

白细胞介素-33 在阿尔茨海默病中的作用机制研究进展

古丽革乃·托合提 玛依拉·吐尔逊 吐尔逊·沙比尔

【中图分类号】 R742 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2021)02-0235-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2021.02.023

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是最常见的中枢神经系统退行性疾病,导致认知功能下降、记忆缺陷、神经精神症状、照顾者负担和过早死亡,占痴呆症的 50%~75%。随着人类寿命的延长,AD 的患病率在 65 岁以后大约每 5 年翻 1 倍^[1]。目前,AD 患者的数量不断攀升,全球超过 1.5 亿人受到影响,给家庭和社会带来了巨大负担,已经成为公共卫生的全球性挑战。但由于其发病机制的复杂性,目前没有有效的治疗方法来治愈 AD 或阻止其发展。值得注意的是,轻度认知障碍(Mild cognitive impairment, MCI)进展为 AD 的比率每年为 10%~15%,高达 46%的 MCI 患者在 3 年内发展为 AD,而 MCI 到正常认知功能的逆转率高达 24%^[2-3]。因此,阐明 AD 的发病机制对于寻找延缓或预防 AD 的治疗策略具有重要意义。

众所周知,AD 的主要病理学特征是细胞外淀粉样蛋白 β (Amyloid β -protein, A β)沉积和神经元内神经纤维缠结(Neurofibrillary tangles, NFTs)。但随着对本病的深入了解,神经炎症已成为 AD 病理学发展的另 1 个重要因素,是目前很多学者关注的焦点^[4]。在脑内细胞外 A β 沉积作为内源性刺激因子,通过与模式识别受体(Pattern recognition receptor, PRR)结合激活先天性免疫反应,导致大量炎症介质和细胞因子的产生和释放,从而导致突触功能障碍、小胶质细胞激活、神经元失活、细胞凋亡,伴随着认知功能下降和记忆丧失^[5]。流行病学证据表明非甾体类抗炎药(Nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)对延缓 AD 的进展有积极作用^[6]。因此,近年来关于炎症因子在 AD 发病机制方面的研究诸多,试图寻找针对神经炎症的治疗方法。新的证据表明,白细胞介素-33(Interleukin-33, IL-33)在各种中枢神经系统疾病如 AD、多发性硬化^[7]和脑疟疾^[8]等的免疫炎症机制中发挥关键作用,尤为体现在激活和调节炎症反应方面。本研究就 IL-33 及其信号通路在 AD 中的重要作用作一综述。

1 IL-33 分子结构特点

1.1 IL-33 的生物学特性

IL-33 又称 IL-1F11,是一种新发现的细胞因子,属于

IL-1 家族的第 11 个成员。它首先被鉴定为 DVS27,这是一种在犬血管痉挛性椎动脉中发现的高度上调的基因,后来被 Schmitz 及其同事确定为 IL-33^[9]。IL-33 有 12 条 β -链,共同形成保守的 β -三叶折叠结构,以全长活性蛋白的形式释放出来,通过不同的蛋白酶加工成具有不同生物活性的较短形式。IL-33 在内皮细胞、上皮细胞、成纤维细胞、巨噬细胞等不同的细胞类型中表达,通过激活免疫细胞来增强细胞免疫反应和维持自身状态,起到对抗应激和细胞死亡的警报作用^[10-11]。它是一种具有细胞内和细胞外双重作用机制的双功能蛋白。一方面,白细胞、星形胶质细胞和少突胶质细胞上的细胞外 IL-33 通过与异二聚体受体复合体结合来传递信号,该复合体由质膜上的受体肿瘤发生抑制蛋白 2(Suppression of Tumorigenicity 2, ST2)和白细胞介素 1 受体辅助蛋白(IL-1 receptor accessory protein, IL-1RAcP)组成。受体复合物被 IL-33 激活,触发髓样分化因子 88(myeloid differentiation factor 88, MyD88),随后激活由白细胞介素 1 受体相关激酶 4(IL-1 receptor-associated kinase-4, IRAK4)介导的炎症信号传导途径,从而发挥细胞因子的生物学效应^[12]。另一方面,IL-33 的全长仅限于上皮细胞和内皮细胞的细胞核内,由多达 270 个氨基酸组成,能够与核转录因子 κ B (nuclear transcription factor κ B, NF- κ B)的 p65 亚单位结合,从而激活 NF- κ B 的细胞内级联反应。其机制为 IL-33/NF- κ B p65 复合物通过阻止 p65 介导的反式激活干扰 NF- κ B 依赖的转录,导致 NF- κ B 活性的负调节,起到对炎症的抑制作用^[13]。这些介质和转录因子最终驱动大量 Th2 细胞因子和趋化因子的产生。此外,可溶性的 ST2(sST2)亦参与 IL-33 生物活性的调节。它一种诱饵受体,由小胶质细胞和星形胶质细胞表达。IL-33 通过与 sST2 的结合而失活,并在凋亡过程中被半胱氨酸蛋白酶 3/7(caspase-3/7)通过蛋白质水解作用裂解并进一步失活^[14-15]。

