

C型趋化因子XCL1研究进展

余磊, 杨贵波

背景资料

尽管XCL1发现已有30年, 但对其蛋白结构与功能的认识仍在不断补充和完善。而且近年来发现XCL1特异性受体XCR1选择性表达在具有抗原递呈能力的CD8⁺DCs上, 使得XCL1在黏膜免疫和靶向疫苗研制等应用方面的研究备受关注。

余磊, 杨贵波, 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心 北京市 102206

余磊, 在读博士, 主要从事黏膜免疫研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81571607; 北京市自然科学基金资助项目, No. 7162136。

作者贡献分布: 本文由余磊完成; 杨贵波负责审校。

通讯作者: 杨贵波, 教授, 102206, 北京市昌平区昌百路155号, 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心。
guiboyang@chinaaids.cn
电话: 010-58900976

收稿日期: 2016-11-18

修回日期: 2017-01-10

接受日期: 2017-01-13

在线出版日期: 2017-03-08

Progress in research on C-chemokine XCL1

Lei Yu, Gui-Bo Yang

Lei Yu, Gui-Bo Yang, National Center for AIDS/STD Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81571607; Natural Science Foundation of Beijing, No. 7162136.

Correspondence to: Gui-Bo Yang, Professor, National Center for AIDS/STD Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, 155 Changbai Road, Changping District, Beijing 102206, China. guiboyang@chinaaids.cn

Received: 2016-11-18

Revised: 2017-01-10

Accepted: 2017-01-13

Published online: 2017-03-08

Abstract

XCL1, also known as lymphotactin, is the

only known member of the C-type-chemokine family, which is produced mainly by CD8⁺ T cells and natural killer cells. XCL1 has a unique amino acid sequence feature and two interchangeable conformations, which makes XCL1 different from other chemokines in structure and function. The XCL1-specific receptor, XCR1, is a member of the G-protein-coupled receptor family and plays an important role in the negative selection of T cells in the thymus and in the initiation of cross-antigen presentation and mediation of cytotoxic immune responses. XCL1 can regulate the balance of the immune system and maintain intestinal immune homeostasis, and it is involved in a variety of diseases such as autoimmune diseases, nephritis, tuberculosis and human immunodeficiency virus infection. In recent years, the selective expression of XCR1 on CD8⁺ DCs with strong cross antigen-presentation ability has been proved, which has led to studies using XCL1 for mucosal immunization, antitumor immunotherapy and targeted vaccine development.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: XCL1; CD8⁺ DCs; CTL response; Mucosal adjuvant; Vaccine development

Yu L, Yang GB. Progress in research on C-chemokine XCL1. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(7): 602-609
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/602.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.602>

摘要

C型趋化因子家族唯一成员XCL1, 又称淋巴

同行评议者

陈淑珍, 研究员, 博士生导师, 中国协和医科大学·中国医学科学院医药生物技术研究所肿瘤室; 刘占举, 教授, 同济大学附属上海市第十人民医院

趋化因子, 主要由CD8⁺ T细胞和自然杀伤细胞产生. XCL1具有独特的序列特征以及两种可相互转换的蛋白空间构象, 使得XCL1有别于其他趋化因子并发挥独特的功能. XCL1特异性受体XCR1是G蛋白偶联受体家族成员, 二者相互作用不仅在胸腺的阴性选择和建立自身免疫耐受中发挥重要作用, 而且能启动交叉抗原递呈并介导细胞毒性免疫反应. XCL1不仅能调节免疫系统平衡, 维持肠道免疫稳态, 而且与多种疾病相关, 如自身免疫病、肾炎、结核和人类免疫缺陷病毒感染等. 近年来证实XCR1选择性地表达在具有抗原递呈能力的CD8⁺DCs细胞上, 引发许多XCL1相关应用研究并取得很好的效果, 使得XCL1在黏膜免疫、抗肿瘤免疫治疗和靶向疫苗研制方面具有广阔的应用前景.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: XCL1; CD8⁺DCs; CTL反应; 黏膜免疫佐剂; 疫苗研制

核心提要: XCL1是C型趋化因子家族唯一成员, 具有独特的蛋白结构, 并且在多种疾病中表达异常. 其特异性受体XCR1选择性表达在有很强抗原递呈能力的CD8⁺DCs上. 二者相互作用不仅能启动交叉抗原递呈并介导细胞毒性免疫反应, 而且在胸腺的阴性选择和建立自身免疫耐受中发挥作用.

余磊, 杨贵波. C型趋化因子XCL1研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(7): 602-609 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/602.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i7.602>

0 引言

趋化因子是一类分子量约7-15 kDa的可溶性小分子蛋白, 至今已发现有近50种, 属细胞因子中最大的家族. 根据其N端保守的半胱氨酸位置 and 数量, 趋化因子可分为四类: CXC、CC、C和CX3C^[1]. 趋化因子受体是G蛋白偶联受体家族成员, 并且依据对应的趋化因子的类别同样分为四类. 当趋化因子与相应受体结合时, 引起受体构象改变并触发胞内信号, 直接诱导相应的细胞迁移和其他细胞事件. 在免疫系统中, 趋化因子广泛参与白细胞迁移、淋巴器官发育、感染和炎症性疾病部位血细胞的招募和活化^[2,3].

C型趋化因子家族唯一成员XCL1(C-type chemokine 1)也被称为淋巴趋化因子(lymphotactin, Lptn), 是1994年从激活的小鼠前T细胞cDNA文库中鉴定出的一类新的趋化因子. 而后也发现了人的同源分子: 单半胱氨酸基序-1^[4]. 相比其他趋化因子, XCL1具有其独特的结构: (1) XCL1缺少第1和3位的半胱氨酸残基, 只有一个保守的二硫键; (2) XCL1中存在一个长22个aa的C末端延伸序列^[5,6].

