

专家介绍

李斌, 现任上海交通大学医学院免疫学研究所研究员, 兼任中国科学院大学岗位教授, 中科院分子细胞卓越中心青年骨干, 长期从事调节性 T 细胞相关基础研究, 包括在炎症条件下 Treg 细胞功能稳定性, T 细胞分化关键转录因子和广谱宿主因子的翻译后修饰及其相关酶类的活性调节等。2010 年至今, 李斌课题组在国际学术刊物如 IMMUNITY、NAT COMMUN、PNAS、J BIOL CHEM、J IMMUNOL Cutting Edge、J VIROL 等发表 SCI 收录论文 50 余篇, 其中李斌为通讯及共同通讯作者 35 篇。2015 年荣获国家基金委生命学部免疫学科杰青。2015 年荣获上海市科委优秀学术带头人(A 类)。多次受邀在国际学术会议如 Keystone Symposium, ChinaTreg 2014, IGAS 2015 等做大会报告, 2016 年被 ICI 国际免疫学大会邀请为 Treg 领域主题会场主席。

Foxp3⁺ 调节性 T 细胞分化发育及其功能稳定性研究进展

赵启航^{1,2}, 梁瑞^{2,3}, 李丹^{2,3}, 李斌^{2,3*}

(¹中国药科大学生命科学与技术学院, 江苏 南京 210038; ²中国科学院上海巴斯德研究所, 上海 200031; ³上海交通大学医学院上海免疫学研究所, 上海 200025)

[摘要] Foxp3⁺调节性 T 细胞(Foxp3⁺Treg)是一类能抑制免疫系统攻击机体自身组织的一类 CD4⁺T 细胞亚群, 其关键性表型特征在于表达 Forkhead 家族转录因子 Foxp3。Foxp3 在 CD4⁺调节性 T 细胞的分化、发育和功能稳定的过程中发挥着重要功能。Foxp3 蛋白水平变化导致的调节性 T 细胞功能稳定性改变与人类多种重大免疫相关疾病如感染性疾病、自身免疫病、过敏性疾病、肿瘤发生与转移、移植排斥等密切相关。研究 Foxp3⁺调节性 T 细胞分化发育和功能稳定性的分子机制, 将为相关免疫疾病治疗提供新思路新靶点。

[关键词] 调节性 T 细胞; Foxp3; 翻译后修饰; 表观遗传调控

[中图分类号] R392.12

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2017)01-0001-09

doi:10.7655/NYDXBNS20170101

Advances in researches on Foxp3⁺ regulatory T cell differentiation and its functional stability

Zhao Qihang^{1,2}, Liang Rui^{2,3}, Li Dan^{2,3}, Li Bin^{2,3*}

(¹School of Life Science and Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing 210038; ²Institute Pasteur of Shanghai, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031; ³Shanghai Institute of Immunology School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China)

[Abstract] Foxp3⁺ regulatory T cells (Foxp3⁺Treg) are a special subset of T cells that prevent other immune cells from attacking the body's own tissues, and are critical for maintaining immune homeostasis. The forkhead family transcription factor Foxp3 is the master regulator of Foxp3⁺Treg development and differentiation as well as its functional stability. The alteration of functional stability of Treg cells caused by the changes of Foxp3 protein level has been actively involved in controlling major human diseases including infectious diseases, autoimmune diseases, anaphylactic disease, tumor progression, tumor metastasis, and transplantation immunity.

[基金项目] 国家杰出青年科学基金; 国家重点基础研究发展计划(“973”项目)(2014CB541803, 2014CB541903); 国家自然科学基金(31200647, 81330072, 31370863, 31170825, 81271835, 31200646, 81302532, 31300711); 上海市科委学术委员会基础研究重大重点项目(14JC1406100); 上海市优秀学术带头人(A类)项目

*通信作者(Corresponding author), E-mail: binli@shsmu.edu.cn

Understanding the function of Foxp3 in regulatory T cells differentiation and development and its functional stability will lead to novel therapeutic approaches for relevant immunological diseases.

[Key Words] regulatory T cells; Foxp3; post-translational modification; epigenetic regulation

[Acta Univ Med Nanjing, 2017, 37(01):0001-0009]

Foxp3⁺调节性 T 细胞 (Foxp3⁺Tregs) 是表达 CD4、CD25 及转录因子 Foxp3 的一类 T 淋巴细胞亚型, 其正常生理功能在维持体内免疫稳态 (immune homeostasis) 过程中有着关键作用^[1]。自身免疫病、感染性疾病、肿瘤免疫、过敏性疾病等与 Foxp3⁺Treg 的功能失调均有关联。对 Foxp3 的表达水平进行干预, 将为相关疾病治疗药物的研发提供新思路^[2]。本综述将主要讨论 Foxp3 在调节性 T 细胞分化发育和功能稳定性中的作用, 并介绍关于 Foxp3⁺Treg 的分类与分化、组织异质性与生理功能, Foxp3 的转录水平调控及转录后修饰、表观遗传调控等方向的最新研究进展。

1 Foxp3⁺调节性 T 细胞的分类与分化

Foxp3⁺Treg 主要可分为两类: 天然型 Foxp3⁺Treg (natural Treg, nTreg) 和诱导性 Foxp3⁺Treg (induced Treg, iTreg)。来自骨髓的祖细胞在进入胸腺后分化为成熟的 nTreg, 在这个过程中, TCR 信号对 nTreg 的胸腺发育来说是必需的。同时, 胸腺基质细胞信号也起到调节 nTreg 发育的作用。虽然在外周 CD4⁺T 细胞中 nTreg 只占到 5%~10%^[3], 但其正常生理功能的维持对于免疫稳态是至关重要的。在转化生长因子-β (TGF-β) 信号存在条件下, 天然 T 细胞被体外抗原刺激, 诱导产生 iTreg^[4]。nTreg 的发育需要中等亲和力的自身抗原肽的 TCR 刺激, 而 iTreg 的发育则需要较弱水平的 TCR 刺激并与外周免疫环境中的外源性抗原反应。Treg 主要分泌白介素-10 (IL-10) 和 TGF-β, 发挥免疫抑制作用^[5]。此外, 目前还有人倾向于将调节性 T 细胞分为 tTreg (thymus-derived Treg) 和 pTreg (peripherally-derived Treg)。DNA 结合抑制蛋白 ID2、ID3 对维持 Foxp3⁺Treg 的正常功能, 避免炎症疾病的发生是必要的^[6]。PTEN-mTORC2 通路能够介导 Foxp3⁺Treg 对 T 细胞效应应答的调控, 磷酸酶 PTEN 对维持 Foxp3⁺Treg 对 Th1 和 Tfh 细胞功能的抑制是至关重要的^[7]。也有研究表明, Foxp3 基因的增强子 CNS1 对于 tTreg 的分化发育是必不可少的, 在胚胎发育中, 其对诱导自身免疫抗原的耐受是不可或缺的。而 CNS1 对 pTreg 的分化发育则可可有可无^[8]。尚有一些不表达 Foxp3 的 T 细胞同