1.2 IL-33 基因多态性

IL-33 基因位于染色体 9p24 区域,内含 11 个外显子,其中 rs11792633, rs7044343 及 rs1157505 单核苷酸多态性(Single nucleotide polymorphism, SNP)与 AD 的关系密切。最早有研究发现,IL-33 内含子 rs1157505, rs11792633 和 rs7044343 SNP 的次要等位基因导致保护性单倍型,均与 AD 发病风险降低相关,同时证明 IL-33 基因 rs1157505 多态性为 AD 的易感性因素^[16]。近年来,越来越多的证据支持 IL-33 SNPs 在 AD 发病机制中的重要作用。Tian 等^[17]人的研究表明,IL-33 基因 rs11792633 多态性与汉族人群晚发型 AD 风险呈正相关。最近的一项荟萃分析证实,IL-33

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金(编号为 2019D01C288)

作者单位:830011 乌鲁木齐,新疆医科大学第一附属医院神经内科[古丽革乃·托合提 玛依拉·吐尔逊 吐尔逊·沙比尔(通信作者)]

基因中 rs11792633 的 T 等位基因和 rs7044343 的 C 等位基因是 AD 的保护因子,几乎所有的遗传模型都观察到 IL-33 基因 rs11792633 和 rs7044343 与 AD 风险之间的关联显著降低了风险。同时还发现 rs11792633 和 rs7044343 多态性之间存在显著的关联,并且降低了 AD 风险^[18]。此外, Kudinova 等^[19] 人发现 IL-33 基因的 2 个 SNP 单倍型 (rs11792633 和 rs7044343) 与精神障碍有关。综上所述,开展更多 IL-33 基因多态性的研究也许为 AD 的治疗提供的 1 个重要靶点。

2 IL-33 在 AD 中的作用机制

IL-33 在健康人的血液循环中几乎无法检测到,在主观记忆障碍 (Subjective memory disorder, SMC) 和 MCI 患者中也几乎检测不到,但在 AD 患者中显著增加。同样,与健康对照组、SMC 和 MCI 受试者比较,AD 患者循环中的 IL-33 可溶性受体 sIL-1R4 以及多种抗炎效应剂水平均显著升高,进一步支持了持续炎症状态的假设^[2]。作为一种多效性细胞因子,其作用取决于炎症部位和刺激类型。

