

靶定 IL-17 治疗类风湿关节炎研究进展

张琳¹ 李秀¹ 孙丽岩² 孔德军^{1△}

(1 哈尔滨医科大学附属第二医院风湿免疫科 黑龙江 哈尔滨 150086;

2 牡丹江医学院附属红旗医院呼吸科 黑龙江 牡丹江 157000)

摘要 IL-17 作为前炎症因子参与类风湿关节炎,系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病的病理过程。它主要由 CD4⁺T 细胞的一个亚群 -Th17 细胞分泌释放。目前,IL-17 在类风湿关节炎的病理过程中的作用引起了医学界广泛的关注,抗 IL-17A 抗体已经生产并进入临床实验,用于治疗类风湿关节炎、银屑病关节炎等疾病。但其在类风湿关节炎病理过程中的作用尚需进一步研究,其有效性亦尚需进一步探讨。本文主要针对 IL-17 家族的各个亚型的表达、调控、生物学作用及与类风湿关节炎发病的关系进行阐述,为类风湿关节炎的治疗提供新的思路。

关键词 IL-17; Th17 细胞; 自身免疫性疾病; 类风湿关节炎

中图分类号 R593.22 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2012)15-2971-03

The Research Advancement of Targeting IL-17 on the Treatment for Rheumatoid Arthritis

ZHANG Lin, LI Xiu, SUN Li-yan², KONG De-jun^{1△}

(1 Department of Rheumatology and Immunology The second affiliated hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150086, China; 2 Department of Respiration affiliated Hongqi hospital of Mudanjiang Medical University, Heilongjiang, Mudanjiang, 157000, China)

ABSTRACT: IL-17 is a pro-inflammatory factor which is involved in autoimmune diseases, such as rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. It is mainly released by Th17 cell-a subtype of CD4⁺T cell. At present, the effect of IL-17 on the pathological process of rheumatoid arthritis has been widely paid attention. Anti-IL-17A antibodies, which are used for the treatment of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and other diseases, have been produced and entered clinical trials. But the role of IL-17 on pathological processes still needs to be further studied, and its effects also need to be further investigated. This article mainly reviews the expression, regulation, biological functions of the IL-17 family and the relationship with rheumatoid arthritis to supply new ideas to the treatment of rheumatoid arthritis.

Key words: IL-17; Th17 cell; Autoimmune diseases; Rheumatoid arthritis

Chinese Library Classification (CLC): R593.22 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)15-2971-03

前言

IL-17 是晚近发现的前炎症因子。1995 年, Yao Z 等人首先阐述了 IL-17 因子的生物学活性^[1]。IL-17 主要由 CD4⁺ 辅助性 T 细胞的一个亚群 -Th17 细胞分泌^[2], 少数由 CD8⁺T 细胞^[3]分泌。IL-17 家族主要包括六个亚型: IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E、IL-17F。它们具有 20%~50% 的氨基酸相似性, 其中, IL-17A 与 IL-17F 相似性最高^[4]。IL-17 家族的结构共同点是在羧基末端区域有 5 个空间上保守的半胱氨酸残基, 形成 IL-17 家族典型的半胱氨酸结节。

1 IL-17 家族因子

1.1 IL-17A 与 IL-17F

IL-17A 是 IL-17 家族中最早为人们所发现的, 它由 155 个

氨基酸构成, 是二硫键连接的同型二聚体, 分子量为 35Kda。IL-17F 与 IL-17A 的氨基酸构成相似性高达 50%^[4], 因此它们的生物学作用相似性也最高, 但 IL-17F 较 IL-17A 的生物学作用弱, 仅起到最基本的作用^[6]。

IL-17A 和 IL-17F 在体内通常以三种形式存在, 即形成 IL-17A/A、IL-17F/F、IL-17A/F 二聚体, 研究发现, 人类外周血中 IL-17A/F 二聚体更占优势, 这种优势的意义尚需进一步研究^[19,20]。IL-17A 和 IL-17F 先与 IL-17RA 结合, 然后再与 IL-17RC 结合^[21,22], 激活前炎症因子, 发挥生物学作用。

