

TIGIT 在过敏性疾病中的作用及机制研究进展

许雨欣, 张静涵, 邬振华, 史晨雪

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.09.039.05

【中图分类号】 R392.8 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2024)09-1252-05

近年来,全球范围内过敏性疾病的发病率逐年增加,已成为影响人类生活质量的常见疾病。现有研究发现T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域蛋白(T-cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains, TIGIT)参与过敏性疾病发病中的免疫调节。TIGIT是在2009年被发现的一种共抑制性受体^[1],表达于效应T细胞、记忆T细胞、Treg细胞、滤泡T细胞和自然杀伤(NK)细胞等免疫细胞^[1-2],TIGIT阻断在癌症治疗中显示出巨大的潜力,甚至已被批准用于临床^[3]。有关研究表明在小鼠模型中,TIGIT通路阻断或TIGIT缺陷与T细胞过度激活和增殖、炎症加剧有关^[4]。鉴于这些发现,本文旨在探讨TIGIT在调控过敏性疾病发生过程中存在的作用机制。

1 过敏性疾病的发病机制

患过敏性疾病的特异性个体接触变应原后,朗格汉斯细胞(LC)、抗原提呈细胞(APCs)将变应原提呈给Th0细胞,促进其向Th2分化,并产生白介素-3(IL-3)、IL-4、IL-5、粒细胞-巨细胞集落刺激因子(GM-CSF)等细胞因子,刺激B细胞产生IgE,其与肥大细胞与嗜碱性粒细胞表面的高亲和力免疫球蛋白Fce受体I(FceRI)结合后完成致敏过程。当机体再次接触变应原时,就会触发对抗原的特殊IgE反应。肥大细胞被表面的IgE-FceRI复合物激活,导致脱颗粒反应并分泌过敏介质,导致炎症细胞浸润产生过敏反应。

近年来围绕过敏性疾病的发病机制,有许多不同的学说,其中国内外的临床研究均认为过敏性疾病的发病主要表现为Th1/Th2功能的免疫失调,并产生高水平IgE,且主要与Th2细胞应答增强有关。

1.1 过敏性疾病与Th1/Th2平衡 幼稚的CD4⁺T细胞在接受抗原刺激后主要可分化为几种效应细胞:辅助性T细胞1(Th1)、Th2及Th17。其中Th1细胞主要产生Th1类细胞因子,其中包括:IL-2、IL-12、TNF- α 、IFN- γ 、TNF- β 等,参与迟发型超敏反应(炎症反应),介导细胞免疫反应,促进胞内病原体清除,参与自身免疫性疾病、炎症性疾病的发病^[5]。Th2细胞主要产生TGF- β 、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10等细胞因子,参与抗体生成以及体液免疫反应,在诱导过敏性疾病以及抗寄生虫感染中起着重要作用。

特异性个体的Th1及Th2不平衡凋亡引起Th1缺乏和Th2过度活跃,从而导致Th1/Th2失衡。过敏性鼻炎(AR)患者体内Th1/Th2比值较正常人明显降低Th2细胞分泌的IL-4、IL-13可促进免疫球蛋白IgE分泌,分泌的IL-5有助于嗜酸性粒细胞增多,在过敏性气道疾病的发生和持续存在中起重要作用;Th2还可降低AR患者鼻粘膜上皮的完整性,诱导局部炎症^[6];Th1/Th2的失衡可影响细胞因子分泌而提升肥大细胞和嗜酸性粒细胞的敏感性,最终导致过敏性炎症和气道高反应性的发生。此外最近的研究表明Th17及其产生的IL-17A组成了一种独特的促炎CD4⁺T细胞谱系。Th17细胞可促进AR/哮喘中的嗜酸性及嗜中性炎症反应,同时IL-17A又以补体C5a依赖的方式加剧Th2介导的AR和气道炎症。Th2相关的细胞因子IL-4和IL-13以及调节细胞因子IL-10在此过

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2022KY295)

作者单位: 315040 宁波,宁波市医疗中心李惠利医院(宁波大学附属李惠利医院)