XCL1由多种免疫细胞分泌, 包括CD8⁺ T细胞、CD4⁺ T细胞、自然杀伤(natural killer, NK)细胞、自然杀伤T(natural killer T, NKT)细胞、 $\gamma\delta$ T细胞和胸腺上皮细胞(medullary thymic epithelial cells, mTECs). 在外周淋巴组织中, XCL1主要趋化表达XCR1受体的CD8⁺DCs, 随后CD8⁺DCs以主要组织相容性复合体MHC-I类分子向CD8⁺ T细胞交叉递呈抗原, 促进CD8⁺ T淋巴细胞分化成具有细胞毒性作用的效应T细胞^[7]. 在胸腺中, mTECs分泌的XCL1趋化胸腺树突状细胞(thymic dendritic cells, tDCs)向胸腺髓质区聚集, tDCs与mTECs的相互作用对调节性T细胞发育、建立自身免疫耐受起非常重要的作用^[8].

近年来, 越来越多的研究将XCL1作为免疫佐剂和靶向疫苗研制新策略, 获得了很好的抗病毒感染和抗肿瘤免疫效果, 具有潜在的临床应用价值. 以下就XCL1的分子特征、表达与调节、受体与功能以及XCL1与相关疾病关系作一综述.

1 XCL1分子结构特征

1.1 XCL1基因结构 人编码C型趋化因子XCL1的基因在1号染色体上, 由3个外显子和2个内含子组成, 其中第1个外显子编码信号肽, 第3个外显子编码产物与CC趋化因子高度同源. 在转录起始位点上游-108至-83存在一个E1启动子序列, 而在启动子和转录起始位点中间分布着多个转录因子结合位点, 包括NF- κ B/c-REL、TCF2/ETS-1/PEA3和TATA盒^[9-12]. 小鼠XCL1基因也位于1号染色体上, 而且与FasL、At3、Sele和Otf1等基因连锁^[4]. 虽然小鼠XCL1转录起始位点上游也同样存在与人相似的转录因子结合位点, 但就各转录因子结合位点的间隔来看, 小鼠XCL1的调控区与IL-8更为相似. 另外的一个不同点是, 人的3'非编码区

■ 研究前沿

探索XCL1的蛋白结构与功能关系以及利用XCL1开展多种抗病毒、抗肿瘤疫苗研制.

■创新盘点

本文结合XCL1和其特异性受体XCR1的分子特征, 详细阐述二者相互作用产生的生物学功能. 分析XCL1与多种疾病关系的同时对近年来才兴起的相关应用研究进行总结.

有2个或更多的多腺苷酸化信号序列, 而在小鼠只有1个多腺苷酸化信号序列^[13].

1.2 XCL1蛋白结构 小鼠XCL1 mRNA长0.9 kb, 编码长114个氨基酸大小的前体. 经过信号肽切除后为93个aa, 分子量仅为10 kDa. 而人存在两种只有两个氨基酸差异的同源异构体: XCL1和XCL2(或称为SYC1和SCYC2)^[14]. 与其他趋化因子家族相比, XCL1具有两个显著的结构特征: (1)缺乏第1、3个保守的半胱氨酸残基, 只能在第2、4个半胱氨酸残基之间形成1个二硫键; (2)具有比其他趋化因子长20-30个aa的C端黏蛋白样结构域^[15].

随着XCL1的单体结构首次被解析, 大量的结构和功能研究进一步显示出XCL1与其他趋化因子更为独特的一面. 在体内, 通常情况下XCL1存在两种构象: 一种是由3个 β 折叠和C端 α 螺旋组成的保守趋化因子单体结构, 另一种是由4个反向 β 折叠组成的非趋化因子样折叠的二聚体结构. 两种结构高度依赖温度和盐离子浓度而发生相互转换, 在10 °C 200 mmol/L NaCl的情况下呈现保守的单体结构(Ltn10), 而在40 °C无盐的情况下呈现非趋化因子样折叠(Ltn40)^[16]. Ltn10单体结构结合并活化XCL1受体XCR1而发挥趋化相关功能. 而二聚体结构Ltn40能结合HIV-1 gp120并抑制HIV-1进入细胞. 而为了更好地研究XCL1不同构象相对应的功能, 已成功构建能稳定维持二聚体构象的W55D和CC5(A36C和A49C)突变体, 能维持单体结构的CC3(V21C和V59C)突变体以及缺失二硫键的C11/48A突变体^[17].

2 XCL1的表达与调节

2.1 XCL1的表达 XCL1在小鼠的脾和胸腺中有少量表达, 而在心、脑、肺、肝、肾、睾丸和骨骼肌中不表达. 而人XCL1在组织中表达更为广泛: 胸腺、脾、外周血淋巴细胞和小肠中有表达, 而在肺、结肠、口腔和睾丸中低表达^[4]. 在免疫细胞中, XCL1主要由活化的CD8⁺ T细胞和NK细胞分泌, 而在胸腺和血中CD4⁺ CD8⁺ TCR $\alpha\beta$ ⁺ T细胞、肠道上皮内TCR $\gamma\delta$ ⁺ T细胞、分化为Th1的CD4⁺ T细胞和胸腺基质上皮细胞mTECs也同样表达XCL1^[18].

2.2 XCL1的调节 XCL1在正常情况下仅以低水平表达, 而当T细胞受到钙离子载体A23187, PMA和PHA等激活后表达量上升. IL-4和TGF- β 能上调肥大细胞中Fc ϵ RI诱导的

XCL1 mRNA和蛋白的表达水平, 而高浓度的IL-4(100-1000 U/mL)反而产生抑制作用^[19]. IL-2、IL-12都能刺激NK细胞XCL1的表达, Lptn/XCL1表达量会呈现IL-2剂量依赖性的上调, 而XCL2则一直处于高表达. 对人CD4⁺ T淋巴细胞进行CD3/TCR刺激可引起XCL1的mRNA和蛋白表达水平上升, 而CD28共刺激能对此过程产生抑制作用, 且这种抑制作用不依赖于CTLA-4途径^[20]. 另外, 免疫抑制药物FK506, 环孢菌素和抗过敏药物地塞米松等也可能抑制体内XCL1的表达^[21].

