

IRF6在颅面部发育中的作用

连奕琪 胡雪峰 吕翼*

(福建师范大学生命科学学院/福建省发育与神经生物学重点实验室, 福州 350117)

摘要 干扰素调节因子6(interferon regulatory factor 6, IRF6)是一种在胚胎发育过程中广泛表达的转录激活因子。研究发现, IRF6能够调控口腔上皮细胞的增殖与分化, 影响唇腭的正常融合、牙釉质的形成以及牙齿形态, 同时还参与颌骨成骨细胞的分化。IRF6基因的缺失或者突变会导致腭裂、牙齿缺失、颅面畸形、骨骼缺陷等颅面部异常。该文综述了IRF6在颅面部发育中的研究进展, 旨在了解其在颅面部发育以及颅面畸形中的作用, 以期为今后相关研究提供参考。

关键词 IRF6; 唇腭裂; 颅面部发育; 颅面畸形

The Role of IRF6 in Craniofacial Development

LIAN Yiqi, HU Xuefeng, LÜ Yi*

(Fujian Key Laboratory of Developmental and Neurobiology, College of Life Sciences, Fujian Normal University, Fuzhou 350117, China)

Abstract IRF6 (interferon regulatory factor 6) is a kind of transcriptional activator which has been widely expressed in embryonic development. IRF6 can control the growth and differentiation of oral epithelial cells and the epidermis, affect the normal fusion of lip and palate and affect the normal growth of the epidermis. It also plays a role in the differentiation of cranial and jaw osteoblasts. The deletion or mutation of the *IRF6* gene leads to craniofacial abnormalities, such as cleft palate, tooth loss, craniofacial deformities and bone defects. In this review, the research progress of IRF6 in craniofacial development was reviewed, in order to understand the role of IRF6 in craniofacial development and craniofacial deformities, and to provide reference for future research on IRF6.

Keywords IRF6; cleft lip and palate; craniofacial development; craniofacial deformity

干扰素调节因子6(interferon regulatory factor 6, IRF6)是一种转录激活因子, 属于干扰素调节因子家族^[1]。目前在哺乳动物中发现的IRFs有九种: IRF1、IRF2、IRF3、IRF4/PI3、IRF5、IRF6、IRF7、IRF8/ICSBP和IRF9/ISGF3 γ ^[2-3]。IRF家族主要在先天免疫反应中起着关键作用, 并且涉及许多细胞过程, 包括细胞增殖、凋亡以及癌变等^[4]。目前研究已知IRF1和IRF2参与了NK细胞(natural killer cell)的发育, 是肿瘤发生的重要调控因子。IRF1由I型干扰素(interferon, IFN)诱导, 在转录过程中激活趋化因子CXCL10(C-X-C motif chemokine ligand

10)、CXCL11(C-X-C motif chemokine ligand 11)和ISG15(interferon-stimulating gene 15)^[5], 并且能够激活IFN- α/β 启动子, 具有抑癌作用。而IRF2通过竞争相同的识别位点抑制IRF1的转录, 促进细胞癌变^[3]。IRF3和IRF7参与先天免疫反应的调节, 包括介导Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)信号通路, 在IFN- α/β 基因诱导中具有重要的作用^[6-7]。IRF4在B淋巴细胞和树突状细胞中表达, 在B淋巴细胞和T淋巴细胞成熟与分化过程中发挥重要作用^[8]。IRF5是另一个已知的具有抑制肿瘤活性的IRF家族成员, 是MyD88(myeloid differentiation primary response 88)依

收稿日期: 2023-10-08

接受日期: 2023-11-29

福建省自然科学基金(批准号: 2021J05038)和国家自然科学基金(批准号: 81900535)资助的课题

*通信作者。Tel: 0591-22868201, E-mail: lvyi@fjnu.edu.cn

Received: October 8, 2023

Accepted: November 29, 2023

This work was supported by the Natural Science Foundation of Fujian Province (Grant No.2021J05038) and the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81900535)

*Corresponding author. Tel: +86-591-22868201, E-mail: lvyi@fjnu.edu.cn

赖型 TLR 信号转导通路中的关键中介因子,影响多种促炎细胞因子[包括 I 型 IFN、IL-6(interleukin-6)、IL-12(interleukin-12)、IL-23(interleukin-23)、TNF- α (tumor necrosis factor- α)和其他与自身免疫性疾病相关的细胞因子]的表达及产生^[9-10]。IRF8 是先天免疫受体信号 TLR 转导的关键调节因子,在造血细胞的发育中发挥着多种功能^[11],并且在 Th9 细胞的分化中发挥重要作用^[12]。IRF9 在细胞应答中起诱导 I 型 IFN 产生的作用^[13],此外,IRF10 被发现存在于鸟类和鱼类中,其通过激活 I 型和 II 型 IFN,在病毒感染中发挥防御作用^[14]。与 IRF 家族中其他成员不同的是,目前对于 IRF6 在免疫中的作用还知之甚少,大量的研究发现其在颅颌面发育过程中起着关键的调控作用^[1,15-16]。研究表明 IRF6 参与了颌面及口腔上皮细胞增殖、分化和迁移等过程,并在表皮的正常发育和分化过程中也发挥着重要作用,其对面部和口腔的正常发育、皮肤屏障功能的形成和维持至关重要。此外,IRF6 在细胞增殖、细胞周期、角化细胞分化过程中也具有一定的调控作用^[15-17]。