样具有免疫调节功能, 称为 Foxp3⁺Treg, 包括 Tr1、Th3 细胞、CD8⁺Treg、CD4⁺CD8⁻Treg 等^[9]。研究人员还发现了一种表达 RORγt 的调节性 T 细胞亚群, 并可以在人类肠道共生体的诱导下形成^[10]。

在 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞的发育分化过程中, Forkhead 家族转录因子 P3 (forkhead box protein P3, Foxp3) 基因是必不可少的。若干转录共调节蛋白 (如转录因子、共抑制因子、共激活因子、组蛋白以及染色质重建因子) 与 Foxp3 可以形成蛋白复合体, 动态调控基因的特异性转录及转录后调节, 从而调控 Treg 的免疫抑制功能, 维持其相对稳态^[11]。利用 DNase-seq 技术, 研究人员发现, 在空间基因组学上, 除少数几个 Treg 的重要功能基因外, Foxp3 主要通过目的基因预先存在的增强子进行调控来激活其转录, 而非在目的基因上新建增强子^[12]。研究表明, 初始 T 细胞可以通过非特异性的旁观性炎症反应诱导分化发育成 pTreg, 介导外周的免疫耐受^[13]。值得注意的是, Foxp3 还会与其他 T 淋巴细胞的关键转录因子之间相互影响。研究证实, Foxp3⁺Treg 存在转录因子 T-bet 与 GATA-3 的动态调节能力。Foxp3⁺T-bet⁻GATA3⁻Treg、Foxp3⁺T-bet⁺GATA3⁻Treg 与 Foxp3⁺T-bet⁻GATA3⁺Treg 之间在某些特定条件下如 IL-4 刺激等可以相互转化, 当 Treg 同时缺失 GATA3、T-bet 这两种转录因子时, 将诱发严重的自身免疫疾病。因此不同 CD4⁺T 细胞亚群的标志性转录因子之间并不是彼此独立的^[14]。

TGF-β 与 Treg 的分化和功能有着密不可分的关系。在 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞中高表达 TGF-β, 并通过该分子诱导 CD4⁺CD25⁻T 细胞出现 Smad-2 信号的活化以及 CD103 的表达^[15]。此外, TGF-β 能够在 TCR 介导的信号传递的同时在体外诱导产生 CD4⁺CD25⁻Foxp3⁺T 细胞分化为 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞^[16]。Foxp3⁺Treg 细胞表面高表达 CTLA-4 和 GITR 分子。而肿瘤坏死因子超家族的其他成员如 OX40 等也参与了 T 细胞活化共刺激信号的形成, 当 Treg 细胞受到 OX40 介导的共刺激信号时, 其 Foxp3 表达水平下调, 免疫抑制作用减弱。Kim 等^[17]发现, 部分缺失了 Helios 的 Treg 中 Foxp3 稳定性明显下调,

并表现出了效应 T 细胞的表型。此外,PP2A 介导 mTORC1 复合体磷酸化可以诱导 Treg 的活化^[18]。Treg 免疫抑制功能还通过 Notch 信号通路得以调控,Notch 信号可以增强 Th1 细胞信号应答,从而下调外周 Foxp3⁺Treg 的稳定性^[19]。研究发现,Toll 样受体(TLR)信号可以通过增加 PI3K-Akt-mTORC1 信号、增强糖酵解和 Glut1 的表达促进 Treg 细胞的增殖。虽然 Glut1 的表达可以增加 Treg 细胞的数量,但它降低了 Foxp3 的表达水平,从而导致 Treg 的免疫抑制能力和功能稳定性下调。相反,转录因子 Foxp3 能够抑制 PI3K-Akt-MTORC1 信号对糖酵解氧化和分解代谢的刺激,同时增加合成代谢的水平。因此,炎症信号(TLRs)和 Foxp3 通过对 mTORC1 信号和葡萄糖代谢的控制从而实现 Foxp3⁺Treg 细胞功能稳定性水平的相对平衡^[20]。

2 Foxp3⁺调节性 T 细胞的生理功能与组织异质性

Foxp3⁺调节性 T 细胞具有免疫抑制性(suppressive)和免疫无能性(anergic)。Foxp3⁺Treg 经 TCR 介导的信号刺激活化后,通过分泌抑制性细胞因子、IL-2 等竞争性消耗抑制 Foxp3⁺T 细胞的活化和增殖。Foxp3⁺Treg 还能与靶细胞接触,分泌 IL-10、TGF- β 和 IL-35,从而抑制免疫细胞的功能。Foxp3⁺Treg 通过介导靶细胞凋亡、溶解,发挥免疫抑制作用, Foxp3⁺Treg 还能通过减弱共刺激信号及抑制抗原递呈作用等对(APC)进行负向调节^[21]。此外,CD4⁺T 细胞通过抗原特异性的调节性 T 细胞对其的限制从而耐受组织中的自身抗原^[22],在非炎症条件下,淋巴组织中的自身反应性效应 T 细胞被 Foxp3⁺Treg 以依赖于 IL-2 的方式抑制,从而抑制自身免疫反应的发生,维持免疫耐受^[23]。在肠系膜淋巴结中,CD11b-cDC 介导 pTreg 对饮食中抗原的耐受^[24]。研究人员还发现,白细胞功能相关抗原 1(LFA-1)可以趋化 Foxp3⁺Treg 和未成熟的树突状细胞(DC)聚集, Treg 表达 CTLA-4,下调 DC 的 CD80 和 CD86 的表达,使 DC 激活未活化 T 细胞的能力丧失,从而导致组织特异性的免疫耐受^[25]。Foxp3⁺Treg 细胞膜上高表达淋巴细胞活化基因-3 (lymphocyte activation gene-3,LAG-3/CD233),LAG-3 能与 APC 的 MHC II 结合,从而抑制树突状细胞的活化^[26]。此外,Treg 通过 CTLA-4 的高水平表达,使其与 CD80 以及 CD86 相互作用,促进 DC 表达吲哚胺 2,3 双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase,IDO),抑制 T 细胞的活化并导致其凋亡^[27]。Foxp3⁺Treg 对整个免疫系统中的

多种免疫细胞都具有重要的调节抑制作用(图 1)^[28]。因此,Foxp3⁺Treg 对于维持体内免疫稳态及免疫耐受至关重要。自身免疫病、风湿免疫性疾病、肿瘤、过敏性疾病等的发生均与 Foxp3⁺Treg 的失调有关。

Foxp3⁺调节性 T 细胞也与人类代谢及代谢类疾病密切相关。Matarese 等^[29]发现,糖酵解能够通过调节 Foxp3 的第二外显子区域剪接变体表达控制 Foxp3⁺Treg 的分化。研究发现,在脂肪组织中有名为 VAT-Treg 细胞的特有的调节性 T 细胞,在肥胖情况下,脂肪里 Treg 细胞的数目会明显减少,随之引起的炎症可导致胰岛素抵抗和高血糖水平等一系列代谢疾病的发生。IL-33 在维持 VAT-Treg 细胞功能中非常关键。此外,在 VAT-Treg 的分化过程中,转录调节因子 BATF 和 IRF4 也起到决定性作用^[30]。研究人员还发现,在小肠中,调节性 T 细胞能够抑制由饮食抗原诱导的黏膜免疫,增强对外界饮食的免疫耐受^[31]。在人的肌肉组织中,驻留的 Treg 细胞表达双调蛋白,直接作用于肌肉卫星细胞,介导对肌肉组织的修复^[32]。