3 XCL1的受体XCR1

3.1 XCR1的分子特征 XCR1是XCL1的唯一受体, 属于G蛋白偶联受体家族, 因此也被称为GPR5. XCR1具备典型的趋化因子受体结构, 存在7个跨膜区和一个酸性N端. 在众多趋化因子受体家族中, XCR1与CC趋化因子受体相似性较高, 不仅体现在XCR1基因定位与CC趋化因子受体基因簇相邻, 而且二者存在同样的外显子结构. 已经克隆出的人和小鼠XCR1编码区相似性为74%, 分别编码含有333个和322个氨基酸的受体蛋白. 人XCR1分子在胞外区含有N-连接糖基化位点, 而小鼠并不存在. 尽管如此, 不论是小鼠还是人的XCR1分子在第2个胞内区都存在保守的G蛋白锚定基序HRYLSVV, 这与其他趋化因子有所不同(DRYLAIV)^[22,23].

3.2 XCR1组织分布 早期研究通过检测mRNA发现XCR1在多种组织和细胞中表达. 在人胎盘组织中高表达, 在胸腺和脾脏低表达, 另外淋巴结活化的CD3⁺ T细胞、CD8⁺ T细胞、失能CD4⁺ T细胞和嗜中性粒细胞也能表达. 在小鼠脾、肺、CD8⁺ T细胞、NK1.1⁺细胞、B细胞、CD4⁺ T细胞、嗜中性粒细胞中检测到XCR1 mRNA^[18]. 但是, 直到2009年才通过跨外显子引物检测XCR1 mRNA和细胞分选后功能性实验, 证明小鼠XCR1分子选择性表达在CD8⁺ DCs细胞上^[24]. 而后相继发现人、绵羊和恒河猴XCR1分子也选择性地表达在与小鼠CD8⁺ DCs同源的DC细胞亚群上, 即人CD11⁺ CD141⁺ DCs、绵羊CD26⁺ DCs和恒河猴XCR1⁺ BDCA3⁺ DCs^[25-27]. 值得一提的是, 近期研究发现在口腔癌上皮细胞、乳腺癌细胞和肺癌细胞系也有XCR1分子的表达, 并对肿瘤细胞的增殖和迁移过程发挥作用^[28,29].

4 XCL1的生理功能

4.1 维持肠道免疫稳态 肠道黏膜组织中广泛分布的上皮内淋巴细胞(intestinal epithelial lymphocytes, IELs)是XCL1的主要来源, 特别是肠道上皮内活化的 $\gamma\delta$ T细胞表达的XCL1 mRNA水平明显高于脾脏中活化的 $\gamma\delta$ T细胞^[30]. 在肠道组织中XCR1⁺DC位于小肠固有层, 派伊尔氏结(Peyer's patches)的T细胞区以及肠系膜淋巴结的T细胞区和引流窦. 近期研究^[31]证明XCR1⁺DC与肠道内具有抗原递呈功能的CD103⁺CD11b-DC基本重叠; 因此, XCR1⁺DC是肠道免疫系统中交叉递呈DC的特异性标记分子, 参与肠道内抗原交叉递呈. 在Ohta等^[32]构建的缺失XCL1或XCR1小鼠模型中, 肠道上皮内和固有层中T细胞数量均明显减少的同时, T细胞呈现非典型的表型并更易发生凋亡. 另外, 肠道免疫相关基因*CCR7*、*CD40*、*IL-12b*、*CCL22*和*IL-6*的表达发生明显变化. 而用DSS诱导肠炎时, 相比正常小鼠, 缺失XCR1小鼠出现更为明显的体质量下降, 肠炎疾病指数升高和结肠长度变短. 因此, XCL1-XCR1在调节肠道T细胞和DCs组成、参与肠道内抗原递呈和维持肠道免疫稳态中起重要作用.

4.2 阴性选择 在胸腺中, XCL1由mTECs分泌, 而其作用受体XCR1表达在tDC细胞上. tDC主要分布在胸腺髓质区, 对递呈自身抗原, 建立自身免疫耐受具有重要作用. mTEC通过AIRE依赖方式表达XCL1招募表达XCR1的tDC至髓质区, 而tDC交叉递呈mTEC衍生的循环和组织自身抗原. 在AIRE缺陷小鼠中, TECs分泌的XCL1大幅减少, tDC在髓质中的分布被打乱, 进而影响胸腺调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)的产生. 而在XCL1缺失小鼠中, tDC不能在胸腺中富集, 天然Treg能有效触发但不能调控自身免疫性泪腺炎^[8]. 因此, 髓质区tDC和mTEC的相互作用在清除自身反应性胸腺细胞和天然Treg生成中发挥重要作用.

4.3 CTL反应 XCL1主要由CD8⁺T细胞和NK细胞分泌, 而其受体XCR1选择性地表达在具有抗原递呈功能的CD8⁺DCs细胞上. 小鼠CD8⁺T细胞趋化CD8⁺DCs并在递呈抗原后的8-36 h产生大量的XCL1, 而上调表达的XCL1进一步促进CD8⁺T细胞向杀伤性T细胞的分化以及IFN- γ 的分泌^[24]. 人XCR1⁺(BDCA3⁺)DCs与小鼠CD8⁺DCs细胞同源, 也能向CD8⁺T细胞交叉

递呈抗原并产生同样的效应^[33]. 而对XCR1缺失小鼠进行李斯特菌野生型菌株感染时发现, XCR1缺失小鼠(XCR1^{-/-})在早期感染时的细菌载量呈指数型增加. 用Lm-OVA融合菌株感染发现, 相比正常小鼠XCR1^{-/-}, Lm感染小鼠CD8⁺T细胞匮乏. 因此, XCL1-XCR1在CD8⁺T细胞介导的杀伤性免疫应答过程中起重要作用^[26].

