

INTERLEUKIN- 7 VÀ VAI TRÒ TRONG HỆ THỐNG MIỄN DỊCH Ở NGƯỜI

Nguyễn Huy Hoàng^{1*}, Nguyễn Thu Giang¹,
Chu Hoàng Hà², Phạm Bích Ngọc², Lê Văn Sơn²

¹Trường Đại học Y Dược - ĐH Thái Nguyên

²Viện Công nghệ Sinh học - Viện Hàn lâm KH&CN Việt Nam

TÓM TẮT

Interleukin-7 (IL-7) đóng một vai trò quan trọng trong sự phát triển bình thường và duy trì hệ thống miễn dịch của con người. Ảnh hưởng của IL-7 được tác động thông qua các thụ thể receptor (IL-7 receptor). Sự hoạt động của IL-7 tác động rất lớn đến sự phát triển, trưởng thành của các tế bào tạo máu, bao gồm cả tế bào lympho B và lympho T. Trong bài báo này, chúng tôi tóm tắt các hoạt động sinh học chính và ảnh hưởng của IL-7 tới hệ thống miễn dịch của con người.

Từ khóa: interleukin - 7, cytokines, lympho B, lympho T, thụ thể IL-7

GIỚI THIỆU

Interleukin-7, giống như các cytokine khác là một protein có nhiều tác động tới hệ miễn dịch, chủ yếu được sản xuất bởi các tế bào miễn dịch như các tế bào T, bạch cầu đơn nhân và tế bào mô đệm hoặc không tạo máu, là các cytokine polypeptide có trọng lượng phân tử thấp; cấu trúc được ổn định bằng gốc N-glycosyl hóa hoặc O-glycosyl hóa và cầu nối disulfua nội phân tử. Các phân tử này là bộ điều biến quan trọng và phụ trách nhiều chức năng của tế bào miễn dịch. Cytokine hoạt động trên nhiều tế bào đích khác nhau và thường xuyên ảnh hưởng đến hoạt động của các cytokine khác qua mối quan hệ hiệp đồng hoặc đối kháng. Hoạt động của nó có thể tự động hoặc phụ thuộc vào tế bào và loại mô thông qua các thụ thể có trên bề mặt tế bào đích.

Interleukin-7 lần đầu tiên được phát hiện tại công ty nghiên cứu và phát triển Immunex vào năm 1988 [7]. cDNA của con người được nhân bản đầu tiên vào năm 1989 [8]. Nghiên cứu cho thấy rằng IL-7 có thể thúc đẩy sản sinh các tế bào bạch cầu lympho ở chuột do nhiễm bệnh [5, 6], cho thấy vai trò của IL-7 trong hệ bạch huyết.

Nguồn gốc và cấu trúc phân tử của interleukin - 7

Interleukin-7 gồm một chuỗi glycoprotein có kích thước 25kD xoắn 4 α và có cầu nối liên

kết disulfide. Ở con người, gen IL-7 có kích thước 33Kb nằm trên nhiễm sắc thể ở vị trí 8q12-q13. Gen gồm có 6 exon và 5 intron và sao mã ra ARN có kích thước 1,8 kb và 2,4kb. Gen mã hóa protein IL-7 có trọng lượng phân tử 2.5×10^3 D. Cấu trúc phân tử IL-7 được giữ vững ngay cả khi nồng độ pH có sự biến động mạnh (2,1-8,0) [2]. Tuy nhiên, interleukin 7 sẽ mất hoạt tính sinh học khi bổ sung 2 - mercaptoethanol, điều này cho thấy tầm quan trọng của các liên kết disulfide có trong cấu trúc phân tử interleukin - 7 [1].

IL-7 chủ yếu được sản xuất bởi tuyến ức [7, 11]. Ngoài ra, các tế bào khác như các tế bào tủy [3], nội mạc ruột [12] và tế bào sừng trên da [4] cũng có thể sản xuất IL-7.

