

文章编号: 1000-7423(2008)-01-0063-04

【综述】

树突状细胞与血吸虫感染的 Th2 应答

臧炜, 沈玉娟, 曹建平*

【摘要】 病原微生物入侵机体后, 作为主要专职抗原提呈细胞的树突状细胞(dendritic cell, DC)在启动整个适应性免疫应答过程中起着重要作用。而抗血吸虫保护性免疫应答和血吸虫卵导致的宿主免疫病理反应均与 Th2 应答有着密切的关系。深入理解其免疫机制, 有利于抗血吸虫疫苗和减轻血吸虫病组织损害的研究。本文以树突状细胞为中心, 对血吸虫(包括虫卵)诱导 Th2 应答的机制作一阐述。

【关键词】 树突状细胞; Th2 应答; 血吸虫

中图分类号: R383.24 文献标识码: A

Dendritic Cells and Th2 Response Induced by Schistosome Infection

ZANG Wei, SHEN Yu-juan, CAO Jian-ping*

(National Institute of Parasitic Diseases, Chinese Center for Disease Control and Prevention; Laboratory of Parasite and Vector Biology, MOH, China; WHO Collaborating Centre of Malaria, Schistosomiasis and Filariasis, Shanghai 200025, China)

【Abstract】 Dendritic cells act as the major antigen presenting cells in the body and play a central role in initiating the adaptive immune response. Protective immunity against schistosome and immuno-pathological response in host caused by eggs are both closely associated with Th2 response. Further understanding on immune mechanism will contribute to the development of vaccines against schistosome infection, as well as the relief of the pathological lesion in schistosomiasis. This article discusses the central role of dendritic cells in the mechanism of Th2 response induced by schistosome (including eggs).

【Key words】 Dendritic cells; Th2 response; Schistosome

Supported by the China National 863 Bio-Tech Programme (No. 2006AA02Z444)

* Corresponding author, E-mail: caojp@yahoo.com

随着免疫学研究的不断深入, 人们对各免疫成分的具体功能及它们之间相互关系的理解也较以往深刻。宿主抗血吸虫感染的免疫应答和血吸虫卵导致的组织病理损害都经历了一个复杂的过程, 树突状细胞(dendritic cell, DC)在此过程中的地位愈来愈受到重视, 认为其不仅能加工提呈抗原, 而且能识别特定抗原所携带的信息, 进而决定特异性免疫应答的方向。因此, 本文以树突状细胞为中心, 对多年来在探索血吸虫(包括虫卵)诱导 Th2 应答的机制上所取得的进展作一阐述。

1 树突状细胞的主要功能

树突状细胞是目前已知功能最强的一类抗原提呈

细胞(antigen presenting cell, APC), 广泛分布于全身皮肤和各淋巴组织的 T 细胞及 B 细胞区。停留在外周组织的 DC 大多处于未成熟状态, 具有很强的摄取、加工抗原的能力, 是整个免疫系统哨岗工作的重要承担者^[1]。当 DC 通过细胞内吞等方式摄入遇到的抗原物质后, 在一系列因子的刺激下向次级淋巴器官迁移, 在此过程中, DC 逐渐分化成熟, 并显著上调其表面的共刺激分子 CD80/CD86 和细胞外粘附分子(ICAM-1)及 CD40 的表达^[2,3]。多数成熟 DC 表面均高水平表达主要组织相容性复合体 II (MHC II) 类分子, 因而有利于高效地向 T 细胞呈递抗原肽^[4]; 此外, 成熟 DC 借助许多膜突起与 T 淋巴细胞进行最大程度的相互作用, 并分泌一些相关细胞因子, 从而有力地刺激了初始 T 细胞的分化^[5]。

然而, 并非所有的成熟 DC 都具备完整的功能, 不同亚类的 DC 能诱导免疫反应朝着不同方向发展(如应答或耐受)^[6]。它们可以根据天然抗原的性质, 选择诱导一定的免疫应答类型和适当的应答强度, 这

基金项目: 国家 863 高技术研究发展计划(No. 2006AA02Z444)

