

· 成果快报 ·

# SIRT1 对 T 细胞亚群分化的调控效应

刘光伟\*

(北京师范大学 生命科学学院, 教育部细胞增殖与调控生物学重点实验室, 北京 100875)

**[摘要]** 能量代谢途径可以通过影响 T 细胞亚群分化发挥免疫调控效应。研究人员发现, 组蛋白去乙酰化酶 SIRT1 可以抑制 Th9 细胞分化并且在抗肿瘤免疫和过敏性气道炎症疾病中发挥调控作用, 主要由 mTOR-HIF1 $\alpha$  代谢途径介导其调控效应。该成果揭示了 SIRT1-mTOR-HIF1 $\alpha$  信号途径结合糖酵解代谢机制在诱导 Th9 细胞分化中的作用, 为临床干预 Th9 细胞相关免疫疾病的代谢调控策略研究提供了实验依据。

**[关键词]** 去乙酰化酶; T 细胞分化; 固有免疫; 适应性免疫; 代谢调控

T 细胞是适应性免疫应答的重要调控者。未分化 T 细胞(naïve T)在 T 细胞受体(TCR)信号活化后, 常在不同的细胞因子环境中分化为不同的 T 细胞亚群而发挥免疫调控作用。辅助性 T 细胞(T helper cells; Th)亚群包括 Th1、Th2、Th17 和调节性 T(regulatory T; Tregs)细胞等, 在 T 细胞免疫应答及其免疫相关疾病中发挥重要调控作用<sup>[1]</sup>。Th9 细胞是新发现和定义的新型 T 细胞亚群<sup>[2]</sup>, 对其发育分化和调控效应及机制的研究, 近来成为免疫学领域的研究热点。

由于代谢调控途径明显影响 T 细胞分化和功能。因此, 不同的代谢途径也可以通过调控 T 细胞发育分化为不同的 T 细胞亚群而发挥免疫调控效应。已经证实, Th1、Th2 和 Th17 细胞主要依靠糖酵解代谢途径调控, 而 Tregs 主要依靠脂质氧化代谢途径发挥调控效应<sup>[3,4]</sup>。但是, Th9 细胞的代谢依赖性调控效应及机制仍不清楚。而且不同的 T 细胞亚群如何相互转化也成为免疫学领域的重要课题。

## 1 组蛋白去乙酰化酶 SIRT1 是重要的细胞代谢调控分子

SIRT1 是高度保守的哺乳动物组蛋白去乙酰化酶, 也是重要的代谢调控分子。在不同的环境刺激

下, SIRT1 可以通过基因表达的细胞代谢途径调控各种重要细胞生物学过程, 例如细胞能量代谢和应激反应等<sup>[5]</sup>。同时, SIRT1 也是重要的炎症反应转录调控因子。在天然免疫细胞中, SIRT1 可以抑制巨噬细胞和树突状细胞促炎细胞因子等分泌<sup>[6,7]</sup>。我们前期工作显示, 髓系抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells)SIRT1 可以通过糖代谢途径调控其发育分化并在抗肿瘤免疫应答中发挥重要调控作用<sup>[8]</sup>。SIRT1 也可以调节 T 细胞活化和功能, 对诱导和维持 T 细胞免疫耐受具有重要作用<sup>[9]</sup>。而且, SIRT1 还可以调控 Treg 和 Th17 分化<sup>[10,11]</sup>, 并在其相关疾病中发挥免疫调控效应。

## 2 SIRT1 通过 mTOR-HIF1 $\alpha$ 代谢途径抑制 Th9 细胞分化

Th9 细胞是新型的 T 细胞亚群, 主要是由于发现该群细胞分泌 IL-9 而得名<sup>[2]</sup>。在体外细胞培养中研究者发现, 小鼠活化的 T 细胞可以分泌细胞因子 IL-9, 而且证实 TGF $\beta$ 1 和 IL-4 等细胞因子可以促进产生 IL-9 的 CD4<sup>+</sup> T 细胞分化<sup>[12]</sup>。进一步研究证实, 该群细胞主要在过敏性炎症和肿瘤性疾病中发挥调控效应<sup>[13-15]</sup>。小鼠的研究已证实, Th9 细胞具有抗肿瘤效应, 尤其对黑色素瘤生长有明显的抑制效果<sup>[15,16]</sup>。