在肿瘤微环境中,淋巴细胞组成(调节性 T 细胞/效应性 T 细胞)会影响免疫应答与免疫耐受的平衡。因此计算肿瘤微环境中 Treg/CD8⁺T 细胞的比值是有效评估肿瘤恶性程度与预后的一大指标^[33]。肿瘤微环境产生的血管内皮生长因子(VEGF)、TGF- β 、IL-10 等可以影响 DC 的分化,这些分化和功能受到影响的 DC 细胞具有诱导 Treg 产生的功能^[34-35]。在早期肿瘤微环境中,DC 分泌大量 TGF- β 增殖 Treg,并在肿瘤生长位置上优先募集 Treg^[36]。此类肿瘤微环境内的 DC 不仅能诱生 Treg,对于从胸腺来源的天然产生的 Treg 还具有扩增作用。研究表明,肿瘤微环境中的 Treg 能够通过分泌 IL-35 限制抗肿瘤免疫^[37],肿瘤细胞能够利用 Treg 细胞来抑制机体产生抗肿瘤免疫应答,从而逃避免疫清除。在癌症患者的外周血和肿瘤微环境中发现有大量的 Foxp3⁺Treg 细胞存在^[38]。

由于 Treg 在某些特定环境下可以分化成为其他类型的 T 淋巴细胞,因此通过某些途径诱导肿瘤微环境中的 Treg 转化为肿瘤杀伤淋巴细胞可以成为抗肿瘤免疫治疗的新策略^[39]。当通过放疗手段杀伤皮肤肿瘤细胞,并造成 DNA 损伤的时候,会激活上皮组织的 Langerhans 细胞,介导对放疗造成的 DNA 损伤进行自我修复,并参与 Treg 的编程,激活外周 Foxp3⁺Treg。通过某种方式阻断 Langerhans 或 Treg 的激活,并将放疗和免疫疗法与之结合,有望使

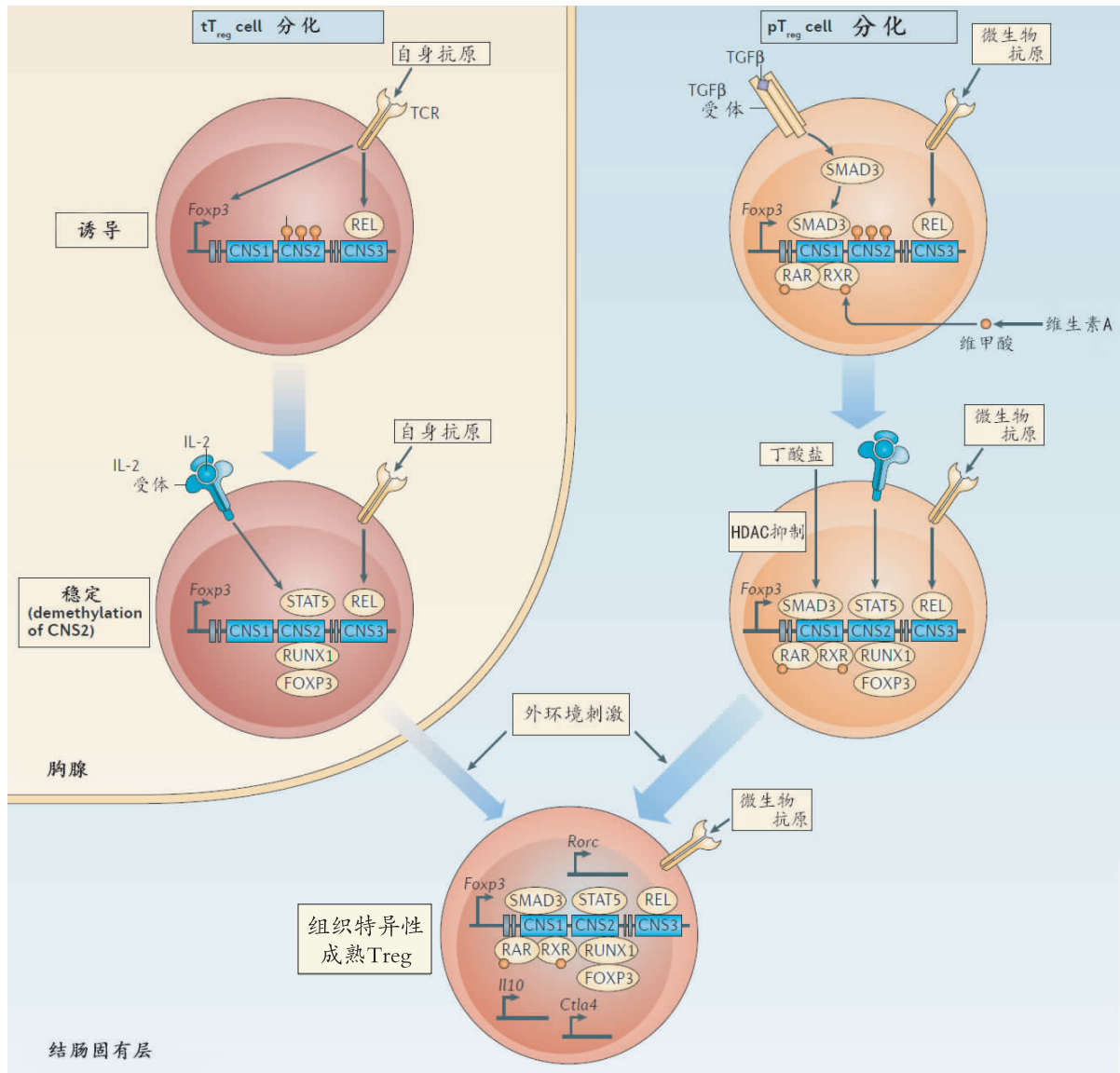


图 1 T 细胞发育分化过程中 Foxp3 的转录调控^[28]

Figure 1 Transcriptional regulation of Foxp3 during the development and differentiation of T cells^[28]

放疗变得更加有效,从而增强肿瘤治疗效果^[40]。

生物系统的免疫平衡需要终末分化细胞保持其谱系特异,然而环境因素也会赋予免疫细胞一定的功能可塑性。在乳腺癌患者体内发现的一群 Treg 细胞中,Foxp3 并不作为转录因子直接发挥作用,而是作为共转录因子,组蛋白乙酰转移酶 1 与 Foxp3 结合,导致 IL-10 启动子发生表观遗传修饰,并使 STAT3 与 Foxp3 基因发生空间相互作用,形成 STAT3-Foxp3 复合物^[41]。研究表明,Treg/Th17 的平衡对于维持人体的免疫稳态至关重要,iTreg 与 Th17 细胞的动态平衡受到细胞所处的组织微环境及多种细胞因子的共同调控,此外 Treg 在某些特定环境下也可以分化成为其他类型的 T 淋巴细胞。在炎症环境下,IL-6 可以诱导 Treg 细胞转化为 Th17