颅面部发育是指颅面和口腔的生长发育或颅、颌、面的生长和发育过程,涉及多种细胞类型、生长因子和信号通路的调控^[18]。颅面发育过程受到干扰,则会出现相应的颅面部畸形。颅面部畸形是最常见的先天性缺陷之一,是由多种环境因素和遗传因素所导致的,通常包括唇腭裂、颅缝早闭、颌骨发育不良、牙齿发育异常等畸形^[18]。唇腭裂可以分为综合征唇腭裂或非综合征唇腭裂,IRF6 基因的突

变被认为是导致唇腭裂的重要遗传原因之一,不仅可以引起孤立性唇或腭裂的发生,还可以伴随着其他系统发育异常形成唇腭裂综合征^[19]。此外,研究发现 IRF6 基因还参与骨形成过程中成骨细胞的分化,IRF6 缺失则会导致小鼠颅面部、表皮和肢体缺陷^[20]。因此,本文结合文献就 IRF6 的结构功能以及其对颅面部发育的影响作一综述,旨在阐释 IRF6 在颅面部发育中的作用,为今后颅面部发育异常研究提供新思路。

1 IRF6 的结构和分布

IRF6 基因位于染色体 1q32-1q41 区域,共有 10 个外显子,其编码蛋白由 467 个氨基酸残基组成^[21]。所有 IRF 家族成员都具有相似的结构^[22-24],IRF6 编码区序列共 1 404 bp,由一个高度保守的 N-端螺旋-转角-螺旋 DNA 结合域(DNA-binding domain, DBD)和一个保守程度相对较低的 C-端 IRF 关联结合域(IRF association domain, IAD)组成,C 末端的特异性赋予了 IRFs 不同的功能。与其他家族成员不同的是,IRF6 不含有核定位信号(nuclear localization signal, NLS)与核输出信号(nuclear export signal, NES)结构(图 1)^[25],这表明 IRF6 可能是通过与其他蛋白相互作用或其他机制来实现其在细胞核和细胞质之间的定位和进出的。

研究发现,IRF 家族成员在器官组织中广泛表达,主要在免疫细胞和免疫器官中高表达^[3,26]。IRF1、IRF2、IRF3 和 IRF9 在多种细胞类型(包括巨

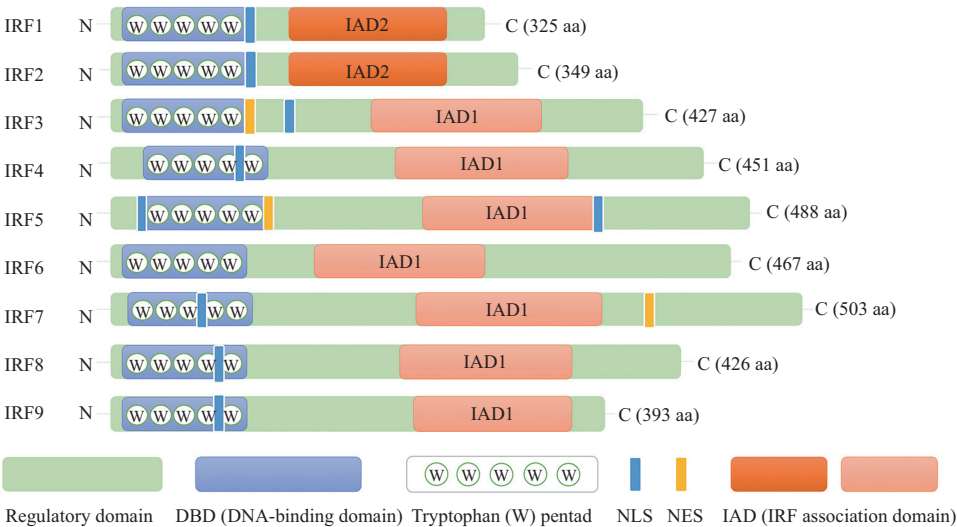


图1 人类IRF家族结构示意图
Fig.1 Schematic illustration of human IRF family structure

噬细胞、T淋巴细胞、肝细胞、树突状细胞等)中表达。IRF4、IRF5和IRF7的表达局限于免疫细胞, IRF8主要在造血干细胞、辅助T细胞、骨髓、脾脏中表达。IRF6可在胎盘、肾脏、肝脏、唾液腺等多种器官中被检测到^[27-29], 但其在融合腭架、毛囊、牙胚、甲状腺舌管、外生殖器和皮肤中表达水平最高^[22,30]。

2 IRF6的功能

研究表明IRF家族成员主要在免疫反应中发挥作用, 但IRF6的功能较为独特(表1)。目前IRF6在免疫反应中的作用还不明确, 但它对表皮的正常发育和分化非常重要, 是胚胎发育过程中颅面形态发生所必需的。研究发现, IRF6在表皮细胞、口腔上皮细胞和造血祖细胞等多种细胞的增殖分化过程中普遍表达^[21,24], 尤其是在角质形成细胞中有较高的表达, 能够调节表皮细胞的增殖、分化和迁移^[30]。除

了在外胚层的作用外, 目前已有研究发现IRF6还存在于中粒性细胞、巨噬细胞和树突状细胞中, 在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的内毒素休克中发挥重要作用, 表明了其具有抗炎特性^[31]。此外, KOW-ALEC等^[32]研究发现IRF6基因的差异表达与IFN- β 诱导的肝损伤相关, 魏迪洋等^[33]通过分析IRF6蛋白的三维结构, 进一步验证了IRF6对IFN- β 基因具有转录调控的作用。当然, IRF6也在某些生物过程以及疾病中发挥作用, 如参与神经发育过程中神经管和相关结构的发育^[34], 在肝细胞中IRF6缺失会加重肝脂肪变性导致脂质代谢异常^[28], IRF6过表达抑制肾透明细胞癌(clear cell renal cell carcinoma, ccRCC)细胞增殖、侵袭和迁移^[35], IRF6在鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC)中抑制肿瘤活性^[36]等。

