

Thy-1 在肺纤维化形成中的作用

陈茂庆 刘晓秋

【关键词】 肺纤维化; Thy-1; 成纤维细胞

肺纤维化是多因素共同作用引起的慢性肺间质疾病共同的病理变化^[1]。特发性肺纤维化(IPF)是一种常见的、不可治愈的慢性致死性肺间质疾病,其确切发病机制尚不明确。根据有无 Thy-1 表达将肺成纤维细胞分为 Thy-1 阴性(-)和 Thy-1 阳性(+)细胞两种亚型。Thy-1 具有调节肺成纤维细胞粘附、增殖、存活、分化、细胞因子、生长因子的信号转导、凋亡及肺纤维化的作用。本文对 Thy-1 在肺纤维化形成中的作用加以综述。

一、肺成纤维细胞及其异型性

肺纤维化的形成机制包括肺泡上皮损伤、成纤维细胞过度增殖、成纤维细胞灶形成、细胞外基质(ECM)过度沉积^[2]及成纤维细胞与多种炎症因子发生复杂多样的相互作用^[3],最终导致肺组织结构重塑,形成肺纤维化。大量成纤维细胞病灶的出现提示纤维化处于进行性活动期,可作为肺纤维化进入不可逆纤维化过程的一个组织病理学指标^[4]。成纤维细胞/肌成纤维细胞在肺纤维化的发生和发展中起重要作用,其参与纤维化的毁损性重塑。Thy-1 是细胞粘附分子免疫球蛋白超家族中最小的成员,它是一个由糖磷脂酰肌醇(GPI)锚定的 25~37 kDa 的细胞表面糖蛋白。已有研究报道正常肺组织中成纤维细胞多为 Thy-1(+)细胞,而在纤维化明显的肺组织中,肺纤维细胞则以 Thy-1(-)细胞为主,提示成纤维细胞亚群对纤维化疾病发展的重要性^[5]。

二、Thy-1 与成纤维细胞的粘附、增殖、存活、分化及细胞因子、生长因子相关的信号转导

Thy-1 在肺纤维化中起重要作用,是肺纤维化的抑制者,可调节成纤维细胞的迁移、分化、增殖、凋亡及对细胞因子和生长因子的反应,从而影响纤维化形成^[6]。Hagood 等^[5]发现,正常肺组织中的成纤维细胞以 Thy-1(+)为主,纤维化明显的肌成纤维细胞灶以 Thy-1(-)表达为主。Thy-1 可调节肌源基因的表达、肌成纤维细胞的分化和存活时间,不表达 Thy-1 的成纤维细胞更易在促炎因子的作用下转化为肌成纤维细胞,且其存活能力更强^[7],肺肌成纤维细胞下调 Thy-1 的表达对于促进增殖、分化及胶原沉积较重要^[8]。成纤维细胞的增殖和分化与其粘附相关。粘着斑的分解是调节细胞粘附的关键。Rege 等^[9]发

现 Thy-1 可经整合素和粘着斑激酶(FAK)信号传导介导细胞的粘附和迁移,且这一过程需要 Thy-1 的 GPI 锚定,提示 Thy-1 的 GPI 锚定可调节 Thy-1 介导的成纤维细胞迁移及亚细胞定位。

