

Eph/ephrin 对树突棘的调控与中枢神经系统疾病

蒋 宁 张红锋*

(华东师范大学生命科学学院生物系, 上海 200062)

摘要 树突棘是神经元树突上的功能性突起结构, 通常作为突触后成份与投射来的轴突共同构成完整的突触连接。树突棘的形态与结构具有明显的可塑性, 其变化通常会引起突触功能的改变。Eph 受体酪氨酸激酶家族分子与其配体 ephrin 都是重要的神经导向因子, 同时对树突棘结构也有直接的调控作用。Eph 受体的活化可以促进树突棘的发生并影响树突棘的形态及内部结构; 而 Eph 受体的异常也往往会损害正常的突触功能, 甚至导致许多与树突棘结构异常相关的神经系统病变的发生。

关键词 Eph/ephrin; 树突棘; 突触; 可塑性

Eph(erythropoietin producing human hepatocellular carcinoma cell line^[1])受体家族是已知最大的受体酪氨酸激酶家族, 包括 16 个成员; 它的配体 ephrin (ephrin family receptor interacting protein)迄今已发现了 9 个分子^[2]。按照结构同源性以及相互间的结合能力, Eph 受体和 ephrin 都可分为 A、B 两个亚族: EphA(EphA1~EphA10)主要与 ephrin-A(eph-A1~eph-A6)结合, EphB(EphB1~EphB6)主要与 ephrin-B(eph-B1~eph-B3)结合^[2]。在哺乳动物神经系统发育过程中, Eph 受体和 ephrin 对于轴突导向、脑区形成、特异突触连接的建立等都有重要作用^[2]。此外, Eph 受体和 ephrin 还可以调节成熟中枢神经系统的可塑性, 从而影响到大脑的学习记忆功能^[3]。越来越多的实验表明, Eph 受体和 ephrin 的这些功能一般都涉及到 Eph 受体和 ephrin 对于神经元树突, 尤其是树突棘结构的调控^[3]。树突棘是神经元树突表面的许多细小的指状突起, 成熟树突棘的末端膨大呈球形, 含有许多致密体和离子通道结构, 是多数兴奋性轴突的支配位点, 通常作为突触后成分来参与突触的建立^[4,5]。在成年脊椎动物大脑中, 树突棘形态结构处于不断的调整变化过程中, 与突触结构适应外界环境而发生的改变保持一致, 因而树突棘可塑性是中枢神经系统突触功能可塑性的一个重要方面, 与大脑的学习记忆功能也密切相关^[6,7]。

棘的形态发生。在含有失活 EphB2 的体外培养的海马神经元中, 树突棘无法成熟, 始终保持发育时的形态——指状突起的末端无膨大结构, 及内部的功能成份^[8]; 在 EphB1、EphB2 和 EphB3 三个基因剔除的小鼠中也观察到类似现象, 而且树突棘的大小与密度都明显减小^[9]。另外, EphB 受体的活化可以在海马和皮层神经元树突上快速诱导树突棘样突起的产生^[10]。EphB 对树突棘的作用可能是通过调控树突棘内的细胞骨架结构来实现的。越来越多的证据表明 EphB 可以调控 RhoGTP 酶的活性, 而后者中的一些成员(主要是 Cdc42 与 Rac1)对于树突棘的形成与可塑性具有重要作用^[10]。在树突棘形态发生过程中, 至少存在两条与 EphB 相关的通路(图 1): 一条是 EphB 与 Rac1 联系的通路, 另一条是 EphB 与 Cdc42 联系的通路。第一条通路中包含 Rac1 交换因子 Kalirin。Kalirin 在结构上含有一个 PDZ 结合序列, 主要存在于树突棘中。EphB 活化会引起 Kalirin 聚集、在酪氨酸位点上的磷酸化以及定位到突触结构中。这些事件激活 Rac1, 继而使 Rac1 的效应因子 Pak(p21 activated kinase)活化。Pak 是一个丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 活化后可以促进肌动蛋白骨架的重排。与此一致, 失活形式的 Kalirin、Rac1 或 Pak 都可抑制 EphB 诱导的树突棘发生^[10]。而在第二条通路中, EphB2 首先激活下游的一个 Cdc42 交换因子 Intersectin, 进而将 Cdc42 活化, 同时活化