5 XCL1与相关疾病

5.1 自身免疫病 XCL1在多种自身免疫疾病中表达异常, 包括风湿性关节炎(rheumatic arthritis, RA)、系统性硬化症和过敏性哮喘等. 在RA滑液中检测到XCL1的表达, 而XCR1在滑膜组织浸润的单核细胞和滑膜细胞中高表达. 预示着XCR1阳性的单核细胞和滑膜细胞很可能作为XCL1的靶细胞在RA中发挥作用^[34]. 而在系统性硬化患者血液中, XCL1表达水平同样明显升高, 而且与肺脏严重程度和IgG水平相关^[35]. 另外, 在过敏性哮喘患者中, XCL1表达下降与Treg调节功能相关, XCL1能特异性地增强Treg对自体反应性T细胞增殖的抑制作用和细胞毒性作用^[36].

5.2 肾炎 在注射抗肾小球基底膜抗体引发的新月形肾小球肾炎模型中, CD8⁺T细胞是其主要的浸润细胞. 而在抗体注射0.5 h后, CD8⁺T细胞浸润前, XCL1 mRNA明显增加, 并在3 d后达到峰值. 在嘌呤霉素氨基核苷酸肾病模型中, 单核/巨噬细胞, CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞显著增加, 与此同时, XCL1 mRNA呈一过性表达, 在第5天时升高, 7 d时恢复正常水平. 而其他趋化因子MIP-1和RANTES等与XCL1 mRNA的表达峰值呈序贯性. 在肾病临床样本中, IgA肾病患者皮质XCL1显著升高, 而伴随着新月体形成的IgA肾病患者中XCL1 mRNA明显高于那些没有新月体形成的患者^[37,38].

5.3 结核 慢性结核杆菌感染小鼠后, 肺内活化CD8⁺T细胞产生的XCL1能抑制CD4⁺T产生IFN- γ 并参与结核肉芽肿的形成. 而向肺内注入靶向XCL1 siRNA治疗后, XCL1的mRNA和蛋白表达水平均显著下降, 与此同时还伴随着T淋巴细胞数量减少, IFN- γ 反应减弱, 肉芽肿分布打乱, 以及相比对照组具有更高度度的纤维化. 这些结果预示着XCL1尽管不能明显改变和控制结核感染, 但却能明显改变IFN- γ 的分泌和局部病理^[39,40].

应用要点

XCL1可作为天然的黏膜免疫佐剂, 增强黏膜免疫效果, 同时为抗肿瘤免疫治疗和设计靶向DC疫苗提供新的策略.

■名词解释

趋化作用: 是指白细胞沿着浓度梯度向着趋化因子作定向迁移; 细胞毒性T淋巴细胞(CTL): 是特异性细胞免疫中重要的效应细胞之一, 表达CD8分子, 识别抗原受MHC-I类分子限制. CTL受到抗原刺激后, 可增殖分化为效应CTL, 后者通过分泌穿孔素、颗粒酶和FasL/Fas途径使靶细胞溶解破坏或发生凋亡, 从而特异性杀伤相应靶细胞.

5.4 HIV HIV-1 Tat蛋白是HIV-1相关神经疾病的重要调节因子. 在Tat转基因小鼠脑组织中, XCL1 mRNA和蛋白水平均明显升高. 体外实验进一步证实Tat蛋白通过与XCL1基因启动子上NF-AT核心序列直接结合, 上调XCL1转录水平, 从而导致脑组织中T淋巴细胞的聚集和增殖^[41]. 另外, XCL1存在两种能相互转化的构象, 其中呈现二聚体构象的Ltn40具有广谱抑制HIV-1进入靶细胞的功能, 而且与细胞所携带的HIV-1共受体无关. 其作用机制与CXCL4/PF4相似, XCL1通过直接与HIV-1 gp120蛋白相互作用, 阻断病毒吸附和进入宿主细胞^[42]. 随着XCL1的结构变异体W55D和CC5(A36C和A49C)的成功突变, XCL1能够稳定呈现出Ltn40构象结构, 以及后续发现的影响XCL1与HIV-1 gp120蛋白结合的关键氨基酸位点K42和R43, 使得XCL1在抗HIV-1病毒应用方面值得期待^[43,44].

6 XCL1的应用前景

6.1 黏膜免疫佐剂 黏膜组织中上皮内淋巴细胞IELs是XCL1主要来源, 不仅可以招募活化的CD4⁺ T细胞和CD8⁺ T细胞, 还可作为I型细胞因子显著促进Th1型免疫应答以及IFN⁺ CD8⁺ T细胞免疫反应, 可作为一种天然的黏膜免疫佐剂. Lillard等^[45]将OVA抗原与XCL1经鼻腔共免疫小鼠后, 在血液和黏膜分泌液中检测到特异性抗OVA抗体, 而且用OVA体外刺激黏膜淋巴组织和脾脏分离的CD4⁺ T细胞, 能引起CD4⁺ T细胞的大量增殖和分泌IFN- γ 、L-2、IL-4、IL-5、IL-6和IL-10等因子. 因此, XCL1可通过增强Th1和Th2细胞因子分泌, 连接固有免疫和获得性免疫增强黏膜和系统抗体免疫反应. Min等^[46]将抗艾美尔球虫基因疫苗pcDNA3.1-E与XCL1基因联合免疫鸡, 结果发现, 联合免疫能够明显增强鸡抗球虫能力. Yue等^[47]通过XCL1与VPI基因分别包裹在Chitosan中经滴鼻共免疫小鼠, 相比单独免疫VPI基因疫苗, 联合免疫能刺激血液和肠道黏膜部位产生高亲和力的中和抗体抵抗CVB3心肌炎的攻击, 同时还能增强肠系膜淋巴结特异性杀伤性T细胞反应(cytotoxic lymphocyte, CTL).

