

黑色素瘤缺乏因子 2 与银屑病关系的研究进展

梁黛雯¹, 王丽雅², 朱晓芳³

(1. 中南大学湘雅二医院, 湖南 长沙, 410011; 2. 扬州大学 医学院, 江苏 扬州, 225001;
3. 扬州大学临床医学院 皮肤科, 江苏 扬州, 225001)

摘要: 银屑病是一种慢性自身免疫性炎症性皮肤病,其发病机制目前尚未完全阐明。黑色素瘤缺乏因子 2(AIM2)是一种参与天然免疫的感受器,可识别双链脱氧核糖核酸(dsDNA)并进一步组装成为 AIM2 炎症小体。AIM2 炎症小体是一种蛋白质复合物,然而 AIM2 对胞质自身脱氧核糖核酸(DNA)的不正确识别可导致银屑病、特应性皮炎、关节炎等自身免疫性和炎症性疾病的发生与发展,故抑制 AIM2 炎症小体激活有望成为银屑病的治疗新靶点。现将 AIM2 在银屑病中的作用机制和实验模型中 AIM2 炎症小体在银屑病中作用的证据综述如下。

关键词: 黑色素瘤缺乏因子 2; 银屑病; 焦亡; 炎症小体

中图分类号: R 758.63; R 739.5 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)02-122-03 DOI: 10.7619/jcmp.20200520

Research advances in correlation between absent in melanoma 2 and psoriasis

LIANG Daiwen¹, WANG Liya², ZHU Xiaofang³

(1. Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan, 410011;
2. Medical College, Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu, 225001;
3. Department of Dermatology, Clinical Medical College of Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu, 225001)

Abstract: Psoriasis is chronic autoimmune inflammatory skin disease and its pathogenesis has not been fully understood. Absent in melanoma 2 (AIM2) is a sensor involved in innate immune response, can recognize double stranded deoxyribonucleic acid (dsDNA) and further assemble them into AIM2 inflammasome. AIM2 inflammasome is a protein complex, while inappropriate recognition of cytoplasmic self-DNA by AIM2 contributes to the development of psoriasis, atopic dermatitis, arthritis and other autoimmune as well as inflammatory diseases. Therefore, inhibition of AIM2 inflammasome activation is expected to be a new therapeutic target for psoriasis. This article reviewed the mechanism of AIM2 in psoriasis and the evidence of AIM2 inflammasome involving in the pathogenesis of experimental psoriasis model.

Key words: absent in melanoma 2; psoriasis; pyroptosis; inflammasome

黑色素瘤缺乏因子 2(AIM2)是一种参与天然免疫的细胞内的感受器,可以识别微生物或宿主受损细胞的双链脱氧核糖核酸(dsDNA)^[1]。与 dsDNA 结合后, AIM2 组装为一个多蛋白复合物,称为 AIM2 炎症小体,炎症小体的活化进一步诱导了被称为焦亡的炎症性细胞死亡,释放具有生物学活性的细胞因子白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-18(IL-18)等。AIM2 炎症小体有助于宿主防御部分病原微生物感染,包括土拉菌、单

核增生链球菌、肺炎链球菌、结核分枝杆菌、巨细胞病毒、牛痘病毒等^[2]。但 AIM2 对宿主受损细胞 dsDNA 的应答会导致效应性细胞因子的过度释放,从而促进无菌性炎症性疾病和自身免疫性疾病的发生与发展,如特应性皮炎、银屑病、系统性红斑狼疮等疾病^[3-4]。