1 EphB/ephrin-B 对树突棘的调控

许多研究已经证明, Eph/ephrin 可以调节树突

收稿日期: 2005-11-08 接受日期: 2006-03-28

* 通讯作者。Tel: 021-62233549, Fax: 021-62233754, E-mail:

hfzhang20052@hotmail.com

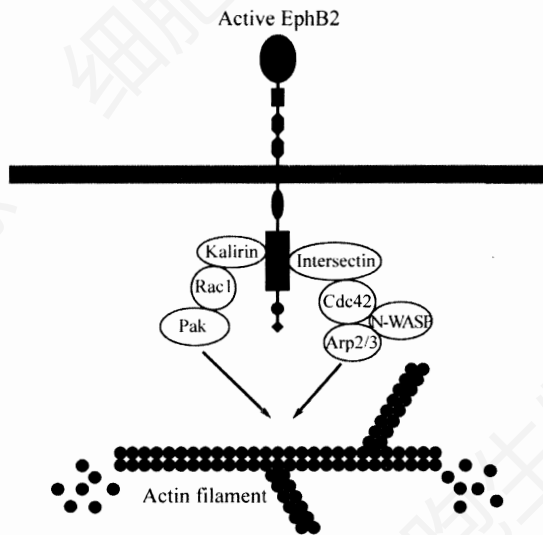


图1 EphB2影响树突棘的两条通路

一条是EphB2与Rac1联系的通路,另一条是EphB2与Cdc42联系的通路。这两条通路最终都会作用于细胞骨架蛋白,进而调节树突棘的发生。

一个接头蛋白N-WASP(neuronal Wiskott-Aldrich syndrome protein)。活化的Cdc42和N-WASP共同作用于Arp2/3(actin-related protein 2/3),从而激活Arp2/3介导的肌动蛋白聚合反应,引起树突棘的伸展。用ephrin-B处理海马神经元会同时引起EphB和Cdc42的活化;而Cdc42、Intersectin或N-WASP的突变都会抑制树突棘的生长^[11]。除去以上两条通路外,还有一些依赖于EphB受体激酶活性的蛋白质也参与了对树突棘发生的调控。糖蛋白Syndecan-2是EphB的下游分子,活化的EphB使Syndecan-2的酪氨酸磷酸化,而磷酸化的Syndecan-2在树突膜上发生聚集从而诱导树突棘的发生^[8]。其他EphB的下游分子,如Src和Abl激酶家族,也可以调控骨架蛋白的活动,且可定位到突触结构中^[12, 13],因而也有可能参与了EphB介导的细胞骨架重组以及树突棘发生。Moeller等^[14]的工作进一步证实,在神经元的树突结构中活化的EphB2能够与黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)、Src、Grb2、以及paxillin形成功能性复合物,并引起FAK与细胞骨架相关蛋白RhoA的活化,进而促进树突棘的形成。剔除*fak*或*RhoA*基因则会阻断EphB2介导的RhoA活化,表明FAK是RhoA的上游分子。因此,EphB2还可以通过FAK-RhoA这条通路来调节树突棘的形成。

2 EphA/ephrin-A对树突棘的调控

由于EphA受体被ephrin-A激活后,可以通过特定的RhoGTP酶交换因子ephexin激活RhoGTP酶,从而引起细胞骨架结构的重组,因而也会对树突棘结构产生影响^[7, 15]。在体实验发现,EphA4高表达于海马锥体细胞的树突棘上,而ephrin-A3表达于星形胶质细胞上。当神经元与胶质细胞间相互作用时,EphA4被ephrin-A3激活,进而产生的下游信号转导也可以引起树突棘形态的改变^[16]。用外源ephrin-A3刺激培养的海马脑片,可以引起树突棘的缩短甚至瓦解。但如果阻断ephrin-A3和EphA4的相互作用,则会导致树突棘形态的异常。此外,在EphA4基因剔除的小鼠和表达无激酶活性的EphA4的小鼠中,树突棘的形态都出现异常,且比正常的更长。这表明在体内条件下,表达ephrin-A3的星形胶质细胞与树突棘的接触可能将EphA4活化,由此来限制树突棘的过度生长,对树突棘产生负向调控作用。因此EphB受体的活化通常是促进树突棘的生长,而EphA对于树突棘的生长主要是限制性的,两者的共同作用则保证了树突棘的正常生长与维持。

3 Eph/ephrin与中枢神经系统疾病

由于Eph/ephrin在神经系统的组织以及突触传递的调控方面都有重要作用,因而它们的突变常会引起认识方面的功能障碍和一些精神疾病。通过连锁分析发现,许多Eph和ephrin分子定位在染色体上对精神疾病敏感的区域^[17]。例如11个可能与孤独征(autism)相关的染色体区域中有6个对应Eph和ephrin基因,包括2q(EphA4)和7q(EphB4、EphB6、EphA1)上两个紧密连锁的座位。另外,ephrin-A1、ephrin-A3、ephrin-A4、ephrin-A5和EphB2的基因也定位在与精神分裂征(schizophrenia)相关的染色体区域,ephrin-B2还可能是与躁郁征(bipolar disorder)相关的基因之一^[17]。在染色体1p36上成簇分布的Eph受体基因群可能是引起癫痫征(epilepsy)^[18]和阅读障碍征(dyslexia)的基因^[19],EphA3和EphA6基因的突变增加了患阅读障碍征的可能^[20]。ephrin-B1基因位于X染色体着丝粒区域旁边,而那里包括与智障(mental retardation)相关的基因或基因群^[21, 22]。值得注意的是,上面提到的许多神经系统疾病以及其他一些与学习障碍和记忆缺陷相关的疾病都表现出树突棘形状与结构的异常^[23, 24]。EphA4基因突变的

