

抗原递呈细胞在中枢神经系统中对髓鞘特异性 T 细胞再激活的影响

彭永¹,甘露¹,陈之兴¹ 综述 杨欢² 审校1. 湖南中医药高等专科学校附属第一医院神经内科,湖南省株洲市 412000
2. 中南大学湘雅医院神经内科,湖南省长沙市 410008

摘要:多发性硬化及其动物模型的主要致病因素是自身反应性 T 细胞。自身反应性 T 细胞必须在中枢神经系统 (CNS) 中与抗原呈递细胞 (APC)、髓鞘抗原共同作用后而获得致病性,即再激活。这些潜在的 APC 依次是树突状细胞、边界相关巨噬细胞、B 细胞、CNS 驻留的小胶质细胞、星形胶质细胞和内皮细胞,这些 APC 在炎症条件下具有抗原提呈的能力并使 T 细胞再激活。我们将综述 CNS 中 APC 抗原提呈能力的相关文献,以了解上述细胞与 T 细胞再激活的具体关系。

关键词:多发性硬化;中枢神经系统;抗原呈递细胞;T 细胞再激活

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2019.04.019

多发性硬化 (multiple sclerosis, MS) 是一种中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 自身免疫性疾病。MS 及其动物模型——实验性自身反应性脑脊髓炎 (experimental autoreactive encephalomyelitis, EAE) 的主要致病因素是自身反应性 T 细胞。首先,在外周抗原呈递细胞 (antigen-presenting cells, APC) 递呈自身抗原给自身反应性 T 细胞。其次,这些 T 细胞通过 3 种途径突破血脑屏障 (blood brain barrier, BBB) 以及星形胶质细胞终足组成的胶质界膜后进入 CNS 后产生炎症^[1]。T 细胞在它们之间的区域和 APC 开始接触,即再激活^[2]。在此过程中 CNS 驻留或与 CNS 相关的 APC 激活 T 细胞至关重要。虽然已经多次证实上述 APC 可以表达 MHC-II 分子并递呈髓鞘自身抗原,但 T 细胞重新激活在 CNS 中的确切位置与 T 细胞相互作用的细胞类型尚不清楚^[1]。因此,了解其精确机制非常重要。

1 树突状细胞

树突状细胞 (dendritic cells, DC) 是最强大的 APC,在天然免疫和获得性免疫中均起着非常重要的作用,在 CNS 炎症过程中也起重要的作用。DC 既可以激活纯真和致敏 T 细胞^[3],也可以启动免疫应答与对自身抗原的耐受^[4]。然而,DC 在 CNS 炎

症过程中的确切作用仍存在争议。DC 主要分为浆细胞样 DC (pDC) 和常规 DC 即 cDC1 和 cDC2,前者的功能是防御病毒而后者是递呈抗原。cDC1 诱导 Th 细胞向 Th1 细胞分化,而 cDC2 诱导 Th 细胞向 Th2 和 Th17 细胞分化^[5]。另外,单核细胞来源细胞 (monocyte-derived cells, MDCs) 曾被定义为 DC 的一个亚类,但目前证明是一种仅在炎症环境中存在的、独立的、有高度可塑性的细胞群^[6]。早期的研究证实急性 EAE 中 OX62⁺ DC 和 CD11^{e+} 细胞在病变血管的周围聚集,上述细胞高度表达 MHC-II、CD40 或 CD86,而后者是 APC 递呈抗原给 T 细胞所必需的。进一步发现在 EAE 临床症状发生前,MDCs 和 DC 迁移到大脑,其中 MDCs 的迁移过程是依赖 GM-CSF 和 CCL-2。DC 迁移到 CNS 的主要目的是在脑内原位激活纯真 T 细胞,并在体外实验中证实。强有力的证据证实 DC 足以诱导 EAE 产生,并且可以在 CNS 边缘递呈抗原并激活致脑炎 T 细胞。体内体外实验提示 DC 的 MHC-II 分子表达足以诱导多肽抗原的主动和被动转移 EAE,而蛋白抗原诱导的 EAE 还需要 T 细胞在外周或 CNS 中激活。另外在 CD11^e 剔除小鼠中发现 T 细胞的迁移速率增加,提示 Th17 细胞的能动性和产出率均依赖 CD11^{e+} DC^[7,8]。近来发现位于 CNS 边界的 DC

