

· 综述 ·

PI3K/Akt/mTOR 通路在调控器官移植 Treg/Th17 平衡中的作用

王凯, 高伟 (天津市第一中心医院小儿肝移植科, 天津市器官移植重点实验室, 天津市器官移植临床医学研究中心, 天津 300192)

调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 与 Th17 细胞间的相对平衡是实现器官移植术后免疫耐受的关键因素。PI3K/Akt/mTOR 通路是调节 Treg/Th17 平衡的作用机制之一, 对二者的分化、功能和增殖均有重要影响。本文就 PI3K/Akt/mTOR 通路在 Treg/Th17 中的作用进行简要阐述。

近年来, 器官移植的关注点已经从抑制急性排斥反应转移到如何延长移植物存活并提高患者生存质量^[1-3], 而实现免疫耐受成为解决器官移植术后此类问题的关键。作为免疫特惠器官, 肝移植与其他器官相比, 术后排斥反应发生率低, 更容易实现免疫耐受^[4-6]。研究报道显示, 肝移植术后撤除免疫抑制剂实现操作性耐受的受者比例为 40.2% ~ 62.5%^[7-9]。

1 器官移植中 Treg 与 Th17 细胞失衡

Treg 与 Th17 细胞间的平衡在肝移植免疫调节中起关键作用^[10]。移植受者的预后是发生排斥反应还是移植物耐受, 取决于可引起细胞损害的 Th1 类细胞、Th17 细胞与阻断排斥反应、对移植物具有保护作用的 Treg 细胞之间的相对平衡^[11]。以 Th17 细胞为主的 Treg/Th17 失衡及白细胞介素-17 (interleukin-17, IL-17) 可能是移植物排斥反应的机制之一^[12], 在停用免疫抑制剂 5 年以上的肝移植患者中, 肝穿组织中 Treg 比例增加^[13]。恢复 Treg/Th17 平衡可显著延长移植物存活, 改善肝功能, 增加移植物内 Treg 细胞数量^[12]。在前期研究

中我们发现, 在成人肝移植受者中存在 Treg/Th17 平衡失调的现象^[14]。但目前对体内调控 Treg/Th17 平衡及诱导移植免疫耐受机制尚不明确, 这成为限制其在肝移植基础研究中开展与临床应用的障碍。

2 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 在 T 细胞发育中的作用

细胞代谢在 T 细胞发育中起着关键作用, 直接决定了细胞的分化与功能, 而 mTOR 是促进 T 细胞分化的核心角色^[15]。初始 T 细胞经外来抗原刺激后, 可分化为辅助性 T 细胞 (Th1、Th2 或 Th17 细胞) 和 Treg。体外分化的 Th1、Th2 和 Th17 细胞具有更高的糖酵解活性^[16], 而 Treg 细胞的脂质氧化水平更高^[17]。mTOR 是淋巴细胞激活第 3 信号通路中的一种蛋白激酶^[18], 属于 PI3K 信号通路, 直接参与细胞的增殖、分化与代谢, 对于增强活化细胞的糖酵解具有非常重要的作用^[19-20]。在体内, 人类和小鼠的 Treg 细胞糖酵解均处于较高水平, 这与 mTOR 的过度激活有关^[21-22]。mTOR 蛋白由 mTORC1 (mTOR complex 1) 和 mTORC2 (mTOR complex 2) 组成^[23]。前者是适应性免疫的核心调节因素, 影响 Th1 和 Th17 细胞^[24-25], 而 mTORC2 为 Th2 细胞分化所必需^[26]。作为代谢过程与免疫系统中关键的细胞调节因子, mTOR 与特异性转录因子可以调节代谢过程及决定 CD4⁺T 细胞的命运^[27]。

近几年的研究表明, mTOR 对 Treg/Th17 平衡具有重要影响, Treg 细胞的分化、FoxP3 的表达、表型的稳定与 Treg 细胞代谢均受局部环境与代谢的影响^[28]。mTOR 被广泛认为是新产生的 Treg 细胞分化与扩增中关键的负性调节因子, 但它又是 Treg 细胞功能的正性决定因素。糖酵解可促进

DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2018.01.019

基金项目: 国家自然科学基金 (81570592); 天津市自然科学基金 (17JCYBJC27500)