Các hoạt tính sinh học của IL-7

IL-7 có chức năng chủ yếu là hỗ trợ cho sự tăng trưởng và chống lại các yếu tố phá hủy các tế bào lympho B và lympho T, thúc đẩy sự tăng trưởng của tế bào lympho B gốc [8] và kích thích tế bào lympho B và lympho T phát triển gọi là lymphopoiesis [1, 2]. IL-7 giúp tăng cường sự phát triển của tế bào thực bào tự nhiên và thúc đẩy sự tăng trưởng và khác biệt của các dòng tế bào lympho T [9, 10], đồng thời tăng cường hệ thống các tế bào T độc tế bào [1]. IL-7 kích thích sự hoạt động của bạch cầu đơn nhân máu ngoại vi [1]. IL-7 có thể tăng tốc độ sản sinh bạch huyết trong

* Tel: 09754.2.11.86; Email: huyhoangyt@gmail.com

trạng thái giảm bạch cầu lympho như ở những bệnh nhân AIDS [3] hoặc sau khi hóa trị liệu cao hoặc xạ trị [4].

Quá trình trưởng thành tế bào và sự khác biệt của dòng tế bào lympho T gây ra bởi IL-7 là do sự ức chế apoptosis. Đã được chỉ ra rằng tế bào lympho T sinh sôi để đáp ứng với alloantigen hoặc phorbol myristate acetate trong thụ thể interleukin 7 ở chuột thay vì các tế bào này trải qua quá trình apoptosis [6]. Apoptosis, hay quá trình chết của tế bào theo một chu trình là một quá trình phức tạp của các hoạt động qua trung gian hoặc mất yếu tố tăng trưởng/cytokine cần thiết hoặc do sự tham gia của một thụ thể chết với Fas và TNF. Khi apoptosis bị chặn lại, chẳng hạn như việc xóa mục tiêu p53 ở gen ức chế khối u trong Rag-1^{-/-} ở chuột, tế bào lympho T ban đầu sống sót lâu hơn mà không có một chức năng TCR cụ thể [5]. Do đó, nhiều khả năng đây là một chức năng quan trọng của IL-7 để ngăn chặn tế bào gốc từ tuyến ức trải qua quá trình apoptosis. Cytokine sử dụng chuỗi γ trong các thụ thể của chúng, chẳng hạn như IL-2, IL-4, IL-9 và IL-15 để có thể tồn tại trong điều kiện nhất định chứ không phải là thúc đẩy phân chia tế bào. IL-7 có thể duy trì khả năng tồn tại của tế bào bằng cách ngăn cản yếu tố “death-inducing” hoặc kích hoạt yếu tố “life-promoting” [6].

Mặt khác, IL-7 và các cytokines khác có thể kích hoạt các tế bào T từ apoptosis bằng cách nâng cao mức độ các protein chống apoptosis như Bcl-2 và Bcl-XL [1]. IL-7 có thể ngăn chặn tế bào chết bằng cách ức chế một số protein pro-apoptosis như Bid, Bad hoặc Bax [4] và có thể hoạt động như một đồng yếu tố cho V (D) J tái tổ hợp ở chuột như các tế bào gốc của chuột có nguồn gốc từ tủy xương có thể thực hiện đầy đủ V-J tham gia của các chuỗi TCR trong sự hiện diện của IL-7 tái tổ hợp [12].

IL-7 receptor

Interleukin 7 thể hiện hoạt động của nó không chỉ thông qua thụ thể trung gian IL-7 receptor (IL-7R), mà còn là một chuỗi liên kết IL-7, IL-7R α và chuỗi γ được chia sẻ bởi thụ thể

của các cytokines IL - 2, IL - 4, IL - 9 và IL-15 [12].

Gen quy định IL-7 receptor ở người nằm ở vị trí 5p13 trên nhiễm sắc thể. Vị trí của gen IL-7 receptor nằm gần với vị trí của thụ thể hormone tăng trưởng prolactin và một gen ức chế ung thư tế bào bạch cầu có đặc điểm tín hiệu tương tự như IL-7 receptor [4].