6.2 抗肿瘤免疫治疗 XCL1可促进杀伤性T细胞的浸润和活化, 发挥抗肿瘤效应. 通过基因转导方式将表达XCL1和IL-2的成纤维细胞导入到肿瘤组织中, 可显著增强骨髓肿瘤T淋

巴细胞浸润, 并以CD4⁺ T细胞和CD8⁺ T细胞依赖方式抑制肿瘤生长. 而后又发现XCL1与IL-2或IL-12基因在治疗乳腺癌中具有协同作用^[48,49]. Huang等^[50]与Ju等^[51]将构建的XCL1腺病毒载体导入到小鼠体内, 配合胞嘧啶脱氨酶基因治疗结肠癌, 发现联合治疗能明显抑制肿瘤生长, 甚至有一半的小鼠肿瘤消失. 而进一步的研究发现过表达XCL1使得大量的CD4⁺ T细胞、CD8⁺ T细胞和NK细胞浸润的同时, IL-2和IFN- γ 的表达增强. 类似的结果也出现在过继性输入抗肿瘤CD4⁺ T细胞和CD8⁺ T细胞的同时, 辅以瘤内过表达XCL1能产生更好的抗肿瘤治疗效果. 由此可见, XCL1在抗肿瘤免疫治疗方面具有应用前景.

6.3 疫苗研究新策略 近年来发现XCR1是CD8⁺DCs细胞上特异性标记分子, 利用XCL1分子携带抗原靶向至CD8⁺DCs来提高免疫应答已成为一种疫苗研制新思路. Fossum等^[52]将XCL1分子与流感病毒HA抗原以特殊形式融合构建DNA疫苗, 免疫小鼠后发现, 靶向XCR1的HA抗原不仅能诱导机体产生特异性CTL反应, 而且能诱导CD4⁺ Th1免疫应答并选择性产生IgG2a抗体, 为机体抵御流感病毒攻击提供完全免疫保护. Alexandre等^[53]利用Karma小鼠模型, 发现XCR1⁺DCs能增强在李斯特杆菌、水泡性口炎病毒和牛痘病毒二次感染后记忆性CD8⁺ T细胞再激活, 因此XCL1可能在唤起CD8⁺ T记忆性免疫应答中起一定作用.

Silk等^[54]利用体外诱导多能干细胞分化成的CD141⁺XCR1⁺DCs细胞进行体外研究, 发现XCR1⁺DCs能交叉递呈肿瘤相关抗原TAA和黑素瘤A抗原至CD8⁺ T细胞克隆, 并刺激HLA-A*0201⁺幼稚T细胞产生抗A抗原的特异性免疫应答. 体内实验也同样证明靶向XCR1⁺DCs能产生较好的抗肿瘤免疫. Terhorst等^[55]通过真皮内接种XCL1-OVA靶向XCR1⁺DCs能诱导抗原特异性CD8⁺ T细胞和CD4⁺效应T细胞. 继续接种B16黑素瘤细胞, 发现接种XCL1-OVA小鼠能明显抑制肿瘤的生长. 因此, 将抗原与XCL1有机的偶联在一起构建递送抗原, 增强机体的抗体反应和CTL效应具有巨大的应用前景.

7 展望

近几年随着XCL1蛋白结构的解析并发现XCL1存在两种结构可相互转化, 功能各异的

构象. 而其中一种构象能直接与gp120相互作用, 从而抑制HIV-1进入宿主细胞, 使得XCL1的分子结构与功能研究进入一个崭新的阶段. 另外, 已证实XCL1的特异性受体XCR1选择性地表达在CD8⁺DCs, 二者相互作用介导交叉递呈抗原并增强特异性的CTL反应, 使得XCL1在应用方面的研究备受关注. 因此, 全面而深入地了解XCL1的分子结构特征, 表达与调节以及与多种疾病的关系, 为更好地研究XCL1的蛋白结构与功能提供基础, 同时也为更好地利用XCL1设计靶向疫苗和抗肿瘤免疫治疗提供新的策略.