通讯作者: 高伟, Email: gao-wei@medmail.com.cn

CD4⁺T 细胞分化为不同的效应 T 细胞 (Th1、Th2 与 Th17 细胞), mTOR 抑制剂可以阻断这个过程, 同时促进 Treg 细胞生长^[16, 29]。T 细胞特异性丢失 mTOR 不仅可以抑制 Th1、Th2 和 Th17 细胞的产生, 而且会促进 Treg 细胞的生成, 同样, 剔除 mTOR 可以促进 T 细胞发育向 Treg 偏移^[30], 抑制 mTOR 也有助于 Treg 细胞的扩增^[21]。二甲双胍可以抑制 mTOR 磷酸化, 增加 FoxP3 的表达。限制热量的摄入可以产生类似于雷帕霉素的作用, 通过降低瘦素水平, 降低 mTOR 活性, 促进 Treg 细胞生成, 而后者可抑制 Th1 与 Th17 细胞的生成^[31]。炎症信号分子与 FoxP3 可以平衡 mTORC1 信号与糖代谢过程, 调控 Treg 细胞的增殖和抑制功能^[32]。

在临床研究中, 也观察到了 mTOR 抑制剂对 Treg 细胞的促进作用。在对肾移植患者分离出的外周血单个细胞 (peripheral blood mononuclear cells, PBMC) 进行体外分析时发现, 西罗莫司可以抑制 Th17 细胞分化, 而他克莫司则无此作用, 由此可以认为在肾移植患者中将他克莫司转换为西罗莫司有助于调控 Treg/Th17 失衡^[33]。在另一项研究中, 将肾移植患者使用的钙调神经蛋白抑制剂 (calcineurin inhibitor, CNI) 类免疫抑制剂转换为依维莫司后, Treg 细胞的数量比转换前有所增加, 抑制功能未见变化, 而 IL-17 细胞明显减少^[34]。

但过度表达的 mTOR 会抑制 Treg, 短暂的 TCR 刺激会诱导激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 拮抗 FoxP3 的表达^[35]。mTOR-HIF1 轴可以促进 FoxP3 的降解和转录因子 ROR γ t 的活性, 进而直接调控可诱导性 Treg 细胞 (inducible regulatory T cell, iTreg) 和 Th17 细胞的分化^[36]。mTOR 通路激活后会抑制 FoxP3 的表达, 限制 Treg 的免疫抑制功能^[37]。但也有研究认为, mTOR 的作用主要在于促进 Th1 与 Th17 细胞的分化, 而不是 Treg 细胞的扩增与活性^[38]。

3 PI3K/Akt/mTOR 通路在调节 Treg/Th17 平衡中的作用

mTOR 主要是通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路发挥作用进而调控 Treg/Th17 的平衡。代谢与免

疫信号汇集于 PI3K/Akt 信号通路, 进而启动下游级联代谢程序, 其中的一个重要信号分子就是 mTOR, 其将能量需求与蛋白转运、细胞生长相连接^[39]。器官移植中, mTOR 抑制剂可以经由 PI3K/Akt/mTOR 通路促进 Treg 基因的表达和脂质代谢, 抑制同种异体反应性 T 细胞的活化, 使 Treg/Th17 平衡向 Treg 与免疫耐受方向转变^[40]。有学者认为 mTOR/Akt 信号通路可以控制移植物的慢性排斥反应发生和进展中所面临的促炎症效应^[41]。虽然 PI3K/Akt/mTOR 通路可以调节 Treg 细胞代谢, 但 Treg 细胞本身并不需要 mTOR 激酶, 在缺少 mTORC1 的情况下, 尽管 Treg 数量会增加, 但这种 Treg 的抑制功能将受损。对于 mTOR 在 Treg/Th17 平衡中的具体作用位点及 PI3K/Akt/mTOR 通路调控 Treg/Th17 平衡的机制尚不明确。

