性疾病,如自身免疫性葡萄膜炎。另外在EAU模型中,在IRBP-knockout和野生型鼠之间进行胸腺移植,发现胸腺依赖的CD4⁺CD25⁺细胞参与的中枢耐受在EAU发病中可能也起到重要作用^[7]。在IRBP knockout小鼠中发现^[8],同样存在有EAU相关的CD25⁺调节T细胞发挥效应。这种调节细胞不是IRBP特异的,可能是通过佐剂中的分支杆菌成分来旁路激活其他特异的调节T细胞从而抑制IRBP特异的效应T细胞活性。这提示发挥效应的调节T细胞可以是抗原非特异的,而且对自身抗原产生的效应调节T细胞需要同种细胞之间相互作用。

另有证据表明,CD4⁺CD25⁺Treg细胞对动物发生EAU的易感性和严重程度起到重要作用。Silver等^[9]发现,对EAU易感的B10. RIII鼠在IRBP进行免疫之前,用单抗去除CD25⁺细胞后,能更早、更容易且更严重地发生EAU。其对IRBP的DTH反应更强,但细胞抗原特异性增殖和细胞因子没有太大改变。相反,在免疫之前补充纯化的CD4⁺CD25⁺细胞的鼠EAU疾病评分降低。另外比较了不同易感的鼠的脾脏和胸腺中CD4⁺CD25⁺细胞数量,发现并无显著差异。说明单纯CD4⁺CD25⁺Treg数量多少并不能解释这种易感性,但具体机制不清。Uchio等^[10]发现过继转移EAU恢复后鼠脾脏CD4⁺细胞给小鼠能抑制EAU的发生,而CD8不能,说明在EAU的恢复中,CD4⁺抑制细胞可能起到重要作用。Kitaichi等^[11]证实EAU恢复后鼠体内Treg细胞增多,阻止对视网膜自身抗原的记忆免疫反应。说明重建对抗自身免疫性葡萄膜炎的眼部免疫抑制微环境,也可能是通过诱导这种视网膜自身抗原特异性的调节T细胞来实现的。

Siepmann等^[12]发现过继转移不成熟树突状细胞DC(iDC)诱导出的Treg可以诱导EAU模型的免疫耐受。他用IRBP肽段体外刺激iDC,皮下注射给小鼠,72h后从淋巴结中分离CD4⁺CD25⁺T细胞,过继转移给小鼠后再用视网膜抗原IRBP免疫小鼠。结果发现,在动物用IRBP免疫之前过继转移Treg细胞,能显著抑制EAU。淋巴结中分离出来的Treg细胞主要分泌IL-10起作用。他们发现LPS活化的骨髓来源的早期DC皮下注射给小鼠能促进EAU模型对IREP的免疫耐受,这种效应部分通过调节T细胞,它与调节T直接接触,促进调节T细胞增殖而抑制CD4⁺CD25⁺细胞活化以此来抑制炎症反应。

Horie等^[13]发现,鼠视网膜色素上皮细胞诱导的CD4⁺CD25⁺调节T细胞通过分泌TGF beta 1与IL-10发挥免疫抑制作用,参与免疫调节。Sun等^[14]发现EAU模型中Foxp3 mRNA水平和CD4(+)CD25(+)Foxp3(+)T细胞在小鼠脾脏中表达增多,提示其参与EAU的免疫调节。而用黑色素相关抗原提前致敏EAU鼠,能诱导免疫耐受,其机制也是部分通过上调CD4(+)CD25(+)FoxP3(+)细胞^[15]。

Terrada等^[16]用腺病毒稳定转染视网膜流感病毒血凝素抗原(HA)建立一种动物模型来研究葡萄膜炎。在过

继转移HA特异性T细胞后,动物都发生了眼内炎症,眼内浸润的主要是巨噬细胞和HA特异T细胞。而去除CD4⁺CD25⁺细胞加重这种炎症,静脉注射HA特异的CD4⁺CD25⁺T细胞则能控制炎症。将CD4⁺CD25⁺T细胞过继转移给IRBP诱导的EAU小鼠^[17],发现调节T细胞能抑制IRBP致敏的T细胞增殖及IL-2,IL-5和IFN的分泌,而且过继转移细胞给小鼠能保护小鼠EAU发展并且阻止T细胞的活化。试验证实体外这种调节T细胞能抑制IRBP反应性T细胞的活化,而且过继转移给EAU小鼠能减轻EAU,因此,补充调节T细胞可能对葡萄膜炎有治疗作用。这些研究都表明CD4⁺CD25⁺调节T细胞在葡萄膜炎调节中发挥重要作用,为葡萄膜炎的治疗提供了一种新的思路。

