



中国临床医学

Chinese Journal of Clinical Medicine

ISSN 1008-6358

CN 31-1794/R

叉头框蛋白03介导Th1/Th17/Treg失衡在白塞综合征发病机制中的潜在作用

鲍华芳, 管剑龙

引用本文:

鲍华芳, 管剑龙. 叉头框蛋白03介导Th1/Th17/Treg失衡在白塞综合征发病机制中的潜在作用[J]. 中国临床医学, 2023, 30(5): 893-899.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2023.20220945>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

NLRP3炎症小体在白塞综合征中的研究进展

Research progress of NLRP3 inflammasomes in Behet's syndrome

中国临床医学. 2021, 28(6): 1056-1060 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20202163>

多发性骨髓瘤患者Treg细胞、Th17细胞及相关转录因子mRNA的表达及临床意义

Treg cells, Th17 cells and related transcription factor mRNA expression and clinical significance in patients with multiple myeloma

中国临床医学. 2018, 25(6): 895-899 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180791>

胸腺肽 α 1对C57BL/6结节病肉芽肿模型小鼠的疗效分析

Effect of thymosin alpha 1 on C57BL/6 model mice with sarcoidosis granuloma

中国临床医学. 2018, 25(3): 396-399 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180166>

过敏性哮喘患者高迁移率族蛋白1、Th1/Th2细胞亚群及相关细胞因子表达分析

Analysis of high mobility group protein-1, Th1/Th2 cell subsets and the related cytokine expressions in patients with allergic asthma

中国临床医学. 2020, 27(5): 837-840 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200318>

肿瘤免疫检查点抑制剂联合治疗策略及临床应用

Combination therapy strategy of tumor immune checkpoint inhibitor and its clinical application

中国临床医学. 2020, 27(6): 909-916 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20201041>

DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2023.20220945

· 综 述 ·

叉头框蛋白 O3 介导 Th1/Th17/Treg 失衡在白塞综合征发病机制中的潜在作用



鲍华芳, 管剑龙*

复旦大学附属华东医院风湿免疫科, 上海 200040

引用本文 鲍华芳, 管剑龙. 叉头框蛋白 O3 介导 Th1/Th17/Treg 失衡在白塞综合征发病机制中的潜在作用 [J]. 中国临床医学, 2023, 30(5): 893-899. BAO H F, GUAN J L. The potential role of forkhead box O3 mediated Th1/Th17/Treg imbalance in the pathogenesis of Behçet's syndrome[J]. Chin J Clin Med, 2023, 30(5): 893-899.

〔摘要〕 白塞综合征 (Behçet's syndrome, BS) 是一种慢性复发性、可累及多种重要脏器的变异性血管炎。免疫紊乱是 BS 发生发展的基石, 其中辅助性 T 细胞 (T helper cell, Th) 1/Th17/ 调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 失衡起重要作用。叉头框蛋白 O3 (forkhead box O3, FOXO3) 可调节 T 细胞活化、分化和 T 细胞功能。FOXO3 表达改变与 Th1/Th17/Treg 失衡相关, 使 FOXO3 成为免疫疾病治疗的潜在靶点。目前尚缺乏 FOXO3 与 BS 相关的研究, 故本文对 FOXO3 作为 BS 潜在治疗靶点的机制进行总结与展望。

〔关键词〕 白塞综合征; 叉头框蛋白 O3; 辅助性 T 细胞 1; 辅助性 T 细胞 17; 调节性 T 淋巴细胞

〔中图分类号〕 R 593 **〔文献标志码〕** A

The potential role of forkhead box O3 mediated Th1/Th17/Treg imbalance in the pathogenesis of Behçet's syndrome

BAO Hua-fang, GUAN Jian-long*

Department of Rheumatology and Immunology, Huadong Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

〔Abstract〕 Behçet's syndrome (BS) is a chronic recurrent variant vasculitis involving multiple important organs. The immune disorder is the basis of occurrence and development of BS, and the imbalance of T helper cell (Th) 1/Th17/regulatory T cell (Treg) plays an important role. Forkhead box O3 (FOXO3) can modulate the activation, differentiation, and function of T cells. The change of FOXO3 expression is related to the imbalance of Th1/Th17/Treg, which makes FOXO3 a potential target for the treatment of immune diseases. At present, there is few research on FOXO3 and BS, so this paper summarizes and looks forward to the mechanism of FOXO3 as a potential therapeutic target for BS.

