

# 肿瘤坏死因子 $\alpha$ 诱导蛋白 8 样分子 2 的生物学特性及病理生理学效应

刘双庆 姚咏明

肿瘤坏死因子- $\alpha$  诱导蛋白 8 样分子 2 (tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced protein 8 like 2, TIPE2) 是最近发现的一种新型抗炎蛋白, 最初被发现对免疫反应发挥负性调节作用<sup>[1]</sup>, 对机体天然免疫和获得性免疫均具有负向调控效应<sup>[2-3]</sup>。因此, 深入了解 TIPE2 的生物学特性及其在疾病中的作用, 对于进一步探索 TIPE2 的免疫调节机制及寻找针对相关疾病防治的新策略至关重要。

## 1 TIPE 家族及其功能

TIPE 家族是最新发现的免疫及肿瘤发生的调节因子, 目前已发现四个高度同源的家族成员: TNFAIP8 (tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced protein 8, TIPE0)、TIPE1 (TNFAIP8L1 TNFAIP8-like 1, 或者 TNFAIP8L1)、TIPE2 (TNFAIP8L2) 和 TIPE3 (TNFAIP8L3)。TIPE0 是 TIPE 家族的初始成员, 首先发现于头颈鳞状细胞癌的细胞系, 其过度表达可以抑制凋亡过程<sup>[4-5]</sup>。在肿瘤学领域, TIPE0 高表达常与不良预后有关。与 TIPE0 相反, TIPE1 具有促进凋亡的生理作用。在肝癌细胞中, TIPE1 通过与 Rac1 相互作用, 抑制下游 p65 和 JNK 信号的激活, 促进胱天蛋白酶 (caspase) 介导的凋亡<sup>[6]</sup>。TIPE3 在人类的多个器官中均有表达, 在人类肿瘤组织中 (肺癌、食管癌、宫颈癌、结肠腺癌等) 表达高度上调<sup>[7-8]</sup>, 这也提示 TIPE3 可能与肿瘤的发生发展有关。TIPE3 可以通过激活 PI3K-Akt 途径诱导肿瘤细胞的恶性转化<sup>[8]</sup>。

## 2 TIPE2 对炎症反应的调控作用

当机体遭到创伤、烧伤、中毒及微生物感染打击后, 免疫系统识别到外来抗原时即活化免疫细胞, 参与免疫反应, 释放炎症因子, 导致炎症发生。一定程度上, 炎症反应对机体有益, 可以清除致病微生物, 促进机体恢复, 但炎症反应

一旦失衡, 将导致多器官损伤, 对机体造成致命威胁。

TIPE2 是免疫和炎症反应的负向调节蛋白, 基因敲除小鼠可以引起自发性多器官炎症、脾肿大和过早死亡, 这种动物对 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 激活剂高度敏感<sup>[3]</sup>。有研究发现, 缺乏 TIPE2 的表达可以导致非常严重的炎症疾病<sup>[1,3]</sup>。同样, TIPE2 表达缺失可促进脂多糖 (LPS) 激活巨噬细胞而诱导一氧化氮产生增多<sup>[1]</sup>。在小鼠的心肌缺血-再灌注模型中, TIPE2 基因沉默后能降低炎症及心肌损伤; 体外实验证实, TIPE2 明显下调核苷酸结合寡聚域包含蛋白 2 (nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2, NOD2) 诱导的 MAPK 及 NF- $\kappa$ B 信号途径的激活, 从而减少巨噬细胞生成促炎细胞因子<sup>[9]</sup>。

Xi 等<sup>[10]</sup>观察到, 在慢性乙型肝炎病毒感染患者中 TIPE2 表达下降, 且其表达水平与病毒载量和肝脏炎症指标呈负相关。在 TIPE2 敲除动物模型中, 乙肝病毒可以引起更严重的炎症反应。在丙型肝炎中也有类似的发现。与之不同的是, 在乙型肝炎病毒相关的慢加急肝衰竭 (acute-on-chronic hepatitis B liver failure, ACHBLF) 患者中 TIPE2 表达升高, TIPE2 mRNA 表达在非存活组中明显增强。体外试验提示 ACHBLF 患者免疫应答能力显著下降, 给予 LPS 刺激后细胞因子 (IL-6 和 TNF- $\alpha$ ) 生成降低, 且 TIPE2 表达升高。TIPE2 表达水平与 ACHBLF 患者的病死率呈正相关<sup>[11]</sup>。