IL-17A 和 IL-17F 主要由 Th17 细胞分泌。Th17 细胞诱导炎症反应, 参与自身免疫性疾病的发病^[5]。研究表明, 在早期类风湿和晚期类风湿患者的外周血中, Th17 细胞表达明显上调^[6]。IL-23 是 Th17 细胞维持和扩增的重要因子^[6,14], 但并不是其分化所必需的^[30]。IL-21 可以诱导 Th17 细胞的分化^[6], 也可以维持, 扩增 Th17 细胞的表达^[5]。IL-6 可以诱导 IL-21 的表达从而参与诱导 Th17 细胞分化, 而 TGF- β 则可以与 IL-21 结合诱导 Th17 细胞的分化^[7]。IL-6 可以激活 STAT3 信号通路, 促进转录因子 ROR γ T 和 ROR α 的表达, 进而影响 Th17 细胞分化^[8-10]。因此, 它们也是 IL-17A 和 IL-17F 表达的重要调控因

作者简介 张琳(1985-), 女, 内科硕士, 主要研究方向 类风湿关节炎的发病机制与治疗, 电话: 15145113262,

E-mail: Sunday_7_happy@126.com

△通讯作者 孔德军, E-mail: kongdejun8@163.com

(收稿日期 2012-02-31 接受日期 2012-03-18)

子。此外,研究发现,ITK-TCR 诱导激活磷脂酶 C- γ 必需的酪氨酸激酶,可以调节 NFATc1,作用于 TCR 信号通路,影响 TCR 信号通路 IL-17A 的表达,但不影响 IL-17F 的表达^[11]。研究还发现,1,25 (OH) $2D_3$ - 活性维生素 D, 可以通过阻断 NFAT、Runx1 序列和扩增 Foxp3 的表达,从而抑制 IL-17A 的转录^[30]。BATF 亦是调节 IL-17A 及 Th17 细胞分化的重要因子^[30]。

IL-17A 和 IL-17F 还可以由 CD8⁺T 细胞,NKT 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞和中性粒细胞等分泌释放^[12,18]。IL-23 参与调控 CD8⁺T、NKT 和 $\gamma\delta$ T 细胞分泌的 IL-17A 产物^[16],扩增 $\gamma\delta$ T 细胞产生的 IL-17A 的表达^[5]。

1.2 IL-17B、IL-17C 与 IL-17D

IL-17B、IL-17C 和 IL-17D 结构也与 IL-17A 具有同源性,即它们也形成二聚体。但研究发现 IL-17B 形成的二聚体与 IL-17A 和 IL-17F 明显不同 -- 是非二硫键连接的二聚体,IL-17C 与 IL-17D 是否也是如此尚不清楚^[5]。它们与 IL-17A 的氨基酸相似性为 16%~30%^[23]。

IL-17B 主要在人的胰腺、胃、肠、睾丸、脊髓以及软骨细胞中表达^[5,23]。通过与 IL-17RB 结合触发炎症反应。它可以诱导 THP-1 单核细胞分泌 TNF- α 和 IL-1 β ,但作用较 IL-17A 弱^[23]。IL-17C 主要在人的前列腺、胸腺、脾和胎儿肾脏中表达^[23]。它同 IL-17B 一样,也可以诱导释放 TNF- α 和 IL-1 β ,作用亦较弱^[23]。此外,它还可以与 IL-RE 结合,激活 NF- κ B 发挥生物学作用^[21]。IL-17D 在骨骼肌、脂肪组织、心脏、肺及胰腺中表达^[5],受体尚不明确。

目前 IL-17B、IL-17C、IL-17D 的细胞环境、靶点、调控和功能还不十分明确。

1.3 IL-17E (IL-25)

IL-17E 又名 IL-25,主要存在于睾丸、前列腺、气管、大脑、脊髓、肾脏、肺、和心脏^[5,23]。与 IL-17 家族有 25%~35%的同源性。它主要由活化 Th2 细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、肥大细胞释放^[5]。研究发现 IL-17E 与 IL-17RB 具有高亲和力^[5,21]。它可以通过树突细胞或巨噬细胞诱导 IL-13 表达,从而抑制 Th17 细胞形成,减少 IL-17 表达,起到负反馈调节作用^[21]。IL-17E 先与 IL-17RB 结合,再与 IL-17RA 结合,发挥生物学作用^[5]。