〔Key Words〕 Behçet's syndrome; forkhead box O3; T helper cell 1; T helper cell 17; regulatory T cell

白塞综合征 (Behçet's syndrome, BS) 是一种病因不明的变异性血管炎, 可累及眼、肠道、心脏、血管、关节、神经和血液系统^[1]。内脏受累常提示疾病预后不佳, 肠道、心脏、血管、血液和神经系统受累可能引起患者死亡^[2]。BS 在古丝绸之路沿线的国家高发, 又称为“丝绸之路病”; 其中, 土耳其发病率最高, 约 240 例/10 万人, 而中国发病率约 14 例/10 万人^[3-4]。

叉头框蛋白 O (forkhead box O, FOXO) 家族在哺乳动物中存在 4 个基因, 分别为 FOXO1、FOXO3、FOXO4 和 FOXO6, 其共同特征是有叉状的 DNA 结合结构域。其中, 最重要的成员是 FOXO3, 也称为 FOXO3a, 参与细胞增殖、凋亡、自噬、氧化应激和衰老等过程^[5-6]。既往研究^[6-8]提示, FOXO3 与人类长寿相关, 其下调促进肿瘤发生, 且与几种癌症预后不良和耐药性相关。但

〔收稿日期〕 2022-06-06 **〔接受日期〕** 2023-09-22

〔基金项目〕 国家自然科学基金面上项目(81871276). Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81871276).

〔作者简介〕 鲍华芳, 博士. E-mail: 759720473@qq.com

*通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-62483180, E-mail: jianlong_guan@126.com

近来研究^[5]发现, FOXO3 可调节 T 细胞活化、分化和 T 细胞功能, 调节 B 细胞增殖, 在免疫疾病中发挥重要作用, 可成为免疫疾病治疗的潜在靶点。目前, 尚缺乏 FOXO3 在 BS 领域的机制研究。本文总结 FOXO3 的生物学功能以及对免疫系统的影响, 分析 FOXO3 在 BS 发生和发展中的潜在作用。

1 FOXO3 蛋白的结构和功能

1.1 生物学结构 FOXO3 基因位于 6 号染色体长臂 2 区 1 带^[7], FOXO3 相对分子质量约为 71 000, 由 5 个主要结构域组成: 1 个高度保守的 FOX 家族成员具有的翼状螺旋结构, 负责 FOXO3 和 DNA 之间的相互作用; 2 个核定位序列参与 FOXO3 因子的重新定位; 1 个核输出序列; 1 个 C 末端反式激活结构域, 是 FOXO3 下游基因反式激活的基础, 包含 1 个蛋白激酶 B 磷酸化位点和 14-3-3 结合基序, 在 FOXO3 蛋白和 DNA 复合物的稳定性上起关键作用^[7]。

1.2 生物学功能 FOXO3 转录因子是进化上保守的 FOXO 家族的成员之一, 在多种生物过程中发挥着重要作用, 如抑制有氧糖酵解、减轻氧化应激、促进 DNA 损伤修复、促进/抑制细胞凋亡、激活自噬、调节免疫和抑制炎症等^[9-11]。在前列腺癌中, 使用 siRNA 抑制 FOXO3 表达可促进葡萄糖摄取, 乳酸和 ATP 的产生, FOXO3 的过表达在一定程度上降低了糖酵解水平^[12]。FOXO3 可通过靶向凋亡基因促进细胞凋亡, 如 Bcl-2 家族促凋亡蛋白 BIM (BCL2L11)^[13] 和肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)。FOXO3 可激活自噬相关基因 3 (autophagy related gene 3, ATG3) 和 RNA 结合基序蛋白 47 (RNA binding motif protein 47, RBM47) 形成循环并促进自噬^[10], 也可促进 Bcl-2/腺病毒 E1B 19-kDa 相互作用蛋白 3 (Bcl-2/adenovirus E1B 19-kDa interacting protein 3, BNIP3) 上调介导线粒体自噬^[14]。FOXO3 可以通过抑制 NF- κ B 活性来调节辅助性 T 细胞的活化和耐受性, 并且抑制炎性细胞因子的产生^[15]。研究^[16]表明, 小鼠腹膜巨噬细胞中 FOXO3 过表达可诱导 IkB mRNA 和蛋白质水平升高, 同时降低核 NF- κ B

p65 水平, 从而抑制 NF- κ B 活化和炎症反应。滤泡辅助性 T 细胞 (follicular helper T, Tfh) 相关研究^[17]发现, FOXO3 能够与 IL-21 启动子结合并调节 IL-21 分泌, FOXO3 在调节 Tfh 分化和 IL-21 产生中起关键作用。调节 FOXO3 活性可能有利于增强或预防抗体介导的免疫反应。