尽管对于 TIPE2 负性调节炎症反应已获许多实验研究证实, 但其确切调节机制仍有待阐明<sup>[9]</sup>。据报道, TLR 可以调控 TIPE2 表达, 从而进一步控制炎症反应的强度<sup>[1]</sup>, 而 TIPE2 缺乏的细胞反过来对 TLR 激活呈超敏反应, 提示 TIPE2 在 TLR 介导的天然免疫过程具有重要调节作用<sup>[3]</sup>。Zhang 等<sup>[9]</sup>发现 TIPE2 与 NOD2 炎症信号通路之间密切相关。可见, TIPE2 参与炎症反应过程的机制十分复杂, 仍需进一步探讨。

## 3 TIPE2 对凋亡的影响

凋亡是细胞的一种基本生物学现象, 它在生物的进化、

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2018.12.021

基金项目: 国家自然科学基金重点项目 (81730057, 81372054); 国家重点研发计划项目 (2017YFC1103302)

作者单位: 100048 北京, 解放军总医院第一附属医院创伤研究中心

通信作者: 姚咏明, Email: c\_ff@sina.com

内环境稳定及多个系统发育中发挥重要作用。凋亡受多基因严格控制,如 Bcl-2 家族、caspase 家族、癌基因(如 c-myc)、抑癌基因(p53)等。迄今为止,针对凋亡机制的研究仍不是十分清楚,而凋亡过程的紊乱则与许多疾病的发生有关。机体内多种信号分子通过对凋亡的调控进而发挥病理生理效应。

TIPE2 包含有死亡效应结构域样的结构<sup>[3]</sup>,而含有这类结构的蛋白能够对凋亡进行调节。Shi 等<sup>[12]</sup>发现 TIPE2 在鼠佐剂性关节炎模型中对成纤维样滑膜细胞具有促凋亡作用。其机制是 TIPE2 上调了死亡受体 5(DR5)的表达水平,促进了细胞凋亡蛋白酶的激活,抑制 NF- $\kappa$ B 途径的活化。TIPE2 在肿瘤免疫中亦有促进凋亡的作用,例如 TIPE2 能加速肺癌细胞的凋亡,作用机制可能为通过调节 p38 MAPK 和 Akt 信号途径进而影响凋亡相关分子(caspase-3、caspase-9、Bcl-2 和 Bax)表达水平<sup>[13]</sup>。

#### 4 TIPE2 对免疫细胞的调控效应

许多研究均证实 TIPE2 在免疫系统中具有负性调节作用,包括炎症及肿瘤性疾病<sup>[2-3,9]</sup>。TIPE2 广泛表达于淋巴组织,在小鼠体内 TIPE2 优先表达于造血细胞,特别是 T 淋巴细胞(包括调节性 T 细胞)<sup>[14]</sup>,但是其在 B 淋巴细胞或淋巴组织的 B 淋巴细胞区域却几乎不存在<sup>[15]</sup>。而 TIPE2 在人体中的表达则广泛得多,除了造血系统,还包括肝细胞、神经元细胞、大脑干细胞及鳞状上皮细胞等<sup>[16]</sup>。

免疫麻痹是脓毒症患者死亡的主要原因<sup>[17]</sup>,而 TIPE2 对于维持免疫系统的稳态具有重要作用。Sun 等<sup>[3]</sup>发现在小鼠脓毒性休克模型中, TIPE2<sup>-/-</sup>组与野生型动物相比,病程明显加快且程度显著加重,提示 TIPE2 在脓毒性休克的发病过程中发挥重要作用。严重脓毒症时淋巴器官中的树突状细胞(dendritic cells, DC)数量持续减少,功能发生紊乱且伴有成熟障碍, MHC II 及共刺激分子表达、IL-12 分泌减少,导致机体抗原提呈能力削弱, T 细胞活化障碍,造成天然免疫抑制<sup>[18]</sup>。DC 作为主要抗原提呈细胞,介导了机体病原体识别及诱导特异性免疫应答,且在连接天然免疫和获得性免疫反应中起到桥梁作用。我们既往研究发现, TIPE2 在 DC 的胞浆中表达;对 TIPE2 基因进行沉默后 DC 表达的共刺激分子及细胞因子能力均上调;基因敲除 TIPE2 后 DC 细胞成熟增加,促进 T 淋巴细胞的增殖分化及核内活化 T 细胞核因子(NF-AT)的激活,而当过表达 TIPE2 后结果正好相反<sup>[14]</sup>,进一步印证了 TIPE2 的负性免疫调节效应。巨噬细胞作为免疫系统重要一员,是天然免疫的关键组成部分。巨噬细胞具有多种激活形式,包括经典激活与替代激活,两种形式功能差异显著。Li 等<sup>[19]</sup>观