通信作者: 邬振华, Email: zhenhuawu75@163.com

程中负性调控 Th17 及 IL-17A 的表达^[7]。

2 TIGIT 及其作用机制

2.1 TIGIT TIGIT 由一个基于免疫受体酪氨酸的抑制基序 (ITIM)、一个跨膜结构域和一个免疫球蛋白酪氨酸尾样基序 (ITT) 组成, 其在 T 细胞介导的免疫应答过程中发挥重要作用。TIGIT 信号在多种自身免疫疾病、感染性疾病和肿瘤中都发挥着重要的免疫调节功能^[8-9], 最近的研究表明 TIGIT 的功能失调还参与 AR、支气管哮喘及变应性皮炎等过敏性疾病的发生。TIGIT 与 DNAM-1 (CD226)、PVRIG 和 TACTILE (CD96) 共同构成了 Nectin/Nectin 样受体家族, 共享同种受体, 脊髓灰质炎病毒受体 (PVR, 也称为 CD155) 为 TIGIT 的配体。TIGIT 通过多种方式调节 T 细胞免疫, 从而影响过敏性疾病的发生发展

2.2 TIGIT 与 Th1/Th2 平衡 一项针对感染日本血吸虫的小鼠的研究表明, 小鼠体内 TIGIT+CD4⁺T 细胞中的 Th2/Th1 比率显著高于 TIGIT-CD4⁺T 细胞, 这表明 TIGIT 信号可以参与 Th2 的调节^[10]。TIGIT 可以直接调节 Th 的极化, 在患过敏性疾病的小鼠体内, 活化 Th2 细胞上的 TIGIT 表达上调, 在阻断 TIGIT 后 Th2 极化明显减弱^[11]。

TIGIT 还可间接影响 Th1/Th2 平衡, TIGIT 的竞争性受体 DNAM-1 通过抑制 STAT-6 促进 Th1 信号通路, 并抑制 Th2 信号通路的激活^[12]。较 DNAM-1, TIGIT 与 PVR 有更高的亲和力^[13], TIGIT 对其的竞争性抑制将导致 DNAM-1 对 Th2 的抑制减弱, 引起 Th2 水平的升高。

实验证明 TIGIT 可在体外影响 Th2 细胞因子的表达, 将患过敏性疾病的小鼠的 Th 细胞在体外 Th2 极化培养, 结果显示 TIGIT+IL-4+CD4⁺Th2 及 TIGIT+IL-5+CD4⁺Th2 均显著高于 TIGIT^[11]。用 TIGIT mAb 阻断 TIGIT 后, 虽然 IL-4 水平没有明显的变化, 但特异性调节 Th2 细胞的转录因子 GATA3 显著下降^[14]。TIGIT 还可作用于 Treg 细胞影响 Th1/Th2 平衡, TIGIT 介导的信号通路通过抑制 T 细胞受体-AKT-mTORC1 通路诱导 Foxp3 的表达。这些 TIGIT+Treg 细胞通过分泌可溶性效应分子: 纤维蛋白原样蛋白-2 (FGL-2) 选择性地抑制 Th1/Th17 的分化, 促使平衡向 Th2 移动^[15]。

以上研究证实了 TIGIT 可在体内体外直接或间接的诱导 Th2 细胞增多、抑制 Th1 分化, 通过多种途径调节 Th1/Th2 平衡, 这提示 TIGIT 及其配体的作用机制参与过敏性疾病的调控, 为过敏性疾病提供新的治疗思路, 因此亟待用多种方法从动物水平、细胞水平、蛋白水平及细胞因子水平, 体内外研究 TIGIT 及其配体通过何种途径影响 Th1/Th2 平衡进而导致过敏性疾病的发生。