作者单位: 中国疾病预防控制中心寄生虫病预防控制所, 世界卫生组织疟疾、血吸虫病和丝虫病合作中心, 卫生部寄生虫病与媒介生物学重点实验室, 上海 200025

* 通讯作者, E-mail: caojp@yahoo.com

就是 DC 的功能可塑性 (functional plasticity), 它是在免疫系统与病原体相互作用的长期进化过程中逐渐形成的^[7-9]。因此, 微生物一些复杂的分子信息, 可以被 DC 所识别区分, 并转化成 T 细胞极化的信号。

2 血吸虫病原相关分子模式 (PAMPs)

Janeway^[10]认为机体的免疫系统能够识别存在于多种病原微生物表面共有的模式分子, 这些保守分子统称为病原相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs), 识别它们的受体称为模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRRs)。PAMPs 作为病原体生存的根本结构, 包含了甘露糖、酵母聚糖、脂多糖和多肽糖等各种细胞壁成分, 以及鞭毛蛋白、未甲基化 DNA 和免疫刺激序列 CpG 基序等, 而在哺乳动物细胞表面未见其表达^[11]。

血吸虫作为一种复杂的多细胞寄生虫, 当其尾蚴入侵终宿主后, 随着虫体的移行、发育、合抱和产卵, 诱导机体产生从 Th1 应答向 Th2 应答的偏移, 这影响着感染宿主对血吸虫的免疫力, 也与机体组织出现病理变化密切相关^[12]。国外研究发现, 血吸虫各发育阶段表达的一些糖复合物 (包括糖蛋白和糖脂) 是导致 Th2 优势应答的重要物质。

多年来, 研究者在阐明该免疫偏移机制方面也进行了大量探索。20 世纪 90 年代初, 在曼氏血吸虫感染小鼠中发现, 随着虫体发育成熟至排卵阶段, 虫卵沉积于肝、肠等组织, Th2 型应答逐渐占据主导地位, 伴高水平 IL-4 和 IgE 及嗜酸粒细胞增多; 将活的或死亡的虫卵注射到小鼠体内, 也出现相同效应, 且更为迅速^[13,14]。这些结果表明血吸虫卵含有诱导 Th2 优势应答的某些组分。随后, 在对可溶性虫卵抗原 (soluble egg antigen, SEA) 免疫调节功能的研究中, 发现 SEA 有着与完整虫卵几乎相同的诱导 Th2 应答特性, 提示这些组分很可能存在于 SEA 中。最近, 一种只在虫卵表达的曼氏血吸虫糖蛋白 IPSE (IL-4-inducing principle of *S. mansoni* eggs) 得到纯化和鉴定, 其易于通过卵壳与卵周围的免疫细胞相接触, 突出特点是能够刺激人嗜碱粒细胞释放大量 IL-4, 同时伴脱颗粒和组胺释放。因此, 人们有理由相信这种糖蛋白可能参与血吸虫感染后 Th2 优势应答的诱导过程^[15]。

Velupillai 等^[16]发现人工合成的寡糖 Lacto-N-Fucopentaose III (LNFP III) 能刺激感染曼氏血吸虫小鼠体内 Th2 应答相关因子, 包括 IL-10 和前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 的分泌, 伴 B 细胞的增殖。来源于纯化虫卵的糖脂成分 LDN-DF 亦能在体外

强力刺激外周血单个核细胞 (peripheral blood mononuclear cells, PBMCs) 分泌 IL-10 和 IL-6 等细胞因子^[17]。去糖基化处理的 SEA 丧失了刺激腹膜 B-1 细胞扩增和某些细胞因子分泌的能力^[18], 推测可能这些保守的寡糖链分子结构与宿主免疫系统某些组分相接触, 更偏向于启动 Th2 应答。在寻找这些免疫组分的过程中, APC 及其表面分子越来越受到关注。DC 作为 APC 中功能最强的一种, 普遍认为它的成熟是启动 T 细胞活化和分化的关键环节^[19]。根据其诱导初始 CD4⁺T 细胞分化为 Th1 型和 Th2 型, 相应地将 DC 划分为 DC-1 型和 DC-2 型^[20]。前者通过分泌 1 型细胞因子 IL-12 和 TNF- α , 并上调 MHC 分子和共刺激分子在细胞表面的表达发挥作用; 而后者则表现的与初始 DC 相类似, 并未出现两类表面分子的上调, 至于其如何发挥功能, 目前所知相当有限^[18]。