IRF6对胚胎早期分化并不会产生较大的影响, 但IRF6基因敲除的小鼠无法进行正常的终末分化,

表1 IRF家族成员功能概述
Table 1 A summary of IRF family member functions

干扰素调节因子 IRFs	表达 Expression	作用 Function	文献 References
IRF1	Macrophages hepatocytes Dendritic cells	Stimulates expression of IFN-inducible gene Inhibits the occurrence and development of tumor Activates expression of inflammatory cytokines and chemokines, participate in the inflammatory response	[5,41]
IRF2	Macrophages Hepatocytes Dendritic cells	Attenuates type I IFN response by inhibition of IRF1 activity Negative regulator of IFN-mediated gene expression	[3,41]
IRF3	Macrophages Hepatocytes Dendritic cells	Induces type I IFN and chemokines upon virus infection, TLR stimulation and cytosolic DNA stimulation	[6-7,41]
IRF4	B cells T cells Macrophages Dendritic cells	Competes with IRF5 and inhibits its sustained combined with MyD88, plays a role in the TLR signal negative feedback regulation	[8,41]
IRF5	Immune cells	Binds to MyD88 and positively regulates TLR signaling pathway Production of type I IFN and various proinflammatory cytokines	[9-10,41]
IRF6	Hair follicles Tooth embryo Oral epithelial cells Skin	Mutations in the IRF6 gene are associated with cleft lip and palate Necessary for keratinocyte development Regulates epidermal and oral epithelial cells proliferation, differentiation and migration	[19,24,41]
IRF7	Immune cells	Binds to MyD88 and induces type I IFN upon TLR signaling pathway	[6-7,41]
IRF8	Helper T cell Bone marrow Spleen	Binds to TRAF6 and is required for TLR9-signaling in dendritic cells Pivotal transcription factor in the hematopoietic system	[11-12,41]
IRF9	Macrophages Hepatocytes Dendritic cells	Promotes type I IFN production in dendritic cells	[13,41]

在外形上出现颅面形态异常、骨骼缺陷,前、后肢和尾巴过短、皮肤异常等现象,甚至还会出现胚胎致死现象^[37]。人类*IRF6*基因突变与Van der Woude综合征(Van der Woude syndrome, VWS)、腭翼综合征(popliteal pterygium syndrome, PPS)和非综合征性唇腭裂(non-syndromic cleft lip and/or palate, NSCLP)这些人类先天性疾病相关^[38]。Van der Woude综合征的主要临床表现为唇裂和(或)腭裂、下唇凹陷、牙发育不全,而腭翼综合征最常见的临床表现为腭裂、唇裂、并指、生殖器和指甲异常。研究表明,VWS和PPS是由*IRF6*基因杂合突变引起的常染色体显性遗传病^[1,39]。非综合征性唇腭裂是常见的颅面部畸形之一,是由环境和遗传因素相互作用所引起的,研究发现*IRF6*基因的突变和多态性与NSCLP的发生密切相关^[40]。由此可见,无论是在小鼠还是人类体内,*IRF6*基因的缺失或者突变都会对颅面部发育造成一定的影响。

3 IRF6对颅面部发育的影响

3.1 IRF6影响腭的融合过程

腭的发育由前腭突和侧腭突两部分组成,涉及颅面部发育过程中腭突的生长、形态发生及融合,最终腭部发育完成,将口腔与鼻腔完全隔开。腭架主要由颅神经嵴源性间充质细胞组成,其生长和形成受多种信号通路和转录因子相互作用调控^[42]。腭裂是最常见的颅颌面畸形之一,是由于腭在发育过程中受到遗传、环境等因素影响从而导致的腭发育异常。*IRF6*敲除小鼠表现出严重的口腔内上皮黏连以及舌腭黏连,这些黏连通过阻止腭架升高最终导致腭裂,研究表明这是由于*IRF6*敲除小鼠口腔上皮细胞过度增殖而上皮角质形成细胞无法正常分化所导致的^[37]。GIROUSI等^[43]为了阐明*IRF6*在人类口腔上皮细胞中的作用,对上皮角质形成细胞中的*IRF6*基因进行敲除发现,*IRF6*敲除的角质形成细胞仍保持其上皮特性,但*IRF6*的缺乏会导致严重的角质形成细胞分化缺陷。KOUSA等^[44]研究发现利用*KRT14*启动子驱动*IRF6*在口腔基底上皮中的表达可以在一定程度改善*IRF6*敲除小鼠的口腔黏连和腭裂。CHEN等^[45]利用腭架器官培养研究了*IRF6*在腭融合过程中的作用。结果表明,*IRF6*是TGFβ3的中介因子,参与了胚胎腭发育过程中TGFβ3介导的腭融合,*IRF6*表达下调导致TGFβ3调节的腭融合延迟,

同时该研究还发现*IRF6*通过调控*SNAIL2*基因影响腭融合过程中的上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)过程。此外,ANTIGUAS等^[46]对*IRF6*基因缺失的胚胎进行研究发现,*IRF6*基因缺失的胚胎不仅缺乏口腔表皮,并表现出E-钙黏蛋白和其他细胞黏附蛋白的异位,最终导致口腔黏膜的黏连和口腔的完全融合。研究表明,*IRF6*可通过调控E-钙黏蛋白正确向质膜传递从而维持口腔上皮细胞之间的相互作用。