FOXO3 的上述生物学效应受到翻译后修饰、蛋白质稳定性和蛋白质-蛋白质相互作用的活性调节^[9]。FOXO3 的翻译后修饰包括磷酸化、去磷酸化、乙酰化和去乙酰化。上述过程影响其在细胞核和细胞质中的定位, 这决定了 FOXO3 的生物学活性^[18]。乙酰化能促进 FOXO3 驱动的细胞凋亡, 近期研究^[19]证明一种特定的 c-Jun N-末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 依赖的 S574 磷酸化形式 (p-FOXO3) 是具有凋亡特异性的。p-FOXO3 可选择性地结合到凋亡前启动子, 作为 Bcl-2 的转录抑制因子, 并诱导肝细胞和单核细胞凋亡。FOXO3 乙酰化是 S574 磷酸化和细胞凋亡的必要条件, 而去乙酰化酶 SIRT1 和 SIRT7 过表达都能够在体外和体内使 FOXO3 去乙酰化, 从而阻止 FOXO3 在 S574 位点磷酸化并阻断凋亡。FOXO3 的转录活性取决于其磷酸化状态, 被丝氨酸/苏氨酸激酶 AKT (又称蛋白激酶 B, PKB) 磷酸化后, p-FOXO3 与 14-3-3 蛋白结合并从细胞核转移至细胞质。同时, FOXO3 上的核定位信号被隐藏, 阻止 FOXO3 重新进入细胞核, 使 FOXO3 在细胞质中富集, 转录活性受到抑制, 也抑制了 FOXO3 介导的多种细胞功能^[20-21]。此外, 三结构域家族蛋白 33 (tripartite motif containing 33, TRIM33) 通过抑制 FOXO3 泛素化和降解, 能避免细胞凋亡^[22]。而 p-FOXO3 与 E3 泛素连接酶相互作用并发生多次泛素化, 可导致 FOXO3 蛋白降解。当 AKT 通路被抑制时, 去磷酸化的 FOXO3 会在细胞核中积累, 并激活多种靶基因的表达^[23]。

2 Th1/Th17/Treg 失衡和 BS

BS 的发生与环境、遗传和免疫紊乱相关^[24]。免疫紊乱是 BS 发生发展的基石, 其中辅助性 T 细胞 (T helper cell, Th) 1、Th17 和调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 功能改变起重要作用^[25]。

BS的免疫发病机制由自身炎症性反应和自身免疫反应共同参与^[24,26]。BS的发生过程大致为：环境或内源性刺激激活固有免疫系统，产生过量炎症细胞因子，如白细胞介素（interleukin, IL）-1、IL-6和肿瘤坏死因子 α （tumor necrosis factor- α , TNF- α ），这些细胞因子激活适应性免疫系统，导致T细胞活化（如Th1、Th17、Th22分化）和Treg细胞表达下调，进而刺激中性粒细胞、上皮细胞等介导组织炎症反应发生。

Th1免疫反应促进BS发生及活动。IL-12和 γ 干扰素（interferon- γ , IFN- γ ）诱导产生大量转录因子T-bet，从而促进CD4⁺T细胞分化为Th1细胞，分泌IFN- γ 和IL-2等细胞因子，参与细胞介导的免疫应答。Th1细胞分化和相关细胞因子的表达水平升高与BS活动相关。活动期BS患者Th1型细胞因子，如IL-2、IL-12、IL-18和IFN- γ 水平增加^[27]。Touzot等^[28]研究发现在BS中，IFN- α 可以通过促进IL-10分泌抑制Th1炎症反应。

Th17细胞在自身免疫性疾病的机制研究中处于中心地位，在BS机制研究中也十分重要。IL-6、肿瘤生长因子 β （transforming growth factor- β , TGF- β ）、IL-21和IL-23通过激活ROR γ t和STAT3等转录因子促进CD4⁺T细胞向Th17细胞分化并产生IL-17A、IL-17F、IL-6和TNF- α 等细胞因子，继而动员、募集及活化中性粒细胞介导的组织炎症反应。活动期BS患者的血清IL-17水平升高，疾病活动也可促进Th17细胞分化^[27,29]。Puccetti等^[30]通过基因表达网络分析提示BS患者和健康对照的外周血差异基因功能富集在免疫应答，特别是Th17和I型干扰素相关基因上调，并通过流式细胞荧光分选技术确认了Th17极化。