2 IL-17 家族的生物学作用

IL-17A 与 IL-17F 氨基酸相似性最高,因此,他们的生物学作用也最相似。首先,它们可以诱导产生炎症因子,如 IL-1、IL-6、TNF- α 、CXCL1、NF- κ B 配体受体激活子等;与 TNF- α 、IL-1 等炎症因子有协同作用,促进病灶粒细胞生成和粒细胞活化,增加中性粒细胞的向病灶处趋化等,从而触发炎症反应^[23]。其次,IL-17A/IL-17F 途径对胞外细菌、真菌原发感染的天然免疫作用及胞内细菌感染的记忆反应也是十分重要的^[5]。第三,它们参与自身免疫性疾病的发病。目前我们已经发现,IL-17A 和 IL-17F 在多种自身免疫性疾病中表达上调,如类风湿关节炎,炎性肠病等^[5,6]。它们的生物学作用虽然相似,但研究发现,在类风湿关节炎的发病过程中,IL-17A 表达上调更加明显,而 IL-17F 在炎性肠病的发病过程中上调更加明显,这一现象尚需要进一步的研究^[5]。

虽然目前我们对 IL-17B、IL-17C、IL-17D 知之较少。研

究发现,IL-17B 可以抑制内皮细胞迁移和管状结构的形成,影响内皮细胞生长,从而影响血管生成,它与 IL-17A 的作用相反^[24]。而 IL-17C 则可与 IL-RE 结合,激活 NF- κ B,引起关节破坏^[21]。但目前 IL-17D 的生物学作用尚不明确。

IL-17E 则主要引起 Th2 免疫反应,参与过敏性炎症发病(如哮喘、特发性皮炎等)除此之外,它亦可以抑制 Th1 和 Th17 的生物学作用参与自身炎症反应(如炎性肠病)^[5]。

3 IL-17 在类风湿关节炎中的作用及新进展

类风湿关节炎是一组累及多关节的慢性、炎性、系统性、自身免疫性疾病。多为小关节发病。其临床表现以关节疼痛,肿胀,关节软骨和骨质的侵蚀破坏,最终导致残疾为特征。主要病理学基础是滑膜炎,血管炎。

类风湿关节炎是以活化的 CD4⁺T 细胞和 MHC-II 型阳性的抗原递呈细胞(APC)浸润滑膜关节为特点的自身免疫性疾病。CD4⁺T 细胞可以分为 Th1 和 Th2 细胞及后来发现的 Th17 细胞^[21]。早期类风湿和晚期类风湿患者的外周血中,Th17 细胞表达明显上调^[6]。IL-17 主要由 Th17 分泌。类风湿关节炎患者的关节液中可以检测出大量的 IL-17。这说明 IL-17 与类风湿关节炎密切相关,且可能在其发病过程中起重要作用。

研究发现,IL-17A 可以引起破骨细胞的分化和增殖,促进骨吸收^[23,25]。从而造成关节软骨及骨的破坏^[25]。研究还发现,CD4⁺T 细胞异位表达 IL-17B 和 IL-17C,可以加重胶原小鼠的关节炎,同时,抗 IL-17B 可以部分缓解关节炎,减轻关节破坏^[21,27]。这说明,不仅仅是 IL-17A,IL-17B 和 IL-17C 也可能是导致类风湿关节炎关节软骨和骨破坏的重要因素。

类风湿关节炎患者的关节液的成纤维细胞和巨噬细胞分泌大量的 IL-6,IL-1 β 和 TNF- α ^[23,25]。它们彼此相互作用,导致关节炎持续存在,影响破骨细胞和软骨细胞的功能,进而影响骨重吸收;激活核因子 NF- κ B,从而诱导 NF- κ B 受体配体(RANKL) -- 骨破坏和骨侵蚀的关键调节因子的表达;刺激滑膜成纤维细胞,内皮细胞和上皮细胞分泌 IL-6,IL-8 和 PGE2^[23,25],致使关节软骨和骨的破坏,引起关节畸形,最终导致关节功能丧失。而 IL-17 可以和这细胞因子协同作用,放大这些效应^[25]。IL-17 还可以扩增 IL-6 和 PGE2 的表达,且与之呈量效关系,降低 IL-17 可以降低 IL-6 的表达^[25]。此外,IL-17 还可以诱导成骨细胞和间充质细胞的 RANKL 表达^[23]。研究还发现,IL-17 还可以诱导巨噬细胞炎症蛋白(MIP-3 α),导致关节炎^[26]。TNF- α 和 IL-1 β 亦可以诱导 MIP-3 α ,IL-17 与它们协同作用,放大炎症反应^[23]。