收稿日期: 2016-08-08; 修回日期: 2016-09-02

\* 通信作者, Email: liugw@bnu.edu.cn

我们研究组对不同T细胞亚群的糖代谢活性进行检测,发现Th9细胞明显与糖活性相关联<sup>[17]</sup>,而且SIRT1在不同T细胞亚群中表达不同,尤其在Th9细胞中表达最低。在体外Th9分化诱导体系(TGF $\beta$ 1和IL-4)中,SIRT1表达具有明显时程依赖性降低效应。进一步研究发现<sup>[17]</sup>,经典TGF $\beta$ 信号途径关键分子SMAD3与SIRT1下调无关。证实,SIRT1下调主要是通过非经典TGF $\beta$ 信号途径的关键调控分子TAK1(新发现的Th9的特异调控分子<sup>[18]</sup>)负向调控SIRT1表达,而且SIRT1依赖性糖代谢变化明显相关于Th9细胞分化及Th9相关过敏性气道炎症和肿瘤性疾病。

为确定SIRT1对Th9细胞的调控效应,我们采用了转基因小鼠、基因沉默和基因过表达等研究技术。SIRT1过表达明显抑制Th9细胞分化,而且抑制糖代谢活性和糖代谢相关调控分子表达。SIRT1特异性缺失或沉默,明显促进Th9细胞分化,而且促进糖代谢活性和糖代谢相关调控分子表达<sup>[17]</sup>,提示代谢调控分子SIRT1对Th9细胞具有负向调控作用。通过基因芯片筛查研究发现,SIRT1缺失明显抑制Th9细胞分化,而且明显影响一系列代谢调控分子、转录分子及信号调控分子表达<sup>17</sup>。这些结果为SIRT1调控Th9细胞分化机制研究奠定了基础。

SIRT1也在Th9细胞相关疾病中发挥重要调控作用。在小鼠过敏性气道炎症模型中,SIRT1缺失明显促进病理性肺部炎症和炎细胞浸润,尤其是促进Th9细胞分化和集聚增多,同时伴有更高的糖代谢活性改变。采用抗体阻断技术,剔除Th9细胞,明显恢复了SIRT1缺失诱导的Th9细胞分化、浸润和加重的过敏性气道炎症等<sup>[17]</sup>,说明SIRT1对诱导Th9细胞分化及Th9细胞相关过敏性气道炎症具有重要作用。将SIRT1缺失的Th9细胞过继转移给T细胞缺失受者小鼠(Rag1<sup>-/-</sup>),并诱导受者小鼠过敏性气道炎症。给予SIRT1缺失Th9细胞的受者小鼠出现明显加重的过敏性气道炎症,证实SIRT1对Th9相关过敏性气道炎症具有直接调控作用<sup>[17]</sup>。采用相似的研究方法,也可以证实SIRT1缺失诱导的Th9细胞分化在延迟肿瘤生长中发挥调控作用<sup>17</sup>。

SIRT1是重要的代谢调控分子,在Th9细胞中,SIRT1缺失引起了一系列相关代谢调控分子等变化。通过能量代谢阻断剂(2-脱氧-D-葡萄糖和雷帕霉素可以阻断糖代谢途径)阻断代谢调控途径可

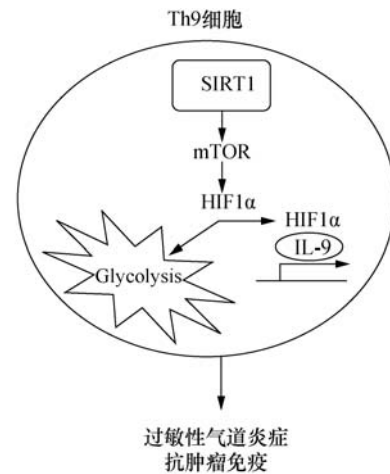


图1 SIRT1抑制Th9细胞分化及Th9相关疾病

以明显抑制SIRT1缺失诱导的Th9细胞分化,提示SIRT1主要通过糖代谢依赖性途径调控Th9细胞分化。结合基因芯片筛查数据和前期研究结果,可以证实mTOR-HIF1 $\alpha$ 依赖性糖代谢调控途径在SIRT1缺失诱导的Th9细胞分化中发挥调控作用。而且HIF1 $\alpha$ 主要是通过直接结合在IL-9启动子区,并调节其IL-9分泌活性发挥调控效应<sup>[17]</sup>(图1)。