小鼠就具有与癫痫征和智障相似的异常树突棘^[24], 其他一些与 Eph 信号通路及细胞骨架蛋白相关的基因也被发现与智障和树突棘异常有关^[21, 25]。由此可见, Eph/ephrin 对于树突棘的调控与一系列中枢神经系统疾病之间存在密切的联系。

4 小结

对树突棘形态结构的调控是 Eph/ephrin 影响中枢神经系统发育及功能完成的重要方面: 正常的 Eph/ephrin 表达可以促进树突棘的发生及成熟, 确保突触连接的建立; 而 Eph/ephrin 表达异常或发生突变都会造成树突棘结构的异常, 并伴随一系列中枢神经系统疾病的发生。因而, 通过研究 Eph/ephrin 对树突棘形态结构的调控作用可能进一步加深对 Eph/ephrin 功能的认识并为一些相关的中枢神经系统疾病提供新的治疗思路。

参考文献 (References)

[1] Flanagan JG *et al. Annu Rev Neurosci*, 1998, **21**: 309

- [2] Palmer A *et al. Genes Dev*, 2003, **17**: 1429
[3] Murai KK *et al. Neuroscientist*, 2004, **10**: 304
[4] Bonhoeffer T *et al. Neuron*, 2002, **35**: 1019
[5] Yuste R *et al. Annu Rev Neurosci*, 2001, **24**: 1071
[6] Matus A. *Science*. 2000, **290**: 754
[7] Lamprecht R *et al. Nat Rev Neurosci*, 2004, **5**: 45
[8] Ethell IM *et al. Neuron*, 2001, **31**: 1001
[9] Henkemeyer M *et al. J Cell Biol*, 2003, **163**: 1313
[10] Penzes P *et al. Neuron*, 2003, **37**: 263
[11] Irie F *et al. Nat Neurosci*, 2002, **5**: 1117
[12] Moresco EM *et al. Curr Opin Neurobiol*, 2003, **13**: 535
[13] Thomas SM *et al. Nature*, 1995, **376**: 267
[14] Moeller ML *et al. J Biol Chem*, 2006, **281**: 1587
[15] Gerlai R *et al. J Neurosci*, 1999, **19**: 9538
[16] Murai KK *et al. Nat Neurosci*, 2003, **6**: 153
[17] Cowan WM *et al. Annu Rev Neurosci*, 2002, **25**: 1
[18] Noebels JL. *Annu Rev Neurosci*, 2003, **26**: 599
[19] Grigorenko EL *et al. Am J Med Genet*, 2001, **105**: 120
[20] Fisher SE *et al. Nat Rev Neurosci*, 2002, **3**: 767
[21] Chelly J *et al. Nat Rev Genet*, 2001, **2**: 669
[22] Annunziata I *et al. Am J Med Genet A*, 2003, **118**: 217
[23] Kaufmann WE *et al. Cereb Cortex*, 2000, **10**: 981
[24] Fiala JC *et al. Brain Res Brain Res Rev*, 2002, **39**: 29
[25] Ramakers GJ. *Trends Neurosci*, 2002, **25**: 191

The Regulation of Eph/ephrin to the Dendritic Spine and Central Nervous System Diseases

Ning Jiang, Hong-Feng Zhang*

(School of Life Science, East China Normal University, Shanghai 200062, China)

Abstract Dendritic spines are functional protrusions on neuron dendrites and generally act as postsynaptic sites to form integral synapses with axon terminals. In mature central nervous system, dendritic spines are often in motility and variations of spine morphology and structure can largely influence the function of synapses. Eph receptor tyrosine kinase family and its ephrin ligand family are important axon guidance cues and also directly regulate dendritic spines. It has been widely established that activation of Eph receptors by ephrins promotes spine mature as well as affect spine morphology and structure. The abnormality of Eph/ephrin, however, generally impairs the synaptic function and results in several spine dysfunction-associated neural diseases.

Key words Eph/ephrin; dendritic spines; synapses; plasticity

Received: November 8, 2005 Accepted: March 28, 2006

*Corresponding author. Tel: 86-21-62233549, Fax: 86-21-62233754, E-mail: hfzhang20052@hotmail.com

自然杀伤细胞和树突状细胞相互作用

赵德矿¹ 王青青¹ 曹雪涛^{1,2*}⁽¹ 浙江大学免疫学研究所, 杭州 310031; ² 第二军医大学免疫学研究所, 上海 200433)

摘要 近年来, 自然杀伤(NK)细胞和树突状细胞(DCs)的相互作用逐渐成为免疫学领域的一个研究热点。越来越多的实验表明, 两种细胞可通过细胞-细胞接触并分泌细胞因子在炎症组织和次级淋巴结中相互作用, 在机体抗肿瘤、抗病毒及抗移植排斥等效应中发挥重要作用。现对NK细胞和DCs相互作用及生物学意义等方面的研究进展进行综述。