Treg细胞可以抑制效应T细胞反应。Treg和Th1/Th17细胞之间保持适当的平衡才能在保持有效免疫力的同时，防止自身免疫性疾病发生。在TGF- β 单独作用下，活化的初始CD4⁺T细胞分化为Treg细胞，Foxp3为重要的转录因子。Treg细胞可以分泌抑炎的细胞因子，例如IL-10、IL-35和TGF- β ^[27]。Albayrak等^[29]研究表明，BS葡萄膜炎患者IL-10产生受损，提示Treg功能障碍可能在BS葡萄膜炎发生中发挥作用；IFN α -2a治疗有效

可能与Treg细胞功能恢复、Th17细胞受抑制以及CD4⁺T细胞和单核细胞上TLR表达减少有关。此外，其他免疫细胞介导的免疫反应也参与BS的发生发展，包括B细胞^[31]、CD8⁺T细胞^[32-33]、巨噬细胞^[34]、NK细胞^[35]、 $\gamma\delta$ T细胞^[25]等。

3 FOXO3作为BS的潜在治疗靶点

3.1 FOXO3影响Th1/Th17/Treg平衡 研究^[36]证明，STAT3通过直接与启动子结合来上调转录因子FOXO1和FOXO3，能广泛地影响T细胞活化和凋亡，STAT3可通过上调FOXO1/FOXO3表达来限制T细胞的IL-2分泌水平，从而保护T细胞免于凋亡。FOXO3在Th1/Th17/Treg细胞分化及相关免疫反应中起重要作用。与野生型相比，FOXO3缺陷型MRL/lpr（系统性红斑狼疮模型）小鼠产生过度活化的Th细胞并产生更多的Th1和Th2型细胞因子，如IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10和IFN- γ ^[15]。FOXO3过表达可显著减弱脂多糖（lipopolysaccharide, LPS）对细胞增殖和Th1/Th17型促炎细胞因子TNF- α 、IL-6和IL-1 β 释放的促进作用^[37]。Park等^[38]研究发现，结节性硬化复合物1（tuberous sclerosis complex 1, TSC1）缺陷型Treg细胞中的FOXO3缺失在很大程度上促进Treg细胞向Th17细胞转化。Wei等^[39]研究发现，FOXO3通过抑制IL-23受体表达可负向调节致病性Th17细胞反应，而miR-223-3P抑制转录因子FOXO3表达后能促进Th17细胞反应。

FOXO3是Foxp3的关键激活剂，可促进Foxp3基因的表达，进而促进Treg细胞分化^[40]。Du等^[41]发现，巨噬细胞刺激（macrophage stimulating, MST）激酶可同时激活FOXO1及FOXO3，并抑制TCR刺激的TCR信号下游AKT以促进Foxp3表达和Treg发育，为更好地治疗自身免疫性疾病提供了新思路。Ouyang等^[42]研究T细胞特异性缺失FOXO1和FOXO3转录因子的小鼠，发现Treg细胞缺陷使多个内脏系统发生炎症紊乱；FOXO1和FOXO3蛋白与Foxp3位点结合并能控制Foxp3启动子活性；转录组学分析提示，FOXO蛋白调节Treg细胞相关基因的表达。因此，FOXO3对Treg细胞分化具有重要作用。

3.2 BS相关致病通路参与FOXO3影响Th1/Th17/Treg平衡

3.2.1 AKT/mTOR通路 Liang等^[43]报道了AKT/mTOR通路激活可影响BS患者树突状细胞(dendritic cells, DCs)产生细胞因子。该研究发现, miR-155通过激活AKT/mTOR信号通路和影响活动期BS患者DCs的自噬过程, 改变了DCs产生TNF- α 、IL-6和IL-1 β 的水平。

既往研究^[44]提示, 抑制AKT可以增加FOXO3的活性并促进Treg的形成。当AKT通路被抑制, 去磷酸化的FOXO3会在细胞核中积累, 并激活各种靶基因的表达^[23]。Delgoffe等^[45]发现, 免疫细胞表达的配体信号素4A(semaphorin 4A, Sema4A)和Treg细胞表达的受体神经纤毛蛋白-1(neuropilin-1, Nrp1)在体外和体内炎症部位相互作用, 增强Treg细胞的功能和存活。Nrp1与Sema4A连接后通过磷酸酯酶与张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)抑制AKT在细胞和免疫突触的磷酸化, 增加了FOXO3的核定位, 可限制Treg细胞介导的肿瘤诱导的耐受性, 而不诱导自身免疫。

雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)参与调控T细胞生长发育, 包括Th17、Treg等细胞的分化过程。FOXO家族蛋白在Treg的发育和功能中也是必不可少的^[46]。Park等^[38]发现TSC1缺失减弱了mTORC2和AKT介导的FOXO1/FOXO3磷酸化的激活。TSC1缺陷Treg细胞中FOXO3的缺失在很大程度上加速了Treg细胞向Th17细胞转化。此外, 在TSC1缺陷小鼠和TSC1/FOXO3双敲除小鼠Treg中IL-17A产量的增加可以被雷帕霉素治疗阻断, 突出了mTORC1激活对Treg功能和稳定性损害的主要影响。