Trọng lượng phân tử của protein IL-7 receptor là 80kD. Chuỗi γ là thành phần chức năng và nó góp phần làm tăng liên kết giữa IL-7 và IL-7 receptor.

Protein IL-7R α tồn tại ở hai dạng: dạng màng và dạng hòa tan. Các đồng vị màng (p64) cũng được liên kết với IL-2R γ [4].

Hiệu quả của IL-7 thể hiện rất rõ đối với IL-7 receptor. Sweeney và cộng sự đã chứng minh DAB₃₈₉IL-7 gây độc tế bào chỉ có tác dụng đối với tế bào có IL-7 receptor, điều này rất có ý nghĩa trong vấn đề trị liệu nhằm chống lại các khối u ác tính mang IL-7 receptor. Sự biểu hiện của IL-7 receptor cũng có thể được coi là mục tiêu điều trị giống như IL-7R immunoconjugates trong các khối u ác tính.

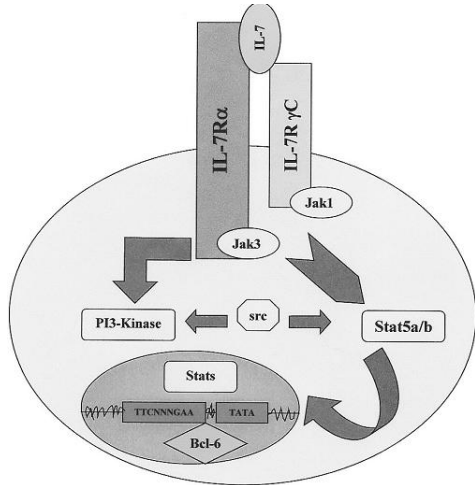
Tuy nhiên, IL-7 cũng đã được chứng minh có khả năng gây ra các tín hiệu khác trong việc truyền thông tin trong các tế bào không thể hiện IL-7R bởi khả năng tham gia vào các thụ thể bề mặt khác như Flt-3 và c-kit [3].

Con đường tín hiệu giữa IL-7 và IL-7 receptor

Các cơ chế trung gian nội bào truyền tín hiệu của IL-7 hiện nay chưa được nghiên cứu rõ ràng. Tuy nhiên, hoạt động của IL-7R được kích hoạt bởi IL-7 dẫn tới một loạt phản ứng phosphoryl hóa nội bào qua trung gian là tín hiệu phân tử gồm có: các kinases Janus (Jak1 và Jak3), kinases src và stats (đầu dò tín hiệu và kích hoạt phiên mã) mà chủ yếu là stats 5a/b [7, 8, 10] và tới mức độ thấp hơn stats 3 [6] và stats 1 [11] (Hình 1).

IL-7 kích hoạt hai kinases p59fyn và p53lyn, đây là hai kinases thuộc nhóm kinases Src trong tế bào gốc B và các tế bào dòng tủy. P56^{lck} được kích hoạt bởi IL-7 và IL-7R có thể kết hợp với cả hai p59fyn và p56^{lck} trong tế bào T của con người [12]. IL-7R không

kích hoạt kinases tyrosine, điều này cần thiết cho việc truyền tín hiệu của IL-7 mặc dù chuỗi gc không có sự tương đồng với Src (SH2) có thể đóng một vai trò tương tác protein trong quá trình truyền tín hiệu. Tuy vậy, yếu tố SH2 đã được chứng minh là không cần thiết để kích hoạt các hoạt động kinases trong tế bào của IL-7.



Hình 1. Sơ đồ truyền tín hiệu của IL-7 thông qua IL-7 receptor

Việc truyền tín hiệu được bắt đầu bằng mối liên hệ giữa IL-7 và IL-7Rα, mà lần lượt là quá trình phosphoryl hóa cả Jak1 và IL-7Rα. IL-7Rα cũng liên kết chặt chẽ với phosphatidylinositide-3'-kinase (PI3K). Khi được kích hoạt, stats nhanh chóng thực hiện quá trình phosphoryl hóa và phân ly từ các thụ thể, tạo thành các homo và rời khỏi nhân tế bào và có thể điều chỉnh mục tiêu phiên mã gen.