关键词 自然杀伤细胞; 树突状细胞; 相互作用; 抗肿瘤效应; 抗病毒效应

自然杀伤(NK)细胞和树突状细胞(DCs)是免疫系统中两种重要的细胞, 它们在机体先天性和适应性免疫应答过程中都起着关键性作用。

NK细胞通过细胞毒效应和分泌的细胞因子, 可非特异杀伤肿瘤细胞和病毒感染细胞, 具有重要的抗病毒和抗肿瘤作用, 是天然免疫的重要组成部分。根据NK细胞表面分子CD56密度的不同, 可将其分CD56^{bright}和CD56^{dim}两种亚型。NK细胞可借助表面抑制性和激活性受体介导其生物学作用。人类NK细胞抑制性受体具有人类白细胞抗原(HLA)I类分子抗原特异性, 包括免疫球蛋白样杀伤受体(killer Ig-like receptors, KIRs)和CD94/NKG2A两类^[1]。抑制性受体通过识别正常细胞表面的主要组织相容性复合体(MHC)I类分子, 传递抑制性信号而保护其免受NK细胞的攻击。由于肿瘤细胞和病毒感染细胞表面低表达MHC-I类分子, NK细胞表面抑制性受体可识别这类细胞并介导杀伤作用。近年来, 介导人类NK细胞毒性的激活性受体被确认, 包括自然细胞毒受体(natural cytotoxicity receptors, NCRs)和NKG2D两类^[2]。激活性受体在NK细胞介导的肿瘤细胞杀伤中起着重要的作用。通常, NK细胞表面可同时表达抑制性和激活性受体, 这两种受体的协同作用, 调节NK细胞的激活、分化和细胞毒效应^[3]。此外, NK细胞还可表达Toll样受体(TLRs), TLRs具有识别特定病原体, 激活NK细胞的作用^[4]。

DCs是机体最主要的专职抗原提呈细胞, 在天然免疫和适应性免疫中都起着重要的作用, 因其成熟时伸出许多伪足样突起而得名。未成熟DCs(iDCs)表面低表达MHC-II分子和共刺激分子(CD40、CD80、CD86), 刺激T细胞活化增殖的能力较弱, 但具有很

强的识别和捕获抗原的能力, 在感染和炎症刺激作用下, iDCs借助表面TLRs、肿瘤坏死因子受体(TNFR)和其他模式识别受体(PRRs)捕获抗原并经历成熟过程, 降低或失去捕获抗原的能力, 上调表面MHC-II类分子和共刺激分子的表达, 并可在趋化因子的作用下, 定向迁移到淋巴结。在淋巴结中, 成熟DCs通过向T淋巴细胞递呈抗原并提供共刺激信号, 可有效启动Th1或Th2反应^[5]。因此, DCs在适应性免疫反应中起着识别和递呈抗原, 启动特异性免疫反应的重要生物学作用。

近年来, NK细胞和DCs相互作用及其分子机制的研究成为免疫学领域的一个热点。体内和体外实验都证明, DCs通过与NK细胞接触而形成免疫突触, 借助分泌的细胞因子, 促进了NK细胞的活化增殖并增强其细胞毒性, 提高了NK细胞清除病原微生物的能力。激活的NK细胞也能够诱导DCs的成熟并选择性杀伤iDCs。NK细胞分泌的IFN- γ 又可有效地启动和调节Th1应答和CTL反应。因此, NK细胞和DCs相互作用连接着天然免疫和适应性免疫反应。深入研究NK细胞和DCs相互作用及其机制对于抗肿瘤、抗病毒和骨髓移植具有重要的临床指导意义。

1 NK/DCs双向作用

NK细胞与DCs可在炎症组织或次级淋巴结中通过形成免疫突触并借助分泌的细胞因子而相互作用, 包括DCs对NK细胞的激活, NK细胞诱导DCs

收稿日期: 2005-11-10 接受日期: 2006-02-24

国家自然科学基金海外青年学者合作研究基金(No. 30328011)

*通讯作者。Tel: 0571-87217151, E-mail: caoxt@public3.sta.net.cn

的成熟及对 iDCs 的杀伤。

1.1 DCs 对 NK 细胞的激活

Fernandez 等^[6]最初研究发现, 过继输入 DCs 或 Flt3-L 刺激的 DCs 可诱导 NK 细胞依赖的抗肿瘤效应。DCs 与 NK 细胞在体外共培养, 显著增强了 NK 细胞的细胞毒效应和 IFN- γ 的分泌。越来越多的研究证明, DCs 主要以细胞-细胞接触和细胞因子两种方式诱导 NK 细胞的激活。