基金项目:湖南省自然科学基金(2018JJ6043);湖南省中医药管理局重点课题(201915);湖南省卫计委课题(B20180815);株洲市科技局课题(20160104);湖南省教育厅课题(14C0879)

收稿日期:2018-12-25; **修回日期:**2019-03-10

作者简介:彭永(1970-),男,硕士,副主任医师,主要从事神经系统自身免疫疾病特别是多发性硬化发病机制的研究。E-mail:1779342446@qq.com。

重新激活 T 细胞中的重要分子——自噬相关基因 5 (ATG5), 缺乏 ATG5 的 cDC 完全不能诱导被动转移的 EAE, 这可能是由于髓鞘抗原识别、摄取和 MHC-II 呈递的过程受损并最终导致 T 细胞浸润减少^[9]。总之, DC 在 CNS 的 T 细胞重新激活中至关重要, 因此 DC 和效应 T 细胞一样, 是主要责任细胞。

2 巨噬细胞

巨噬细胞是重要的功能多样的先天性免疫细胞, 其功能有初步防御微生物、启动和控制获得性免疫反应、分泌促炎细胞因子和趋化因子、吞噬作用、参与抗炎细胞因子和脂质介质的表达调控。巨噬细胞失调可能导致自身免疫疾病^[10]。

不同类型的巨噬细胞存在于 BBB 的不同位置, 如血管旁巨噬细胞 (PVM) 在血管旁, 边界相关巨噬细胞 (BAM) 栖息于脉络丛、软脑膜和硬脑膜中, 它们均有足够能力递呈抗原而诱导 EAE^[6]。近年来发现, 不同 BAM 亚型的鉴别取决于其表面蛋白的表达和不同的影像检测手段, 总的来说, 区别 CNS 中 BAM、小胶质细胞和 DC 是很难的, 归因于这些细胞表面分子的表达特性和程度有重叠^[6]。近来文献报道了一种新的方法可以鉴定 4 类明显不同的 BAM 亚型, 即 CD38、MHC-II 和 CCR2 的表达差异以及它们定位在 CNS 边界的不同区域^[6]。这些 CNS 巨噬细胞表达了高水平的 MHC-II 并已经具有 APC 的能力, 这样外周 T 细胞可以进入 CNS 并重新激活^[6]。CD136⁺ 髓样细胞, 也是一种潜在的 PVM, 主要存在于 MS 大脑中并能在其 MHC-II 分子上递呈髓鞘抗原^[11], 即人类 CNS 标本中发现在 Virchow-Robin 区中 PVM 与 T 细胞接触后相互作用, 并且在 MS 病变区域发现协同刺激分子 CD86 和 CD40 表达增高。同时也在该大鼠诱导的髓鞘碱性蛋白 (MBP) EAE 模型中证实^[11], 并证实 BAM 与 T 细胞的接触是抗原依赖性的^[12]。

3 B 细胞

虽然大多数对 MS/EAE 的研究长期关注与 T 细胞, 但针对 B 细胞表面分子 CD20 抗体临床试验已经指出了 B 细胞在 CNS 自身免疫中的重要性。应用 CD20 靶向抗体——利妥昔单抗后, MS 病人的病灶数目和治疗后复发率降低, 其治疗作用是阻止 B 细胞功能^[13]。另外基于 B 细胞在 EAE 疾病前后出现相反的观察结果, 推测 B 细胞的 APC 功能取决于疾病的阶段^[14]; 因为大部分纯正小鼠 CNS

中 MHC-II + 细胞是 B 细胞^[15], 在 EAE 早期, B 细胞作为重新激活 T 细胞的 APC 是至关重要的。有临床和动物实验证据证明 B 细胞在外周刺激后可以作为功能完备的 APC 并高度表达 CD80/CD86^[13, 15], 以及 B 细胞的抗原递呈可能是非抗体依赖型, 但是 B 细胞仍不足以像 DC 作为 APC 那样诱导 EAE。B 细胞除了作为 APC 发挥功能外, 还可以分泌自身抗体有助于其他 CNS 相关 APC 递呈抗原^[16]。