2.1 ST2 依赖性信号通路

许多研究证实,IL-33/ST2 信号在一些由先天免疫激活介导的无菌炎症引起的疾病 (如动脉粥样硬化和肥胖) 中起保护作用^[20-22]。与之相似, A β 在脑内积累引起的无菌性炎症在 AD 的发病机制中起着重要作用,干扰大脑的正常生理功能^[23]。有研究表明,随着年龄的增长,淀粉样前体蛋白/早老素 1 (Amyloid precursor protein/presenilin 1, APP/PS1) 转基因小鼠 (AD 模型) 小胶质细胞 A β 清除能力受损, A β 结合受体和 A β 降解酶的表达减少。然而, A β 在脑中的持续生成和异常积累通过增加炎症介质的生成而导致小胶质细胞功能障碍,使小胶质细胞对 A β 的吞噬效率降低^[24]。IL-33 处理后 APP/PS1 小鼠淀粉样斑块周围 CD68 + 吞噬细胞数量增加,髓样细胞被募集到淀粉样斑块中,能够恢复小胶质细胞的吞噬活性,特异性增强小胶质细胞对 A β 的摄取,促进 A β 的清除;相反,敲除小胶质细胞中 ST2 的表达则会降低这种摄取。进一步研究发现,IL-33 与 ST2 结合并激活质膜上的 ST2 / IL-1RAcP,进一步激活 MyD88 以及 P38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, P38 MAPK)、细胞外调节蛋白激酶 (Extracellular regulated protein kinases, ERK)、丝裂原活化蛋白激酶 (Mitogen-activated protein kinase, MAPK) 下游信号通路来调节基因转录^[25]。这些结果表明,小胶质细胞中的 ST2 信号介导了 IL-33 相关的 APP/PS1 小鼠脑内 A β 吞噬和清除功能的增强,从而降低可溶性 A β 水平和淀粉样斑块沉积。

除此之外,IL-33/ST2 信号通路在中枢神经系统小胶质细胞极化中发挥关键作用。小胶质细胞具有不同的功能表型,M1 表型具有促炎作用,M2 表型具有免疫抑制和抗炎作用,有助于神经保护^[26]。在 AD 的发展过程中暴露于 A β ,小胶质细胞转化为促炎和活化表型。活化的小胶质细胞通过增加 A β 肽的产生和减少其吞噬和降解而导致 A β 的积累^[27]。研究证明,随着单核细胞聚集到损伤部位,IL-33 作为中枢神经系统损伤后巨噬细胞向替代表型极化的警报素。

IL-33 给药可导致大脑小胶质细胞/巨噬细胞中抗炎基因 Arg1 和 Fizz1 的增加,通过 IL-33/ST2 信号通路使小胶质细胞/巨噬细胞极化至抗炎表型,减少 APP/PS1 小鼠皮质中促炎基因 [包括 IL-1 β , IL-6 和核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NLR family, pyrin domain containing 3, NLRP3)] 的表达来调节固有免疫反应^[28-29]。这些进一步表明 IL-33 作为炎症介质在阿尔茨海默病的发病机制中起着至关重要的作用。

2.2 非 ST2 依赖性信号通路

Tau 磷酸化是 AD 的关键致病因子。当过度磷酸化时 Tau 从微管分离并形成不溶性纤维,称为成对螺旋丝 (Paired helical filaments, PHF) 以及包括 PHF 聚集的 NFTs^[30]。A β 激活糖原合成酶激酶-3 β (Glycogen synthase kinase 3, GSK-3 β),使 Tau 磷酸化,从而启动 PHF 和 NFT 的形成^[31]。Akt 又称 PKB (Protein kinase B),即蛋白激酶 B,是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,在细胞存活和凋亡中起重要作用。Akt 通过 RTK/IRS-1/PI3K/PDK1/Akt 轴的主要途径被激活,并在 Ser9 位点磷酸化,从而使 GSK-3 β 失活。Nishizaki^[32] 在其研究中发现,IL-33 可通过 MyD88/TRAF6/RIP/PI3K 途径激活 Akt,使 GSK-3 β 失活来抑制 Tau 磷酸化。进一步研究显示,敲除 ST2 不会影响 IL-33 对 Akt 和 GSK-3 β 活性的影响,而敲除 ST2 / IL-1RAcP 的下游靶点 MyD88 则明显抑制了该作用,证实了 IL-33 以 ST2 非依赖性的方式激活 Akt 并使 GSK-3 β 失活。然而,IL-33 如何以不依赖 ST2 的方式激活 MyD88 仍有待阐明。另外,有研究表明淀粉样蛋白 β_{1-42} (A β_{1-42}) 显著降低了野生型小鼠海马切片中 GSK-3 β 在 Ser9 位点的磷酸化,增强了 Ser202/Thr205/Ser396 位点 Tau 的磷酸化^[33]。这意味着 A β_{1-42} 可减弱 Akt 活性并诱导 GSK-3 β 活化,从而促进 Tau 过度磷酸化。IL-33 的加入显著逆转了这一过程,提示 IL-33 通过增强 Akt 活性中和 A β_{1-42} 诱导的 GSK-3 β 活化,起到防止 Tau 磷酸化的作用。