总之,在Th9细胞分化中TAK1选择性下调SIRT1表达。SIRT1分子是一个mTOR-HIF1 $\alpha$ 代谢调控轴的重要的负向调控子。通过mTOR-HIF1 $\alpha$ -IL-9启动子转录调节结合糖代谢调控机制调控Th9细胞分化并在过敏性气道炎症及抗肿瘤免疫中发挥重要调控效应。而且,该小鼠系列实验结果已经在人免疫细胞相关实验中得到证实,可以靶向SIRT1-mTOR-HIF1 $\alpha$ -糖酵解途径有效抑制人Th9细胞分化,从而为靶向Th9相关临床肿瘤和过敏性气道炎症等疾病治疗提供新的免疫治疗途径。

### 3 天然免疫细胞SIRT1指导T细胞亚群相互分化

T细胞在不同细胞因子环境中可以发育分化为不同的T细胞亚群而发挥免疫调节作用。而在正常的机体内,抗原提呈细胞(APCs; antigen presenting cells)常常可以通过TCR识别(第一信号)、共刺激分子表达(第二信号)及细胞因子分泌(第三信号)在指导T细胞分化中发挥调控作用<sup>[19]</sup>。树突状细胞(dendritic cells)作为重要的抗原提呈细胞,除了通过抗原提呈和调节细胞表面共刺激分子表达外,还可以分泌多种细胞因子、趋化因子等改变细胞因子环境,从而指导T细胞亚群分化。

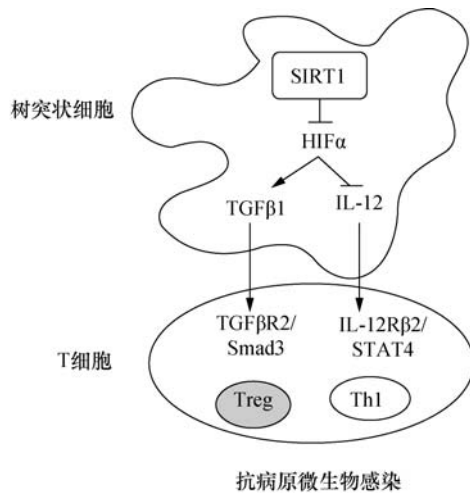


图2 树突状细胞 SIRT1 调节 T 细胞分化抗病原微生物感染

研究表明<sup>[20]</sup>,树突状细胞 SIRT1 缺失的小鼠在李斯特菌感染后 Th1 细胞明显增多,而诱导性 Treg (iTregs)细胞明显减少,但 Th17 细胞无变化。在 SIRT1 缺失的 Rag1<sup>-/-</sup>小鼠肠炎模型中,Th1 细胞明显增多,而 Treg 细胞明显减少。进一步通过一系列免疫学体内外实验证实<sup>[20]</sup>,树突状细胞 SIRT1 缺失明显促进 Th1 细胞分化,而抑制 Treg 细胞分化。机制研究显示,树突状细胞 SIRT1 缺失主要是通过调节细胞因子环境,促进其促炎因子 IL-12 分泌,而同时抑制抗炎因子 TGFβ1 分泌,从而最终发挥不同 T 细胞亚群分化调节效应(图 2)。

#### 4 小结与展望

T 细胞是适应性免疫应答的重要调控者,常常通过发育分化为不同亚群而在临床 T 细胞相关免疫疾病中发挥重要调控作用。因此,深入探讨不同 T 细胞亚群发育分化和调控机制,对揭示 T 细胞相关疾病的免疫致病机理及靶向 T 细胞调节的免疫干预性疗法研究具有重要意义。靶向树突状细胞 SIRT1 基因,可以调控 Th1 和 Treg 细胞分化,从而在抗病原微生物感染性疾病免疫治疗中发挥重要作用;而靶向 T 细胞 SIRT1 基因,调节 Th9 细胞分化,在 Th9 相关过敏性气道炎症和肿瘤中可以发挥免疫治疗作用。因此,这些研究结果揭示了 SIRT1 在 T 细胞亚群分化中的调控规律及机制,为靶向 T 细胞及树突状细胞的免疫相关治疗研究提供了实验依据。