1.1.1 通过分泌细胞因子 DCs 表达多种 TLRs, 病原体刺激下, 可持续性分泌 IL-12、IL-18、IL-15 和 IFN- α /IFN- β 等细胞因子, 促进 NK 细胞的激活和分化。成熟 DCs 是 IL-12 的主要来源, IL-12 可加强 NK 细胞介导的细胞毒效应并促进 IFN- γ 的分泌^[7]。Poly (I:C) 刺激的髓系 DCs^[8] (myeloid DCs) 及病毒激活的浆细胞样 DCs^[9] (plasmacytoid DCs, pDCs) 都可分泌 IL-12, 促进 NK 细胞的成熟。Fehniger 等^[10] 的体外实验表明, DCs 可通过激活特异性 T 淋巴细胞, 促使其分泌 IL-12, 间接激活 NK 细胞。此外, DCs 分泌的 IL-18 还可诱导 NK 细胞表达 IL-12 受体, 增强 NK 细胞对 IL-12 的敏感性。IL-18 与 IL-12 可协同激活 NK 细胞, 加强 NK 细胞的细胞毒能力并促进 IFN- γ 的分泌。此外, NK/DC 体系还能以非依赖 IL-18/IL12 的方式激活 NK 细胞^[11]。IL-15 是促进 NK 细胞存活和分化的重要细胞因子, GM-CSF+IL-4 刺激的 DCs, 单核细胞和脾来源的 DCs 都可分泌 IL-15, 促进 NK 细胞的增殖分化^[12]。DCs 还可表达 IL-15 受体的 α 链, 这是将 IL-15 提呈给靶细胞所必需的^[13]。TLR4 刺激的小鼠 BMDCs 还可分泌 IFN- α /IFN- β , 激活 NK 细胞并增强其细胞毒效应^[9]。另外, DCs 和 T 淋巴细胞都能通过上调 NK 细胞表面刺激和共刺激分子配体的表达, 激活 NK 细胞。

1.1.2 细胞与细胞接触 细胞-细胞直接接触为 DCs 和 NK 细胞相互作用的另一重要条件。Borg 等^[8] 发现, NK 和 DCs 可通过细胞骨架重排形成免疫突触, DCs 分泌的 IL-12 可聚集于免疫突触以高浓度方式作用于 NK 细胞, 从而促进 NK 细胞的激活。DCs 分泌的 IL-18, 也具有 IL-12 类似的作用^[14]。

1.2 NK 细胞诱导 DCs 的成熟

Piccioli 等^[15]发现, 把人类激活的 NK 细胞与 iDCs 共培养, 在 NK/iDCs 比例为 1:5 时, NK 细胞诱导了 iDCs 的成熟。进一步研究发现, 细胞-细胞接触和可溶性细胞因子 TNF- α 、IFN- γ 的分泌是 NK 细胞诱导 DCs 成熟的前提条件。与此相似的是,

IL-12 激活的 NK 细胞促进了髓系 DCs 和 pDCs 的成熟, 在 CpG 寡核苷酸的协同作用下, pDCs 可分泌 IFN- α 和 TNF^[11]。NK 细胞诱导 DCs 的成熟主要是由 NK 细胞表面激活性受体 NKp30 所介导的, 这种效应可被抑制性受体 KIRs 和 CD94/NKG2A 负向调节^[16]。此外, IL-12 激活的 NK 细胞还可与 BMDCs 表面的 TREM2(triggering receptor expressed on myeloid cells)作用, 诱导 BMDCs 表面 CD86 的表达升高, 促进其成熟^[17]。Semino 等^[14]发现, NK 细胞分泌的前炎症因子 HMGB1(high mobility group B1), 可诱导 DCs 的成熟并保护其免于 NK 细胞的攻击。

1.3 NK 细胞对 iDCs 的杀伤

体外研究表明, NK/iDCs 比例提高到 5:1 时, 可导致 NK 细胞对 iDCs 的杀伤^[15]。这类 NK 细胞表面高表达 CD94/NKG2A 受体^[18], 但缺少 KIR 的表达, 主要为 CD56^{bright} NK 细胞。NK 细胞对 iDCs 的杀伤作用主要是通过其表面激活受体 NKp30 介导的^[19], iDCs 表面低表达 HLA-E, 与 NK 细胞相互作用时, NK 细胞表面受体 CD94/NKG2A 传递的抑制性信号不足以抵抗 NKp30 传递的激活信号, 结果导致对 iDCs 的杀伤。成熟 DCs 表面 HLA-E 表达升高, 并可分泌一定量的 TGF- β 1 下调 NK 细胞表面 NKp30 的表达, 可抵抗激活的 NK 细胞对其进行杀伤^[20]。有研究表明, iDCs 表达的 CD1.1 可抑制 NK 细胞对 DCs 的杀伤作用^[21]。此外, NK 细胞还能以 TRAIL 途径杀伤并去除 iDCs^[22]。

iDCs 可在体内诱导免疫耐受, 而成熟 DCs 则能有效地启动免疫反应。NK 细胞通过不同机制, 诱导 DCs 的成熟并杀伤部分 iDCs, 可能在调节免疫耐受和免疫反应, 维持其平衡方面发挥重要作用。