*IRF6*可以通过直接或者间接的方式调控腭部发育相关基因的表达。这些基因的正常表达能够防止口腔内上皮组织间的黏连,保证腭融合过程正常进行。目前研究已经鉴定出一些*IRF6*潜在的调控靶点——GRHL3、WDR65(CFAP57)、SPECC1L和KLF4等,发现它们对腭发育也很重要,并与人类腭裂的发病机制相关。*GRHL3*是Grainyhead基因家族的一员,在发育过程中具有多种作用,如参与表皮屏障形成、伤口愈合、颅面发育等。*GRHL3*是颅面发育中的关键调节因子,也是*IRF6*在表皮分化中的关键效应分子,*IRF6*和*GRHL3*共同协调角质形成细胞分化与增殖之间的平衡^[47]。KOUS等^[48]研究发现*IRF6*缺失的细胞中*GRHL3*表达量减少,表明*IRF6*直接激活角质形成细胞中*GRHL3*的表达,使得口腔上皮细胞正常分化成鳞状上皮细胞,*GRHL3*的缺失可导致腭裂以及表皮发育异常。*WDR65*是受*IRF6*调控潜在下游靶标,在腭融合过程中强烈表达,研究表明*WDR65*的突变会导致腭与鼻中隔融合的过程发生异常^[49]。*KLF4*是一种含有锌指结构的转录因子,属于Krüppel转录因子家族,其是皮肤屏障功能正常发育所必需的,*KLF4*基因突变可能导致唇裂或腭裂的发生。LIU等^[50]发现,*IRF6*位于哺乳动物口腔上皮中*KLF4*表达的上游,*IRF6*能够与口腔上皮细胞中的*KLF4*增强子结合,其过度表达导致*KLF4*表达上调,说明*IRF6*直接驱动口腔上皮和皮肤中的*KLF4*表达。

由此可见,在腭的发育过程中,*IRF6*基因的存在保证了口腔上皮细胞正常的增殖与分化,防止了口腔内上皮组织间的黏连,保证了腭融合过程的正常进行。此外,*IRF6*还调控潜在的与腭裂相关的基因表达,降低腭发育过程中上皮细胞的凋亡能力,有利于腭的正常发育。因此,在腭部发育过程中,*IRF6*对口腔上皮细胞的调控作用是至关重要的,腭的发

育离不开*IRF6*基因的调控。

3.2 *IRF6*影响牙齿的正常发育

牙齿的发育与形成是一个复杂且动态的过程,涉及多个信号通路及转录因子的相互作用。BLACKBURN等^[51]通过放射性原位杂交,发现在小鼠的胚胎阶段中,*IRF6*强烈表达于牙齿和口腔上皮中,而*IRF6*突变则会导致小鼠门牙外翻,突变的门牙上皮并没有向内翻到底层的间充质中,而是向外外翻到发育中的口腔中。新生*IRF6*突变小鼠过早暴露于口腔后,其门牙前侧出现异常增大,突变的门牙缺乏结缔组织、牙槽骨、口腔上皮和牙层。

此外,研究发现*IRF6*与人类牙齿发育不全、磨牙-切牙釉质矿化不全疾病相关。牙齿发育不全(tooth agenesis, TA)是由于发育失败而导致的牙齿缺失,是影响牙齿数量最常见的发育异常现象之一^[52]。VIEIRA等^[53]研究发现,*IRF6*的突变可能导致人类牙齿发育不全,*IRF6*基因突变的患者除了出现唇腭裂之外,还伴有门牙和前磨牙的缺失。另一研究发现,条件敲除小鼠体内的*IRF6*,其牙釉质成熟延迟、密度降低,牙尖几乎平坦,出现第一磨牙牙冠和牙根形态的改变、切牙发育不全、唇面有凹坑等现象。同时突变小鼠也会表现出不同的牙缺失表型或出现长出多余的牙齿的现象^[54]。磨牙-切牙釉质矿化不全(molar-incisor hypomineralisation, MIH)是一种牙釉质疾病,其特征是牙釉质颜色从白色到棕色的病变,呈现快速的龋病进展,主要影响第一磨牙和门牙。BEZAMAT等^[55]研究发现,磨牙-切牙釉质矿化不全可能与*IRF6*与*TGFA*之间的相互作用有关,但它们之间是如何相互作用的及导致MIH发生的具体机制还尚未明确。

总之,*IRF6*在牙齿发育过程中也发挥了重要作用。*IRF6*的突变和缺失不仅会影响牙釉质的形成,而且在小鼠的第一磨牙的牙根和牙冠异常中发挥重要作用,影响切牙以及磨牙的形成,导致牙齿发育异常。

3.3 *IRF6*调控颌骨的发育

脊椎动物的颅面发育涉及胚胎发育期间几个面部突起的协调生长、迁移和融合,这一过程受到严格的遗传和分子调控。颅面组织的发育是高度协调和相互关联的,其正常发育过程受到干扰往往会导致异常面部、颅骨和颌骨的形成。在胚胎发育过程中,*IRF6*在颅面中线形成过程中调节上皮细胞的增殖和分化,*IRF6*编码参与颅面中线发育的转录因