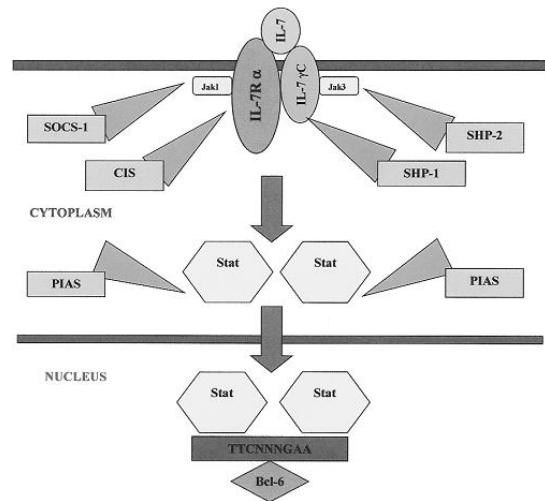
TSLP (Thymic Stromal Derived Lymphopoietin) là một phân tử có thể chủ động tương tác với các chuỗi IL-7Rα và thay thế IL-7 trong việc kích thích sự phát triển của tế bào B độc lập với các phân tử khác tham gia vào chuỗi tín hiệu của IL-7 [3, 6].

Kiểm soát con đường truyền tín hiệu của IL-7

Tín hiệu của IL-7 có thể bị gián đoạn bởi nhiều cơ chế tác động như phosphatases, phân tử ức chế cytokines cảm ứng, triệt tiêu phiên mã và suy thoái stats. Các cơ chế này là cần thiết để ngăn chặn một tín hiệu cytokines hoạt

động quá mức mà có thể dẫn tới hiện tượng tự miễn dịch hoặc tế bào sinh sản mất kiểm soát tạo thành các khối u. (Hình 2)

SHP-1 được sử dụng để điều chỉnh tín hiệu của cytokines [8, 10]. SHP-1 có thể là dephosphoryl hóa Jaks hoặc tiểu đơn vị kích hoạt thụ thể, tùy thuộc vào con đường hoạt hóa. Các phân tử chất ức chế SOCS-1 (Suppressor Of Cytokine Signalling) và CIS-1 (Cytokine Inducible src homology-2 protein) cũng đã được xác định là các chất phá hủy tín hiệu cytokines. Tiếp sau đó, một số thành viên khác của nhóm chất ức chế đã được xác định, gồm có CIS 2 đến CIS7 và SOCS2 đến SOCS7.



Hình 2. Mô hình kiểm soát truyền tín hiệu của IL-7. Ức chế protein cytokines truyền tín hiệu (SOCS) có thể ức chế Jaks; cytokines cảm ứng src liên kết và kích hoạt IL-7R. SHP-1 có thể làm bất hoạt IL-7R hoặc Jaks. Chất ức chế protein của Stats (PIAS) ngăn chặn sự hoạt động của Stats. Bcl-6 có thể liên kết với Stats để ức chế quá trình truyền tín hiệu của các cytokines.

KẾT LUẬN

Interleukin - 7 là một cytokines có vai trò quan trọng trong hệ thống miễn dịch và viêm của con người. Việc nghiên cứu về cytokines nói chung và interleukin -7 nói riêng; cũng như nắm bắt được cơ chế hoạt động của chúng trong hệ thống miễn dịch góp phần quan trọng trong điều trị các bệnh nan y hiện nay của con người như AIDS, viêm gan B, C ...