3 树突状细胞对多糖的识别

C 型凝集素 (C-type lectins) 受体 (CLRs) 作为 DC 表面一类重要的 PRRs, 具有单个或多个碳水化合物识别结构域 (carbohydrate recognition domain, CRD)。对 C 型凝集素 DC-SIGN (dendritic cell-specific ICAM-3-grabbing non-integrin) 的 CRD 结构分析表明其对岩藻糖基化的配体具有高亲和力, 如 Lewis^x 和 pseudo-Lewis^y^[21,22]。但其仅负责病原体的内吞, 而不直接参与导致 DC 激活的信号转导^[23]。

与此相比, 存在于 DC 表面的 Toll 样受体家族 (Toll-like receptors family, TLRs) 不仅能够识别多种 PAMPs, 还迅速启动信号转导和一系列后续激活效应^[11]。LN-FP III-Dex 是以 Lewis^x 为末端结构的戊糖 (pentasaccharide), 抗血吸虫卵单克隆抗体在感染胎鼠大脑检测到该寡糖, 有力地证实其存在于虫卵表面或为 SEA 的成分之一^[24]。研究表明, 这种寡糖可通过 TLR4 介导的依赖 ERK 的途径激活 DC, 但未发现有大量 IL-12 的分泌; 然而, 其类似物 LNnT-Dex 由于缺少岩藻糖基化的侧链, 并不具备此功能。因此, 含有岩藻糖基的多糖分子, 可能在诱导 DC 朝着 DC-2 型方向分化中起着核心作用, 同时也预示它们是一种重要的免疫调节分子^[25]。

此外, 从曼氏血吸虫成虫和虫卵中分离的特异溶血性磷脂酰丝氨酸分子 (lysophosphatidylserine, PS), 由于含有带酰基的链结构, 能够激活 DC 表面的 TLR2, 也发挥着和上述多糖一样的作用, 并且成熟 DC 具备了刺激调节性 T 细胞 (CD25⁺CD4⁺ T 细胞, Treg cells) 分化的能力, 后者分泌的 IL-10 使血吸虫感染逐渐趋于慢性化, 这或许与虫体在宿主体内的长

期存活有一定联系,也可能部分减轻了宿主组织的病理损伤^[26]。

4 树突状细胞分化信号的胞内转导特征

在 DC 分化成熟的过程中,有丝分裂原激活的蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)占有重要地位。它包括 3 个主要亚家族:ERK, JNK 和 p38。当它的一个 Thr/Tyr 残基磷酸化而被激活后,即可转移到细胞核内,并使一些转录因子发生磷酸化,从而调控细胞内某些基因的表达状态^[27]。与脂多糖、CpG 等诱导 Th1 型应答的 PAMPs 相比, LNFPIII-Dex 更倾向于激活细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)来启动后续的一系列级联反应,这突出表现在磷酸化激活的 ERK 活化转录因子 c-Fos 并维持其稳定性,从而抑制 Th1 型细胞因子 IL-12 基因的转录^[28]。相比之下,脂多糖在选择激活 3 种类型的蛋白激酶上并没有表现出明显的偏向^[25]。目前,对造成这种差异的原因还不清楚,尽管 LN-FPIII-Dex 和脂多糖都以 TLR4 为识别受体,但很可能各自的协同受体 DC-SIGN 或 CD14 的共刺激作用影响了下游的信号传导^[29]。同时,也提示通过某种手段抑制 JNK 或 p38 的活性,很可能是控制 DC 朝着 DC-2 方向分化成熟的重要途径。此外, NF- κ B 作为细胞内的一种重要的转录因子,已经证明它的不同激活状态对 DC 的分化也有着重要影响。脂多糖诱导的持续性 NF- κ B 活化将使机体免疫应答朝着 Th1 方向转化,其特征为大量促炎因子 NO 的释放;在 LNFPIII-Dex 的诱导下, NF- κ B 的活化只维持很短的时间,然而正是这种变化,促使了 DC-2 的成熟^[30]。这种时间-效应关联的具体机制,还有待深入研究。