Thy-1(-)和 Thy-1(+)两种不同的成纤维细胞亚群对细胞因子的反应程度不同。Sanders 等^[10]发现 Thy-1(-)细胞受转化生长因子(TGF)- β_1 、内皮素及结缔组织生长因子(CTGF)作用后寿命明显延长, α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)和肌源性调节因子——成肌分化抗原(Myod)表达水平明显升高,细胞收缩能力增强。Thy-1(+)成纤维细胞处于相对静止状态,对促炎因子的反应迟钝,对肺纤维化可能起保护作用。反之,Thy-1(-)成纤维细胞增殖活跃,对促炎因子的反应强烈,对肺纤维化的发生和发展可能起促进作用。表明 Thy-1(-)成纤维细胞具有较强的向肌成纤维细胞转化的能力。Zhou 等^[11]发现在体内外,Thy-1(-)和 Thy-1(+)成纤维细胞在 TGF- β_1 刺激下均表现为向肌成纤维细胞分化,使细胞增殖。研究发现,两种亚群肺成纤维细胞均可对外源性、有活性的 TGF- β_1 作出反应,表明 Thy-1(+)细胞的 TGF- β_1 信号传导途径无缺陷,其与 Thy-1(-)成纤维细胞的差异主要是缺乏激活内源性 TGF- β_1 、血小板反应蛋白凝血酶敏感蛋白(TSP)-1、基质金属蛋白酶(MMP)及纤维蛋白溶酶的能力。另外,Ramírez 等^[12]观察了 Thy-1(-)和 Thy-1(+)成纤维细胞的细胞因子及其信号转导系统,发现 Thy-1 表达缺失会降低成纤维细胞中 TGF- β_1 调控的细胞外调节激酶(ERK)信号通路的激活能力,导致 MMP-9 表达水平升高。Thy-1 表达缺失可激活成纤维细胞存活相关的家族酪氨酸激酶(SFK)、FAK、磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3-K)/蛋白激酶(AKT)信号通路。综上所述,Thy-1 能激活多种信号途径,影响成纤维细胞和细胞外基质(ECM)与其他细胞的相互作用,影响细胞的增殖、分化和生存^[12-13]。

ECM 与整合素相互作用是成纤维细胞存活的关键信号。Thy-1 含有整合素结合的精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(RGD)样序列——RLD。RLD 是 Thy-1 与整合素及其他细胞基质蛋白结合发挥生物活性的作用位点。为了观察 Thy-1 是否通过 RLD 序列影响成纤维细胞的分化,Zhou 等^[13]将 Thy-1 的整合素 $\alpha\beta_5$ 结合顺序 RLD 替换成 RLE 后,Thy-1 失去与整合素结合的能力,发现 Thy-1 通过 RLD 与整合素 $\alpha\beta_5$ 相互作用抑制成纤维细胞收缩,失去抑制 TGF- β_1 激活和肺成纤维细胞分化的能力,提示 Thy-1 与整合素 $\alpha\beta_5$ 的相互作用是 RLD 依赖性的。

Bradley 等^[14]发现 Thy-1 在间充质干细胞(MSC)表面高表达,Thy-1 可以从成纤维细胞膜上脱落形成囊泡。Shentu 等^[15]研究发现清除或阻断 Thy-1 与整合素 β 的相互作用可减少 MSC

DOI:10.3969/j.issn.1001-9057.2019.11.026

基金项目:吉林省科技厅自然科学基金资助项目(20160101089JC);吉林省卫生计生科研计划课题项目(20152020)

作者单位:130041 吉林长春,吉林大学第二医院呼吸与危重症医学科

通讯作者:刘晓秋,E-mail:liuxiaoq@jlu.edu.cn

来源的成纤维细胞外囊泡 (EVs) 的摄取, 阻断 Thy-1 对肌成纤维细胞分化的抑制作用。IPF 肺成纤维细胞增加了 EVs 富集, 促进纤维化形成的微小 RNA 靶基因的表达。Thy-1 与整合素 β 相互作用介导肺成纤维化细胞摄取 EVs, 阻断 Thy-1 对肌成纤维细胞分化的抑制作用, 提示 Thy-1 与整合素 β 相互作用介导肺成纤维细胞对 EVs 的摄取, 进而阻断肌成纤维细胞的分化。