动物实验证实,抗 IL-17A 单克隆抗体可以有有效的缓解 CIA 小鼠及其它炎症疾病的症状^[28]。拮抗 IL-17A 治疗类风湿关节炎、银屑病关节炎等自身免疫性疾病已经引起医学界的广泛关注。目前,部分抗 IL-17A 单克隆抗体已经投入临床试验,如 AIN457^[29]和 LY2439821^[30],它们通过拮抗 IL-17A 发挥生物学作用,AIN457 已经完成了临床 I/IIa 期试验,而 LY2439821 也已经完成了 I 期临床试验^[30]。临床实验证明,AIN457 和 LY2439821 可以有有效的改善类风湿关节炎患者的症状,减少关节肿痛数目,降低 DAS28 评分,同时,LY2439821 药物实验亦证实,它具有良好的耐受性和安全性,但这只是初步实验结果,尚需进一步证实^[30]。此外,IL-17 家族其他因子,在类风湿关

炎的发病过程中也起着一定作用,是否可以成为治疗类风湿关节炎的新的靶点,尚需进一步研究证实。

综上所述,IL-17 家族因子与多种因子相互作用,尤其是 IL-17A,在类风湿关节炎发病过程中起着至关重要的作用,靶定 IL-17 因子治疗类风湿关节炎,可以有效的改善类风湿关节炎患者的关节肿胀与破坏,延缓疾病进展。

4 展望

IL-17 作为前炎症因子,在类风湿关节炎发病中起关键作用,是全世界学者新近的共识。抗 IL-17A 可以改善类风湿关节炎的关节炎症,抑制骨吸收和血管翳形成,从而缓解骨破坏。目前抗 IL-17A 单克隆抗体已经进入 I / II 期临床试验且疗效较好,将来有可能投入临床使用。此外,除了 IL-17A,IL-17 家族其它因子在类风湿关节炎中的作用正在研究之中,相信这些研究会帮助我们更加深入的了解类风湿关节炎的发病机制。总之,IL-17A 及其家族因子为类风湿关节炎的治疗带来了新的曙光。

参考文献 (References)