子,*IRF6*突变会干扰颅面发育^[56]。*IRF6*除了在腭融合过程以及牙齿发育中起作用以外,还会影响颅面部中颌骨的形成,其能够维持颌骨组织骨陷窝的数量以及骨基质中嵌入的骨细胞数量并降低骨的矿化程度。*IRF6*能够以细胞自主机制参与成骨细胞分化和矿化,THOMPSON等^[57]研究发现敲除*IRF6*基因会导致小鼠颅面异常,其颅面组织矿化水平降低,且骨基质中骨细胞的数量大幅减少。FAKHOURI等^[58]研究发现*IRF6*在面颅骨发育过程中与*Twist1*基因相互作用,*IRF6*和*Twist1*的杂合子小鼠表现出严重的小颌畸形,*Twist1*通过结合*IRF6*的增强子元件抑制其表达,*IRF6*的缺失导致小鼠颅缝闭合、下颌发育不全以及*Twist1*基因表达水平下调。此外,另一研究发现骨性Ⅲ类错颌伴下颌前突可能与*IRF6*基因中的遗传突变有关^[59]。

*IRF6*参与颅面骨成骨细胞的分化,调控颌骨的发育,缺乏*IRF6*使得骨形成过程中的矿化水平降低、骨基质的骨细胞数量减少,从而导致了颅面部颅骨和颌骨异常。由此可见,颅面部中颅骨和颌骨的正常发育离不开*IRF6*的调控。

3.4 *IRF6*调节表皮细胞的增殖、分化和迁移

表皮作为皮肤的最外层,由多层各种大小不同的鳞状上皮细胞组成,*IRF6*在表皮发育过程中起着至关重要的作用。在皮肤发育早期,*IRF6*在表皮和基底细胞中都有表达,同时*IRF6*在中间棘上细胞中也有表达。而在成熟表皮中,*IRF6*的表达主要见于棘细胞层,少量见于基底细胞和颗粒细胞^[21,30]。表皮主要由角质形成细胞构成,研究发现*IRF6*是角质形成细胞增殖分化的关键决定因素^[24],对表皮细胞的增殖、分化和迁移起调控作用。*IRF6*能够通过改变角质形成细胞的菌落形态、迁移模式和分化潜能,从而破坏人类表皮发育过程中的细胞稳态^[43]。*IRF6*缺失小鼠的主要组织学特征是缺乏正常的层状表皮,*IRF6*缺失的小鼠表皮比野生型小鼠的厚,是由于其基底层中的角质形成细胞无法停止增殖,最终分化失败。而*IRF6*突变或功能丧失等位基因纯合子的小鼠也表现出表皮过度增殖的现象,其角质形成细胞无法进行终末分化,导致缺乏颗粒层和角质层,影响表皮的正常发育。

*IRF6*基因上存在多个转录因子结合位点,能够与转录因子激活蛋白2 α (transcription factor AP-2 alpha, AP-2 α /TFAP2A)、转录因子p63(transcription factor p63, TP63)等结合,从而调控表皮细胞的增殖

与分化。AP-2 α 属于转录因子激活蛋白2(activator protein-2, AP-2)家族, AP-2家族的转录因子在发育、分化和肿瘤发生中发挥着重要作用。AP-2 α 是一种在颅面部发育中起重要作用的转录因子,能够与其他基因相互作用共同调节表皮发育,影响颅面部的发育过程。研究发现, IRF6在表皮发育过程中调控AP2A蛋白的表达, IRF6的缺失导致AP-2 α 蛋白表达上调。KOUSA等^[60]利用IRF6表达的等位基因序列并且检查表皮发育中的组织学变化,发现IRF6蛋白表达量的增加或减少都会出现AP-2 α 蛋白在体内表达不稳定的现象,表明IRF6在表皮发育过程中调节AP-2 α 蛋白水平,对AP-2 α 蛋白具有稳定作用。转录因子p63是转录因子p53家族成员之一,研究表明p63在分层上皮的发育和分化中发挥关键作用。p63敲除的小鼠由于几乎完全缺乏成熟表皮,在围产期因脱水而死亡,而且它们还表现出严重的肢体和颅面缺陷。IRF6是位于p63下游并与表皮分化相关的转录因子,其表达水平增加导致了表皮祖细胞的过早分化^[52]。THOMASON等^[61]结合染色质免疫沉淀技术(chromatin immunoprecipitation, ChIP)和表达分析,表明IRF6是p63的直接靶基因, p63通过增强子元件激活IRF6转录。在另一研究中, MORETTI等^[62]发现p63在表皮中表达, IRF6的缺失导致p63的积累增加,表皮明显异常。IRF6通过诱导 Δ Np63蛋白酶体介导的降解负调节p63的蛋白质水平,从而抑制角质形成细胞的增殖。

由此可见, IRF6在皮肤来源的角质形成细胞中

表达, 尽管IRF6对细胞生长的影响较小, 但敲除IRF6减弱了细胞的长期增殖能力。IRF6的异常表达降低了表皮细胞的增殖潜能, 破坏了表皮发育过程中的细胞稳态, 从而导致了表皮最终分化失败。不仅IRF6基因本身调控表皮细胞的增殖、分化与迁移, 而且IRF6基因的增强子区域所结合的转录因子也在表皮发育中发挥重要作用。

4 总结

IRF6作为与人类唇腭裂相关的基因之一, 在口腔上皮细胞、角质形成细胞、牙齿和成骨细胞中表达。IRF6调控口腔上皮细胞和表皮细胞的增殖与分化, 影响腭的正常融合、牙釉质形成和牙齿形态, 同时IRF6也参与颅面部中颌骨成骨细胞的分化(图2)。IRF6基因的缺失或者突变导致腭裂、牙齿缺失、颅面畸形、骨骼缺陷等颅面部的异常, 因此, IRF6对于颅面部发育至关重要。颅面骨发育以及颅面部发育畸形是当前研究的热点, 但在目前的研究中多见研究IRF6在唇腭裂疾病中的调控转录作用, 针对IRF6在颅面部发育以及其他颅面部畸形中作用的研究较少。颅面部的发育涉及多种转录因子和信号通路, 某些IRF6基因突变已被发现与颅面畸形、骨发育异常等相关, 并且已有研究表明IRF6以细胞自主机制参与成骨细胞分化和矿化, 表明了IRF6在颅面部和骨发育过程中存在潜在的作用。但还需要进一步的研究来了解IRF6在颅面发育中的分子机制, 以确定受影响的调节途径和靶基因。目前研究已发