细胞。人类 Th17 记忆细胞选择性高水平表达 CCR6,在外周血和淋巴组织中,人们发现了大量表达 CCR6 的 CD4⁺Foxp3⁺T 细胞,这些细胞同时表达转录因子 Foxp3 和 ROR γ t,并且在 IL-1 β 、IL-2、IL-21、IL-23 等细胞因子的刺激下,产生分泌 IL-17 的能力^[42]。研究表明,Treg/Th17 的平衡受到缺氧诱导因子(HIF1- α)的调控,炎症环境及 ROS 刺激可启动 HIF1- α 的表达介导 STAT3、ROR γ t 的转录,并活化 E3 泛素连接酶诱导 Foxp3 的降解,调节 Treg/Th17 的平衡^[43-44]。还有研究发现,VHL 还能介导 HIF1- α 启动 IFN- γ 的转录,从而诱导 Treg 转化为类似于 Th1 细胞的 T 细胞亚群。肠相关淋巴样组织 (gut-associated lymphoid tissue, GALT) 被认为是 iTreg 产生的主要位点之一,在 TGF- β 、GALT(RA)信号的刺

激和抗原刺激的共同作用下,在 GALT 中可以诱导 T 细胞的分化,其中包括 Th17 细胞、表达 Foxp3 的细胞等,进而分化成为 iTreg。同时 GALT 中的 DC 能够分泌 RA,进一步促进 iTreg 的分化诱导^[45]。

3 调节性 T 细胞分化发育中 Foxp3 的转录水平调控及翻译后修饰

在 Treg 的发育分化 and 功能稳定过程中,必不可少的步骤就是 Foxp3 基因的诱导表达,并且 Foxp3 基因的诱导表达过程受到一系列生理信号和蛋白修饰的严格调控。自身抗原肽—MHC 复合物配体与初始 T 细胞的 TCR 受体结合,通过细胞内的各下游信号通路激活特定的转录因子,如 STAT5 等结合到 Foxp3 基因启动子或增强子区,从而调控 Foxp3 基因的转录水平^[46]。若将小鼠的 scurfy 或 Foxp3 基因敲除,则没有 nTreg 的发育与分化^[47]。在同时移植了 Foxp3 敲除小鼠和野生型小鼠的骨髓所得嵌合小鼠的混合骨髓中,人们发现全部 Treg 都是由野生型骨髓细胞发育而来。由此得以肯定,Foxp3 在调节性 T 细胞的发育过程中是必需的。Fu 等^[48]的研究表明,Eos、IRF4、Sath1、Lef1 和 GATA-1 与 Foxp3 协同作用,能够激活大多数的 Treg 细胞相关基因(包括关键的转录因子)表达,并提高 Foxp3 在其靶基因组作用位点的结合能力与稳定性,但在其中的任一单个共因子失活时,Foxp3 的功能依旧不变。因此诱导 Treg 细胞发育和分化的遗传开关相对冗余,不同的遗传开关协同作用,共同保证了 Foxp3 的功能稳定。

不仅仅是 nTreg 的发育,若在外周 CD4⁺CD25⁻T 细胞中导入 Foxp3,会诱导其分化成为具有类似功能的 iTreg,向天然 T 细胞转导 Foxp3 基因能有效地使其变成类 Treg 细胞。Sekiya 等^[49]发现,核受体蛋白 Nr4a 对 iTreg 的分化发育和免疫耐受的维持是必需的,Nr4a 受体能够直接激活转录因子 Foxp3 基因的启动子,驱动 Treg 细胞的分化。Foxp3 不仅能与其他的转录因子相互作用,形成蛋白复合物,还能通过其亮氨酸拉链结构域和 Foxp1 形成异源多聚体,或与 Foxp3 形成同源多聚体^[50]。Rudensky 实验室通过生化和质谱分析的手段,鉴定了大小为 400~800 kDa 的与 Foxp3 多蛋白复合物形成相关的蛋白 361 个,其中 30% 的蛋白与 Foxp3 的转录相关,因此,Foxp3 在转录水平的调控非常复杂^[51]。

研究证实,维持 Foxp3 的多聚体状态非常重要,是 Foxp3 调节基因转录所必需的。若人类 Foxp3 基因的亮氨酸拉链结构域的点突变会造成 Foxp3 多聚

复合体结构的破坏,从而导致严重的自身免疫疾病,称之为 X 染色体性联合自身免疫失调综合征(XLAAD/IPEX)。而 N 端 GFP 发生突变后的 Foxp3 基因会导致 Foxp3(gfp)不能与 Tip60、HDAC7、zinc finger 4、Eos 等蛋白结合,进而引起 Foxp3 乙酰化减弱,K48 位泛素化增强,最终引起调节性 T 细胞的功能紊乱。研究人员还发现了 Foxp3 的一个普通插入突变(GFP-Foxp3)阻止了 Foxp3 与 HIF-1a 的相互作用但提高了与 IRF4 的相互作用,导致调节性 T 细胞的侧面发生轻微改变,从而使该细胞对 B 细胞、Th2、Th17 细胞的抑制功能增强^[52]。此外,Foxp3 还能通过与对胸腺 T 细胞发育非常重要的转录因子家族 AML1/Runx1 以及 AML2 (Runx3) 以及 AML3 (Runx2)相互作用来抑制 AML1 诱导的 IL-2 表达^[53]。AML/Runx 家族转录因子活性可能和自身免疫病的发生有关,Foxp3 对 AML1 的抑制作用有可能有利于 Treg 介导的免疫抑制作用。而 iTreg 细胞的诱导和免疫抑制功能的发挥紧密依靠糖酵解过程,糖酵解酶 enolase-1 (Foxp3-E2)通过调控 FOXP3 中的 2 号剪接变体外显子诱导 iTreg 细胞亚群的产生。Foxp3-E2 活性与功能的改变将导致人类自身免疫性疾病,如多发性硬化症和 1 型糖尿病等。

同时,Foxp3 也受翻译后修饰的调节。在人源的 Foxp3⁺调节性 T 细胞中,Foxp3 蛋白发生赖氨酸乙酰化,其富含脯氨酸的 N 端可以直接招募组氨酸乙酰转移酶 TIP60,从而介导 Foxp3 的转录抑制^[54]。此外,Foxp3 的乙酰化受组氨酸乙酰转移酶 p300 和组蛋白去乙酰化酶 SIRT1 的调控。p300 和 Foxp3 相互作用促使 Foxp3 乙酰化,通过乙酰化 Foxp3 提高 Foxp3 的稳定性,从而增强 Treg 的正常功能^[55]。在炎症环境下,炎性细胞因子或 LPS 的刺激可诱导 HSP70 对 E3 泛素连接酶 Stub1 的活化,进而导致 Foxp3 发生 K48 位泛素化降解以及 Foxp3 功能的丧失,从而下调 Treg 的免疫抑制功能^[56]。多聚 ADP 核糖化酶 PARP-1 可以与 Foxp3 结合,对 Foxp3 进行多聚 ADP 核糖化修饰。修饰后的 Foxp3 能够促进泛素化酶 Stub1 诱发的 Foxp3 泛素化降解,从而引起 Foxp3 蛋白稳定性下调以及 Treg 抑制性功能的减弱^[57]。而去泛素化酶 USP7 可以通过去泛素化作用恢复 Foxp3 的正常功能。研究人员还发现,在炎症条件下,乳腺癌缺失蛋白 1(deleted in breast cancer 1, DBC1)在 Caspase8 的介导下,能够和 Foxp3 蛋白相互作用形成 Foxp3 复合物,并促进 Foxp3 蛋白的降解^[58]。此外,炎症信号诱导 MiR-17 的表达,MiR-17