**致谢** 本研究得到国家自然科学基金(项目批准号: 81273201、31671524 和 31171407)资助。

#### 参 考 文 献

- [1] Zhu J, Yamane H, Paul WE. Differentiation of effector CD4 T cell populations. *Annual Review of Immunology*, 2010, 28(28): 445—489.
- [2] Kaplan MH, Hufford MM, Olson MR. The development and in vivo function of T helper 9 cells. *Nature reviews Immunology*, 2015, 15(5): 295—307.
- [3] Zeng H, Chi H. Metabolic control of regulatory T cell development and function. *Trends in Immunology*, 2015, 36(1): 3—12.
- [4] Waickman AT, Powell JD. mTOR, metabolism, and the regulation of T-cell differentiation and function. *Immunological Reviews*, 2012, 249(1): 43—58.
- [5] Yang H, Bi Y, Xue L, et al. Multifaceted modulation of SIRT1 in cancer and inflammation. *Critical Reviews in Oncogenesis*, 2015, 20(1—2): 49—64.
- [6] Legutko A, Marichal T, Fiévez L, et al. Sirtuin 1 promotes Th2 responses and airway allergy by repressing peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity in dendritic cells. *Journal of Immunology*, 2011, 187(9): 4517—4529.
- [7] Xi C, Yun L, Zhang Z, et al. Inter cellular interplay between Sirt1 signalling and cell metabolism in immune cell biology. *Immunology*, 2015, 145(4): 455—467.
- [8] Liu G, Bi, Y, Liu H, et al. SIRT1 limits the function and fate of myeloid-derived suppressor cells in tumors by orchestrating HIF-1alpha-dependent glycolysis. *Cancer Research*, 2014, 74(3): 727—737.
- [9] Zhang J, Lee S M, Shannon S, et al. The type III histone deacetylase Sirt1 is essential for maintenance of T cell tolerance in mice. *Journal of Clinical Investigation*, 2009, 119(10): 3048—3458.
- [10] Lim H W, Kang S G, Ryu J K, et al. SIRT1 deacetylates RORγt and enhances Th17 cell generation. *Journal of Experimental Medicine*, 2015, 212(5): 607—617.
- [11] Ryall J, Dell'Orso S, Derfoul A, et al. The NAD<sup>+</sup>-dependent SIRT1 deacetylase translates a metabolic switch into regulatory epigenetics in skeletal muscle stem cells. *Cell Stem Cell*, 2015, 16(2): 171—183.
- [12] Schmitt E, Germann T, Goedert S, et al. IL-9 production of naive CD4<sup>+</sup> T cells depends on IL-2, is synergistically enhanced by a combination of TGF-beta and IL-4, and is inhibited by IFN-gamma. *Journal of Immunology*, 1994, 153(9): 3989—3996.
- [13] Gang C, Arima M, Honda K, et al. Anti-interleukin-9 antibody treatment inhibits airway inflammation and hyperreactivity in mouse asthma model. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*, 2002, 166(3): 409—416.
- [14] Kim IK, Kim BS, Koh CH, et al. Glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor-related protein co-stimulation facilitates tumor regression by inducing IL-9-producing helper T cells. *Nature Medicine*, 2015, 21(9): 1010—1017.
- [15] Wilhelm C, Hirota K, Stieglitz B, et al. An IL-9 fate reporter demonstrates the induction of an innate IL-9 response in lung inflammation. *Nature Immunology*, 2011, 12(11): 1071—1077.
- [16] Purwar R, Schlapbach C, Xiao S, et al. Robust tumor immunity to melanoma mediated by interleukin-9-producing T cells. *Nature Medicine*, 2012, 18(8): 1248—1253.
- [17] Yu W, Bi Y, Xi C, et al. Histone deacetylase SIRT1 negatively regulates the differentiation of interleukin-9-producing CD4<sup>+</sup> T cells. *Immunity*, 2016, 44(6): 1337—1349.