3.2.2 TGF- β 信号通路 比较土耳其和日本的2项BS全基因组关联分析(GWAS)研究结果, 搜索疾病相关有显著差异的通路, 发现前10项中有6条通路重叠, 包括TGF- β 通路和MAPK通路等^[47]。Shimizu等^[48]研究发现, BS皮肤病变中CD4⁺T细胞内TGF- β 的表达量明显高于非BS结节性红斑的CD4⁺T细胞。

FOXO蛋白已被证明是TGF- β 信号通路下游

的辅激活因子, 通过与SMAD蛋白相互作用, 最终微调TGF- β 诱导的转录程序, 该途径对诱导型Treg(induced Treg, iTreg)细胞的发育也至关重要。iTreg在胸腺外发育, 研究^[49]表明其是肠道中Treg细胞的一个重要群体。Ouyang等^[42]研究显示, T细胞特异性缺失FOXO1和FOXO3转录因子的小鼠出现致命的多灶性炎症紊乱, 部分原因是Treg细胞缺陷。FOXO3以Treg细胞固有的方式调节TGF- β 诱导的Foxp3表达, 与FOXO3结合Foxp3位点并控制Foxp3启动子活性的能力一致。转录组分析表明, FOXO3调节额外的Treg细胞相关基因的表达, 是抑制Treg细胞获得效应T细胞特性的必要条件。因此, TGF- β 信号通路参与FOXO3蛋白在指定Treg细胞谱系中起着关键作用。

3.3 FOXO3介导Th1/Th17/Treg失衡在BS中的潜在作用 FOXO3的转录水平在各种自身免疫性疾病中下调。FOXO3表达降低促进Th细胞产生Th1和Th2型细胞因子, 如IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10和IFN- γ ; 当FOXO3过表达, 可减少Th1/Th17型促炎细胞因子TNF- α 、IL-6和IL-1 β 释放的促进作用; 激活FOXO3, 可促进Treg发育。同时, 这些细胞因子与Th1/Th17/Treg型免疫反应及BS的发生发展相关。此外, FOXO3在自身免疫疾病发病机制中的作用可能与翻译后修饰(尤其是磷酸化)相关, 如阻断p-FOXO3激活可影响狼疮肾炎炎症和纤维化^[21]。FOXO3翻译后修饰也可能与BS发病机制相关。

动物模型实验提示FOXO3通过影响Th1/Th17/Treg平衡成为了自身免疫性疾病的潜在治疗靶点。FOXO3a缺陷型MRL/lpr小鼠可产生过度活化的Th细胞并产生更多的Th1和Th2型细胞因子^[15]。雌性C57BL/6(B6, 10周龄)小鼠模型的研究^[39]结果提示, miR-223-3p通过抑制转录因子FOXO3表达, 促进实验性自身免疫性葡萄膜炎(experimental autoimmune uveitis, EAU)中的Th17细胞反应。LPS的刺激导致类风湿关节炎-成纤维样滑膜细胞中FOXO3表达下调以及炎性细胞因子分泌增强; FOXO3或TRIM3过表达降低了大鼠胶原诱导的关节炎; FOXO3a过表达可显著

减弱 LPS 对细胞增殖和对 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 释放的促进作用^[37]。

3.4 靶向 FOXO3 的潜在治疗方案 临床研究和基础研究也支持 FOXO3 作为自身免疫性疾病和肿瘤的潜在治疗靶点。系统性红斑狼疮患者 B 细胞中的 FOXO3 水平与患者疾病活动度负相关,并且在抗 dsDNA 升高的患者中降低^[50]。FOXO3 可能通过抑制促炎反应在糖皮质激素 (glucocorticoids, GCs) 对系统性红斑狼疮的治疗过程中发挥了至关重要的作用。进一步研究^[51]发现,通过抑制 PI3K/AKT 介导的 FOXO3 磷酸化和阻滞细胞核内 FOXO3, GC 使 FOXO3 表达上调;并且 FOXO3 可能通过与 NF- κ B p65 蛋白相互作用,参与 GC 介导的 NF- κ B 活性抑制过程。抑制剂 LY294002 阻断 FOXO3 磷酸化、抑制 PI3K/AKT/FOXO3 通路,随后细胞核中 FOXO3 上调,导致 MRL/lpr 小鼠肾脏炎症和纤维化程度加重。并且,FOXO3 的上调导致了肾功能改善和循环抗 dsDNA 抗体的降低,提示靶向阻断 FOXO3 磷酸化过程和上调 FOXO3 有望成为治疗狼疮肾炎的新策略^[21]。