察到系统性红斑狼疮(SLE)实验模型中, TIPE2 可通过诱导巨噬细胞向 M2 表型分化减轻 SLE 的严重程度。Liu 等<sup>[20]</sup>证实 TIPE2 诱导巨噬细胞向 M2 表型分化的机制系激活了 PI3K-Akt 信号途径。

在脓毒症动物模型中,红景天提取物治疗组 TIPE2 表达明显降低,与之相伴的是 CD3<sup>+</sup> 和 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞亚群计数较脓毒症组增加<sup>[21]</sup>,提示 TIPE2 对脓毒症状态下 T 淋巴细胞具有显著影响。另据报道,过期流产的发生与免疫因素密切相关,过期流产组与对照组相比蜕膜组织中 TIPE2 表达明显减少,提示 TIPE2 对免疫功能的抑制作用减轻,减弱了母胎耐受,从而促进过期流产的发生<sup>[22]</sup>。在实验性结肠炎模型中,观察到 TIPE2<sup>-/-</sup>组炎症损伤及细胞因子水平均比对照组减轻,表明 TIPE2 在黏膜免疫中亦发挥着负性调节效应<sup>[23]</sup>。

#### 5 TIPE2 在相关疾病中的临床意义

近年来的资料提示, TIPE2 参与了多种疾病的发生发展过程。与健康对照相比, SLE 患者中外周血单核细胞 TIPE2 mRNA 表达明显减少,其表达水平与疾病的活动度呈负相关<sup>[24]</sup>。在儿童哮喘患者中, TIPE2 表达水平低于健康对照组,其含量与嗜酸性粒细胞计数、IgE、白介素(IL)-4 水平呈显著负相关。在动物脑卒中模型中,基因敲除 TIPE2 后脑梗死容积增加且神经功能缺损明显加重,提示 TIPE2 具有保护脑缺血的潜在功能。

综上所述, TIPE2 作为一种新发现的蛋白分子,对天然免疫、获得性免疫、全身免疫及局部免疫均发挥负性调节效应。同时对促进细胞凋亡、调节肿瘤转移复发均起到一定作用,从而为临床多种疾病的发病机制及治疗策略提供了新的思路,但目前针对 TIPE2 的具体功能及作用机制研究仍十分有限且深度不够,亟待进一步进行系统、深入探讨。

#### 参 考 文 献

- [1] Wang Z, Fayngerts S, Wang P, et al. TIPE2 protein serves as a negative regulator of phagocytosis and oxidative burst during infection [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(38):15413-15418. DOI: 10.1073/pnas.1204525109.
- [2] Lou Y, Liu S. The TIPE (TNFAIP8) family in inflammation, immunity, and cancer [J]. Mol Immunol, 2011, 49(1/2):4-7. DOI: 10.1016/j.molimm.2011.08.006.
- [3] Sun H, Gong S, Carmody RJ, et al. TIPE2, a negative regulator of innate and adaptive immunity that maintains immune homeostasis [J]. Cell, 2008, 133(3):415-426. DOI: 10.1016/j.cell.2008.03.026.
- [4] Kumar D, Gokhale P, Broustas C, et al. Expression of SCC-S2, an antiapoptotic molecule, correlates with enhanced proliferation and