8 参考文献

- Zlotnik A, Yoshie O. Chemokines: a new classification system and their role in immunity. *Immunity* 2000; 12: 121-127 [PMID: 10714678 DOI: 10.1016/S1074-7613(00)80165-X]
- Rollins BJ. Chemokines. *Blood* 1997; 90: 909-928 [PMID: 9242519]
- Ono SJ, Nakamura T, Miyazaki D, Ohbayashi M, Dawson M, Toda M. Chemokines: roles in leukocyte development, trafficking, and effector function. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1185-1199; quiz 1200 [PMID: 12789214 DOI: 10.1067/mai.2003.1594]
- Kelner GS, Kennedy J, Bacon KB, Kleyensteuber S, Largaespada DA, Jenkins NA, Copeland NG, Bazan JF, Moore KW, Schall TJ. Lymphotactin: a cytokine that represents a new class of chemokine. *Science* 1994; 266: 1395-1399 [PMID: 7973732 DOI: 10.1126/science.7973732]
- Hedrick JA, Zlotnik A. Lymphotactin: a new class of chemokine. *Methods Enzymol* 1997; 287: 206-215 [PMID: 9330324 DOI: 10.1016/S0076-6879(97)87016-4]
- Kuloglu ES, McCaslin DR, Kitabwalla M, Pauza CD, Markley JL, Volkman BF. Monomeric solution structure of the prototypical 'C' chemokine lymphotactin. *Biochemistry* 2001; 40: 12486-12496 [PMID: 11601972 DOI: 10.1021/bi011106p]
- Kroczeck RA, Henn V. The Role of XCR1 and its Ligand XCL1 in Antigen Cross-Presentation by Murine and Human Dendritic Cells. *Front Immunol* 2012; 3: 14 [PMID: 22566900 DOI: 10.3389/fimmu.2012.00014]
- Lei Y, Ripen AM, Ishikawa N, Ohigashi I, Nagasawa T, Jeker LT, Bösl MR, Holländer GA, Hayashi Y, Malefyt Rde W, Nitta T, Takahama Y. Aire-dependent production of XCL1 mediates medullary accumulation of thymic dendritic cells and contributes to regulatory T cell development. *J Exp Med* 2011; 208: 383-394 [PMID: 21300913 DOI: 10.1084/jem.20102327]
- Yoshida T, Ishikawa I, Ono Y, Imai T, Suzuki R, Yoshie O. An activation-responsive element in single C motif-1/lymphotactin promoter is a site of constitutive and inducible DNA-protein interactions involving nuclear factor of activated T cell. *J Immunol* 1999; 163: 3295-3303 [PMID: 10477599]
- Kennedy J, Kelner GS, Kleyensteuber S, Schall TJ, Weiss MC, Yssel H, Schneider PV, Cocks BG, Bacon KB, Zlotnik A. Molecular cloning and functional characterization of human lymphotactin. *J Immunol* 1995; 155: 203-209 [PMID: 7602097]
- Yoshida T, Imai T, Kakizaki M, Nishimura M, Yoshie O. Molecular cloning of a novel C or gamma type chemokine, SCM-1. *FEBS Lett* 1995; 360: 155-159 [PMID: 7875320 DOI: 10.1016/0014-5793(95)00093-O]
- Müller S, Dorner B, Korthäuer U, Mages HW, D'Apuzzo M, Senger G, Kroczeck RA. Cloning of ATAC, an activation-induced, chemokine-related molecule exclusively expressed in CD8⁺ T lymphocytes. *Eur J Immunol* 1995; 25: 1744-1748 [PMID: 7615002 DOI: 10.1002/eji.1830250638]
- Hautamaa D, Merica R, Chen Z, Jenkins MK. Murine Lymphotactin: gene structure, post-translational modification and inhibition of expression by CD28 costimulation. *Cytokine* 1997; 9: 375-382 [PMID: 9199871 DOI: 10.1006/cyto.1996.0179]
- Yoshida T, Imai T, Takagi S, Nishimura M, Ishikawa I, Yaoi T, Yoshie O. Structure and expression of two highly related genes encoding SCM-1/human lymphotactin. *FEBS Lett* 1996; 395: 82-88 [PMID: 8849694 DOI: 10.1016/0014-5793(96)01004-6]
- Buyong J, Lubkowski J, Nussinov R. Homology modeling and molecular dynamics simulations of lymphotactin. *Protein Sci* 2000; 9: 2192-2199 [PMID: 11152129 DOI: 10.1110/ps.9.11.2192]
- Tuinstra RL, Peterson FC, Kutlesa S, Elgin ES, Kron MA, Volkman BF. Interconversion between two unrelated protein folds in the lymphotactin native state. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 5057-5062 [PMID: 18364395 DOI: 10.1073/pnas.0709518105]
- Tuinstra RL, Peterson FC, Elgin ES, Pelzek AJ, Volkman BF. An engineered second disulfide bond restricts lymphotactin/XCL1 to a chemokine-like conformation with XCR1 agonist activity. *Biochemistry* 2007; 46: 2564-2573 [PMID: 17302442 DOI: 10.1021/bi602365d]
- Lei Y, Takahama Y. XCL1 and XCR1 in the immune system. *Microbes Infect* 2012; 14: 262-267 [PMID: 22100876 DOI: 10.1016/j.micinf.2011.10.003]
- Rumsaeng V, Vliagoftis H, Oh CK, Metcalfe DD. Lymphotactin gene expression in mast cells following Fc(epsilon) receptor I aggregation: modulation by TGF-beta, IL-4, dexamethasone, and cyclosporin A. *J Immunol* 1997; 158: 1353-1360 [PMID: 9013979]
- Olive D, Cerdan C. CD28 co-stimulation results in down-regulation of lymphotactin expression in human CD4(+) but not CD8(+) T cells via an IL-2-dependent mechanism. *Eur J Immunol* 1999; 29: 2443-2453 [PMID: 10458758 DOI: 10.1002/(SICI)1521-4141(199908)29:08<2443::AID-IMMU2443>3.0.CO;2-P]
- Wang JD, Nonomura N, Takahara S, Li BS, Azuma H, Ichimaru N, Kokado Y, Matsumiya K, Miki

同行评价

本文对C型趋化因子XCL1的研究进展进行了比较全面的综述, 并阐述了XCL1在维持肠道免疫稳态方面的作用以及在多种疾病中表达异常, 为相关研究人员对该因子的生理功能及病理效应的理解提供依据.