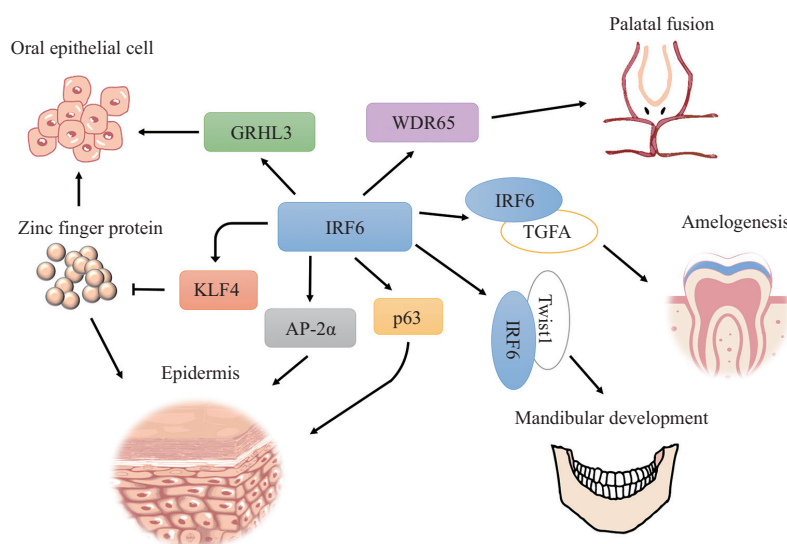


图2 IRF6转录因子结合位点及功能

Fig.2 Transcription factor binding sites and functions of IRF6

现IRF6与人类牙齿发育不全、磨牙-切牙釉质矿化不全疾病相关,但IRF6在这些疾病中的作用及机制还尚待进一步研究。而且缺乏IRF6会导致颅缝闭合和下颌发育不全等颅面部异常,这与某些人类的颅面骨畸形疾病临床表现一致,IRF6是否与这些颅面畸形疾病相关也尚未明确。因此,可以从以上方面进行研究,进一步研究IRF6在颅面部发育中的作用与机制。

参考文献 (References)