在肿瘤的治疗中,几种酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKI) 已被开发用于治疗恶性肿瘤。吉非替尼主要抑制 HER2 酪氨酸激酶活性,而拉帕替尼靶向 EGFR 和 HER2 的酪氨酸激酶活性。两种 TKI 都被证明可以通过 FOXO3-FOXM1 轴起作用^[52]。

FOXO3 也受 microRNAs (如 miR-155) 的调控,参与自身免疫性疾病的发生、发展和转归。一项关于类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 的研究^[53]发现,RA 滑膜组织中 miR-155 表达与 FOXO3 表达负相关,与炎性细胞因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的释放正相关。RA 滑膜组织分离出的成纤维细胞样滑膜细胞 (fibroblast-like synoviocytes, FLS) 中,miR-155 可抑制 FOXO3 的表达。miR-155 还通过靶向 FOXO3 促进 FLS 增殖并分泌炎性细胞因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 。上述研究提供了分子药物和 microRNA 等治疗措施通过阻断 FOXO3 磷酸化或上调 FOXO3,有望成为治疗自身免疫病和肿瘤新策略的一些科学依据,为 FOXO3 治疗 BS 提供了新的研究方向。

4 小 结

FOXO3 在细胞凋亡、免疫和炎症等多种生物过程中发挥着重要作用。Th1/Th17/Treg 失衡是 BS 发生发展的重要环节,FOXO3 可通过多个环节影响 Th1/Th17/Treg 细胞分化及相关免疫反应。此外,翻译后修饰决定 FOXO3 的生物学活性,影响各种靶基因的表达,也参与了多种风湿免疫疾病的发病机制。由此,靶向 FOXO3 可能成为 BS 治疗的新方法。

利益冲突: 所有作者声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] HATEMI G, SEYAHİ E, FRESKO I, et al. One year in review 2021: Behçet's syndrome[J]. Clin Exp Rheumatol, 2021, 39(5): 3-13.
- [2] KARADAG O, BOLEK E C. Management of Behçet's syndrome[J]. Rheumatology (Oxford), 2020, 59(suppl 3): iii108-iii117.
- [3] THOMAS T, CHANDAN J S, SUBRAMANIAN A, et al. Epidemiology, morbidity and mortality in Behçet's disease: a cohort study using The Health Improvement Network (THIN)[J]. Rheumatology (Oxford), 2020, 59(10): 2785-2795.
- [4] DAVATCHI F, CHAMS-DAVATCHI C, SHAMS H, et al. Behçet's disease: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2017, 13(1): 57-65.
- [5] XU S S, MA Y B, CHEN Y T, et al. Role of forkhead box O3a transcription factor in autoimmune diseases[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 92: 107338.
- [6] LIU Y, AO X, DING W, et al. Critical role of FOXO3a in carcinogenesis[J]. Mol Cancer, 2018, 17(1): 104.
- [7] HABROWSKA-GÓRCZYŃSKA D E, KOZIEŁ M J, KOWALSKA K, et al. FOXO3a and its regulators in prostate cancer[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(22): 12530.
- [8] CALISSI G, LAM E W F, LINK W. Therapeutic strategies targeting FOXO transcription factors[J]. Nat Rev Drug Discov, 2021, 20(1): 21-38.
- [9] XU C, VITONE G J, INOUE K, et al. Identification of a novel role for Foxo3 isoform2 in osteoclastic inhibition[J]. J Immunol, 2019, 203(8): 2141-2149.
- [10] QIN Y, SUN W, WANG Z H, et al. RBM47/SNHG5/FOXO3 axis activates autophagy and inhibits cell proliferation in papillary thyroid carcinoma[J]. Cell