2.3 TIGIT 表达的调控机制 TIGIT 的表达受到多种因素的调节。首先, TIGIT 的表达受到细胞因子的反向调控。在小鼠体内, 过度表达的 IL-27 将导致 TIGIT 表达增加^[15]。IL-27 是 IL-6/IL-12 家族的一种细胞因子, 通过 STAT1 和 STAT3 介导信号转导, 并可在各种感染性和自身免疫性炎症条件下限制 T 细胞反应的强度和持续时间, IL-27 可以调节包括 TIGIT 在内的抑制性受体。这种调节效应并非独立存在, 而是依赖于 STAT1 和 TCR 的协同作用。IL-27 诱导 STAT1 与 TIGIT 的上游信号分子直接结合, 进而上调 TIGIT 在 T 细胞上的表达^[15]。此外, 转录因子 BLIMP1 和 BACH2 也参与 TIGIT 的表达的调控, 在 Tfh 细胞中, BACH2 的过度表达将导致细胞表面 TIGIT 的大幅下调^[16]。还有学者发现在急性髓系白血病 (AML) 患者体内, 脱中胚蛋白 (EOMES) 也参与 TIGIT 的表达的调节^[17], EOMES 直接结合 TIGIT 的启动子并正向调节其在 AML 中的表达, 因而也有学者将 AML 患者 $\gamma\delta$ T 细胞中 TIGIT 的表达量用于预测其预后^[18]。

2.4 TIGIT 的信号转导机制 TIGIT 在胞质尾部含有一个 ITT 样磷酸化基序和一个经典的 ITIM 基序, TIGIT 与配体结合后, 胞质尾部 ITIM 受体上的酪氨酸磷酸化^[19], 进而招募含有 SH2 结构域的酪氨酸磷酸酶 (如 SHP1 和 SHP2) 或肌醇磷酸酶 (如 SHIP1 和 SHIP2) 以诱导抑制性信号转导。磷酸化的 TIGIT 与生长因子受体结合蛋白 2 (Grb2) 结合并介导 SHIP1 的募集, 抑制磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)^[20]。从而启动负信号以抑制 NK 细胞的细胞毒性。还有研究表明, 磷酸化的 TIGIT 可与另一个衔接分子 β -arrestin 2 结合, 并募集 SHIP1 以抑制 NF- κ B 活化, 从而导致细胞因子产生的下调^[19]。

2.5 TIGIT调节免疫的机制 TIGIT表达于多种细胞表面,参与免疫调控。TIGIT可以作用于DC中的CD155间接抑制T细胞反应。在TIGIT-CD155相互作用后,表达CD155的DC产生耐受性,抗原递呈减少、共刺激分子低表达,在促进IL-10的同时抑制DC产生IL-12,抑制T细胞的活化,间接抑制细胞免疫^[13]。

在Treg细胞中,TIGIT可通过诱导可溶性效应分子纤维蛋白原样蛋白-2(FGL-2)分泌,参与Treg细胞介导的Th1和Th17的选择性炎症反应抑制^[15],调节IL-6及TGF- β 在内的Th2相关细胞因子^[21]。TIGIT和DNAM-1是共享同种配体的两种受体,共同表达于Treg细胞中,DNAM-1和TIGIT在与相同配体CD155结合后分别介导相反的正信号和负信号。通过建立DNAM-1缺陷小鼠模型,证实DNAM-1缺陷将促进TIGIT-CD155相互作用和TIGIT介导的信号传导,抑制AKT-mTORC1通路并导致Foxp3表达不稳定和Treg细胞功能下调^[22]。TIGIT同样参与调节DNAM-1,TIGIT能破坏细胞表面DNAM-1的顺式同源二聚化,从而阻止DNAM-1与CD155相互作用^[23]。与DNAM-1相比,TIGIT以更高的亲和力结合CD155^[13],因此TIGIT也可能通过竞争性抑制发挥作用。

3 TIGIT与过敏性疾病

随着TIGIT对T细胞免疫调节更深入的研究,进一步证明了TIGIT在生物体内的表达与过敏性疾病症状的严重程度呈正相关,从疾病层面论证了TIGIT失调与过敏性疾病发病存在关联。