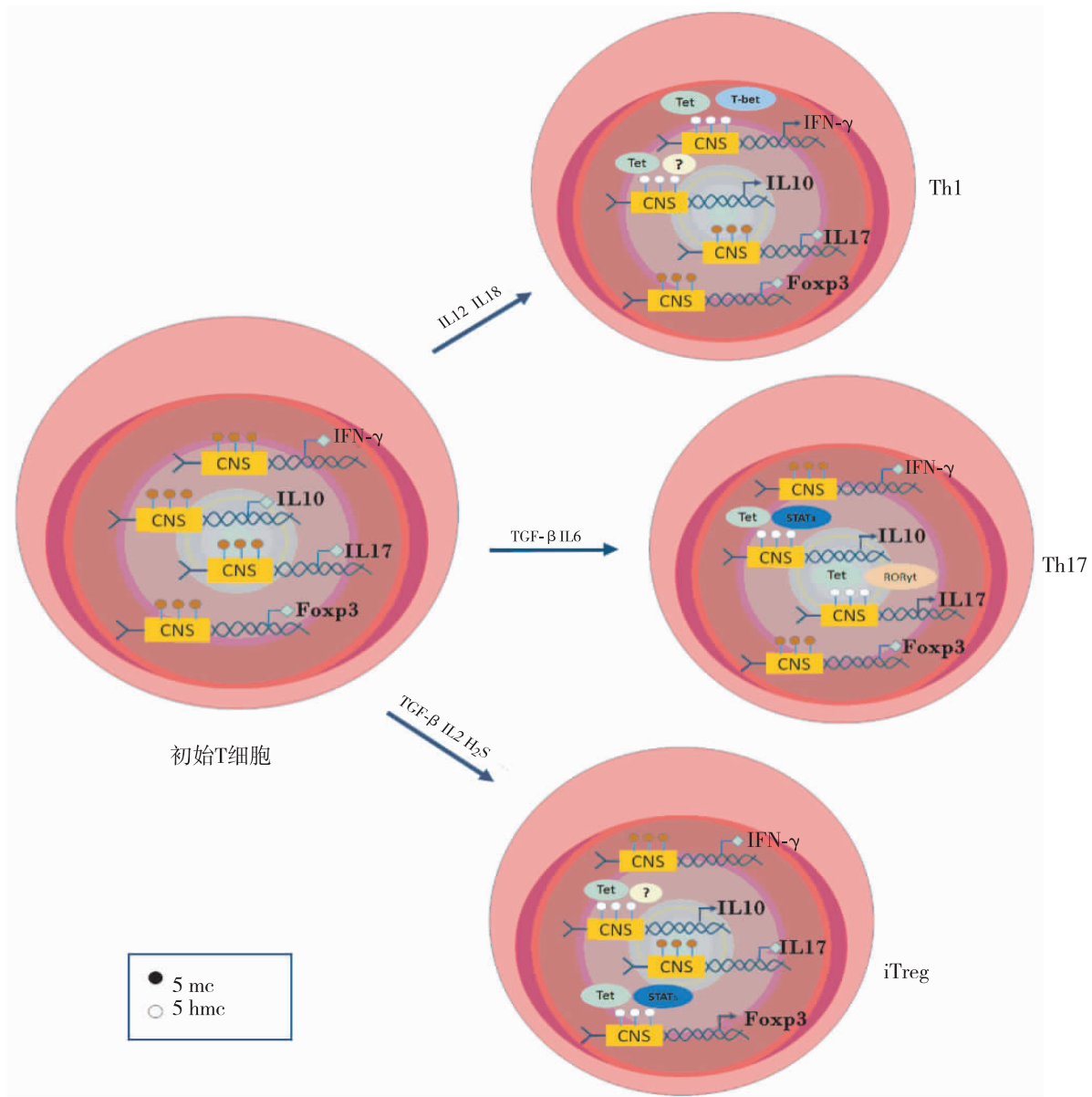


图 2 转录因子基因的去甲基化在 T 细胞定向分化中的作用

Figure 2 Role of methylation of transcription factor gene in T cell differentiation

通过靶向 Foxp3 的一些辅助调节因子，调控 Foxp3⁺Treg 的功能，从而导致 Foxp3 表达下调，稳定性减弱，Treg 免疫抑制能力降低^[59]。

4 调节性 T 细胞分化发育中 Foxp3 的表观遗传调控

Foxp3 受到表观遗传水平的调控。免疫环境特征的改变将导致 Foxp3 基因的去甲基化并启动 Foxp3 转录，诱导向 Treg 方向的分化^[60]。在 T 细胞的分化发育过程中，羟甲基化酶家族 TET (ten-eleven translocation) 通过与转录因子的相互作用，对 CD4⁺T 细胞的特异性功能基因进行表观遗传水平调控，诱导其向不同 T 辅助细胞亚群分化(图 2)。TET2 可

以对 IFN-γ、IL-10、IL-17 基因的 CNS 序列进行去甲基化作用，并分别与 T-bet、STAT3 以及 RORγt 等协同作用，诱导初始 T 细胞向 Th1、Th17 细胞定向分化^[61]。H₂S 及半胱氨酸等通过添加一个硫原子到转录因子 NFYB 上，活化 TET1 和 TET2，并调控其对于 Foxp3 的羟甲基化，从而启动 Foxp3 的转录，诱导 Foxp3⁺Treg 的分化并增强其稳定性^[62]。Foxp3 驱动的表观遗传修饰失控将导致调节性 T 细胞数量和功能水平的下降，进而使得在易感环境下诱发自身免疫疾病的发生^[54]。

Foxp3 基因内含子区域的甲基化水平改变在 Foxp3 水平调控中发挥关键功能。研究人员发现，

Foxp3 基因的保守非编码序列 2(CNS2)对于 Foxp3 的稳定表达至关重要。CNS2 作为 Treg 细胞的生长因子 IL-2 及其上游 STAT5 基因的传感器,维持 Treg 细胞的基本生理功能,CNS2 的稳定可有效防止 Foxp3⁺Treg 细胞分化成其他炎症效应细胞亚群^[63]。在成熟的 Treg 亚群中,CNS2 中富含 CpG 岛的顺式作用元件区域发生甲基化作用,实现对 Treg 的身份响应信号的保护,从而驱动 Treg 的分化和成熟,并维持免疫稳态^[64]。此外,在 Foxp3 基因第 1 个内含子中具有的 CREB/AFT 位点与 CpG 岛重合,该位点甲基化会抑制 CREB 结合,从而下调 Foxp3 的转录;而诱导 Foxp3⁺Treg 的 TGF- β 信号通路则可以诱导该 CpG 岛的去甲基化从而上调 Foxp3 的转录^[65]。研究表明,SUMO 化修饰在 Foxp3⁺Treg 的稳态增殖和功能维持过程中必不可少,SUMO 化修饰酶 UBC9 通过对 Treg 细胞中 TCR 信号通路的调控维持 Foxp3⁺Treg 的正常功能。在 UBC9 缺失的 Treg 细胞中,TCR 信号下游的 AKT-mTOR 活性明显降低,在有炎症反应的免疫环境中,Treg 细胞的增殖被明显抑制。此外,在 SUMO 化修饰缺陷的 Treg 细胞中,Foxp3 的 CNS2 区域甲基化水平上升,导致 Foxp3 的稳定性降低^[66]。