4 小胶质细胞

在 CNS 中, 小胶质细胞占脑细胞总数的 5% ~ 12%, 具有与周围神经巨噬细胞相似的功能系统^[17]。小胶质细胞有助于突触的可塑性以及清除健康大脑中的碎片^[18]。在 CNS 炎症性疾病中, 小胶质细胞易被激活并释放细胞因子、诱导吞噬和产生直接细胞毒性^[19]。小胶质细胞和巨噬细胞具有许多类似的功能, 如抗原呈递、细胞因子、氧化自由基、趋化因子和 NO 的产生等, 但是它们之间仍然有区别。在早期炎症反应阶段, 小胶质细胞低水平表达 CD45、CCR1 和 CCR5, 而高水平表达 TGF- β ; 但外周浸润巨噬细胞高水平表达 CD45、CCR1、CCR2、CCR5, 但 TGF- β 表达较低。这个生物标志物谱的差异可用于鉴定 CNS 中驻留小胶质细胞和浸润巨噬细胞, 但在炎症反应期间, 驻留小胶质细胞和浸润巨噬细胞在 CNS 中起着非常相似的作用^[19]。

由于小胶质细胞能够持续地监测 CNS 的微环境, 因此被认为是 CNS 的先天性免疫哨兵。静息小胶质细胞无法检测到 MHC-I、MHC-II 和协同刺激分子, 但在激活状态下, 小胶质细胞的这些分子、黏附分子和协同刺激分子的表达明显增高^[20], 并在体外实验证实。体内研究发现如果清除小胶质细胞可以抑制 EAE 的发展^[18], 小胶质细胞 CD40 缺陷的小鼠中致脑炎 T 细胞减少和 EAE 病情改善^[21]。以上提示脑实质中小胶质细胞的 APC 功能不完善^[22], 即小胶质细胞的抗原呈递和 MHC-II 的表达似乎不足以诱导 EAE 的发生, 这表明需要其他 APC 来参与该过程^[23]。可能的解释是小胶质细胞可以与其他 APC 协同作用或修饰 T 细胞进入 CNS 并通过分泌细胞因子促使天然 T 细胞亚类的分化。

5 星形胶质细胞

大部分脑细胞是星形胶质细胞, 其功能包括神

经胶质细胞调节离子稳态、促进 CNS 代谢和通过组成胶质界膜 BBB 形成^[24]。在人类的慢性 MS 病损区,星形胶质细胞的 MHC-II 表达上调^[24]。啮齿动物的星形胶质细胞中 MHC-II 的表达上调并具有加工和递呈髓鞘抗原,并诱导效应 T 细胞的体外分化与增殖。进一步研究表明,IFN- γ 刺激的星形胶质细胞以抗原特异性的方式激活 T 细胞而产生被动转移 EAE。但有人报道 CNS 驻留细胞包括星形胶质细胞不足以重新激活 T 细胞并诱导被动转移 EAE 模型。另外如果在 EAE 早期清除 GFAP⁺ 细胞,可以导致临床症状的恶化和潜在的细胞改变,这可以解释为星形胶质除抗原递呈以外的其他细胞功能丧失^[25]。星形胶质细胞可以分泌趋化因子以募集其他 APC 如 DC 来间接重新激活 T 细胞^[26],提示星形胶质细胞在 EAE 的不同阶段扮演不同的角色。第一步,星形胶质细胞协助 T 细胞浸润和通过表达黏附分子和趋化因子去募集其他潜在的 APC^[26]。第二步,星形胶质细胞可以获得抗原递呈能力,同时协助 T 细胞在 CNS 浸润以及分泌炎症性细胞因子如 IFN- γ ,后者可以提高星形胶质细胞的抗原递呈能力^[27]。在 EAE 的晚期,星形胶质细胞有助于 T 细胞的再活化与分化,而不是在 T 细胞浸润时作为一线 APC^[28]。