- [1] LITTLE H J, RORICK N K, SU L I, et al. Missense mutations that cause Van der Woude syndrome and popliteal pterygium syndrome affect the DNA-binding and transcriptional activation functions of IRF6 [J]. *Hum Mol Genet*, 2009, 18(3): 535-45.
- [2] MANCINO A, NATOLI G. Specificity and function of IRF family transcription factors: insights from genomics [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2016, 36(7): 462-9.
- [3] TUERXUN W, WANG Y, CUI C, et al. Expression pattern of the interferon regulatory factor family members in influenza virus induced local and systemic inflammatory responses [J]. *Clin Immunol*, 2020, 217: 108469.
- [4] 沈金花, 吕印, 刘庆华. 干扰素调节因子的研究进展[J]. 中南民族大学学报(SHEN J H, LÜ Y, LIU Q H. Research progress on the interferon regulatory factor [J]. *Journal of South-Central University for Nationalities*), 2014, 33(2): 41-4.
- [5] FENG H, ZHANG Y B, GUI J F, et al. Interferon regulatory factor 1 (IRF1) and anti-pathogen innate immune responses [J]. *PLoS Pathog*, 2021, 17(1): e1009220.
- [6] YSEBRANT DE LENDONCK L, MARTINET V, GORIELY S. Interferon regulatory factor 3 in adaptive immune responses [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71(20): 3873-83.
- [7] SIN W X, YEONG J P, LIM T J F, et al. IRF-7 mediates type I IFN responses in endotoxin-challenged mice [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 640.
- [8] NAM S, LIM J S. Essential role of interferon regulatory factor 4 (IRF4) in immune cell development [J]. *Arch Pharm Res*, 2016, 39(11): 1548-55.
- [9] FABIE A, MAI L T, DAGENAIS-LUSSIER X, et al. IRF-5 promotes cell death in CD4 T cells during chronic infection [J]. *Cell Rep*, 2018, 24(5): 1163-75.
- [10] CHAM C M, KO K, NIEWOLD T B. Interferon regulatory factor 5 in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus [J]. *Clin Dev Immunol*, 2012, 2012: 780436.
- [11] LI D, ZHANG Y, QIU Q, et al. IRF8 impacts self-renewal of hematopoietic stem cells by regulating TLR9 signaling pathway of innate immune cells [J]. *Adv Sci*, 2021, 8(19): e2101031.
- [12] HUMBLIN E, THIBAUDIN M, CHALMIN F, et al. IRF8-dependent molecular complexes control the Th9 transcriptional program [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 2085.
- [13] GOTHE F, STREMEANOVA SPEGAROVA J, HATTON C F, et al. Aberrant inflammatory responses to type I interferon in STAT2 or IRF9 deficiency [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 150(4): 955-64, e916.
- [14] ZHU Y, SHAN S, ZHAO H, et al. Identification of an IRF10 gene in common carp (*Cyprinus carpio* L.) and analysis of its function in the antiviral and antibacterial immune response [J]. *BMC Vet Res*, 2020, 16(1): 450.
- [15] RHEA L, CANADY F J, LE M, et al. Interferon regulatory factor 6 is required for proper wound healing *in vivo* [J]. *Dev Dyn*, 2020, 249(4): 509-22.
- [16] 李泓运, 李晓婷. 干扰素调节因子6对唇腭发育的转录调控及其与唇腭裂关系的研究进展[J]. 山东医药(LI H Y, LI X T. Research progress on the transcriptional regulation of interferon regulatory factor 6 on lip and palate development and its relationship with cleft lip and palate [J]. *Shandong Medical Journal*), 2022, 62(25): 87-90.
- [17] BAILEY C M, ABBOTT D E, MARGARYAN N V, et al. Interferon regulatory factor 6 promotes cell cycle arrest and is regulated by the proteasome in a cell cycle-dependent manner [J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(7): 2235-43.
- [18] LI K, FAN L, TIAN Y, et al. Application of zebrafish in the study of craniomaxillofacial developmental anomalies [J]. *Birth Defects Res*, 2022, 114(12): 583-95.
- [19] ASKARIAN S, GHOLAMI M, KHALILI-TANHA G, et al. The genetic factors contributing to the risk of cleft lip-cleft palate and their clinical utility [J]. *Oral Maxillofac Surg*, 2023, 27(2): 177-86.
- [20] KONDO S, SCHUTTE B C, RICHARDSON R J, et al. Mutations in IRF6 cause Van der Woude and popliteal pterygium syndromes [J]. *Nat Genet*, 2002, 32(2): 285-9.
- [21] INGRAHAM C R, KINOSHITA A, KONDO S, et al. Abnormal skin, limb and craniofacial morphogenesis in mice deficient for interferon regulatory factor 6 (Irf6) [J]. *Nat Genet*, 2006, 38(11): 1335-40.
- [22] TANIGUCHI T, OGASAWARA K, TAKAOKA A, et al. IRF family of transcription factors as regulators of host defense [J]. *Annu Rev Immunol*, 2001, 19: 623-55.
- [23] TAMURA T, YANAI H, SAVITSKY D, et al. The IRF family transcription factors in immunity and oncogenesis [J]. *Annu Rev Immunol*, 2008, 26(1): 535-84.
- [24] RICHARDSON R J, DIXON J, MALHOTRA S, et al. Irf6 is a key determinant of the keratinocyte proliferation-differentiation switch [J]. *Nat Genet*, 2006, 38(11): 1329-34.
- [25] THOMPSON C D, MATTA B, BARNES B J. Therapeutic targeting of IRFs: pathway-dependence or structure-based [J]? *Front Immunol*, 2018, 9: 2622.
- [26] KUSIAK A, BRADY G. Bifurcation of signalling in human innate immune pathways to NF- κ B and IRF family activation [J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 205: 115246.
- [27] FLEMING J A, SONG G, CHOI Y, et al. Interferon regulatory factor 6 (IRF6) is expressed in the ovine uterus and functions as a transcriptional activator [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2009, 299(2): 252-60.
- [28] TONG J, HAN C J, ZHANG J Z, et al. Hepatic interferon regulatory factor 6 alleviates liver steatosis and metabolic disorder by transcriptionally suppressing peroxisome proliferator-activated receptor γ in mice [J]. *Hepatology*, 2019, 69(6): 2471-88.
- [29] METWALLI K A, DO M A, NGUYEN K, et al. Interferon regulatory factor 6 is necessary for salivary glands and pancreas development [J]. *J Dent Res*, 2017, 97(2): 226-36.