3.1 哮喘 哮喘是一种慢性气道疾病,当机体接触过敏原后,树突状细胞捕获吸入的过敏原,并将其呈现给纵隔淋巴结中的幼稚CD4⁺T细胞,诱导2型Th2细胞的发育,产生高水平的IL-5和IL-13,促使大量嗜酸性粒细胞在气道聚集。在患过敏性气道炎症小鼠的小鼠体内,纵隔引流淋巴结(MLN)中的TIGIT+CD4⁺T细胞数量显著增加^[11]。同时其CD4⁺T细胞表达了更高水平的TIGIT+mRNA。用单克隆抗体封闭过敏小鼠TIGIT及其配体CD155后过敏症状明显缓解,嗜酸粒细胞及巨噬细胞明显减少,小鼠血清

OVA特异性IgE反应显著降低^[11]。这种现象在人体内也得到了证实,在过敏性哮喘患儿体内,参与调节T淋巴细胞成熟与功能的TIGIT位点明显呈现低甲基化^[24],这或证明阻断TIGIT有助于减轻气道过敏性反应。

但TIGIT对哮喘的调节并非单向的,活化与被活化分子间存在着相互适应和相互影响。近年来的研究发现,2型天然淋巴样细胞(ILC2s)是哮喘发病的关键所在。ILCs是一类天然免疫细胞家族,包括NK、ILC1s、ILC2s和ILC3s。在慢性过敏中ILC2s被高度激活,表达包括KLRG1、PD-1和TIGIT在内的共抑制受体^[25]。肺巨噬细胞通过TIGIT/CD155轴不断诱导过度激活的ILC2s细胞死亡,以减少嗜酸性粒细胞的产生,减轻过敏性炎症反应,这种现象被称为活化诱导的细胞死亡(AICD)。在阻断TIGIT后,肺中ILC2s数量显著增加,导致嗜酸性粒细胞增加和肺部组织炎症反应的增强。这表明TIGIT可以通过控制ILC2的数量,调节过敏性哮喘的发生。

3.2 AR AR影响全球10%~30%的人口,临床以阵发性喷嚏、鼻痒、鼻塞为主要表现。AR也是一种由IgE介导的,由Th2细胞驱动的鼻黏膜非感染性炎症,Th1/Th2失衡已被确定为AR的一个重要发病机制。此外,Th17细胞的上调和Treg细胞的下调也增加了AR的发病风险^[26]。已有相关研究表明哮喘与AR实为同种疾病在气道不同部位的不同表现,在流行病学、组织学、生理学和免疫病理学特征以及治疗方法上有较多共同点^[27]。TIGIT对Treg细胞及Th2细胞的影响在AR治疗上有巨大潜力,但目前缺乏TIGIT与AR相关性的研究,亦无研究显示TIGIT及其配体CD155途径如何在AR的发病过程中起作用。因此值得进一步探索TIGIT及其配体CD155途径是否通过调节Th1/Th2平衡在AR的发病过程中可能发挥的作用,明确AR发病机制。

3.3 特异性皮炎(AD) AD是一种以外周血IgE水平升高、嗜酸性粒细胞增多、Th2细胞过度活化为主的皮肤过敏性疾病,表现为皮肤干燥、湿疹样皮疹、剧烈瘙痒^[28]。AD患者CD4⁺T细胞上的TIGIT表达较健康人有显著差异。在轻度患者中,TIGIT表达频率较正常人明显提高,但在重度患者中则明显减

少。在 AD 患者中, CD4⁺T 细胞中 TIGIT⁺细胞的频率与血清胸腺和活化调节趋化因子水平 (TARC) 和 IgE 水平均呈负相关^[21], TARC 在一定程度上可反映疾病的严重程度^[29], 意味着过敏性症状越严重 TIGIT 越高。与过敏性哮喘相似, 在 AD 中也存在着对 TIGIT 的双向调控, AD 患者 CD4⁺T 细胞上的 TIGIT 高度表达, 同时 TIGIT 的表达又抑制了 AD 患者的细胞增殖。提示 AD 患者 CD4⁺T 细胞上的 TIGIT 表达可代偿性增加以抑制慢性皮肤炎症, 或可解释在轻度患者体内 TIGIT 表达明显提高^[30]。