6 内皮细胞

T 细胞进入 CNS 实质时所遇到的细胞是脑内皮细胞(BEC),后者形成了 BBB 的最外层^[29]。为了穿过 BBB,T 细胞通过表达黏附分子与 BEC 的相互作用。在生理条件下,BEC 几乎不表达 MHC-II 类分子;但在炎症条件下,这些黏附分子、MHC-II 类分子和协同刺激分子 CD40 的表达均上调^[30]。BEC 可能是 T 细胞重新激活的理想 APC,不仅是因为它位于外周 T 细胞和充满抗原的 CNS 之间,而且他们的表面可以进行抗原递呈^[30]。早期的体外实验提示内皮细胞虽然能够在炎症条件下表达 MHC-II 类分子,但仍不能激活和诱导 T 细胞浸润。近年来体外研究发现有一种人类脑上皮细胞株以胞内溶酶体的方式去摄取可溶性抗原、吸收和加工髓鞘抗原;进一步证明发现这些 BEC 可以促进共同培养的 T 细胞增生,提示 BEC 在炎症条件下允许抗原特异性 CD4⁺ 效应 T 细胞进入 CNS^[31]。另外,小鼠 BEC 可以递呈抗原并且诱导髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(MOG)特异性 Th1 和 Th17 细胞的产生^[31]。

7 小结与展望

T 细胞在 CNS 再激活是 EAE 病情进展中一个重要步骤。几种细胞类型,尤其是在炎症状态下,均有能力向 T 细胞递呈抗原并诱导其活化增殖。然而它们的能力差别很大,其中可信度最高的细胞是 DC 和 BAM。小胶质细胞和星形胶质细胞是否与这些细胞协同工作,或者修正它们的功能来改变 T 细胞的命运,目前仍在争论中。迄今为止除了双光子成像之外,还没有更好的体内研究方法用于观察 T 细胞与不同 APC 之间的相互作用,特别是抗原特异性的方式。因此,这些技术的发展和应用于最终回答这些问题是必不可少的,哪些细胞可以在 CNS 中充当 APC? 这些细胞是如何参与 T 细胞分化的? 分化的方向? 这些实验的结果将有助于揭开 CNS 自身免疫的领域一个长期存在的难题,最终有助于重新定义炎症 CNS 疾病药物开发的新靶点。

参 考 文 献

- [1] Filiano AJ, Gadani SP, Kipnis J. How and why do T cells and their derived cytokines affect the injured and healthy brain? [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2017, 18(6): 375.
- [2] Engelhardt B, Carare RO, Bechmann I, et al. Vascular, glial, and lymphatic immune gateways of the central nervous system [J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 132: 317-338.
- [3] Mildner A, Jung S. Development and function of dendritic cell subsets [J]. *Immunity*, 2014, 40(5): 642-656.
- [4] Steinman L, Shoenfeld Y. From defining antigens to new therapies in multiple sclerosis: Honoring the contributions of Ruth Arnon and Michael Sela [J]. *J Autoimm*, 2014, 54: 1-7.
- [5] Schlitzer A, McGovern N, Ginhoux F. Dendritic cells and monocyte-derived cells: Two complementary and integrated functional systems [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2015, 41: 9-22.
- [6] Mrdjen D, Pavlovic A, Hartmann FJ, et al. High-Dimensional Single-Cell Mapping of Central Nervous System Immune Cells Reveals Distinct Myeloid Subsets in Health, Aging, and Disease [J]. *Immunity*, 2018, 48(2): 599.
- [7] Wu L, Li N, Zhang M, et al. MHC-mismatched mixed chimerism augments thymic regulatory T-cell production and prevents relapse of EAE in mice [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(52): 15994-15999.
- [8] Paterka M, Voss JO, Werr J, et al. Dendritic cells tip the balance towards induction of regulatory T cells upon priming in experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *J Auto-*