三、Thy-1 与成纤维细胞的凋亡

目前许多研究支持细胞的凋亡失衡在 IPF 及其他器官纤维化的发展中起重要作用。Hueber 等^[16]的研究表明, Thy-1 通过 Bcl-2 抗凋亡机制诱导胸腺细胞凋亡。另有研究表明, 在 T 淋巴细胞中, Thy-1 通过外源性 Fas-FasL 介导的信号通路调节凋亡机制且 Thy-1 通过 Src 激酶机制上调 FasL 的表达^[17]。Sanders 等^[10]的体外实验表明, 当成纤维细胞收缩胶原纤维时, 缺乏 Thy-1 表达的成纤维细胞可产生抗凋亡现象, 恢复 Thy-1 表达可恢复其凋亡活性。Liu 等^[7]的研究发现, Thy-1 可通过内源性和外源性通路增加肺成纤维细胞凋亡; 采用博来霉素导致的肺纤维化模型发现, Thy-1 过表达可能促进成纤维细胞凋亡, 进而干预肺纤维化形成, 加速肺纤维化修复。鉴于在肺纤维化形成的过程中, 成纤维细胞灶的 Thy-1 (-) 纤维细胞增多, 诱导这些病理细胞凋亡很可能是有效治疗肺纤维化的关键。关于 Thy-1 诱导成纤维细胞凋亡的机制有待进一步探讨。

四、Thy-1 与衰老及纤维化的修复

肺纤维化的启动及进展机制尚未明确, 其发病率随年龄增长而增加。衰老与器官功能损伤相关, 且增加损伤及肺纤维化进展的易感性。Sueblinvong 等^[18]研究表明衰老小鼠的肺呈现出促纤维化表型, 以纤连蛋白胞外区 A (Fn-EDA) 和基质金属蛋白酶 (MMP)-2 和 MMP-9 的 mRNA 表达增加、高表达 TGF- β 受体 1 和 TGF- β_1 mRNA 及衰老肺成纤维细胞表面分子 Thy-1 表达减少为特点, 这一发现提示衰老与肺纤维化的发生有关, 进而推测衰老肺的成纤维细胞表型改变可能是增加肺损伤和肺纤维化易感性的关键。

五、Thy-1 与基因表观遗传的改变

与野生型小鼠比较, Thy-1 基因敲除小鼠对博来霉素引起肺损伤的纤维化反应增强, 提示 Thy-1 下调导致成纤维细胞表型的变化可能促进肺纤维化形成。Sanders 等^[19]发现, 在无 Thy-1 表达的肺组织中, Thy-1 启动子区域出现甲基化, 而在有 Thy-1 表达的部位, 则未发生甲基化, 且这一改变可通过 DNA 甲基转移酶抑制剂逆转。Sanders 等^[19]采用组蛋白脱乙酰酶抑制剂检测组蛋白是否发生修饰在调节肺成纤维化细胞 Thy-1 表达中的作用, 发现 Thy-1 表达缺乏是由于组蛋白修饰变化进而改变 DNA 甲基化, 且 Thy-1 启动子超甲基化可抑制成纤维化细胞病灶中 Thy-1 的表达, 表明表观遗传学在调控纤维化表型程序中起重要作用。采用表观遗传药物 DNA 甲基转移酶抑制剂治疗可恢复 Thy-1 (-) 成纤维细胞的 Thy-1 表达, Thy-1 的表观遗传调控是肺纤维化过程中一种新的潜在可逆机制, 可能为肺纤维化的治疗提供新的方向^[20]。

综上, 肺成纤维细胞和肌成纤维细胞在肺纤维化形成的过程中起重要作用。在肺纤维化形成的过程中, Thy-1 表达的缺失和衰老肺中成纤维细胞 Thy-1 表达下降可能参与肺纤维化的形成及异常修复。未来需深入探讨 Thy-1 在肺纤维化形成中的作用, 为进一步阐明 IPF 的发病机制及研发以 Thy-1 为基础的治疗方法提供依据。