2 NK/DCs 相互作用部位

研究表明, NK/DCs 在体内发生相互作用的部位可能为炎症组织和次级淋巴结。

2.1 炎症组织

炎症组织中的 DCs、巨噬细胞、中性粒细胞及内皮细胞分泌的细胞因子和趋化因子, 可诱导 NK 细胞和 iDCs 迁移到炎症和感染组织^[23]。iDCs 表面表达趋化因子受体 CCR1、CCR5 和 CCR6, 它们和炎症趋化因子结合, 可介导 iDCs 向炎症组织的迁移。NK 细胞(主要是 CD56^{dim} 亚型)表面表达趋化因子受体 CXCR1 和 CX3CR1, 它们和趋化因子 CXCL8、CCL3、CX3CL1 相互作用, 介导 NK 细

胞从血管内皮细胞渗出到炎症组织。此外, NK 细胞也可借助其表面共受体 DNAM-1 与内皮细胞的 PVR (CD155)和 nectin-2(CD112)相互作用^[24], 完成向炎症组织的迁移。

Buentke等^[25]首先在马拉色霉菌(malassezia)感染的患者皮肤组织中观察到明显增多并密切接触的 DCs 和 NK 细胞, 这是 NK/DCs 相互作用的重要证据。有人发现, DC-SIGN⁺ 的蜕膜抗原递呈细胞和 CD56⁺/CD16-/ICAM-3⁺ 的蜕膜 NK 细胞也有密切的接触^[26]。

在炎症组织, NK 细胞和 DCs 相互作用可激活 NK 细胞, 促进其细胞因子的分泌并增强其细胞毒作用。NK 细胞还可通过对感染细胞的杀伤和清除对特定抗原低提呈能力的 iDCs, 为成熟 DCs 提供更多抗原, 提高其抗原递呈效率^[23,27]。Sivori 等^[28]的研究表明, 在炎症组织, dsRNA 和非甲基化的 CpG 可分别作用于 NK 细胞表面的 TLR3 和 TLR9, 激活 NK 细胞, 促进其 IFN- γ 和 TNF- α 的分泌, 当成熟 DCs 分泌的 IL-2 存在时, NK 细胞获得对肿瘤细胞和 iDCs 的杀伤能力。

2.2 次级淋巴结

次级淋巴结可能是 NK 和 DCs 相互作用的另一场所。接触抗原后, DCs 逐渐成熟并可上调各种活性受体的表达, 然后迁移到淋巴结将捕获的抗原递呈给 T 淋巴细胞^[29]。人类 NK 细胞(主要是 CD56^{bright} 亚型)可组成性表达趋化因子受体 CXCR3、CXCR7 和 C 型凝集素, 它们可介导 NK 细胞迁移至次级淋巴结^[30]。Martin-Fontecha 等^[31]证实, NK 细胞能以 CXCR3 依赖, 非 CXCR7 依赖的方式被招募到抗原刺激的次级淋巴结, 与 DCs 发生相互作用。

NK 细胞很少存在于小鼠淋巴结中, 但在佐剂、DCs、或利什曼虫(*Leishmania*)刺激作用下, 可被招募到淋巴结。Ferlazzo 等^[12]研究发现, NK 和 DCs 可共存于次级淋巴结的 T 细胞区。Fehniger 等^[10]在静止淋巴结的 T 细胞区发现了 CD56^{bright} NK 细胞, 它们和同一淋巴结中的 DCs 十分接近, 提示淋巴结中参与 NK/DCs 相互作用的细胞主要为 CD56^{bright} NK 细胞。

在次级淋巴结中, NK 和 DCs 相互作用可介导一系列生物学作用。包括 DCs 诱导的 NK 细胞激活和分化, NK 细胞依赖的 DCs 成熟及 NK 细胞介导的对 iDCs 的杀伤。激活的 NK 细胞可能在适应性免疫反应中起着重要的作用。Kelly 等^[32]发现, 在 DCs

分泌的 IL-12 和 T 淋巴细胞分泌的 IL-2 的共同作用下, 可促进次级淋巴结 NK 细胞分泌 IFN- γ , 作用于 DCs, 上调其表面 MHC-I、MHC-II 类分子和共刺激分子(CD80、CD86)的表达, 进而诱导 CD8⁺ T 淋巴细胞分化为抗原特异性的 CTL 反应, 促进抗肿瘤免疫记忆的形成。此外, NK 细胞分泌的 IFN- γ 还可作用于 CD4⁺ T 淋巴细胞, 启动 Th1 应答^[31]。