- [18] Nakatsukasa H, Zhang D, Maruyama T, et al. The DNA-binding inhibitor Id3 regulates IL-9 production in CD4<sup>+</sup> T cells. *Nature Immunology*, 2015, 16(10): 1077–1084.
- [19] Iwasaki A, Medzhitov R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. *Science*, 2010, 327(5963): 291–295.
- [20] Liu G, Bi Y, Xue L, et al. Dendritic cell SIRT1-HIF1 $\alpha$  axis programs the differentiation of CD4<sup>+</sup> T cells through IL-12 and TGF- $\beta$ 1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2015, 112(9): 957–965.

## Regulatory effects of SIRT1 on differentiation of T cell subsets

Liu Guangwei

(Key Laboratory of Cell Proliferation and Regulation Biology of Ministry of Education, Institute of Cell Biology, College of Life Sciences, Beijing Normal University, Beijing 100875)

**Key words** histone deacetylase; T cell differentiation; innate immunity; adaptive immunity; metabolism regulation

· 资料信息 ·

### 我国学者揭示抗真菌免疫反应的负调控机制

在国家自然科学基金项目(项目编号:31670904,81630058等)资助下,清华大学免疫学研究所林欣教授课题组首次揭示了天然免疫系统抗真菌免疫反应的负调控机制,研究成果以“JNK1 Negatively Controls Antifungal Innate Immunity by Suppressing CD23 Expression”(JNK1 分子通过抑制 CD23 基因表达负调控抗真菌天然免疫)为题于 2017 年 1 月 24 日在国际权威期刊 *Nature Medicine* 上在线发表。清华大学赵学强副研究员和林欣教授为共同通讯作者。

JNK(c-Jun N-terminal kinase,c-Jun 氨基末端激酶)是细胞信号转导通路中 MAPK(mitogen-activated protein kinase,促分裂素原活化蛋白激酶)家族中的重要成员之一,分为 JNK1、JNK2 和 JNK3 三个亚型,JNK 信号通路可由包括细胞因子、生长因子、应激等多种外界因素刺激,在细胞的增殖与分化、凋亡、应激反应等多种生命活动过程中发挥功能;应用基因敲除小鼠的多项研究都表明 JNK1 与 JNK2 在适应性免疫应答,如 T 细胞活化和辅助 T 细胞的分化过程中有重要作用。有趣的是,人们曾发现在脂多糖(Lipopolysaccharides,LPS)刺激下果蝇的 JNK 通路也会被活化,而果蝇体内仅存在天然免疫系统;然而,哺乳动物天然免疫反应中,特别是抵抗外来微生物侵染过程中,JNK 的作用还从未见报道。

林欣教授和赵学强博士课题组发现巨噬细胞在真菌感染时会激活 JNK1,用临床常见的深部感染真菌——白色念珠菌(*C. albicans*),分别感染野生型和 JNK1 基因敲除小鼠,发现 JNK1 基因敲除小鼠的生存率比野生型小鼠显著提高,揭示 JNK1 基因在宿主抗真菌感染过程中有负反馈作用。进一步研究,他们发现,JNK 的负反馈作用分子机制在于抑制了一个转录因子 NFAT 的表达,从而下调了细胞表达的 C 型凝集素受体 CD23;而在 JNK1 敲除后,宿主巨噬细胞识别真菌感染后能迅速上调 CD23,CD23 识别真菌表面成分,诱导巨噬细胞而产生的一氧化氮(NO)分子能有效消灭机体感染的真菌。为了明确 JNK 在机体抗真菌天然免疫应答的负调控作用,他们给感染真菌后的野生型小鼠注射 JNK 抑制剂,发现 JNK 抑制剂能够显著提高深部感染真菌小鼠的生存率。

这项工作从分子、细胞和动物水平首次揭示了 JNK1 介导的抗真菌感染免疫负调控机制,为目前日益严重的真菌感染疾病提供了新的分子靶标和治疗策略。

(供稿:生命科学部 王璞玥 杨正宗 杜生明)