4 总结与展望

本文旨在探讨 TIGIT 的特性及其在调节过敏性疾病免疫反应中的作用机制。TIGIT 信号传导已被证明可以介导 NK 细胞和 T 细胞的抑制和耗竭, 与其他共抑制受体相比, TIGIT 还可以调节树突状细胞的活性抑制 T 细胞活化, 调节细胞因子, 从而对免疫反应发挥多重调节作用。同时, 对 TIGIT 分子的研究表明其能通过调节 Th1/Th2 免疫反应影响其反应产物, 这对过敏性疾病的调节至关重要。阻断 TIGIT 能有效减轻一些疾病的过敏症状, 提示抗 TIGIT 药物或能应用于过敏性疾病的治疗, 目前已有许多抗 TIGIT 药物通过了安全性及耐受性的测试并在恶性肿瘤的治疗中展现出了很大的潜力。相信不远的未来, 这些药物也能在过敏性疾病的治疗中得到有效应用。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] HARJUNPAA H, GUILLEREY C. TIGIT as an emerging immune checkpoint[J]. Clin Exp Immunol, 2020, 200(2): 108-119.
- [2] JANTZ-NAEEM N, BOTTCHER-LOSCHINSKI R, BORUCKI K, et al. TIGIT signaling and its influence on T cell metabolism and immune cell function in the tumor microenvironment[J]. Front Oncol, 2023, 13: 1060112.
- [3] OSTROUMOV D, DUONG S, WINGERATH J, et al. Transcriptome profiling identifies TIGIT as a marker of T-cell exhaustion in liver cancer[J]. Hepatology, 2021, 73(4): 1399-1418.
- [4] EDNER N M, CARLESSO G, RUSH J S, et al. Targeting co-stimulatory molecules in autoimmune disease[J]. Nat Rev Drug Discov, 2020, 19(12): 860-883.
- [5] KLEINJAN A, WILLART M, VAN NIMWEGEN M, et al. United airways: Circulating Th2 effector cells in an allergic rhinitis model are responsible for promoting lower airways inflammation[J]. Clin Exp Allergy, 2010, 40(3): 494-504.
- [6] STEELANT B, SEYS S F, VAN GERVEN L, et al. Histamine and T helper cytokine-driven epithelial barrier dysfunction in allergic rhinitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 141(3): 951-963.e8.
- [7] LUO W H, HU J D, XU W F, et al. Distinct spatial and temporal roles for Th1, Th2, and Th17 cells in asthma[J]. Front Immunol, 2022, 13: 974066.
- [8] YUE C R, GAO S, LI S T, et al. TIGIT as a promising therapeutic target in autoimmune diseases[J]. Front Immunol, 2022, 13: 911919.
- [9] CHAUVIN J M, ZAROOR H M. TIGIT in cancer immunotherapy[J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(2): e000957.
- [10] 张丽娜, 王小番, 齐倩倩, 等. TIGIT 信号在日本血吸虫感染小鼠 Th1/Th2 反应平衡中的作用研究 [J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2018, 30(2): 136-139, 144.
- [11] KOUREPINI E, PASCHALIDIS N, SIMOES D C, et al. TIGIT enhances antigen-specific Th2 recall responses and allergic disease[J]. J Immunol, 2016, 196(9): 3570-3580.
- [12] YUE C R, GAO S, LI S T, et al. TIGIT as a promising therapeutic target in autoimmune diseases[J]. Front Immunol, 2022, 13: 911919.
- [13] YU X, HARDEN K, GONZALEZ L C, et al. The surface protein TIGIT suppresses T cell activation by promoting the generation of mature immunoregulatory dendritic cells[J]. Nat Immunol, 2009, 10(1): 48-57.
- [14] GODEFROY E, ZHONG H, PHAM P, et al. TIGIT-positive circulating follicular helper T cells display robust B-cell help functions: Potential role in sickle cell alloimmunization[J]. Haematologica, 2015, 100(11): 1415-1425.
- [15] JOLLER N, LOZANO E, BURKETT P R, et al. Treg cells expressing the coinhibitory molecule TIGIT selectively inhibit proinflammatory Th1 and Th17 cell responses[J]. Immunity, 2014, 40(4): 569-581.
- [16] LAHMANN A, KUHRAU J, FUHRMANN F, et al. Bach2 controls T follicular helper cells by direct repression of bcl-6[J]. J Immunol, 2019, 202(8): 2229-2239.
- [17] JIA B, ZHAO C C, RAKSZAWSKI K L, et al. Eomes+T-betlow CD8⁺ T cells are functionally impaired and are associated with poor clinical outcome in patients with acute myeloid leukemia[J]. Cancer Res, 2019, 79(7): 1635-1645.
- [18] JIN Z Y, LAN T B, ZHAO Y, et al. Higher TIGIT+CD226- γδ T cells in patients with acute myeloid leukemia[J]. Immunol Invest, 2022, 51(1): 40-50.
- [19] LI M, XIA P Y, DU Y, et al. T-cell immunoglobulin and ITIM domain (TIGIT) receptor/poliavirus receptor (PVR) ligand engagement suppresses interferon-γ production of natural killer cells via β-arrestin 2-mediated negative signaling[J]. J Biol Chem, 2014, 289(25): 17647-17657.
- [20] LIU S, ZHANG H, LI M, et al. Recruitment of Grb2 and SHIP1 by the ITT-like motif of TIGIT suppresses granule polarization and cytotoxicity of NK cells[J]. Cell Death Differ, 2013, 20(3): 456-464.
- [21] XIONG X L, LUO Z H, ZHOU H Y, et al. Downregulation of TIGIT expression in FOXP3+Regulatory T cells in acute coronary syndrome[J]. J Inflamm Res, 2022, 15: 1195-1207.
- [22] SATO K, YAMASHITA-KANEMARU Y, ABE F, et al. DNAM-1 regulates Foxp3 expression in regulatory T cells by interfering with