1 AIM2 炎症小体活化机制

固有免疫系统是机体抵御外来有害物质的第

一防线,其通过细胞内外的一系列模式识别受体(PRRs)来识别外来微生物的病原相关分子模式(PAMPs),或识别内源性和外源性刺激损伤细胞释放的危险信号分子(DAMPs)。常见PAMPs包括脂多糖(LPS)、鞭毛蛋白、细菌Ⅲ型分泌系统成分。DAMPs则包括宿主细胞死亡或损伤释放出来的细胞核或线粒体脱氧核糖核酸(DNA)、纤维性淀粉样蛋白 β 、三磷酸腺苷(ATP)、高迁移率蛋白1(HMGB1)等,还包括环境刺激因子如石棉纤维、硅土、蜂毒等^[5]。目前已知的PRRs主要有胞外型受体(如Toll样受体、C型凝集素样受体)和胞内型NOD样受体、热蛋白(Pyrin)以及AIM2样受体(ALR),而炎症小体主要是由胞质内PRRs、凋亡相关斑点样蛋白(ASC)和效应酶(caspase)组成^[6]。目前,临床中研究较多的炎症小体有NOD样受体蛋白1(NLRP1)、AIM2、NOD样受体C4(NLRC4)和Nod样受体家族含pyrin结构域蛋白3(NLRP3)。其中AIM2的C段是HIN-200结构域,N段是热蛋白结构域(PYD),在稳态条件下,AIM2的PYD和HIN结构域形成分子内复合物并在动态平衡中维持抑制状态。AIM2是一种胞内感受器,可识别胞浆内dsDNA,AIM2的HIN-200结构域与dsDNA结合,而PYD结构域与含有caspase募集域相互作用,dsDNA的糖磷酸骨架通过静电吸引与带正电荷的HIN-200结构域相互作用,ASC进而招募caspase-1形成AIM2炎症小体。AIM2的PYD也可以自我齐聚从而诱导AIM2炎症小体激活。AIM2炎症小体的激活可进一步活化炎症性caspase、核因子- κ B(NF- κ B),触发细胞焦亡,促进细胞因子IL-1 β 、IL-18的成熟分泌^[1,7-10]。因此,AIM2在固有免疫应答中发挥着重要作用。

哺乳动物端粒DNA中经常可见重复的TTAGGG序列通过与dsDNA竞争来维持AIM2的抑制状态,从而抑制AIM2炎症小体的激活,含有该序列的人工合成的寡脱氧核苷酸也能抑制AIM2炎症小体的激活^[11]。相关研究^[12-13]发现,PYRIN结构域的蛋白POP1、POP3可通过阻止炎症小体成核来抑制ASC依赖的炎症小体组装,成为ALR炎症小体激活的抑制剂,从而干扰caspase-1的激活和IL-1 β 、IL-18的释放。此外,有研究^[14]发现,自噬可介导炎症小体的降解,从而终止炎症反应。

2 AIM2与银屑病的关系

AIM2与人类皮肤病的发生有关,银屑病、特应性皮炎、接触性皮炎等炎症性皮肤病患者中,AIM2表达显著上调^[15]。银屑病是一种慢性自身免疫性炎症性皮肤病,特点是角质形成细胞(KCs)增殖过度、角化不全、真皮炎症细胞浸润和毛细血管扩张,发病机制目前尚未完全明确。某些细胞因子、炎症小体、炎症caspase被认为是银屑病皮肤炎症中的潜在诱因和调节因子。研究^[16]表明,促炎细胞因子如IL-18、IL-1 β 在银屑病的发病过程中发挥着重要作用,即启动和介导免疫细胞浸润,刺激KCs增殖。而AIM2炎症小体的激活驱动焦亡以及促炎细胞因子IL-18、IL-1 β 蛋白水解成熟^[10]。银屑病患者AIM2活化的促发因子是KCs内的DNA^[17]。DOMBROWSKI Y等^[18]研究显示,银屑病患者皮损KCs中可检测到大量胞质DNA,胞质DNA通过AIM2炎症小体诱导KCs释放IL-1 β ,病变皮损中IL-1 β mRNA及caspase-1水平显著升高,提示胞质DNA可能是促进银屑病炎症发展的主要疾病相关分子。CHUNG I C等^[19]发现,红葡萄叶提取物EFLA945可以阻止DNA进入胞质,抑制AIM2炎症小体的激活,EFLA945处理可剂量依赖性降低AIM2诱导的IL-1 β 、IL-18分泌水平,并可在小鼠模型中减轻银屑病样皮炎症状。袁旭等^[20]研究表明,银屑病患者皮损处存在中性粒细胞胞外诱捕网,后者可通过活化AIM2炎症小体加重银屑病的炎症进程。DOMBROWSKI Y等^[18]研究结果提示,局部抗炎治疗或中波紫外线诱导产生抗菌肽LL-37,LL-37可中和KCs胞浆中的DNA而干扰AIM2炎症小体的激活,从而减轻炎症反应,因此应用内源性抑制剂如抗菌肽LL-37靶向抑制AIM2炎症小体激活或可改善银屑病症状。