除了 Foxp3 在 Treg 功能建立上发挥重要作用外,Treg 特异性 CpG 去甲基化模式和组蛋白修饰的建立也至关重要。TCR 经刺激后,Foxp3⁺Treg 的基因组发生去甲基化水平改变以及空间基因组结构的重排,从而导致 Foxp3⁺Treg 的增殖以及免疫抑制功能的发挥^[67]。表观调节因子 DNA 甲基化接合体 Uhrf1 可以促进结肠调节性 T 细胞的增殖和成熟,Uhrf1 通过对 CDKN1a 的甲基化介导肠道免疫稳态,使宿主与肠道内的共生菌耐受,避免炎症反应的发生^[68]。在 Foxp3⁺Treg 活化后,组蛋白修饰酶 Ezh2 对于 Treg 功能和 Foxp3 的稳定至关重要。在小鼠的 Treg 中敲除 Ezh2 将导致严重的自身免疫病^[69]。在 Foxp3⁺Treg 的刺激活化过程中,与 Foxp3 结合的目的基因位点的 H3K27me3 修饰水平降低,这与组蛋白修饰酶 Ezh2 的功能相关^[70]。Rudensky 实验室利用转录组学技术证明,大多数炎症诱导的 Foxp3⁺Treg 转录组和表观基因组水平变化都是瞬态的。很大程度上,这种转录组的激活状态和空间表观基因组的增强作用是可逆的,从而避免了 Treg 对组织长期的免疫抑制^[71]。

5 总结与展望

Foxp3 在调节性 T 细胞功能的建立和其分化发

育以及功能稳定性的维持中发挥着最关键的作用,因此,深入研究 Foxp3⁺Treg 分化发育中 Foxp3 基因的转录调控以及 Foxp3 在 Treg 中被诱导转录的机制,研究 Foxp3⁺Treg 分化发育中 Foxp3 基因以及 Treg 全基因组的表观遗传变化^[72],研究 Foxp3 如何启动 Treg 功能关键基因的表达,研究炎症环境与正常免疫环境下 Foxp3 稳定和降解的调控机制以及 Foxp3 的翻译后修饰成为当前研究调节性 T 细胞功能与发育分化最重要的研究内容。此外,如何理解 Foxp3 在维持体内免疫稳态以及在 Th17/Treg 相对平衡中发挥的作用、理解 Foxp3 与以 TLR 为代表的模式识别受体(TRR)介导的炎症反应之间的平衡也成为当前人们研究的热点。在研究具有异质性的组织居留 Foxp3⁺Treg 细胞的功能及诱导分化机制、研究组织居留 Foxp3⁺Treg 在组织中的再分化以及与其他亚群 T 细胞的相互转化过程中,Foxp3 发挥的作用机制也不容忽视。虽然目前人们对 Foxp3 的生化活性、生理功能及其调控机制依旧有很多地方尚未了解,且人源 Foxp3⁺Treg 与鼠源 Foxp3⁺Treg 在其分化、发育、调节功能及可塑性等方面都有一定差异,在相关研究过程中还具有不小的挑战,但毋庸置疑,Foxp3 作为调节性 T 细胞的核心转录因子,在调节性 T 细胞相关研究中密不可分。随着对 Treg 抑制作用的认识以及对 Foxp3 相关机制的了解,人们提出了更多针对 Treg 开展肿瘤免疫治疗以及自身免疫疾病治疗的新思路,通过开发特异性药物,抑制 Foxp3 转录复合体的活性来负调控 Treg 的生理功能可能成为肿瘤和自身免疫病治疗的一个新靶点。随着调节性 T 细胞研究的逐渐深入以及 Treg 发育分化调控网络结构的逐渐建立,有理由相信,在不久的将来,Foxp3 蛋白稳定性及其调控相关研究会对人类重大疾病的发病机制及转化医学应用等方面产生巨大推动。

[参考文献]

- [1] Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, et al. Regulatory T cells and immune tolerance [J]. *Cell*,2008,133(5): 775-787
- [2] Littman DR, Rudensky AY. Th17 and regulatory T cells in mediating and restraining inflammation [J]. *Cell*, 2010, 140(6):845-858
- [3] Sakaguchi S. Naturally arising CD4⁺ regulatory T cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses [J]. *Annu Rev Immunol*,2004,22:531-562
- [4] Chen WJ, Jin WW, Hardegen N, et al. Conversion of