3 IL-33 在 AD 治疗中的研究

近年来,许多基础和临床前研究报道了 IL-33 在中枢神经系统发育、恢复和疾病中的广泛生理和病理作用^[34-35]。由突触相关的星形胶质细胞产生的 IL-33 是丘脑和脊髓中正常突触数量和电路功能的发育所必需的,在生理条件下通过小胶质细胞发出信号,以促进突触吞噬的增加^[34]。IL-33 缺陷型小鼠表现出减少的焦虑样行为以及社交认识的缺陷,这是由于 IL-33 的缺乏会改变与焦虑相关行为有关的大脑区域 c-Fos 蛋白的表达^[36]。另外,IL-33 缺乏可导致老年小鼠的神经退行性变和 AD 样症状,而注射重组 IL-33 逆转了 AD 小鼠模型的突触可塑性损伤和记忆缺陷,显示出了有益的效果^[37]。一项人类研究报道称,与随后发生 AD 转化的 MCI 患者比较,未发生 AD 转化的 MCI 患者 IL-33 + 细胞水平更高,且与海马体体积呈正相关^[38]。这些发现提示 IL-33 可能在 AD 的治疗中发挥积极作用。最新的一项研究发现,一半以下的 MCI 和 AD 患者有外周 IL-33 表达,IL-33 表达患者与 IL-33 不表达患者比较,认知功能保持了 1 年以上,并且 IL-33 水平与简易精神状态检查量表 (Mini-mental state

examination, MMSE) 评分呈正相关^[39]。这些间接地支持了 IL-33 在 MCI 或 AD 患者认知功能保护中的作用。因此, IL-33 或其相关信号通路有望成为治疗 AD 药物开发的 1 个有前途的靶点。

4 结束语

AD 是一种与年龄相关的、不可逆的神经系统疾病, 经过多年的发展已经成为公共卫生的全球性挑战。IL-33 信号通路 > AD 发病过程中出现的病理性改变有一定的联系, 在 AD 的先天性和适应性免疫中作为重要的诱导和调节因子发挥作用。与此同时, 在许多 AD 动物模型中 IL-33 给药后阻断炎症方面产生了有希望的结果。因此, IL-33 有望作为新的生物标志物用于靶向治疗以减轻 AD 相关神经炎症, 成为预防、延缓甚至治愈 AD 的有效途径。然而, 需要进一步的分子生物学研究来阐明 IL-33 在 AD 中的具体作用机制及途径, 以提供长期安全性和有效性数据。