- Death Dis, 2022, 13(3): 270.
- [11] CAO G D, LIN M N, GU W, et al. The rules and regulatory mechanisms of FOXO3 on inflammation, metabolism, cell death and aging in hosts[J]. Life Sci, 2023, 328: 121877.
- [12] ZHOU K Q, WEI Y B, LI X R, et al. MiR-223-3p targets FOXO3a to inhibit radiosensitivity in prostate cancer by activating glycolysis[J]. Life Sci, 2021, 282: 119798.
- [13] FUSI L, PAUDEL R, MEDER K, et al. Interaction of transcription factor FoxO3 with histone acetyltransferase complex subunit TRRAP modulates gene expression and apoptosis[J]. J Biol Chem, 2022, 298(3): 101714.
- [14] HE C, LU S, WANG X Z, et al. FOXO3a protects glioma cells against temozolomide-induced DNA double strand breaks *via* promotion of BNIP3-mediated mitophagy[J]. Acta Pharmacol Sin, 2021, 42(8): 1324-1337.
- [15] LIN L, HRON J D, PENG S L. Regulation of NF-kappaB, Th activation, and autoinflammation by the forkhead transcription factor Foxo3a[J]. Immunity, 2004, 21(2): 203-213.
- [16] SENOKUCHI T, LIANG C P, SEIMON T A, et al. Forkhead transcription factors (FoxOs) promote apoptosis of insulin-resistant macrophages during cholesterol-induced endoplasmic reticulum stress[J]. Diabetes, 2008, 57(11): 2967-2976.
- [17] QI H Y, TIAN D, LI M Y, et al. Foxo3 promotes the differentiation and function of follicular helper T cells[J]. Cell Rep, 2020, 31(6): 107621.
- [18] LINK W. Introduction to FOXO biology[J]. Methods Mol Biol, 2019, 1890: 1-9.
- [19] LI Z, BRIDGES B, OLSON J, et al. The interaction between acetylation and serine-574 phosphorylation regulates the apoptotic function of FOXO3[J]. Oncogene, 2017, 36(13): 1887-1898.
- [20] PLAS D R, THOMPSON C B. Akt activation promotes degradation of tuberlin and FOXO3a *via* the proteasome[J]. J Biol Chem, 2003, 278(14): 12361-12366.
- [21] ZHAO C M, GU Y B, CHEN L Y, et al. Upregulation of FoxO3a expression through PI3K/Akt pathway attenuates the progression of lupus nephritis in MRL/lpr mice[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 89(Pt A): 107027.
- [22] ZOU D B, MOU Z Y, WU W L, et al. TRIM33 protects osteoblasts from oxidative stress-induced apoptosis in osteoporosis by inhibiting FOXO3a ubiquitylation and degradation[J]. Aging Cell, 2021, 20(7): e13367.
- [23] JIA Y, MO S J, FENG Q Q, et al. EPO-dependent activation of PI3K/Akt/FoxO3a signalling mediates neuroprotection in *in vitro* and *in vivo* models of Parkinson's disease[J]. J Mol Neurosci, 2014, 53(1): 117-124.
- [24] LECCESE P, ALPSOY E. Behçet's disease: an overview of etiopathogenesis[J]. Front Immunol, 2019, 10: 1067.
- [25] SALMANINEJAD A, ZAMANI M R, SHABGAH A G, et al. Behçet's disease: an immunogenetic perspective[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(6): 8055-8074.
- [26] LE JONCOUR A, MARTOS R, LOYAU S, et al. Critical role of neutrophil extracellular traps (NETs) in patients with Behçet's disease[J]. Ann Rheum Dis, 2019, 78(9): 1274-1282.
- [27] TONG B N, LIU X L, XIAO J, et al. Immunopathogenesis of Behçet's disease[J]. Front Immunol, 2019, 10: 665.
- [28] TOUZOT M, CACOUB P, BODAGHI B, et al. IFN- α induces IL-10 production and tilt the balance between Th1 and Th17 in Behçet disease[J]. Autoimmun Rev, 2015, 14(5): 370-375.
- [29] ALBAYRAK O, ORAY M, CAN F, et al. Effect of interferon Alfa-2a treatment on adaptive and innate immune systems in patients with Behçet disease uveitis[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2019, 60(1): 52-63.
- [30] PUCCETTI A, FIORE P F, PELOSI A, et al. Gene expression profiling in Behçet's disease indicates an autoimmune component in the pathogenesis of the disease and opens new avenues for targeted therapy[J]. J Immunol Res, 2018, 2018: 4246965.
- [31] KAEGLI C, WUEST B, SCHREINER J, et al. Systematic review of safety and efficacy of rituximab in treating immune-mediated disorders[J]. Front Immunol, 2019, 10: 1990.
- [32] TEDESCHI V, PALDINO G, PALADINI F, et al. The impact of the 'mis-peptidome' on HLA class I-mediated diseases: contribution of ERAP1 and ERAP2 and effects on the immune response[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(24): 9608.
- [33] PARK Y J, PARK M J, PARK S, et al. CD11c is upregulated in CD8⁺T cells of patients with Behçet's disease[J]. Clin Exp Rheumatol, 2016, 34(6 Suppl 102): S86-S91.
- [34] NAKANO H, KIRINO Y, TAKENO M, et al. GWAS-identified CCR1 and IL10 loci contribute to M1 macrophage-predominant inflammation in Behçet's disease[J]. Arthritis Res Ther, 2018, 20(1): 124.