3 NK/DCs 相互作用的生物学意义

多项研究表明, NK 和 DCs 相互作用有助于增强 Th1 应答和 CTL 反应, 在抗肿瘤和抗病毒效应中发挥重要的作用^[6,33]。

3.1 抗肿瘤作用

NK/DCs 相互作用可能在抗肿瘤效应中发挥重要作用。有研究证明, T 细胞介导的抗肿瘤效应与 NK 细胞对 DCs 的激活有关。Adam 等^[34]研究发现, NK/DCs 相互作用, 能以非依赖 CD4⁺ T 细胞的方式诱导长远性的细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)反应, 杀伤表达 NKG2D 受体的 A20 淋巴瘤细胞。单核来源的 DCs 和 LAK 细胞相互作用, 可显著提高 LAK 细胞的细胞毒效应, 有效地杀伤神经胶质瘤细胞^[35]。Borg 等^[36]用 Gleever(imatinib meyslate)抑制 DCs 的 c-kit 信号通路, 显著增强了 DCs 对 NK 细胞的激活作用, 提高了 NK 细胞的抗肿瘤能力。低表达 MHC-I 类分子的肿瘤细胞可在体内激活 NK 细胞, 激活的 NK 细胞分泌 IFN- γ , 作用于 DCs, 促进其分泌 IL-12 并可诱导针对肿瘤抗原的 CTLs 应答^[37]。Mailliard 等^[38]的研究表明, 利用 NK 细胞和其分泌的细胞因子, 可诱导 DCs 分化成为一种新型疫苗 DC1_{NK} 或 α DC1, 这种疫苗具有高迁移力、高免疫刺激能力、高水平分泌 IL-12p70 的特点。体外实验证明, DC1_{NK} 比传统的 DCs 疫苗具有更强的诱导 CTL 的能力。目前, 这类 DCs 疫苗已在黑色素瘤、淋巴瘤、神经胶质瘤和 HIV 感染治疗中取得良好的结果。因此, 深入研究并利用 NK/DCs 细胞相互作用, 可能为肿瘤免疫治疗提供新的治疗思路。

3.2 治疗 AML 和防治 GVHD

深入研究 NK 细胞受体特点和利用 NK 细胞和 DCs 相互作用, 对于骨髓移植(BMT)治疗急性淋巴细胞白血病(AML)具有重要的临床应用价值。有资料证实, 若将供者和宿主 HLA 错配, 可以影响移植物中 NK 细胞抑制性受体 KIRs 对宿主细胞的识别, 激活移植物 NK 细胞的同种异体反应性(alloreactivity)。

体内和体外^[15,19,39]实验都证明, 激活的供者 NK 细胞可清除宿主体内的白血病细胞并选择性杀伤宿主体内的 iDCs, 降低宿主骨髓、脾及肠道的 DCs 含量, 这有利于降低白血病的复发和防止移植物抗宿主病(GVHD)的发生。用骨髓移植治疗 AML 的人体实验中, 利用 KIR/HLA 错配治疗的病人 5 年存活率从 5% 提高到 60%。Ruggeri 等^[40]在鼠 GVHD 模型中, 利用 KIR/HLA 错配的 NK 细胞对宿主 DCs 的杀伤作用, 显著降低了 GVHD 的发生。因此, 利用 NK 细胞对 iDCs 的杀伤清除能力, 输入 KIR/HLA 错配的 NK 细胞可能做为一种安全有效的过继细胞免疫治疗方法用于 AML 的治疗。

3.3 抗病毒效应

研究证实, 小鼠 NK/DC 细胞的相互作用在抵抗鼠巨细胞病毒(MCMV)感染中发挥作用。NK 细胞借助细胞毒效应和 IFN- γ 的分泌可控制 MCMV 急性感染, 其中 NK 细胞激活性受体 Ly49H 可与病毒的 MHC-I 类结构蛋白 m157 结合, 抑制病毒复制。MCMV 感染可降低脾中 DCs 细胞的数量并抑制其功能。Andrews 等^[33]研究了 CD8 α DCs 与 Ly49H $^{+}$ NK1.1 $^{+}$ 细胞相互作用在控制 MCMV 感染的作用。Ly49H $^{+}$ NK1.1 $^{+}$ 细胞可抑制病毒对 CD8 α DCs 的感染, 维持脾中 CD8 α DCs 的数量和功能, CD8 α DCs 和 IL-12、IL-18 的作用又可增加 Ly49H $^{+}$ NK1.1 $^{+}$ 细胞的数量, 增强其对 MCMV 感染的抵抗能力。Andoniou 等^[41]最近发现, MCMV 感染的 CD11b $^{+}$ DCs 可分泌 IL-18, 有效激活 NK 细胞, 促进其 IFN- γ 的分泌, 增强其抗病毒效应。

4 小结

NK 细胞和 DCs 通过相互接触并借助释放的活性细胞因子, 可彼此激活并介导一系列生物学作用。DCs 可促进 NK 细胞的存活, 分化并提高其细胞毒性, 这将为提高机体抗肿瘤和抗病毒能力提供一定的参考价值。NK 细胞分泌的 IFN- γ 又可有效地启动和调节 Th1 应答和 CTL 反应, 可能在适应性免疫应答中发挥重要作用。利用 NK 细胞对 iDCs 的杀伤作用, 骨髓移植时过继输入 KIR/HLA 错配的 NK