- peripheral CD4 (+)CD25 (-) naive T cells to CD4 (+) CD25 (+) regulatory T cells by TGF-beta induction of transcription factor Foxp3 [J]. *J Exp Med*, 2003, 198 (12):1875-1886
- [5] Belkaid Y. Regulatory T cells and infection: a dangerous necessity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7(11):875-888
- [6] Miyazaki M, Miyazaki K, Chen S, et al. Id2 and Id3 maintain the regulatory T cell pool to suppress inflammatory disease[J]. *Nat Immunol*, 2014, 15(8):767-776
- [7] Shrestha S, Yang K, Guy C, et al. Treg cells require the phosphatase PTEN to restrain TH1 and TFH cell responses[J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(2):178-187
- [8] Samstein RM, Josefowicz SZ, Arvey A, et al. Extrathymic generation of regulatory T cells in placental mammals mitigates maternal-fetal conflict [J]. *Cell*, 2012, 150(1):29-38
- [9] Prud'homme GJ, Piccirillo CA. The inhibitory effects of transforming growth factor-beta-1 (TGF-beta1) in autoimmune diseases[J]. *J Autoimmun*, 2000, 14(1):23-42
- [10] Sefik E, Geva-Zatorsky N, Oh S, et al. Individual intestinal symbionts induce a distinct population of RORγ⁺ regulatory T cells [J]. *Science*, 2015, 349 (6251):993-997
- [11] Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3 [J]. *Science*, 2003, 299(569):1057-1061
- [12] Samstein RM, Arvey A, Josefowicz SZ, et al. Foxp3 exploits a pre-existent enhancer landscape for regulatory T cell lineage specification[J]. *Cell*, 2012, 151(1):153-166
- [13] Thompson LJ, Lai JF, Valladao AC, et al. Conditioning of naive CD4⁺ T cells for enhanced peripheral Foxp3 induction by nonspecific bystander inflammation [J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(3):297-303
- [14] Yu F, Sharma S, Edwards J, et al. Dynamic expression of transcription factors T-bet and GATA-3 by regulatory T cells maintains immunotolerance[J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(2):197-206
- [15] Chen W, Wahl SM. TGF-beta: the missing Link in CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cell-mediated immunosuppression[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2003, 14(2):85-89
- [16] Li B, Greene MI. Special regulatory T-cell review: FOXP3 biochemistry in regulatory T cells-how diverse signals regulate suppression [J]. *Immunology*, 2008, 123 (1):17-19
- [17] Nakagawa H, Sido JM, Reyes EE, et al. Instability of helios-deficient tregs is associated with conversion to a t-effector phenotype and enhanced antitumor immunity[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(22):6248-6253
- [18] Apostolidis SA, Rodriguezrodriguez N, Suárezfueyo A, et al. Phosphatase PP2A is requisite for the function of regulatory T cells[J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(5):556-564
- [19] Charbonnier LM, Wang S, Georgiev P, et al. Control of peripheral tolerance by regulatory T cell-intrinsic Notch signaling[J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(11):1162-1173
- [20] Gerriets VA, Kishton RJ, Johnson MO, et al. Foxp3 and Toll-like receptor signaling balance Treg cell anabolic metabolism for suppression[J]. *Nat Immunol*, 2016, 17 (12):1459-1466
- [21] Thornton AM, Shevach EM. Suppressor effector function of CD4⁺CD25⁺ immunoregulatory T cells is antigen non-specific[J]. *J Immunol*, 2000, 164(1):183-190
- [22] Liu Z, Gerner MY, Van Panhuys N, et al. Immune homeostasis enforced by co-localized effector and regulatory T cells[J]. *Nature*, 2015, 528(7581):225-230
- [23] Pandiyan P, Zheng L, Ishihara S, et al. CD4⁺CD25⁺ Foxp3⁺ regulatory T cells induce cytokine deprivation-mediated apoptosis of effector CD4⁺ T cells [J]. *Nat Immunol*, 2007, 8(12):1353-1362
- [24] Esterhazy D, Loschko J, London M, et al. Classical dendritic cells are required for dietary antigen-mediated induction of peripheral T-reg cells and tolerance[J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(5):545
- [25] Kalia V, Penny LA, Yuzefpolskiy Y, et al. Quiescence of memory CD8⁺ T cells is mediated by regulatory T cells through inhibitory receptor CTLA-4 [J]. *Immunity*, 2015, 42(6):1116-1129
- [26] Anderson AC, Joller N, Kuchroo VK, et al. Lag-3, Tim-3, and TIGIT: Co-inhibitory receptors with specialized functions in immune regulation[J]. *Immunity*, 2016, 44 (5):989-1004
- [27] Linterman MA, Denton AE. Treg cells and CTLA-4: The ball and chain of the germinal center response [J]. *Immunity*, 2014, 41(6):876-878
- [28] Tanoue T, Atarashi K, Honda K, et al. Development and maintenance of intestinal regulatory T cells[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(5):295-309
- [29] De Rosa V, Galgani M, Porcellini A, et al. Glycolysis controls the induction of human regulatory T cells by modulating the expression of FOXP3 exon 2 splicing variants[J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(11):1174-1184
- [30] Vasanthakumar A, Moro K, Xin A, et al. The transcriptional regulators IRF4, BATF and IL-33 orchestrate development and maintenance of adipose tissue-resident regulatory T cells[J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(3):276-285
- [31] Kim KS, Hong SW, Han D, et al. Dietary antigens limit mucosal immunity by inducing regulatory T cells in the small intestine[J]. *Science*, 2016, 351(6275):858-863
- [32] Burzyn D, Kuswanto W, Kolodin D, et al. A special population of regulatory T cells potentiates muscle repair[J]. *Cell*, 2013, 155(6):1282-1295
- [33] Beyer M, Schultze JL. Regulatory T cells in cancer [J]. *Blood*, 2006, 108(3):804-811
- [34] Vignali DA, Collison LW, Workman CJ. How regulatory

- T cells work[J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(7):523–532
- [35] Shevach EM. Mechanisms of Foxp3(+) T regulatory Cell-Mediated suppression[J]. *Immunity*, 2009, 30(5):636–645
- [36] Liu VC, Wong LY, Jang T, et al. Tumor evasion of the immune system by converting CD4⁺CD25⁻ T cells into CD4⁺CD25⁺ T regulatory cells: role of tumor-derived TGF-beta[J]. *J Immunol*, 2007, 178(5):2883–2892
- [37] Turnis ME, Sawant DV, Szymczak-Workman AL, et al. Interleukin-35 limits anti-tumor immunity[J]. *Immunity*, 2016, 44(2):316–329
- [38] Zou WP. Regulatory T cells, tumour immunity and immunotherapy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6(4):295–307
- [39] Ali K, Soond DR, Piñeiro R, et al. Inactivation of PI(3)K p110δ breaks regulatory T-cell-mediated immune tolerance to cancer[J]. *Nature*, 2014, 510(755):407–411
- [40] Price JG, Idoyaga J, Salmon H, et al. CDKN1A regulates Langerhans cell survival and promotes Treg cell generation upon exposure to ionizing irradiation[J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(10):1060–1068
- [41] Hossain DM, Panda AK, Manna A, et al. Foxp3 acts as a cotranscription factor with STAT3 in tumor-Induced regulatory T cells[J]. *Immunity*, 2013, 39(6):1057–1069
- [42] Voo KS, Wang YH, Santori FR, et al. Identification of IL-17-producing FOXP3⁺ regulatory T cells in humans[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(12):4793–4798
- [43] Dang EV, Barbi J, Yang HY, et al. Control of T(H)17/T(reg) balance by hypoxia-inducible factor 1[J]. *Cell*, 2011, 146(5):772–784
- [44] Gagliani N, Amezcuca Vesely MC, Iseppon A, et al. Th17 cells transdifferentiate into regulatory T cells during resolution of inflammation[J]. *Nature*, 2015, 523(7559):221–225
- [45] LO M, Rudensky AY. T cell receptor signalling in the control of regulatory T cell differentiation and function [J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(4):220–233
- [46] Tone Y, Furuuchi K, Kojima Y, et al. Smad3 and NFAT cooperate to induce Foxp3 expression through its enhancer[J]. *Nat Immunol*, 2008, 9(2):194–202
- [47] Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells[J]. *Nat Immunol*, 2003, 4(4):330–336
- [48] Fu W, Ergun A, Lu T, et al. A multiply redundant genetic switch ‘locks in’ the transcriptional signature of regulatory T cells[J]. *Nat Immunol*, 2012, 13(10):972–980
- [49] Sekiya T, Kashiwagi I, Yoshida R, et al. Nr4a receptors are essential for thymic regulatory T cell development and immune homeostasis[J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(3):230–237
- [50] Li B, Samanta A, Song X, et al. FOXP3 interactions with histone acetyltransferase and class II histone deacetylases are required for repression[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(11):4571–4576
- [51] Rudra D, deRoos P, Chaudhry A, et al. Transcription factor Foxp3 and its protein partners form a complex regulatory network[J]. *Nat Immunol*, 2012, 13(10):1010–1019
- [52] Darce J, Rudra D, Li L, et al. An N-terminal mutation of the Foxp3 transcription factor alleviates arthritis but exacerbates diabetes[J]. *Immunity*, 2012, 36(5):731–741
- [53] Ono M, Yaguchi H, Ohkura N, et al. Foxp3 controls regulatory T-cell function by interacting with AML1/Runx1[J]. *Nature*, 2007, 446(7136):685–689
- [54] Bettini ML, Pan F, Bettini M, et al. Loss of epigenetic modification driven by the Foxp3 transcription factor leads to regulatory T cell insufficiency [J]. *Immunity*, 2012, 36(5):717–730
- [55] Van Loosdregt J, Vercoulen Y, Guichelaar T, et al. Regulation of Treg functionality by acetylation-mediated Foxp3 protein stabilization[J]. *Blood*, 2010, 115(5):965–974
- [56] Chen Z, Barbi Jh, Bu S, et al. The ubiquitin ligase Stub1 negatively modulates regulatory T cell suppressive activity by promoting degradation of the transcription factor Foxp3[J]. *Immunity*, 2013, 39(2):272–285
- [57] Luo X, Nie J, Wang S, et al. Poly(ADP-ribosyl)ation of FOXP3 mediated by PARP-1 regulates the function of regulatory T cells[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(48):401–412
- [58] Gao Y, Tang J, Chen W, et al. Inflammation negatively regulates FOXP3 and regulatory T-cell function via DBC1 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112 (25):E3246–E3254
- [59] Yang HY, Barbi J, Wu CY, et al. MicroRNA-17 modulates regulatory T cell function by targeting co-regulators of the Foxp3 transcription factor[J]. *Immunity*, 2016, 45(1):83–93
- [60] Miyao T, Floess S, Setoguchi R, et al. Plasticity of Foxp3⁺ T cells reflects Promiscuous Foxp3 expression in conventional T cells but not reprogramming of regulatory T cells[J]. *Immunity*, 2012, 36(2):262–275
- [61] Ichiyama K, Chen T, Wang X, et al. The methylcytosine dioxygenase Tet2 promotes DNA demethylation and activation of cytokine gene expression in T cells [J]. *Immunity*, 2012, 42(4):613–626
- [62] Yang R, Qu C, Zhou Y, et al. Hydrogen sulfide promotes Tet1- and Tet2- mediated Foxp3 demethylation to drive regulatory T cell differentiation and maintain immune homeostasis[J]. *Immunity*, 2015, 43(2):251–263
- [63] Feng Y, Arvey A, Chinen T, et al. Control of the inheritance of regulatory T cell identity by a cis element in the Foxp3 locus[J]. *Cell*, 2014, 158(4):749–763
- [64] Li X, Liang Y, LeBlanc M, et al. Function of a Foxp3