- [30] LAN Y, JIANG R. Mouse models in palate development and orofacial cleft research: understanding the crucial role and regulation of epithelial integrity in facial and palate morphogenesis [J]. *Curr Top Dev Biol*, 2022, 148: 13-50.
- [31] ROTTENBERG M E, JOLY S, RHEA L, et al. Interferon regulatory factor 6 has a protective role in the host response to endotoxemic shock [J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0152385.
- [32] KOWALEC K, WRIGHT G E B, DROGEMOLLER B I, et al. Common variation near IRF6 is associated with IFN- β -induced liver injury in multiple sclerosis [J]. *Nat Genet*, 2018, 50(8): 1081-5.
- [33] 魏迪洋, 闫利明, 李巍然, 等. IRF6调控IFN- β 的功能验证与结构研究[J]. *生物学杂志* (WEI D Y, YAN L M, LI W R, et al. Study on the interferon- β regulation and structure of IRF6 [J]. *Journal of Biology*), 2021, 38(1): 14-7.
- [34] KOUSA Y A, ZHU H, FAKHOURI W D, et al. The TFAP2A-IRF6-GRHL3 genetic pathway is conserved in neurulation [J]. *Hum Mol Genet*, 2019, 28(10): 1726-37.
- [35] MA X, WANG X, DONG Q, et al. Inhibition of KIF20A by transcription factor IRF6 affects the progression of renal clear cell carcinoma [J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 246.
- [36] YAN Y, GAUTHIER M A, MALIK A, et al. The NOTCH-RIPK4-IRF6-ELOVL4 axis suppresses squamous cell carcinoma [J]. *Cancers*, 2023, 15(3): 737.
- [37] HAMMOND N L, DIXON J, DIXON M J. Periderm: life-cycle and function during orofacial and epidermal development [J]. *Semin in Cell Dev Biol*, 2019, 91: 75-83.
- [38] ALADE A A, BUXO-MARTINEZ C J, MOSSEY P A, et al. Non-random distribution of deleterious mutations in the DNA and protein-binding domains of IRF6 are associated with Van Der Woude syndrome [J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2020, 8(8): e1355.
- [39] DOBS M, GHAMRY M A, ANVEKAR P, et al. Popliteal pterygium with Van Der Woude syndrome [J]. *Cureus*, 2021, 13(7): e16573.
- [40] SOLEYMANI M, EBADIFAR A, KHOSRAVI M, et al. Association of rs2013162 and rs2235375 polymorphisms in IRF6 gene with susceptibility to non-syndromic cleft lip and palate [J]. *Avicenna J Med Biotechnol*, 2022, 14(2): 181-5.
- [41] SAVITSKY D, TAMURA T, YANAI H, et al. Regulation of immunity and oncogenesis by the IRF transcription factor family [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2010, 59(4): 489-510.
- [42] LAN Y, XU J, JIANG R. Cellular and molecular mechanisms of palatogenesis [J]. *Curr Top Dev Biol*, 2015, 115: 59-84.
- [43] GIROUSI E, MUERNER L, PARISI L, et al. Lack of IRF6 disrupts human epithelial homeostasis by altering colony morphology, migration pattern, and differentiation potential of keratinocytes [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, doi: 10.3389/fcell.2021.718066.
- [44] KOUSA Y A, MOUSSA D, SCHUTTE B C. IRF6 expression in basal epithelium partially rescues IRF6 knockout mice [J]. *Dev Dyn*, 2017, 246(9): 670-81.
- [45] KE C Y, XIAO W L, CHEN C M, et al. IRF6 is the mediator of TGF β 3 during regulation of the epithelial mesenchymal transition and palatal fusion [J]. *Sci Rep*, 2015, doi: 10.1038/srep12791.
- [46] ANTIGUAS A, DEMALI K A, DUNN W L. IRF6 regulates the delivery of E-cadherin to the plasma membrane [J]. *J Invest Dermatol*, 2022, 142(2): 314-22.
- [47] PARISI L, MOCKENHAUPT C, RIHS S, et al. Consistent downregulation of the cleft lip/palate-associated genes IRF6 and GRHL3 in carcinomas [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1023072.
- [48] KOUSA Y A, ROUSHANGAR R, PATEL N, et al. IRF6 and SPRY4 signaling interact in periderm development [J]. *J Dent Res*, 2017, 96(11): 1306-13.
- [49] RORICK N K, KINOSHITA A, WEIRATHER J L, et al. Genomic strategy identifies a missense mutation in WD-repeat domain 65 (WDR65) in an individual with Van der Woude syndrome [J]. *Am J Med Genet A*, 2011, 155(6): 1314-21.
- [50] LIU H, LESLIE E J, JIA Z, et al. IRF6 directly regulates Klf17 in zebrafish periderm and Klf4 in murine oral epithelium, and dominant-negative KLF4 variants are present in patients with cleft lip and palate [J]. *Hum Mol Genet*, 2016, 25(4): 766-76.
- [51] BLACKBURN J, OHAZAMA A, KAWASAKI K, et al. The role of IRF6 in tooth epithelial invagination [J]. *Dev Biol*, 2012, 365(1): 61-70.
- [52] LING J, TIWARI M, CHEN Y, et al. RACK1 prevents the premature differentiation of epidermal progenitor cells by inhibiting IRF6 expression [J]. *J Invest Dermatol*, 2022, 142(5): 1499-502, e1494.
- [53] VIEIRA A R, MODESTO A, MEIRA R, et al. Interferon regulatory factor 6 (IRF6) and fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1) contribute to human tooth agenesis [J]. *Am J Med Genet A*, 2007, 143A(6): 538-45.
- [54] CHU E Y, TAMASAS B, FONG H, et al. Full spectrum of post-natal tooth phenotypes in a novel IRF6 cleft lip model [J]. *J Dent Res*, 2016, 95(11): 1265-73.
- [55] BEZAMAT M, SOUZA J F, SILVA F M F, et al. Gene-environment interaction in molar-incisor hypomineralization [J]. *PLoS One*, 2021, 16(1): e0241898.
- [56] STARINK E, HOKKEN-KOELEGA A C S, VISSER T J, et al. Genetic analysis of IRF6, a gene involved in craniofacial midline formation, in relation to pituitary and facial morphology of patients with idiopathic growth hormone deficiency [J]. *Pituitary*, 2017, 20(5): 499-508.
- [57] THOMPSON J, MENDOZA F, TAN E, et al. A cleft lip and palate gene, IRF6, is involved in osteoblast differentiation of craniofacial bone [J]. *Dev Dyn*, 2019, 248(3): 221-32.
- [58] FAKHOURI W D, METWALLI K, NAJI A, et al. Intercellular genetic interaction between IRF6 and Twist1 during craniofacial development [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 7129.
- [59] FERNANDEZ C C A, PEREIRA C, FERREIRA F, et al. IRF6, MSX1, TGFA, dental anomalies, and skeletal malocclusion [J]. *Eur J Orthod*, 2021, 43(4): 478-85.
- [60] KOUSA Y A, FULLER E, SCHUTTE B C. IRF6 and AP2A interaction regulates epidermal development [J]. *J Invest Dermatol*, 2018, 138(12): 2578-88.
- [61] THOMASON H A, ZHOU H, KOUWENHOVEN E N, et al. Cooperation between the transcription factors p63 and IRF6 is essential to prevent cleft palate in mice [J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(5): 1561-9.
- [62] MORETTI F, MARINARI B, LO IACONO N, et al. A regulatory feedback loop involving p63 and IRF6 links the pathogenesis of 2 genetically different human ectodermal dysplasias [J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(5): 1570-7.