参 考 文 献

- [1] Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease[J]. *European Journal of Neurology*, 2018, 25(1): 59-70.
- [2] Italiani P, Puxeddu I, Napoletano S, et al. Circulating levels of IL-1 family cytokines and receptors in Alzheimer's disease: new markers of disease progression? [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 342.
- [3] Wood H. Alzheimer disease: meta-analysis finds high reversal rate from MCI to normal cognition[J]. *Nat Rev Neurol*, 2016, 12(4): 189.
- [4] Sinyor B, Mineo J, Ochner C. Alzheimer's disease, inflammation, and the role of antioxidants[J]. *J Alzheimers Dis Rep*, 2020, 4(1): 175-183.
- [5] Wang MM, Miao D, Cao XP, et al. Innate immune activation in Alzheimer's disease[J]. *Ann Transl Med*, 2018, 6(10): 177.
- [6] Ozben T, Ozben S. Neuro-inflammation and anti-inflammatory treatment options for Alzheimer's disease[J]. *Clin Biochem*, 2019, 72: 87-89.
- [7] Ahmadi M, Fathi F, Fouladi S, et al. Serum IL-33 level and IL-33, IL1RL1 gene polymorphisms in asthma and multiple sclerosis patients[J]. *Curr Mol Med*, 2019, 19(5): 357-363.
- [8] Strangward P, Haley MJ, Albornoz MG, et al. Targeting the IL33-NLRP3 axis improves therapy for experimental cerebral malaria[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(28): 7404-7409.
- [9] Abd Rachman Isnadi MF, Chin VK, Abd Majid R, et al. Critical Roles of IL-33/ST2 Pathway in Neurological Disorders. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018: 5346413.
- [10] Martin NT, Martin MU. Interleukin 33 is a Guardian of barriers and a local alarmin[J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(2): 122-131.
- [11] Du LX, Wang YQ, Hua GQ, et al. IL-33/ST2 pathway as a rational therapeutic target for CNS diseases[J]. *Neuroscience*, 2018, 369: 222-230.
- [12] Conti P, Lauritano D, Caraffa A, et al. Microglia and mast cells generate proinflammatory cytokines in the brain and worsen inflammatory state: Suppressor effect of IL-37 [Z]. 2020: 173035.
- [13] Saresella M, Marventano I, Piancone F, et al. IL-33 and its decoy sST2 in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 174.
- [14] Pusceddu I, Dieplinger B, Mueller T. ST2 and the ST2/IL-33 signalling pathway-biochemistry and pathophysiology in animal models and humans[J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 495: 493-500.
- [15] Homsak E, Gruson D. Soluble ST2: A complex and diverse role in several diseases[J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 507: 75-87.
- [16] Chapuis J, Hot D, Hansmannel F, et al. Transcriptomic and genetic studies identify IL-33 as a candidate gene for Alzheimer's disease[J]. *Mol Psychiatry*, 2009, 14(11): 1004-1016.
- [17] Tian M, Deng YY, Hou DR, et al. Association of IL-1, IL-18, and IL-33 gene polymorphisms with late-onset Alzheimer's disease in a Hunan Han Chinese population[J]. *Brain Res*, 2015, 1596: 136-45.
- [18] Zhong X, Liu MY, He M, et al. Association of interleukin-33 gene polymorphisms with susceptibility to late onset Alzheimer's disease: a meta-analysis[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 13: 2275-2284.
- [19] Kudinova AY, Deak T, Hueston CM, et al. Cross-species evidence for the role of interleukin-33 in depression risk[J]. *J Abnorm Psychol*, 2016, 125(4): 482-494.
- [20] Zhou Z, Yan F, Liu O. Interleukin (IL)-33: an orchestrator of immunity from host defence to tissue homeostasis[J]. *Clin Transl Immunology*, 2020, 9(6): e1146.
- [21] Munjal A, Khandia R. Atherosclerosis: orchestrating cells and biomolecules involved in its activation and inhibition[J]. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2020, 120: 85-122.
- [22] Tao J, Wang Y, Li L, et al. Critical roles of ELAVL4 and IL-33 in the progression of Obesity-Related cardiomyopathy via integrated bioinformatics analysis[Z], 2020: 542.
- [23] Webers A, Heneka MT, Gleeson PA. The role of innate immune responses and neuroinflammation in amyloid accumulation and progression of Alzheimer's disease[J]. *Immunol Cell Biol*, 2020, 98(1): 28-41.
- [24] Lau SF, Chen C, Fu WY, et al. IL-33-PU[J]. 1 Transcriptome Reprogramming Drives Functional State Transition and Clearance Activity of Microglia in Alzheimer's Disease. *Cell Rep*, 2020, 31(3): 107530.
- [25] Fu AK, Hung KW, Yuen MY, et al. IL-33 ameliorates Alzheimer's disease-like pathology and cognitive decline[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(19): E2705-E2713.
- [26] Yao K, Zu HB. Microglial polarization: novel therapeutic mechanism against Alzheimer's disease[J]. *Inflammopharmacology*, 2020, 28(1): 95-110.
- [27] Sebastian ML, Müller SA, Colombo AV, et al. Fibrillar A β triggers microglial proteome alterations and dysfunction in Alzheimer mouse models[Z], 2020: e54083.
- [28] Dhib-Jalbut S. Friend or foe? Targeting microglia in Alzheimer's disease[J]. *Cytokine*, 2016, 86: 4-5.