参 考 文 献

- [1] 潘伟, 黄敏聪, 徐志伟, 等. 转录因子 Snail 在肺纤维化中作用的研究进展[J]. 中国医药, 2017, 12(12): 1908-1910.
- [2] Hardie WD, Glasser SW, Hagood JS, et al. Emerging concepts in the pathogenesis of lung fibrosis[J]. Am J Pathol, 2009, 175(1): 3-16.
- [3] Hinz B. Formation and function of the myofibroblast during tissue repair[J]. J Invest Dermatol, 2007, 127(3): 526-537.
- [4] Lomas NJ, Watts KL, Akram KM, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: immunohistochemical analysis provides fresh insights into lung tissue remodelling with implications for novel prognostic markers[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2012, 5(1): 58-71.
- [5] Hagood JS, Prabhakaran P, Kumbula P, et al. Loss of fibroblast Thy-1 expression correlates with lung fibrogenesis[J]. Am J Pathol, 2005, 167(2): 365-379.
- [6] Rege TA, Hagood JS. Thy-1 as a regulator of cell-cell and cell-matrix interactions in axon regeneration, apoptosis, adhesion, migration, cancer, and fibrosis[J]. FASEB J, 2006, 20(8): 1045-1054.
- [7] Liu X, Wong SS, Taype CA, et al. Thy-1 interaction with Fas in lipid rafts regulates fibroblast apoptosis and lung injury resolution[J]. Lab Invest, 2017, 97(3): 256-267.
- [8] Cohen PY, Breuer R, Wallach-Dayana SB. A Profibrotic Phenotype in Naïve and in Fibrotic Lung Myofibroblasts Is Governed by Modulations in Thy-1 Expression and Activation[J]. Mediators Inflamm, 2018, 2018: 4638437.
- [9] Rege TA, Pallero MA, Gomez C, et al. Thy-1, via its GPI anchor, modulates Src family kinase and focal adhesion kinase phosphorylation and subcellular localization, and fibroblast migration, in response to thrombospondin-1/hep I[J]. Exp Cell Res, 2006, 312(19): 3752-3767.
- [10] Sanders YY, Kumbula P, Hagood JS. Enhanced myofibroblastic differentiation and survival in Thy-1 (-) lung fibroblasts[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2007, 36(2): 226-235.
- [11] Zhou Y, Hagood JS, Murphy-Ullrich JE. Thy-1 expression regulates the ability of rat lung fibroblasts to activate transforming growth factor- β in response to fibrogenic stimuli[J]. Am J Pathol, 2004, 165(2): 659-669.
- [12] Ramírez G, Hagood JS, Sanders Y, et al. Absence of Thy-1 results in TGF- β induced MMP-9 expression and confers a profibrotic phenotype to human lung fibroblasts[J]. Lab Invest, 2011, 91(8): 1206-1218.
- [13] Zhou Y, Hagood JS, Lu B, et al. Thy-1-integrin α 5 β 1 interactions inhibit lung fibroblast contraction-induced latent transforming growth factor- β 1 activation and myofibroblast differentiation[J]. J Biol Chem, 2010, 285(29): 22382-22393.
- [14] Bradley JE, Chan JM, Hagood JS. Effect of the GPI anchor of human Thy-1 on antibody recognition and function. [J]. Lab Invest, 2013, 93(3): 365-374.
- [15] Shentu TP, Huang TS, Cernelc-Kohan M, et al. Thy-1 dependent uptake of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles blocks myofibroblastic differentiation[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 18052.
- [16] Hueber AO, Raposo G, Pierres M, et al. Thy-1 triggers mouse thymocyte apoptosis through a bcl-2-resistant mechanism[J]. J Exp Med, 1994, 179(3): 785-796.
- [17] Kong M, Muñoz N, Valdivia A, et al. Thy-1-mediated cell-cell contact induces astrocyte migration through the engagement of α V β 3 integrin and syndecan-4[J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1833(6): 1409-1420.
- [18] Sueblinvong V, Neujahr DC, Mills ST, et al. Predisposition for Disrepair in the Aged Lung[J]. Am J Med Sci, 2012, 344(1): 41-51.
- [19] Sanders YY, Pardo A, Selman M, et al. Thy-1 promoter hypermethylation: a novel epigenetic pathogenic mechanism in pulmonary fibrosis[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2008, 39(5): 610-618.
- [20] Sanders YY, Tollefsbol TO, Varisco BM, et al. Epigenetic regulation of thy-1 by histone deacetylase inhibitor in rat lung fibroblasts[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2011, 45(1): 16-23.

(收稿日期: 2019-01-15)

(本文编辑: 周三凤)