转录因子 NF- κ B1 不仅可以通过活化或抑制某些基因的转录来调控 DC 的分化方向,而且还可以调节 MAPK 的活性来达到这一目的。实验发现, NF- κ B1^{-/-} DC 在接受特定抗原刺激后,诱导 Th2 型细胞因子分泌的能力大大降低,与 MAPK 未能被充分激活有关^[31]。其中, Tpl-2 (一种 MAPK 的上游激酶)在 NF- κ B1 调控 MAPK 方面扮演了中介角色,当其于 NF- κ B1 分离并转为活化状态时,就具备了激活 MAPK 启动后续反应的能力。随后 Tpl-2 迅速降解,避免产生过度的激活效应,使整个级联反应过程处于精确的控制之中^[32]。此外, Tpl-2 缺失的小鼠对特定抗原的刺激并没有相应地分泌 IL-4,且出现 Th1 优势应答,在 NF- κ B1^{-/-}小鼠中也观察到类似现象^[33]。

5 树突状细胞对 T 细胞的影响及细胞因子的功能

多肽类抗原在 APC 内加工后,通常以 MHC I 类或 II 类分子/抗原肽形式被特异性 T 细胞识别;而糖类或脂类抗原被摄取加工后则主要提呈给 CD1d 限制性 T 细胞^[34,35]。实验发现,加工提呈 SEA(含大量糖脂成分)的 CD1d^{+/+}DC 在体外能够促使致敏 T 细胞分泌高水平的 IL-4、IL-5 和 IL-10 等 Th2 型细胞因子,而 CD1d^{-/-}DC 却刺激其产生 IFN- γ 和少量的上述细胞因子。曼氏血吸虫卵致敏的 DC 能够在体外刺激固有 NKT 细胞(iNKT cells)分泌 IFN- γ 和 IL-4,也表现出依赖于 CD1d 分子的特征^[36]。所以, CD1d 限制性对于特定抗原分子诱导良好的 Th2 应答而言至关重要^[37]。同时, DC 表面的共刺激分子 CD40 与其配体 CD154 的相互作用,也提供了 Th2 反应的必要条件^[38]。

值得一提的是, IL-10 在间接调控 Th2 优势应答方面起着重要作用,调节性 T 细胞、巨噬细胞、B 细胞,包括 Th2 细胞自身都能够分泌该细胞因子,通过抑制 IL-12 产生来控制 Th1 细胞的分化,或者削弱成熟 Th1 细胞分泌 IFN- γ 的能力来降低 Th1 应答水平^[39]。然而,实验中观察到调节性 T 细胞产生的 IL-10 也能降低 Th2 反应水平,不过 Th2 细胞分泌的 IL-6 具有拮抗 IL-10 作用的功能,所以表面上显示只有 Th1 反应受到了抑制^[40]。

6 结语

在血吸虫感染过程中, DC 在诱导 Th2 应答中所处的重要地位已得到确认,但其执行功能(如配体识别、信号转导等)的基础,即一些分子自身的活动变化以及相互之间错综复杂的联系,还有待进一步探索。可以预见,这方面机制的深入研究及不断阐明,对减轻血吸虫感染导致的病理损害及提高抗感染疫苗的效率,将开辟一条新途径。

参 考 文 献

- [1] Chen WF. Medical Immunology[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2001. 136-137. (in Chinese)
(陈慰峰. 医学免疫学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2001. 136-137.)
- [2] Sallusto F, Cella M, Danieli C, *et al.* Dendritic cells use macropinocytosis and the mannose receptor to concentrate macromolecules in the major histocompatibility complex class II compartment; downregulation by cytokines and bacterial products[J]. J Exp Med, 1995, 182: 389-400.
- [3] Winzler C, Rovere P, Rescigno M, *et al.* Maturation stages of mouse dendritic cells in growth factor-dependent long-term cultures [J]. J Exp Med, 1997, 185: 317-328.
- [4] Cella M, Engering A, Pinet V, *et al.* Inflammatory stimuli induce accumulation of MHC class II complexes on dendritic cells [J]. Nature, 1997, 388: 782-787.
- [5] Lin WC, Xue B, Wei XT. Immunology[M]. Beijing: Science Press, 2001. 20. (in Chinese)
(林慰慈, 薛彬, 魏雪涛. 免疫学[M]. 北京: 科学出版社, 2001. 20.)