作为信号传导与转录因子, JAK/STAT 信号通路对细胞的生理和病理反应发挥着重要调节作用^[42], 也在 Treg/Th17 平衡中起着关键作用, 主要的转录因子包括 STAT3 和 STAT5。Treg 细胞和 Th17 细胞都产生与自身分化相关的独特转录因子, STAT3 和 RORc 主要涉及 Th17 细胞的分化, 而 STAT5 和 FoxP3 参与 Treg 细胞的分化^[43]。二者竞争同一 DNA 基因序列, 因此, 激活 STAT3 或 STAT5 决定了 Th 细胞分化为 Th17 细胞还是 Treg 细胞^[44]。IL-6 可通过 STAT3 促进 Th17 细胞的生成, IL-2 和 IL-15 则通过 STAT5 促进 Treg 细胞的诱导^[45-47]。作为 mTOR 抑制剂, 有研究表明, 西罗莫司可以抑制 CD4⁺T 细胞中 STAT3 的磷酸化, 提示在 STAT3 与 mTOR 之间存在相互作用^[48]。西罗莫司减少 STAT3 激活与 Treg 细胞的分化密切相关, 而与 Th17 无关, 同时, 抑制 STAT3 可以增加 FoxP3 的活性^[34]。而某些促炎症因子 (如 STAT3) 释放的 DNA 甲基转移酶可被 IL-2/STAT5 信号所抑制, Treg 细胞仍有维持 FoxP3 表达和对抗效应性细胞因子的功能^[49-50]。

4 总结

目前, 对于 Treg 细胞诱导器官移植免疫耐受的策略仍处于基础研究阶段, 常规增加 Treg 细胞

比例或转移输注 Treg 细胞并不能达到临床免疫耐受的效果。通过 PI3K/Akt/mTOR 通路调控效应 T 细胞与 Treg 之间的平衡, 促进保护性的 Treg 细胞扩增, 减少炎性效应性 T 细胞浸润, 这将是有利于患者生存与移植物长期存活的新策略。