- tumorigenicity of MDA-MB 435 cells [J]. *Oncogene*, 2004, 23(2): 612-616. DOI: 10.1038/sj.onc.1207123.
- [ 5 ] Kumar D, Whiteside TL, Kasid U. Identification of a novel tumor necrosis factor- $\alpha$ -inducible gene, SCC-S2, containing the consensus sequence of a death effector domain of fas-associated death domain-like interleukin-1 $\beta$ -converting enzyme-inhibitory protein [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(4): 2973-2978. DOI: 10.1074/jbc.275.4.2973.
- [ 6 ] Zhang Z, Liang X, Gao L, et al. TIPE1 induces apoptosis by negatively regulating Rac1 activation in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Oncogene*, 2015, 34(20): 2566-2574. DOI: 10.1038/onc.2014.208.
- [ 7 ] Cui J, Hao C, Zhang W, et al. Identical expression profiling of human and murine TIPE3 protein reveals links to its functions [J]. *J Histochem Cytochem*, 2015, 63(3):206-216. DOI: 10.1369/0022155414564871.
- [ 8 ] Fayngerts SA, Wu J, Oxley CL, et al. TIPE3 is the transfer protein of lipid second messengers that promote cancer [J]. *Cancer cell*, 2014,26(4):465-478. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.07.025.
- [ 9 ] Zhang H, Zhu T, Liu W, et al. TIPE2 acts as a negative regulator linking NOD2 and inflammatory responses in myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *J Mol Med*, 2015, 93(9): 1033-1043. DOI: 10.1007/s 00109-015-1288-9.
- [ 10 ] Xi W, Hu Y, Liu Y, et al. Roles of TIPE2 in hepatitis B virus-induced hepatic inflammation in humans and mice [J]. *Mol Immunol*, 2011, 48(9/10): 1203-1208. DOI: 10.1016/j.molimm.2011.03.002.
- [ 11 ] Wang LY, Fan YC, Zhao J, et al. Elevated expression of tumour necrosis factor- $\alpha$ -induced protein 8 (TNFAIP8)-like 2 mRNA in peripheral blood mononuclear cells is associated with disease progression of acute-on-chronic hepatitis B liver failure [J]. *J Viral Hepatitis*, 2014, 21(1): 64-73. DOI:10.1111/jvh.12116.
- [ 12 ] Shi C, Zhang S, Hong S, et al. The pro-apoptotic effects of TIPE2 on AA rat fibroblast-like synoviocytes via regulation of the DR5-caspase-NF- $\kappa$ B pathway in vitro [J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 993-1000. DOI: 10.2147/OTT.S92907.
- [ 13 ] Liu QQ, Zhang FF, Wang F, et al. TIPE2 inhibits lung cancer growth attributing to promotion of apoptosis by regulating some apoptotic molecules expression [J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0126176. DOI: 10.1371/journal.pone.0126176.
- [ 14 ] Luan YY, Yao YM, Zhang L, et al. Expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  induced protein 8 like-2 contributes to the immunosuppressive property of CD4+CD25+ regulatory T cells in mice [J]. *Mol Immunol*, 2011, 49(1/2): 219-226. DOI: 10.1016/j.molimm.2011.08.016.
- [ 15 ] Zhang G, Hao C, Lou Y, et al. Tissue-specific expression of TIPE2 provides insights into its function [J]. *Mol Immunol*, 2010, 47(15): 2435-2442. DOI: 10.1016/j.molimm.2010.06.016.
- [ 16 ] Zhang L, Shi Y, Wang Y, et al. The unique expression profile of human TIPE2 suggests new functions beyond its role in immune regulation [J]. *Mol Immunol*, 2011, 48(9/10): 1209-1215. DOI: 10.1016/j.molimm.2011.03.001.
- [ 17 ] 宋振举, 童朝阳. 严重脓毒症免疫调节治疗: 从免疫抑制走向免疫增强 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2014,23(4):365-367. DOI:10.3760/cma.j.jssn.1671-0282.2014.04.001.
- [ 18 ] 李秀花, 姚咏明. 脓毒症中树突状细胞调节机制与免疫效应研究进展 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2015,24(7):804-806. DOI: 10.3760/cma.j.jssn.1671-0282.2015.07.030.
- [ 19 ] Li F, Zhu XH, Yang YS, et al. TIPE2 alleviates systemic lupus erythematosus through regulating macrophage polarization [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 38(1): 330-339. DOI: 10.1159/000438633.
- [ 20 ] Liu R, Fan T, Geng W, et al. Negative immune regulator TIPE2 promotes M2 macrophage differentiation through the activation of PI3K-AKT signaling pathway [J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0170666. DOI: 10.1371/journal.pone.0170666.
- [ 21 ] Liu MW, Su MX, Zhang W, et al. *Rhodiola rosea* suppresses thymus T-lymphocyte apoptosis by downregulating tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced protein 8-like-2 in septic rats [J]. *Int J Mol Med*, 2015, 36(2):386-398. DOI: 10.3892/ijmm.2015.2241.
- [ 22 ] Sun Y, Wang X, Li Y, et al. The decreased expression of TIPE2 protein in the decidua of patients with missed abortion and possible significance [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2017, 15(1): 68. DOI: 10.1186/s12958-017-0285-y.
- [ 23 ] Lou Y, Sun H, Morrissey S, et al. Critical roles of TIPE2 protein in murine experimental colitis [J]. *J Immunol*, 2014, 193(3): 1064-1070. DOI: 10.4049/jimmunol.1400415.
- [ 24 ] Li D, Song L, Fan Y, et al. Down-regulation of TIPE2 mRNA expression in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Clin Immunol*, 2009, 133(3):422-427. DOI: 10.1016/j.clim.2009.08.014.

(收稿日期: 2017-12-26)

(本文编辑: 邵菊芳)