- T, Suzuki S, Okuyama A. Lymphotactin: a key regulator of lymphocyte trafficking during acute graft rejection. *Immunology* 1998; 95: 56-61 [PMID: 9767457 DOI: 10.1046/j.1365-2567.1998.00570.x]
- 22 Yoshida T, Imai T, Kakizaki M, Nishimura M, Takagi S, Yoshie O. Identification of single C motif-1/lymphotactin receptor XCR1. *J Biol Chem* 1998; 273: 16551-16554 [PMID: 9632725 DOI: 10.1074/jbc.273.26.16551]
- 23 Yoshida T, Izawa D, Nakayama T, Nakahara K, Kakizaki M, Imai T, Suzuki R, Miyasaka M, Yoshie O. Molecular cloning of mXCR1, the murine SCM-1/lymphotactin receptor. *FEBS Lett* 1999; 458: 37-40 [PMID: 10518929 DOI: 10.1016/S0014-5793(99)01114-X]
- 24 Dorner BG, Dorner MB, Zhou X, Opitz C, Mora A, Güttler S, Hutloff A, Mages HW, Ranke K, Schaefer M, Jack RS, Henn V, Kroczeck RA. Selective expression of the chemokine receptor XCR1 on cross-presenting dendritic cells determines cooperation with CD8⁺ T cells. *Immunity* 2009; 31: 823-833 [PMID: 19913446 DOI: 10.1016/j.immuni.2009.08.027]
- 25 Bachem A, Güttler S, Hartung E, Ebstein F, Schaefer M, Tannert A, Salama A, Movassaghi K, Opitz C, Mages HW, Henn V, Kloetzel PM, Gurka S, Kroczeck RA. Superior antigen cross-presentation and XCR1 expression define human CD11c⁺CD141⁺ cells as homologues of mouse CD8⁺ dendritic cells. *J Exp Med* 2010; 207: 1273-1281 [PMID: 20479115 DOI: 10.1084/jem.20100348]
- 26 Crozat K, Guiton R, Contreras V, Feuillet V, Dutertre CA, Ventre E, Vu Manh TP, Baranek T, Storset AK, Marvel J, Boudinot P, Hosmalin A, Schwartz-Cornil I, Dalod M. The XC chemokine receptor 1 is a conserved selective marker of mammalian cells homologous to mouse CD8 α ⁺ dendritic cells. *J Exp Med* 2010; 207: 1283-1292 [PMID: 20479118 DOI: 10.1084/jem.20100223]
- 27 Dutertre CA, Jourdain JP, Rancez M, Amraoui S, Fossum E, Bogen B, Sanchez C, Couédel-Courteille A, Richard Y, Dalod M, Feuillet V, Cheynier R, Hosmalin A. TLR3-responsive, XCR1⁺, CD141(BDCA-3)⁺/CD8 α ⁺-equivalent dendritic cells uncovered in healthy and simian immunodeficiency virus-infected rhesus macaques. *J Immunol* 2014; 192: 4697-4708 [PMID: 24740505 DOI: 10.4049/jimmunol.1302448]
- 28 Khurram SA, Whawell SA, Bingle L, Murdoch C, McCabe BM, Farthing PM. Functional expression of the chemokine receptor XCR1 on oral epithelial cells. *J Pathol* 2010; 221: 153-163 [PMID: 20225245 DOI: 10.1002/path.2695]
- 29 Kim M, Rooper L, Xie J, Rayahin J, Burdette JE, Kajdacsy-Balla AA, Barbolina MV. The lymphotactin receptor is expressed in epithelial ovarian carcinoma and contributes to cell migration and proliferation. *Mol Cancer Res* 2012; 10: 1419-1429 [PMID: 22964431 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-12-0361]
- 30 Boismenu R, Feng L, Xia YY, Chang JC, Havran WL. Chemokine expression by intraepithelial gamma delta T cells. Implications for the recruitment of inflammatory cells to damaged epithelia. *J Immunol* 1996; 157: 985-992 [PMID: 8757601]
- 31 Becker M, Güttler S, Bachem A, Hartung E, Mora A, Jäkel A, Hutloff A, Henn V, Mages HW, Gurka S, Kroczeck RA. Ontogenic, Phenotypic, and Functional Characterization of XCR1(+) Dendritic Cells Leads to a Consistent Classification of Intestinal Dendritic Cells Based on the Expression of XCR1 and SIRP α . *Front Immunol* 2014; 5: 326 [PMID: 25120540 DOI: 10.3389/fimmu.2014.00326]
- 32 Ohta T, Sugiyama M, Hemmi H, Yamazaki C, Okura S, Sasaki I, Fukuda Y, Orimo T, Ishii KJ, Hoshino K, Ginhoux F, Kaisho T. Crucial roles of XCR1-expressing dendritic cells and the XCR1-XCL1 chemokine axis in intestinal immune homeostasis. *Sci Rep* 2016; 6: 23505 [PMID: 27005831 DOI: 10.1038/srep23505]
- 33 Hartung E, Becker M, Bachem A, Reeg N, Jäkel A, Hutloff A, Weber H, Weise C, Giesecke C, Henn V, Gurka S, Anastasiadis K, Mages HW, Kroczeck RA. Induction of potent CD8 T cell cytotoxicity by specific targeting of antigen to cross-presenting dendritic cells in vivo via murine or human XCR1. *J Immunol* 2015; 194: 1069-1079 [PMID: 25520399 DOI: 10.4049/jimmunol.1401903]
- 34 Blaschke S, Middel P, Dorner BG, Blaschke V, Hummel KM, Kroczeck RA, Reich K, Benoeher P, Koziol M, Müller GA. Expression of activation-induced, T cell-derived, and chemokine-related cytokine/lymphotactin and its functional role in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1858-1872 [PMID: 12847680 DOI: 10.1002/art.11171]
- 35 Muroi E, Ogawa F, Shimizu K, Komura K, Hasegawa M, Fujimoto M, Sato S. Elevation of serum lymphotactin levels in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2008; 35: 834-838 [PMID: 18322986]
- 36 Nguyen KD, Fohner A, Booker JD, Dong C, Krensky AM, Nadeau KC. XCL1 enhances regulatory activities of CD4⁺ CD25(high) CD127(low/-) T cells in human allergic asthma. *J Immunol* 2008; 181: 5386-5395 [PMID: 18832695 DOI: 10.4049/jimmunol.181.8.5386]
- 37 Natori Y, Ou ZL, Yamamoto-Shuda Y, Natori Y. Expression of lymphotactin mRNA in experimental crescentic glomerulonephritis. *Clin Exp Immunol* 1998; 113: 265-268 [PMID: 9717977 DOI: 10.1046/j.1365-2249.1998.00651.x]
- 38 Ou ZL, Hotta O, Natori Y, Sugai H, Taguma Y, Natori Y. Enhanced expression of C chemokine lymphotactin in IgA nephropathy. *Nephron* 2002; 91: 262-269 [PMID: 12053063 DOI: 10.1159/000058402]
- 39 Russell HV, Strother D, Mei Z, Rill D, Popek E, Biagi E, Yvon E, Brenner M, Rousseau R. Phase I trial of vaccination with autologous neuroblastoma tumor cells genetically modified to secrete IL-2 and lymphotactin. *J Immunother* 2007; 30: 227-233 [PMID: 17471169 DOI: 10.1097/01.cji.0000211335.14385.57]
- 40 Rosas-Taraco AG, Higgins DM, Sánchez-Campillo J, Lee EJ, Orme IM, González-Juarrero M. Intrapulmonary delivery of XCL1-targeting small interfering RNA in mice chronically infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Cell*