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Appasamy P.M., "Biological and clinical implications of interleukin-7 and lymphopoiesis", *Cytokines Cell. Mol. Ther.* 5, 25-39, 1999.
2. Costello R., Imbert J. and Olive D., "Interleukin-7, a major T lymphocyte cytokine", *Eur. Cytokine Netw.* 4, 253-262, 1993.
3. Funk P.E., Stephan R.P. and Witte P.L., "Vascular cell adhesion molecule 1-positive reticular cells express interleukin-7 and stem cell factor in the bone marrow", *Blood* 86, 2661-2671, 1995.
4. Heufler C., Topar G., Grasseger A., Stanzl U., Koch F., Romani N., Namen A.E. and Schuler G., "Interleukin 7 is produced by murine and human keratinocytes". *J. Exp. Med.* 178, 1109-1114, 1993.
5. Morrissey P.J., Conlon P., Braddy S., Williams D.E., Namen A.E. and Mochizuki D.Y., "Administration of IL-7 to mice with cyclophosphamide-induced lymphopenia accelerates lymphocyte repopulation" *J. Immunol.* 146, 1547-1552, 1991a.
6. Morrissey P.J., Conlon P., Charrier K., Braddy S., Alpert A., Williams D., Namen A.E. and Mochizuki D., "Administration of IL-7 to normal mice stimulates B-lymphopoiesis and peripherallymphadenopathy", *J. Immunol.* 147, 561-568, 1991b.
7. Namen A.E., Lupton S., Hjerrild K., Wignall J., Mochizuki D.Y., Schmierer A., Mosley B., March C.J., Urdal D., Gillis S., Cosman D. and Goodwin R.G., "Stimulation of B-Cell progenitors by cloned murine interleukin-7", *Nature* 333, 571-573, 1988a.
8. Namen A.E., Schmierer A.E., March C.J., Overell R. W., Park L.S., Urdal D.L. and Mochizuki D.Y., "B cell precursor growth-promoting activity. Purification and characterization of a growth factor active on lymphocyte precursors", *J. Exp. Med.* 167, 988-1002, 1988b.
9. Rich B.E., Campos-Torres J., Tepper R.I., Moreadith R.W. and Leder P., "Cutaneous lymphoproliferation and lymphomas in interleukin7 transgenic mice", *J. Exp. Med.* 177, 305-316, 1993.
10. Silva M.R., Hoffman R., Srouf E.F. and Ascensao J.L., "Generation of human natural killer cells from immature progenitors does not require marrow stromal cells". *Blood* 84, 841-846, 1994.
11. Wiles M.V., Ruiz P. and Imhof B.A., "Interleukin-7 expression during mouse thymus development". *Eur. J. Immunol.* 22, 1037-1042, 1992.
12. Watanabe M., Ueno Y., Yajima T., Iwao Y., Tsuchiya M., Ishikawa H., Aiso S., Hibi T. and Ishii H., "Interleukin-7 is produced by human intestinal epithelial cells and regulates the proliferation of intestinal mucosal lymphocytes", *J. Clin. Investigation* 95, 2945-2953, 1995.

SUMMARY

INTERLEUKIN 7 AND ROLE IN THE IMMUNE SYSTEM OF HUMANS

Nguyen Huy Hoang^{1*}, Nguyen Thu Giang¹,
 Chu Hoang Ha², Pham Bich Ngoc², Le Van Son²
¹College of Medicine and Pharmacy – TNU
²Institute of Biotechnology - VAST

Interleukin-7 (IL-7) plays an important role in the normal development and maintenance of the human immune system. Its effects are mediated via its receptor (IL-7 receptor). The activation of IL-7 signalling pathway results in survival, proliferation, differentiation and maturation of haematopoietic cells including B and T lymphocytes.

In this review article we have summarised the main biological activities of IL-7 and its impact on the immune system of humans.

Key words: interleukin - 7, cytokines, lympho B, lympho T, IL-7 receptor.

Ngày nhận bài: 13/3/2014; Ngày phản biện: 17/3/2014; Ngày duyệt đăng: 25/3/2014

Phản biện khoa học: TS Nguyễn Thu Hiền – Trường Đại học Y Dược – ĐH Thái Nguyên

* Tel: 09754.2.11.86; Email: huyhoangyt@gmail.com