3 AIM2基因多态性与银屑病

随着全基因组关联分析(GWAS)的发展,目前临床已在不同人群中发现了40多个银屑病的易感基因和位点。ZUO X B等^[21]研究发现,常见的基因变异是导致银屑病的危险因素,在19个与银屑病相关的基因位点中发现了23个单核苷酸多态性(SNPs),包括16个编码变异体和7个非编码变异体,AIM2是其中新发现的遗传风险基因位点。李阁等^[22]发现,AIM2(rs2276405)与中国

汉族人寻常型银屑病的发病有显著相关性,各亚型中显性遗传模式是寻常型银屑病的最佳遗传模式,可能与家族史阴性(一、二、三级亲属中均无银屑病患者)的轻中度寻常型银屑病患者有关,并可能因此导致寻常型银屑病临床表型的多样性。

4 小 结

AIM2 是一种可识别胞质 dsDNA 的感受器,研究其在固有免疫应答中的作用机制对于进一步分析 AIM2 介导的相关免疫性疾病具有重要价值。目前,AIM2 炎症小体的部分活化及抑制机制已被阐明,相较于正常皮肤组织,银屑病患者皮损中的 AIM2 表达水平升高,且相关动物实验结果发现抑制 AIM2 炎症小体激活可改善银屑病症状,初步说明 AIM2 炎症小体的激活在银屑病的发病及进展中起着一定作用,因此抑制 AIM2 炎症小体激活有望成为银屑病的治疗新靶点。此外,AIM2 作为银屑病新的风险基因位点被发现,也为银屑病的治疗提供了新思路。值得注意的是,小鼠与人类的皮肤生物学特性有所不同,尽管有提取物通过抑制炎症小体的激活对小鼠模型中的银屑病样皮炎起到了一定治疗效果,但仍缺乏直接证据证明其在人类银屑病中也有相似治疗作用,故未来仍需开展大量研究证实 AIM2 炎症小体抑制剂在银屑病治疗中的应用效果。