- [35] BONACINI M, SORIANO A, ZERBINI A, et al. Higher frequencies of lymphocytes expressing the natural killer group 2D receptor in patients with Behçet disease[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2157.
- [36] OH H M, YU C R, GOLESTANEH N, et al. STAT3 protein promotes T-cell survival and inhibits interleukin-2 production through up-regulation of class O Forkhead transcription factors[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(35): 30888-30897.
- [37] WANG M J, WU J, ZHOU E Y, et al. Forkhead box o3a suppresses lipopolysaccharide-stimulated proliferation and inflammation in fibroblast-like synoviocytes through regulating tripartite motif-containing protein 3 [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(11): 20139-20148.
- [38] PARK Y, JIN H S, LOPEZ J, et al. TSC1 regulates the balance between effector and regulatory T cells[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(12): 5165-5178.
- [39] WEI Y K, CHEN S S, SUN D M, et al. MiR-223-3p promotes autoreactive Th17 cell responses in experimental autoimmune uveitis (EAU) by inhibiting transcription factor FOXO3 expression[J]. *FASEB J*, 2019, 33(12): 13951-13965.
- [40] KERDILES Y M, STONE E L, BEISNER D R, et al. Foxo transcription factors control regulatory T cell development and function[J]. *Immunity*, 2010, 33(6): 890-904.
- [41] DU X R, SHI H, LI J, et al. Mst1/Mst2 regulate development and function of regulatory T cells through modulation of Foxo1/Foxo3 stability in autoimmune disease[J]. *J Immunol*, 2014, 192(4): 1525-1535.
- [42] OUYANG W M, BECKETT O, MA Q, et al. Foxo proteins cooperatively control the differentiation of Foxp3⁺ regulatory T cells[J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(7): 618-627.
- [43] LIANG L, ZHOU Q, FENG L. Decreased microRNA-155 in Behçet's disease leads to defective control of autophagy thereby stimulating excessive proinflammatory cytokine production[J]. *Arthritis Res Ther*, 2021, 23(1): 135.
- [44] CABRERA-ORTEGA A A, FEINBERG D, LIANG Y D, et al. The role of forkhead box 1 (FOXO1) in the immune system: dendritic cells, T cells, B cells, and hematopoietic stem cells[J]. *Crit Rev Immunol*, 2017, 37(1): 1-13.
- [45] DELGOFFE G M, WOO S R, TURNIS M E, et al. Stability and function of regulatory T cells is maintained by a neuropilin-1-semaphorin-4a axis[J]. *Nature*, 2013, 501(7466): 252-256.
- [46] YANG K, CHI H. Tuning mTOR activity for immune balance[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(12): 5001-5004.
- [47] BAKIR-GUNGOR B, REMMERS E F, MEGURO A, et al. Identification of possible pathogenic pathways in Behçet's disease using genome-wide association study data from two different populations[J]. *Eur J Hum Genet*, 2015, 23(5): 678-687.
- [48] SHIMIZU J, IZUMI T, ARIMITSU N, et al. Skewed TGFβ/Smad signalling pathway in T cells in patients with Behçet's disease[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2012, 30(3 Suppl 72): S35-S39.
- [49] AKSOYLAR H I, LAMPE K, BARNES M J, et al. Loss of immunological tolerance in Gimap5-deficient mice is associated with loss of Foxo in CD4⁺T cells[J]. *J Immunol*, 2012, 188(1): 146-154.
- [50] OTTENS K, HINMAN R M, BARRIOS E, et al. Foxo3 promotes apoptosis of B cell receptor-stimulated immature B cells, thus limiting the window for receptor editing[J]. *J Immunol*, 2018, 201(3): 940-949.
- [51] LU M D, XU W, GAO B, et al. Blunting autoantigen-induced FOXO3a protein phosphorylation and degradation is a novel pathway of glucocorticoids for the treatment of systemic lupus erythematosus[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(38): 19900-19912.
- [52] YAO S, FAN L Y N, LAM E W F. The FOXO3-FOXMI axis: a key cancer drug target and a modulator of cancer drug resistance[J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 50: 77-89.
- [53] WANG Y X, FENG T Y, DUAN S S, et al. MiR-155 promotes fibroblast-like synoviocyte proliferation and inflammatory cytokine secretion in rheumatoid arthritis by targeting FOXO3a[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(2): 1288-1296.

[本文编辑] 殷悦, 贾泽军