- [6] Lutz MB, Schuler G. Immature, semi-mature and fully mature dendritic cells: which signals induce tolerance or immunity [J]. Trends Immunol, 2002, 23: 445-449.
- [7] Manickasingham SP, Edwards AD, Schulz O, *et al.* The ability of murine dendritic cell subsets to direct T helper cell differentiation is dependent on microbial signals[J]. Eur J Immunol, 2003, 33: 101-107.
- [8] Kapsenberg ML. Dendritic cell control of pathogen driven T cell polarization[J]. Nat Rev Immunol, 2003, 3: 984-993.
- [9] Perona-wright G, Jenkins SJ, MacDonald AS. Dendritic cell activation and function in response to *Schistosoma mansoni* [J]. Int J Parasitol, 2006, 36: 711-721.
- [10] Janeway CA Jr. Approaching the asymptote evolution and revolution in immunology[J]. Cold Spring Harb Symp Quant Biol, 1989, 54(1): 1-13.
- [11] Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity[J]. Nat Rev Immunol, 2001, 1: 135-145.
- [12] Pearce EJ, MacDonald AS. The immunobiology of schistosomiasis [J]. Nat Rev Immunol, 2002, 2: 499-511.
- [13] Pearce EJ, Caspar P, Grzych JM, *et al.* Downregulation of Th1 cytokine production accompanies induction of Th2 responses by a parasitic helminth, *Schistosoma mansoni*[J]. J Exp Med, 1991, 173: 159-166.
- [14] Vella AT, Pearce EJ. CD4⁺ Th2 response induced by *Schistosoma mansoni* eggs develops rapidly, through an early, transient, Thlike stage[J]. J Immunol, 1992, 148: 2283-2290.
- [15] Schramm G, Gronow A, Knobloch J, *et al.* IPSE/alpha-1: a major immunogenic component secreted from *Schistosoma mansoni* eggs [J]. Mol Biochem Parasitol, 2006, 147: 9-19.
- [16] Velupillai P, Harn DA. Oligosaccharide-specific induction of interleukin 10 production by B220⁺ cells from schistosome-infected mice: a mechanism for regulation of CD4⁺ T-cell subsets[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1994, 91: 18-22.
- [17] Van der Kleij D, Van Remoortere A, Schuitemaker JH, *et al.* Triggering of innate immune responses by schistosome egg glycolipids and their carbohydrate epitope Gal-NAc beta 1-4 (Fuc alpha 1-2Fuc alpha 1-3) GlcNAc[J]. J Infect Dis, 2002, 185: 531-539.
- [18] Thomas PG, Harn DA Jr. Immune biasing by helminth glycans [J]. Cell Microbiol, 2004, 6: 13-22.
- [19] Capron A, Riveau G, Capron M, *et al.* Schistosomes: the road from host-parasite interactions to vaccines in clinical trials [J]. Trends Parasitol, 2005, 21: 143-149.
- [20] Shortman K, Liu YJ. Mouse and human dendritic cell subtypes [J]. Nat Rev Immunol, 2002, 2: 151-161.
- [21] van Die I, van Vliet SJ, Nyame AK, *et al.* The dendritic cell-specific C-type lectin DC-SIGN is a receptor for *Schistosoma mansoni* egg antigens and recognizes the glycan antigen Lewis^x [J]. Glycobiology, 2003, 13: 471-478.
- [22] Meyer S, van Liempt E, Imberty A, *et al.* DC-SIGN mediates binding of dendritic cells to authentic pseudo-LewisY glycolipids of *Schistosoma mansoni* cercariae, the first parasite-specific ligand of DC-SIGN[J]. J Biol Chem, 2005, 280: 37349-37359.
- [23] Geijtenbeek TB, Engering A, Van Kooyk Y. DC-SIGN, a C-type lectin on dendritic cells that unveils many aspects of dendritic cell biology[J]. J Leukoc Biol, 2002, 71: 921-931.