- Mol Biol* 2009; 41: 136-145 [PMID: 19097989 DOI: 10.1165/rcmb.2008-0363OC]
- 41 Kim BO, Liu Y, Zhou BY, He JJ. Induction of C chemokine XCL1 (lymphotactin/single C motif-1 alpha/activation-induced, T cell-derived and chemokine-related cytokine) expression by HIV-1 Tat protein. *J Immunol* 2004; 172: 1888-1895 [PMID: 14734774 DOI: 10.4049/jimmunol.172.3.1888]
 - 42 Guzzo C, Fox J, Lin Y, Miao H, Cimbri R, Volkman BF, Fauci AS, Lusso P. The CD8-derived chemokine XCL1/lymphotactin is a conformation-dependent, broad-spectrum inhibitor of HIV-1. *PLoS Pathog* 2013; 9: e1003852 [PMID: 24385911 DOI: 10.1371/journal.ppat.1003852]
 - 43 Fox JC, Tyler RC, Guzzo C, Tuinstra RL, Peterson FC, Lusso P, Volkman BF. Engineering Metamorphic Chemokine Lymphotactin/XCL1 into the GAG-Binding, HIV-Inhibitory Dimer Conformation. *ACS Chem Biol* 2015; 10: 2580-2588 [PMID: 26302421 DOI: 10.1021/acschembio.5b00542]
 - 44 Guzzo C, Fox JC, Miao H, Volkman BF, Lusso P. Structural Determinants for the Selective Anti-HIV-1 Activity of the All- β Alternative Conformer of XCL1. *J Virol* 2015; 89: 9061-9067 [PMID: 26085164 DOI: 10.1128/JVI.01285-15]
 - 45 Lillard JW, Boyaka PN, Hedrick JA, Zlotnik A, McGhee JR. Lymphotactin acts as an innate mucosal adjuvant. *J Immunol* 1999; 162: 1959-1965 [PMID: 9973465]
 - 46 Min W, Lillehoj HS, Burnside J, Weining KC, Staeheli P, Zhu JJ. Adjuvant effects of IL-1 β , IL-2, IL-8, IL-15, IFN- α , IFN- γ TGF- β 4 and lymphotactin on DNA vaccination against *Eimeria acervulina*. *Vaccine* 2001; 20: 267-274 [PMID: 11567773 DOI: 10.1016/S0264-410X(01)00270-5]
 - 47 Yue Y, Xu W, Hu L, Jiang Z, Xiong S. Enhanced resistance to coxsackievirus B3-induced myocarditis by intranasal co-immunization of lymphotactin gene encapsulated in chitosan particle. *Virology* 2009; 386: 438-447 [PMID: 19233446 DOI: 10.1016/j.virol.2009.01.029]
 - 48 Emtage PC, Wan Y, Hitt M, Graham FL, Muller WJ, Zlotnik A, Gauldie J. Adenoviral vectors expressing lymphotactin and interleukin 2 or lymphotactin and interleukin 12 synergize to facilitate tumor regression in murine breast cancer models. *Hum Gene Ther* 1999; 10: 697-709 [PMID: 10210138 DOI: 10.1089/10430349950018463]
 - 49 Dilloo D, Bacon K, Holden W, Zhong W, Burdach S, Zlotnik A, Brenner M. Combined chemokine and cytokine gene transfer enhances antitumor immunity. *Nat Med* 1996; 2: 1090-1095 [PMID: 8837606 DOI: 10.1038/nm1096-1090]
 - 50 Huang H, Li F, Gordon JR, Xiang J. Synergistic enhancement of antitumor immunity with adoptively transferred tumor-specific CD4+ and CD8+ T cells and intratumoral lymphotactin transgene expression. *Cancer Res* 2002; 62: 2043-2051 [PMID: 11929823]
 - 51 Ju DW, Tao Q, Cheng DS, Zhang W, Zhang M, Hamada H, Cao X. Adenovirus-mediated lymphotactin gene transfer improves therapeutic efficacy of cytosine deaminase suicide gene therapy in established murine colon carcinoma. *Gene Ther* 2000; 7: 329-338 [PMID: 10694814 DOI: 10.1038/sj.gt.3301082]
 - 52 Fossum E, Grødeland G, Terhorst D, Tveita AA, Vikse E, Mjaaland S, Henri S, Malissen B, Bogen B. Vaccine molecules targeting Xcr1 on cross-presenting DCs induce protective CD8+ T-cell responses against influenza virus. *Eur J Immunol* 2015; 45: 624-635 [PMID: 25410055 DOI: 10.1002/eji.201445080]
 - 53 Alexandre YO, Ghilas S, Sanchez C, Le Bon A, Crozat K, Dalod M. XCR1+ dendritic cells promote memory CD8+ T cell recall upon secondary infections with *Listeria monocytogenes* or certain viruses. *J Exp Med* 2016; 213: 75-92 [PMID: 26694969 DOI: 10.1084/jem.20142350]
 - 54 Silk KM, Silk JD, Ichiryu N, Davies TJ, Nolan KF, Leishman AJ, Carpenter L, Watt SM, Cerundolo V, Fairchild PJ. Cross-presentation of tumour antigens by human induced pluripotent stem cell-derived CD141(+)XCR1+ dendritic cells. *Gene Ther* 2012; 19: 1035-1040 [PMID: 22071967 DOI: 10.1038/gt.2011.177]
 - 55 Terhorst D, Fossum E, Baranska A, Tamoutounour S, Malosse C, Garbani M, Braun R, Lechat E, Cramer R, Bogen B, Henri S, Malissen B. Laser-assisted intradermal delivery of adjuvant-free vaccines targeting XCR1+ dendritic cells induces potent antitumoral responses. *J Immunol* 2015; 194: 5895-5902 [PMID: 25941327 DOI: 10.4049/jimmunol.1500564]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