- [1] Yao Z, Fanslow WC, Seldin MF, et al. Herpesvirus Saimiri encodes a new cytokine, IL-17, which binds to a novel cytokine receptor[J]. Immunity, 1995,3:811-821
- [2] Bush KA, Famrer KM, Waller JS, et al. Reduction of joint inflammation and bone erosion in rat adjuvant arthritis by treatment with interleukin-17 receptor IgG1 Fc fusion protein [J]. Arthritis Rheum, 2002,46:802-805
- [3] Shin HC, Benbennou N, Fekkar H, et al. Regulation of IL-17, IFN-gamma and IL-10 in human CD8⁺T cells by cyclic AMP-dependent signal transduction pathway [J]. Cytokine, 1998,10:841-850
- [4] Liang SC, Long AJ, Bennett F, et al. An IL-17F/A heterodimer protein is produced by mouse Th17 cells and induces airway neutrophil recruitment[J]. J Immunol, 2007,179:7791-7799
- [5] Rajita P, Vladimirov RC, Naruhisa O, et al. The IL-17 Family Cytokines in Immunity and Disease[J]. J Clin Immunol, 2010,30:185-195
- [6] Erik L. Th17 cytokines and arthritis [J]. Semin Immunopathol, 2010, 32:43-53
- [7] Kom T, Bettelli E, et al. IL-21 initiates an alternative pathway to induce proinflammatory T(H)17 cells[J]. Nature, 2007,448:484-487
- [8] Ivanov II, McJezbie BS, Zhou L, et al. The orphan nuclear receptor RORgamma directs the differentiation program of proinflammatory IL-17⁺T helper cells[J]. Cell, 2006,126:1121-1133
- [9] Yang XO, Pappu BP, Nuriyeva R, et al. T helper 17 lineage differentiation is programmed by orphan nuclear receptors ROR alpha and ROR gamma[J]. Immunity, 2008,28:29-39
- [10] Yang XO, Panopoulos AD, Nuriyeva R, et al. STAT3 regulates cytokine-mediated generation of inflammatory helper T cells [J]. The Journal of biological chemistry, 2007,282:9358-9363
- [11] Julio GR, Nisebita S, Robin H, et al. Differential expression of IL-17A and IL-17F is coupled to TCR signaling via ITK-mediated regulation of NFATc1 [J]. Immunity, 2009,31(4):587-597
- [12] Stames T, Robertson MJ, Sledge G, et al. Cutting edge: IL-17F, a novel cytokine selectively expressed in activated T cells and monocytes, regulates angiogenesis and endothelial cell cytokine production [J]. J Immunol, 2001,167:4137-4140
- [13] Ferretti S, Bonneau O, Dubois GR, et al. IL-17, produced by lymphocytes and neutrophils, is necessary for lipopolysaccharide-induced airway neutrophilia: IL-15 as a possible trigger [J]. J Immunol, 2003, 170:2106-2112
- [14] Happel KI, Zheng M, Young E, et al. Cutting edge: roles of Toll-like receptor 4 and IL-23 in IL-17F expression in response to Klebsiella pneumoniae infection[J]. J Immunol, 2003,170:4432-4436
- [15] Yang XO, Chang SH, Park H, et al. Regulation of inflammatory responses by IL-17F[J]. J Exp Med, 2008,205:1063-1075
- [16] Rachitskaya AV, Hansen AM, Horai R, et al. Cutting edge: NKT cells constitutively express IL-23 receptor and RORgamma and rapidly produce IL-17 upon receptor ligation in an IL-6-independent fashion [J]. J Immunol, 2008,180:5167-5171
- [17] Lockhart E, Green AM, Flynn JL. IL-17 production is dominated by gamma delta T cells rather than CD4⁺ T cells during Mycobacterium tuberculosis infection[J]. J Immunol, 2006,177:4662-4669
- [18] Hue S, Ahem P, Buonocore S, et al. Interleukin-23 drives innate and T cell-mediated intestinal inflammation [J]. J Exp Med, 2006,203: 2473-2483
- [19] Wright JF. Identification of an Interleukin 17F/17A Heterodimer in Activated Human CD4⁺ T Cells [J]. The Journal of biological chemistry, 2007,282:13447-13455
- [20] Chang SH, Dong C. A novel heterodimeric cytokine consisting of IL-17 and IL-17F regulates inflammatory responses [J]. Cell Res, 2007,17:435-440
- [21] Sarah L. Structure and signalling in the IL-17 receptor superfamily[J]. Nat Rev Immunol, 2009,9(8):556
- [22] Wright JF. The human IL-17F/IL-17A heterodimeric cytokine signals through the IL-17RA/IL-17RC receptor complex [J]. J Immunol, 2008,181:2799-2805
- [23] Shigeru Kotake, Toru Yago, Manabu Kawamoto, et al. Role of osteoclasts and interleukin-17 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: crucial 'human osteoclastology' [J]. J Bone Miner Metab. 2011[Epub ahead of print]
- [25] Andrew J, Xiaoxia G, Malcolm D, et al. IL-17B can impact on endothelial cellular traits linked to tumour angiogenesis[J]. Journal of Oncology, 2010[Epub]
- [26] Hiroshi Ito, Hidehiro Yamada, Toshiki N Shibata, et al. Dual role of interleukin-17 in pannus growth and osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Research & Therapy, 2011,13:R14
- [27] Chabaud M, Page G, Miossec P. Enhancing effect on IL-1, IL-17 and TNF- α on macrophages inflammatory protein-3 α production in rheumatoid arthritis: regulation by soluble receptors and Th2 cytokines[J]. J Immunol, 2001,167:6015-6020
- [28] Yamaguchi Y. IL-17B and IL-17C are associated with TNF-alpha production and contribute to the exacerbation of inflammatory arthritis[J]. J Immunol, 2007,179:7128-7136
- [29] Jean M Waldburger, Gary S Firestein. Garden of therapeutic delights: new targets in rheumatic diseases [J]. Arthritis Res Ther, 2009,11(1): 206
- [30] M. C. Genovese, F. Van den Bosch, S. A. Roberson, et al. LY243 9821, a Humanized Anti-Interleukin-17 Monoclonal Antibody, in the Treatment of Patients With Rheumatoid Arthritis [J]. Arthritis & Rheumatism, 2010,4:929-939
- [31] Sarah L Gaffen. Recent advances in the IL-17 cytokine family [J]. Immunology, 2011,23:613-619