- [24] Ko AI, Drager UC, Harn DA. A *Schistosoma mansoni* epitope recognized by a protective monoclonal antibody is identical to the stage-specific embryonic antigen 1[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1990, 87: 4159-4163.
- [25] Thomas PG, Carter MR, Atochina O, *et al.* Maturation of dendritic cell 2 phenotype by a helminth glycan uses a toll-like receptor 4-dependent mechanism[J]. J Immunol, 2003, 171: 5837-5841.
- [26] Van der kleij D, Latz E, Brouwers JF, *et al.* A novel host-parasite lipid cross-talk. Schistosomal lyso-phosphatidylserine activates toll-like receptor 2 and affects immune polarization[J]. J Biol Chem, 2002, 277: 48122-48129.
- [27] Feng ZH. Medical Molecular Biology[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2001. 114-138. (in Chinese) (冯作化. 医学分子生物学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001. 114-138.)
- [28] Agrawal S, Agrawal A, Doughty B, *et al.* Cutting edge: different Toll-like receptor agonists instruct dendritic cells to induce distinct Th responses via differential modulation of extracellular signal-regulated kinase-mitogen-activated protein kinase and c-Fos[J]. J Immunol, 2003, 171: 4984-4989.
- [29] Hokke CH, Yazdanbakhsh M. Schistosome glycans and innate immunity[J]. Parasit Immunol, 2005, 27: 257-264.
- [30] Thomas PG, Carter MG, Da'dara AA, *et al.* A helminth glycan induces APC maturation via alternative NF-kappa B activation independent of I kappa B alpha degradation[J]. J Immunol, 2005, 175: 2082-2090.
- [31] Artis D, Kane CM, Fiore J, *et al.* Dendritic cell-intrinsic expression of NF-kappa B1 is required to promote optimal Th2 cell differentiation[J]. J Immunol, 2005, 174: 7154-7159.
- [32] Waterfield MR, Zhang M, Norman LP, *et al.* NF-kappaB1/p105 regulates lipopolysaccharide-stimulated MAP kinase signaling by governing the stability and function of the Tpl2 kinase[J]. Mol Cell, 2003, 11: 685-694.
- [33] Sugimoto K, Ohata M, Miyoshi J, *et al.* A serine/threonine kinase, Cot/Tpl2, modulates bacterial DNA-induced IL-12 production and Th cell differentiation[J]. J Clin Invest, 2004, 114: 857-866.
- [34] Burdin N, Kronenberg M. CD1-mediated immune responses to glycolipids[J]. Curr Opin Immunol, 1999, 11: 326-331.
- [35] Moody DB, Besra GS, Wilson IA, *et al.* The molecular basis of CD1-mediated presentation of lipid antigens[J]. Immunol Rev, 1999, 172: 285-296.
- [36] Malleveay T, Zanetta JP, Faveeuw C, *et al.* Activation of invariant NKT cells by the helminth parasite *Schistosoma mansoni* [J]. J Immunol, 2006, 176: 2476-2485.
- [37] Faveeuw C, Angeli V, Fontaine J, *et al.* Antigen presentation by CD1d contributes to the amplification of Th2 responses to *Schistosoma mansoni* glycoconjugates in mice[J]. J Immunol, 2002, 169: 906-912.
- [38] Straw AD, MacDonald AS, Denkers EY, *et al.* CD154 plays a central role in regulating dendritic cell activation during infections that induce Th1 or Th2 responses[J]. J Immunol, 2003, 170: 727-734.
- [39] Pearce EJ. Priming of the immune response by schistosome eggs [J]. Parasit Immunol, 2005, 27: 265-270.
- [40] McKee AS, Pearce EJ. CD25⁺CD4⁺ cells contribute to Th2 polarization during helminth infection by suppressing Th1 response development[J]. J Immunol, 2004, 173: 1224-1231.

(收稿日期:2007-05-30 编辑:高石)