- imm, 2016, 76: 108.
- [9] Keller CW, Sina C, Kotur MB, et al. ATG-dependent phagocytosis in dendritic cells drives myelin-specific CD4⁺ T cell pathogenicity during CNS inflammation [J]. Proc Nat Acad Sci USA, 2017, 114(52): E11228.
- [10] Fan X, Zhang H, Cheng Y, et al. Double Roles of Macrophages in Human Neuroimmune Diseases and Their Animal Models [J]. Med Inflamm, 2016, 2016(7): 1-13.
- [11] Lapenna A, De Palma M, Lewis CE. Perivascular macrophages in health and disease [J]. Nat Rev Immunol, 2018, 18(11): 689-702.
- [12] Schläger C, Körner H, Krueger M, et al. Effector T-cell trafficking between the leptomeninges and the cerebrospinal fluid [J]. Nature, 2016, 530(7590): 349-353.
- [13] Li R, Patterson KR, Baror A. Reassessing B cell contributions in multiple sclerosis [J]. Nat Immunol, 2018, 19(7): 696-707.
- [14] Kinzel S, Weber MS. B Cell-Directed Therapeutics in Multiple Sclerosis: Rationale and Clinical Evidence [J]. CNS Drugs, 2016, 30(12): 1137-1148.
- [15] Pierson ER, Stromnes IM, Goverman JM. B cells promote induction of experimental autoimmune encephalomyelitis by facilitating reactivation of T cells in the central nervous system [J]. J Immunol, 2014, 192(3): 929-939.
- [16] Flach AC, Litke T, Strauss J, et al. Autoantibody-boosted T-cell reactivation in the target organ triggers manifestation of autoimmune CNS disease [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2016, 113(12): 3323-3328.
- [17] Chu F, Shi M, Zheng C, et al. The roles of macrophages and microglia in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. J Neuroimmunol, 2018. 318: 1-7.
- [18] Mcmurran CE, Jones CA, Fitzgerald DC, et al. CNS Remyelination and the Innate Immune System [J]. Front Cell Dev Biol, 2016, 4: 38.
- [19] Du L, Zhang Y, Chen Y, et al. Role of Microglia in Neurological Disorders and Their Potentials as a Therapeutic Target [J]. Mol Neurobiol, 2017, 54(10): 7567-7584.
- [20] Carson MJ, Reilly CR, Sutcliffe JG, et al. Mature microglia resemble immature antigen-presenting cells [J]. Glia, 2015, 22(1): 72-85.
- [21] Ponomarev ED, Shriver LP, Maresz K, et al. Microglial cell activation and proliferation precedes the onset of CNS autoimmunity [J]. J Neurosci Res, 2010, 81(3): 374-389.
- [22] Wolf Y, Shemer A, Levy-Efrati L, et al. Microglial MHC class II is dispensable for experimental autoimmune encephalomyelitis and cuprizone-induced demyelination [J]. Eur J Immunol, 2018, 48(8): 1308-1318.
- [23] Lodygin D, Odoardi F, Schlager C, et al. A combination of fluorescent NFAT and H2B sensors uncovers dynamics of T cell activation in real time during CNS autoimmunity [J]. Nat Med, 2013, 19(6): 784-790.
- [24] Herculano-Houzel S. The glia/neuron ratio: How it varies uniformly across brain structures and species and what that means for brain physiology and evolution [J]. Glia, 2014, 62(9): 1377-1391.
- [25] Mayo L, Trauger SA, Blain M, et al. Regulation of astrocyte activation by glycolipids drives chronic CNS inflammation [J]. Nat Med, 2014, 20(10): 1147-1156.
- [26] Ambrosini E, Remoli ME, Giacomini E, et al. Astrocytes Produce Dendritic Cell-Attracting Chemokines In Vitro and in Multiple Sclerosis Lesions [J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2005, 64(8): 706-715.
- [27] Zeinstra E, Wilczak N, Chesik D, et al. Simvastatin inhibits interferon- γ -induced MHC class II up-regulation in cultured astrocytes [J]. J Neuroinflamm, 2006, 3(1): 16.
- [28] Waisman A, Johann L. Antigen-presenting cell diversity for T cell reactivation in central nervous system autoimmunity [J]. J Mol Med (Berl), 2018, 96(12): 1279-1292.
- [29] Tietz S, Engelhardt B. Brain barriers: Crosstalk between complex tight junctions and adherens junctions [J]. J Cell Biol, 2015, 209(4): 493-506.
- [30] Becher B, Prat A, Antel JP. Brain-immune connection: immuno-regulatory properties of CNS-resident cells [J]. Glia, 2015, 29(4): 293-304.
- [31] Pinheiro MAL, Kamermans A, Garcıavallejo JJ, et al. Internalization and presentation of myelin antigens by the brain endothelium guides antigen-specific T cell migration [J]. ELife, 2016, 5.