参考文献

- [1] LUGRIN J, MARTINON F. The AIM2 inflammasome: Sensor of pathogens and cellular perturbations[J]. *Immunol Rev*, 2018, 281(1): 99–114.
- [2] MAN S M, KANNEGANTI T D. Regulation of inflammasome activation[J]. *Immunol Rev*, 2015, 265(1): 6–21.
- [3] 周风华, 颜世卿, 刘真真, 等. AIM2 在金黄色葡萄球菌皮肤感染中的作用[J]. *动物医学进展*, 2018, 40(3): 31–35.
- [4] MAN S M, KARKI R, KANNEGANTI T D. AIM2 inflammasome in infection, cancer, and autoimmunity: Role in DNA sensing, inflammation, and innate immunity[J]. *Eur J Immunol*, 2016, 46(2): 269–280.
- [5] TAKEUCHI O, AKIRA S. Pattern recognition receptors and inflammation[J]. *Cell*, 2010, 140(6): 805–820.
- [6] 张力, 茆军, 张立. 细胞焦亡与组织纤维化[J]. *基础医学与临床*, 2018, 38(12): 100–104.
- [7] YUN M, SEO G, LEE J Y, *et al*. Epigallocatechin-3-gallate attenuates the AIM2-induced secretion of IL-1 β in human epidermal keratinocytes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 467(4): 723–729.
- [8] HOU X H, NIU X G. The NMR solution structure of AIM2 PYD domain from *Mus musculus* reveals a distinct $\alpha 2 - \alpha 3$ helix conformation from its human homologues[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 461(2): 396–400.
- [9] LU A, KABALEESWARAN V, FU T, *et al*. Crystal structure of the F27G AIM2 PYD mutant and similarities of its self-association to DED/DED interactions[J]. *J Mol Biol*, 2014, 426(7): 1420–1427.
- [10] HORNUNG V, ABLASSER A, CHARREL-DENNIS M, *et al*. AIM2 recognizes cytosolic dsDNA and forms a caspase-1-activating inflammasome with ASC[J]. *Nature*, 2009, 458(7237): 514–518.
- [11] KAMINSKI J J, SCHATTGEN S A, TZENG T C, *et al*. Synthetic oligodeoxynucleotides containing suppressive TTAGGG motifs inhibit AIM2 inflammasome activation[J]. *J Immunol*, 2013, 191(7): 3876–3883.
- [12] KHARE S, RATSIMANDRESY R A, DE ALMEIDA L, *et al*. The PYRIN domain-only protein POP3 inhibits ALR inflammasomes and regulates responses to infection with DNA viruses[J]. *Nat Immunol*, 2014, 15(4): 343–353.
- [13] DE ALMEIDA L, KHARE S, MISHARIN A V, *et al*. The PYRIN domain-only protein POPI inhibits inflammasome assembly and ameliorates inflammatory disease[J]. *Immunity*, 2015, 43(2): 264–276.
- [14] SHI C S, SHENDEROV K, HUANG N N, *et al*. Activation of autophagy by inflammatory signals limits IL-1 β production by targeting ubiquitinated inflammasomes for destruction[J]. *Nat Immunol*, 2012, 13(3): 255–263.
- [15] SHARMA B R, KARKI R, KANNEGANTI T D. Role of AIM2 inflammasome in inflammatory diseases, cancer and infection[J]. *Eur J Immunol*, 2019, 49(11): 1998–2011.
- [16] GÖBLÖS A, DANIS J, VAS K, *et al*. Keratinocytes express functional CARD18, a negative regulator of inflammasome activation, and its altered expression in psoriasis may contribute to disease pathogenesis[J]. *Mol Immunol*, 2016, 73: 10–18.
- [17] 王丽雅, 朱晓芳. 细胞焦亡与银屑病的研究进展[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2020, 34(2): 220–223.
- [18] DOMBROWSKI Y, PERIC M, KOGLIN S, *et al*. Cytosolic DNA triggers inflammasome activation in keratinocytes in psoriatic lesions[J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(82): 82ra38.
- [19] CHUNG I C, YUAN S N, OUYANG C N, *et al*. EFLA 945 restricts AIM2 inflammasome activation by preventing DNA entry for psoriasis treatment[J]. *Cytokine*, 2020, 127: 154951.
- [20] 袁旭, 邵帅, 王刚. 中性粒细胞胞外诱捕网通过活化角质形成细胞黑素瘤缺乏因子 2 炎症小体参与银屑病发生发展[J]. *中华皮肤科杂志*, 2020, 53(5): 324–329.
- [21] ZUO X B, SUN L D, YIN X Y, *et al*. Whole-exome SNP array identifies 15 new susceptibility loci for psoriasis[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6793.
- [22] 李阁, 陶露, 徐钰. 中国汉族人寻常型银屑病 AIM2 基因多态性遗传模式分析[J]. *安徽医科大学学报*, 2016, 51(10): 1486–1490. (本文编辑: 陆文娟)