3 调节T细胞与葡萄膜炎患者相关研究

对于葡萄膜炎患者,CD4⁺CD25⁺Treg细胞可能也起到重要的调节作用。Muhaya等^[18]发现在原发性前葡萄膜炎患者中房水内CD4/CD25双阳性细胞[5.8%±3.7%;5.9%(4.2%±7.3%)]比外周血[0.9%±1.3%;0.2%(0.3%±1.4%)], $P=0.0001$]显著升高。Calder等^[19]发现特发性葡萄膜炎患者外周血中CD4⁺CD25⁺比例与对照组(其他患者)正常人无差别,但本身房水中CD4⁺CD25⁺比例较外周血增高($P=0.02$)。与伴发全身疾病的患者相比,单纯的葡萄膜炎患者房水中CD4⁺CD25⁺比例增多($P=0.02$)。检测到IL-10,IL-12,IFN-gamma,TGF- β 因子,与非炎症房水对照组相比IL-10显著减少。Klitgaard等^[20]研究前急性葡萄膜炎患者外周血PBMC(单个核细胞)上CD25的表达发现,与正常人相比,CD25在CD4⁺细胞上的表达显著增高,而且其表达与疾病严重程度直接相关。CD4⁺CD25⁺Treg细胞有可能是通过分泌抑制性细胞因子,参与葡萄膜炎的调节作用,但是由于目前相关研究较少,其具体作用及详细机制还需要进一步研究。

4 小结

综上所述,在葡萄膜炎发病机制中,CD4⁺CD25⁺调节T细胞可能发挥着重要作用。揭示CD4⁺CD25⁺Treg在葡萄膜炎中的作用机制和潜在的应用价值,探讨以CD4⁺CD25⁺Treg为靶向的葡萄膜炎新的治疗方法,对于葡萄膜炎及其他自身免疫性疾病都有重大意义。

参考文献

- 1 Sakaguchi S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25⁺CD4⁺ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. *Nat Immunol* 2005;6(4):345-352
- 2 Maloy KJ, Powrie F. Regulatory T cells in the control of immune pathology. *Nat Immunol* 2001;2(9):816-822
- 3 Paeholczyk R, Kraj P, Lgnatowicz L. Peptide specificity of thymic selection of CD4⁺CD25⁺T cells. *J Immunol* 2002;168(2):613-620
- 4 Bacchetta R, Gregori S, Roncarolo MG. CD4⁺ regulatory T cells: mechanisms of induction and effector function. *Autoimmun Rev* 2005;4(8):491-496
- 5 Belkaid Y, Rouse BT. Natural regulatory T cells in infectious disease. *Nat Immunol* 2005;6(4):353-360
- 6 Takeuchi M, Keino H, Kezuka T, et al. Immune responses to retinal self-antigens in CD25(+)CD4(+) regulatory T-cell-depleted mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(6):1879-1886
- 7 Avichezer D, Grajewski RS, Chan CC, et al. An immunologically privileged retinal antigen elicits tolerance: major role for central selection mechanisms. *J Exp Med* 2003;198(11):1665-1676
- 8 Grajewski RS, Silver PB, Agarwal RK, et al. Endogenous IRBP can

- be dispensable for generation of natural CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells that protect from IRBP-induced retinal autoimmunity. *J Exp Med* 2006; 203(4):851-856
- 9 Silver PB, Agarwal RK, Su SB, *et al.* Hydrodynamic vaccination with DNA encoding an immunologically privileged retinal antigen protects from autoimmunity through induction of regulatory T cells. *J Immunol* 2007; 179(8):5146-5158
- 10 Uchio E, Kijima M, Ishioka M, *et al.* Suppression of actively induced experimental autoimmune uveoretinitis by CD4⁺ T cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997;235(2):97-102
- 11 Kitaichi N, Namba K, Taylor AW. Inducible immune regulation following autoimmune disease in the immune-privileged eye. *J Leukoc Biol* 2005;77(4):496-502
- 12 Siepmann K, Biester S, Plskov J, *et al.* CD4⁺CD25⁺ T regulatory cells induced by LPS-activated bone marrow dendritic cells suppress experimental autoimmune uveoretinitis *in vivo*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245(2):221-229
- 13 Horie S, Sugita S, Futagami Y, *et al.* Human retinal pigment epithelium-induced CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells suppress activation of intraocular effector T cells. *Clin Immunol* 2010;136(1):83-95
- 14 Sun M, Yang P, Du L, *et al.* Increased regulatory T cells in Spleen during experimental autoimmune uveoretinitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2010;18(1):38-43
- 15 Matta B, Jha P, Bora PS, *et al.* Antigen-specific tolerance inhibits autoimmune uveitis in pre-sensitized animals by deletion and CD4⁺CD25⁺ and T-regulatory cells. *Immunol Cell Biol* 2010;88(2):187-196
- 16 Terrada C, Fisson S, De Kozak Y, *et al.* Regulatory T cells control uveoretinitis induced by pathogenic Th1 cells reacting to a specific retinal neoantigen. *J Immunol* 2006;176(12):7171-7179
- 17 Keino H, Takeuchi M, Usui Y, *et al.* Supplementation of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells suppresses experimental autoimmune uveoretinitis. *Br J Ophthalmol* 2007;91(1):105-110
- 18 Muhaya M, Calder V, Towler HM, *et al.* Characterization of T cells and cytokines in the aqueous humour (AH) in patients with Fuchs' heterochromic cyclitis (FHC) and idiopathic anterior uveitis (IAU). *Clin Exp Immunol* 1998;111(1):123-128
- 19 Calder VL, Shaer B, Muhaya M, *et al.* Increased CD4⁺ expression and decreased IL-10 in the anterior chamber in idiopathic uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(9):2019-2024
- 20 Klitgaard TL, Ogard C, Krogh E. Chemokine receptors and early activation markers in acute anterior uveitis. *Acta Ophthalmol Scand* 2004; 82(2):179-183