- TIGIT under inflammatory conditions[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(21): e2021309118.
- [23] JOHNSTON R J, COMPS-AGRAR L, HACKNEY J, et al. The immunoreceptor TIGIT regulates antitumor and antiviral CD8⁺ T cell effector function[J]. *Cancer Cell*, 2014, 26(6): 923-937.
- [24] YANG I V, PEDERSEN B S, LIU A, et al. DNA methylation and childhood asthma in the inner city[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136(1): 69-80.
- [25] MIYAMOTO C, KOJO S, YAMASHITA M, et al. Runx/Cbfb complexes protect group 2 innate lymphoid cells from exhausted-like hyporesponsiveness during allergic airway inflammation[J]. *Nat Commun*, 2019, 10: 447.
- [26] HUANG X K, CHEN Y L, ZHANG F C, et al. Peripheral Th17/Treg cell-mediated immunity imbalance in allergic rhinitis patients[J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2014, 80(2): 152-155.
- [27] MELÉNE, ZAR H J, SIROUX V, et al. Asthma inception: Epidemiologic risk factors and natural history across the life course[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2024, 210(6): 737-754.
- [28] THYSSEN J P, HALLING A S, SCHMID-GRENDELMEIER P, et al. Comorbidities of atopic dermatitis-what does the evidence say[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2023, 151(5): 1155-1162.
- [29] KOIZUMI M, KUZUME K, ISHIDA Y, et al. Serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC) levels correlate with atopic dermatitis disease severity in patients < 6 months[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2022, 43(5): 461-467.
- [30] KURITA M, YOSHIHARA Y, ISHIUJI Y, et al. Expression of T-cell immunoglobulin and immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif domain on CD4⁺ T cells in patients with atopic dermatitis[J]. *J Dermatol*, 2019, 46(1): 37-42.

收稿日期:2024-05-05
(本文编辑:方能)