参考文献

- [1] Nepom GT, St Clair EW, Turka LA. Challenges in the pursuit of immune tolerance [J]. *Immunol Rev*, 2011, 241 (1): 49–62.
- [2] Waldmann H. Tolerance : an overview and perspectives [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2010, 6 (10): 569–576.
- [3] 吴刚, 徐序广, 李黔生, 等. 肾移植术后肺部感染早期合并急性呼吸窘迫综合征的救治体会[J]. *中华危重病急救医学*, 2007, 19 (1): 55–56.
- [4] Knechtle SJ, Kwun J. Unique aspects of rejection and tolerance in liver transplantation [J]. *Semin Liver Dis*, 2009, 29 (1): 91–101.
- [5] Sánchez-Fueyo A. Hot–topic debate on tolerance : immunosuppression withdrawal [J]. *Liver Transpl*, 2011, 17 (Suppl 3): S69–73.
- [6] 赵静雯, 唐纓. 肝移植术后排斥反应机制与免疫耐受[J/CD]. *实用器官移植电子杂志*, 2015, 3 (3): 178–182.
- [7] Benitez C, Londono MC, Miquel R, et al. Prospective multicenter clinical trial of immunosuppressive drug withdrawal in stable adult liver transplant recipients [J]. *Hepatology*, 2013, 58 (5): 1824–1835.
- [8] de la Garza RG, Sarobe P, Merino J, et al. Trial of complete weaning from immunosuppression for liver transplant recipients : factors predictive of tolerance[J]. *Liver Transplant*, 2013, 19 (9): 937–944.
- [9] Feng S, Ekong UD, Lobritto SJ, et al. Complete immunosuppression withdrawal and subsequent allograft function among pediatric recipients of parental living donor liver transplants [J]. *JAMA*, 2012, 307 (3): 283–293.
- [10] 徐原, 娄金丽, 李宁. 调节性 T 细胞和 Th17 细胞在人体器官移植和自身免疫性疾病中的作用[J]. *标记免疫分析与临床*, 2010, 17 (2): 130–132.
- [11] Sánchez-Fueyo A, Strom TB. Immunologic basis of graft rejection and tolerance following transplantation of liver or other solid organs [J]. *Gastroenterology*, 2011, 140 (1): 51–64.
- [12] Zhou Y, Yang X, Zhang H, et al. The roles of T helper type 17/ regulatory T cells in acute rejection after liver transplantation in rats [J]. *Transplantation*, 2015, 99 (6): 1126–1131.
- [13] Taubert R, Danger R, Londoño MC, et al. Hepatic infiltrates in operational tolerant patients after liver transplantation show enrichment of regulatory T cells before proinflammatory genes are downregulated [J]. *Am J Transplant*, 2016, 16 (4): 1285–1293.
- [14] 王凯, 蒋文涛, 高伟, 等. 不同免疫抑制剂对肝移植术后 CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ 调节性 T 细胞的影响[J]. *中华普通外科杂志*, 2015, 30 (2): 135–139.
- [15] Chi H. Regulation and function of mTOR signalling in T cell fate decisions [J]. *Nat Rev Immunol*, 2012, 12 (5): 325–338.
- [16] Shi LZ, Wang R, Huang G, et al. HIF1 α -dependent glycolytic pathway orchestrates a metabolic checkpoint for the differentiation of TH17 and Treg cells [J]. *J Exp Med*, 2011, 208 (7): 1367–1376.
- [17] Michalek RD, Gerriets VA, Jacobs SR, et al. Cutting edge : distinct glycolytic and lipid oxidative metabolic programs are essential for effector and regulatory CD4⁺ T cell subsets [J]. *J Immunol*, 2011, 186 (6): 3299–3303.
- [18] Wiesner RH, Fung JJ. Present state of immunosuppressive therapy in liver transplant recipients [J]. *Liver Transpl*, 2011, Suppl 3: S1–S9.
- [19] Gubser PM, Bantug GR, Razik L, et al. Rapid effector function of memory CD8⁺ T cells requires an immediate–early glycolytic switch [J]. *Nat Immunol*, 2013, 14 (10): 1064–1072.
- [20] Kolev M, Dimeloe S, Le Friec G, et al. Complement regulates nutrient influx and metabolic reprogramming during Th1 cell responses [J]. *Immunity*, 2015, 42 (6): 1033–1047.
- [21] Procaccini C, De Rosa V, Galgani M, et al. An oscillatory switch in mTOR kinase activity sets regulatory T cell responsiveness [J]. *Immunity*, 2010, 33 (6): 929–941.
- [22] Zeng H, Yang K, Cloer C, et al. mTORC1 couples immune signals and metabolic programming to establish T (reg)–cell function [J]. *Nature*, 2013, 499 (7459): 485–490.
- [23] Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease [J]. *Cell*, 2012, 149 (2): 274–293.
- [24] Zeng H, Chi H. mTOR and lymphocyte metabolism [J]. *Curr Opin Immunol*, 2013, 25 (3): 347–355.
- [25] Pollizzi KN, Powell JD. Integrating canonical and metabolic signalling programmes in the regulation of T cell responses [J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14 (7): 435–446.
- [26] Procaccini C, De Rosa V, Galgani M, et al. Leptin–induced mTOR activation defines a specific molecular and transcriptional signature controlling CD4⁺ effector T cell responses [J]. *J Immunol*, 2012, 189 (6): 2941–2953.
- [27] Yang K, Chi H. mTOR and metabolic pathways in T cell quiescence and functional activation [J]. *Semin Immunol*, 2012, 24 (6): 421–428.
- [28] Galgani M, De Rosa V, La Cava A, et al. Role of metabolism in the immunobiology of regulatory T cells [J]. *J Immunol*, 2016, 197 (7): 2567–2575.