细胞, 在防止 GVHD 和 AML 的治疗方面将有一定的临床应用价值。深入研究并利用 NK 细胞和 DCs 的相互作用, 探索更加有效的 DCs 疫苗也将是肿瘤免疫治疗领域一个重要的研究方向。

参考文献 (References)

- [1] Moretta L et al. *EMBO J*, 2004, **23**: 255
- [2] Moretta A et al. *Annu Rev Immunol*, 2001, **19**: 197
- [3] Lanier LL. *Annu Rev Immunol*, 2005, **23**: 225
- [4] Iwasaki A et al. *Nat Immunol*, 2004, **5**: 987
- [5] Langenkamp A et al. *Nat Immunol*, 2000, **1**: 311
- [6] Fernandez NC et al. *Nat Med*, 1999, **5**: 405
- [7] Trinchieri G. *Nat Rev Immunol*, 2003, **3**: 133
- [8] Borg C et al. *Blood*, 2004, **104**: 3267
- [9] Gerosa F et al. *J Immunol*, 2005, **174**: 27
- [10] Fehniger TA et al. *Blood*, 2003, **101**: 3052
- [11] Granucci F et al. *J Exp Med*, 2004, **200**: 287
- [12] Ferlazzo G et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101**: 16606
- [13] Koka R et al. *J Immunol*, 2004, **173**: 3594
- [14] Semino C et al. *Blood*, 2005, **106**: 609
- [15] Piccioli D et al. *J Exp Med*, 2002, **195**: 335
- [16] Vitale M et al. *Blood*, 2005, **106**: 566
- [17] Terme M et al. *J Immunol*, 2004, **172**: 5957
- [18] Della Chiesa M et al. *Eur J Immunol*, 2003, **33**: 1657
- [19] Ferlazzo G et al. *J Exp Med*, 2002, **195**: 343
- [20] Castriconi G et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, **100**: 4120
- [21] Carbone E et al. *J Immunol*, 2000, **164**: 6130
- [22] Hayakawa Y et al. *J Immunol*, 2004, **172**: 123
- [23] Moretta A. *Nat Rev Immunol*, 2002, **2**: 957
- [24] Reymond N et al. *J Exp Med*, 2004, **199**: 1331
- [25] Buentke E et al. *J Invest Dermatol*, 2002, **119**: 850
- [26] Kammerer U et al. *Am J Pathol*, 2003, **162**: 887
- [27] Ferlazzo G et al. *Eur J Immunol*, 2003, **33**: 306
- [28] Sivori S et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101**: 10116
- [29] Della Chiesa M et al. *Trends Microbiol*, 2005, **13**: 128
- [30] Campbell JJ et al. *J Immunol*, 2001, **166**: 6477
- [31] Martin-Fontecha A et al. *Nat Immunol*, 2004, **5**: 1260
- [32] Kelly JM et al. *Nat Immunol*, 2002, **3**: 83
- [33] Andrews DM et al. *Nat Immunol*, 2003, **4**: 175
- [34] Adam C et al. *Blood*, 2005, **106**: 338
- [35] Valteau-Couanet D et al. *Blood*, 2002, **100**: 2554
- [36] Borg C et al. *J Clin Invest*, 2004, **114**: 379
- [37] Mocikat R et al. *Immunity*, 2003, **19**: 561
- [38] Mailliard RB et al. *Cancer Res*, 2004, **64**: 5934
- [39] Wilson JL et al. *J Immunol*, 1999, **163**: 6365
- [40] Ruggeri L et al. *Science*, 2002, **295**: 2097
- [41] Andoniou CE et al. *Nat Immunol*, 2005, **6**: 1011

The Reciprocal Interactions between Natural Killer Cells and Dendritic Cells

De-Kuang Zhao¹, Qing-Qing Wang¹, Xue-Tao Cao^{1,2*}

(¹*Institute of Immunology, Zhejiang University, Hangzhou 310031, China;* ²*Institute of Immunology, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China*)

Abstract The functional links between natural killer (NK) cells and dendritic cells (DCs) have been extensively investigated in recent years. By secreting cytokines and through cell-to-cell contact manner, NK cells and DCs can interact with each other in inflamed tissues and second lymphoid organs, which process is involved in anti-tumor, anti-viral effects and transplantation rejection. Here we reviewed the process they interact and the biological functions they exhibit in innate and adaptive immune responses.

Key words nature killer cells; dendritic cells; reciprocal interactions; anti-tumor effects; anti-viral effects

Received: November 10, 2005 Accepted: February 24, 2006

This work was supported by the Joint Research Fund for Overseas Chinese, Hongkong and Macao Young Scholars (No.30328011)

*Corresponding author. Tel: 86-571-87217151, E-mail: caoxt@public3.sta.net.cn.