- [29] Gerriets V, Rathmell J. Metabolic pathways in T cell fate and function [J]. Trends Immunol, 2012, 33 (4): 168–173.
- [30] Delgoffe GM, Koe TP, Zheng Y, et al. The mTOR kinase differentially regulates effector and regulatory T cell lineage commitment [J]. Immunity, 2009, 30 (6): 832–844.
- [31] Procaccini C, Galgani M, De Rosa V, et al. Intracellular metabolic pathways control immune tolerance [J]. Trends Immunol, 2012, 33 (1): 1–7.
- [32] Gerriets VA, Kishton RJ, Johnson MO, et al. Foxp3 and Toll-like receptor signaling balance Treg cell anabolic metabolism for suppression [J]. Nat Immunol, 2016, 17 (12): 1459–1466.
- [33] Kim KW, Chung BH, Kim BM, et al. The effect of mammalian target of rapamycin inhibition on T helper type 17 and regulatory T cell differentiation in vitro and in vivo in kidney transplant recipients [J]. Immunology, 2015, 144 (1): 68–78.
- [34] Sabbatini M, Ruggiero G, Palatucci AT, et al. Oscillatory mTOR inhibition and Treg increase in kidney transplantation [J]. Clin Exp Immunol, 2015, 182 (2): 230–240.
- [35] Sauer S, Bruno L, Hertweck A, et al. T cell receptor signaling controls Foxp3 expression via PI3K, Akt, and mTOR [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105 (22): 7797–7802.
- [36] Dang EV, Barbi J, Yang HY, et al. Control of T(H)17/T(reg) balance by hypoxia-inducible factor 1 [J]. Cell, 2011, 146 (5): 772–784.
- [37] Li X, Acuff NV, Peeks AR, et al. Tumor Progression Locus 2 (Tpl2) activates the Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) pathway, inhibits Forkhead Box P3 (FoxP3) expression, and limits regulatory T Cell (Treg) immunosuppressive functions [J]. J Biol Chem, 2016, 291 (32): 16802–16815.
- [38] Delgoffe GM, Pollizzi KN, Waickman AT, et al. The kinase mTOR regulates the differentiation of helper T cells through the selective activation of signaling by mTORC1 and mTORC2 [J]. Nature immunology, 2011, 12 (4): 295–303.
- [39] Shimobayashi M, Hall MN. Making new contacts: the mTOR network in metabolism and signalling crosstalk [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2014, 15 (3): 155–162.
- [40] Priyadharshini B, Turka LA. T-cell energy metabolism as a controller of cell fate in transplantation [J]. Curr Opin Organ Transplant, 2015, 20 (1): 21–28.
- [41] Wedel J, Bruneau S, Kochupurakkal N, et al. Chronic allograft rejection: a fresh look [J]. Curr Opin Organ Transplant, 2015, 20 (1): 13–20.
- [42] 张勉之, 赵松, 段建召, 等. JAK/STAT 信号转导途径在糖尿病肾病肾小管上皮细胞中的表达[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 14 (5): 309–312.
- [43] Lochner M, Peduto L, Cherrier M, et al. In vivo equilibrium of proinflammatory IL-17+ and regulatory IL-10+ Foxp3+ RORgamma t + T cells [J]. J Exp Med, 2008, 205 (6): 1381–1393.
- [44] Pisitkun P, Claudio E, Ren N, et al. The adaptor protein CIKS/ACT1 is necessary for collagen-induced arthritis, and it contributes to the production of collagen-specific antibody [J]. Arthritis Rheum, 2010, 62 (11): 3334–3344.
- [45] Bettelli E, Carrier Y, Gao W, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells [J]. Nature, 2006, 441 (7090): 235–238.
- [46] Davidson TS, Dipaolo RJ, Andersson J, et al. Cutting Edge: IL-2 is essential for TGF- β -mediated induction of Foxp3⁺ T regulatory cells [J]. J Immunol, 2007, 178 (7): 4022–4026.
- [47] Betts BC, Veerapathran A, Pidala J, et al. STAT5 polarization promotes iTregs and suppresses human T-cell alloresponses while preserving CTL capacity [J]. J Leukoc Biol, 2014, 95 (2): 205–213.
- [48] Ma J, Meng Y, Kwiatkowski DJ, et al. Mammalian target of rapamycin regulates murine and human cell differentiation through STAT3/p63/Jagged/Notch cascade [J]. J Clin Invest, 2010, 120 (1): 103–114.
- [49] Li X, Liang Y, LeBlanc M, et al. Function of a Foxp3 cis-element in protecting regulatory T cell identity [J]. Cell, 2014, 158 (4): 734–748.
- [50] Feng Y, Arvey A, Chinen T, et al. Control of the inheritance of regulatory T cell identity by a cis element in the Foxp3 locus [J]. Cell, 2014, 158 (4): 749–763.

(收稿日期: 2017-10-24)

王凯, 高伟. PI3K/Akt/mTOR 通路在调控器官移植 Treg/Th17 平衡中的作用[J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2018, 6 (1): 72–75.