dothelial cell specific molecule-1(ESM-1) in gastric cancer[J]. *Ann Surg Oncol*,2010,17(10):2628-2639

[4] Kang YH, Ji NY, Lee CI, et al. ESM-1 silencing decreased cell survival, migration, and invasion and modulated cell cycle progression in hepatocellular carcinoma [J]. *Amino Acids*,2011,40(3):1003-1013

[5] Grigoriu BD, Depontieu F, Scherpereel A, et al. Endocan expression and relationship with survival in human non-small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*,2006,12(15):4575-4582

[6] 徐大林,桂淑玉,李永怀,等. 内皮细胞特异性分子-1 在肺癌组织中的表达及其临床意义[J]. *安徽医科大学学报*,2007,42(4):363-367

[7] Shi HZ, Liang QL, Jiang J, et al. Diagnostic value of carcinoembryonic antigen in malignant pleural effusion: A meta-analysis[J]. *Respirology*,2008,13(4):518-527

[8] Koegelenberg CF, Diacon AH. Pleural controversy: Close needle pleural biopsy or thoracoscopy-Which first [J]. *Respirology*,2011,16(5):738-746

[9] Wang XJ, Yang Y, Wang Z, et al. Efficacy and safety of diagnostic thoracoscopy in undiagnosed pleural effusions [J]. *Respiration*,2015,90(3):251-255

[10] 姜淑娟,牟晓燕,张嵩,等. 内科胸腔镜术对不明原因胸腔积液的诊断价值[J]. *中华结核和呼吸杂志*,2013,36(5):337-340

[11] Sriram KB, Relan V, Clarke BE, et al. Diagnostic molecular biomarkers for malignant pleural effusions [J]. *Future Oncology*,2011,7(6):737-752

[12] 孔洁,朱美华,张锦根,等. 细胞角蛋白 19,癌胚抗原联合检测对良恶性胸腔积液的诊断价值[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*,2000,20(1):63-64

[13] Lassalle P, Molet S, Janin A, et al. Endocan is a novel human endothelial cell specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines[J]. *J Biol Chem*,1996,271(34):20458-20464

[14] Tsai JC, Zhang J, Minami T, et al. Cloning and characterization of the human lung endothelial-cell-specific molecule-1 promoter [J]. *J Vasc Res*,2002,39(2):148-159

[15] Bechara D, Meignin V, Scherpereel A, et al. Characterization of the secreted form of endothelial-cell-specific molecule 1 by specific monoclonal antibodies [J]. *J Vasc Res*,2000,37(5):417-425

[16] Sarrazin S, Adam E, Lyon M, et al. Endocan or endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1):A potential novel endothelial cell marker and a new target for cancer therapy[J]. *Biochim Biophys Acta*,2006,1765(1):25-37

[17] Lv ZC, Fan YS, Chen HB, et al. Endothelial cell-specific molecule-1: a potential serum marker for gastric cancer[J]. *Tumor Biol*,2014,35(10):10497-10502

[18] Jiang H, Fu XG, Chen YT. Serum level of endothelial cell-specific molecule-1 and prognosis of colorectal cancer[J]. *Genet Mol Res*,2015,14(2):5519-5526

[收稿日期] 2016-03-28

(上接第 9 页)

cis-elementin protecting regulatory T cell identity [J]. *Cell*,2014, 158(4):734-748

[65] Kim HP, Leonard WJ. CREB/ATF-dependent T cell receptor-induced Foxp3 gene expression: a role for DNA methylation[J]. *J Exp Med*,2007,204(7):1543-1551

[66] Ding X, Wang A, Ma X, et al. Protein SUMOylation is required for regulatory T cell expansion and function[J]. *Cell Rep*,2016,16(4):1055-1066

[67] Ohkura N, Hamaguchi M, Morikawa H, et al. T cell receptor stimulation-induced epigenetic changes and Foxp3 expression are independent and complementary events required for Treg cell development[J]. *Immunity*, 2012, 37(5):785-799

[68] Obata Y, Furusawa Y, Endo TA, et al. The epigenetic regulator Uhrf1 facilitates the proliferation and maturation of colonic regulatory T cells [J]. *Nat Immunol*,2014, 15(6):571-579

[69] DuPage M, Chopra G, Quiros J, et al. The chromatin-modifying enzyme Ezh2 is critical for the maintenance of regulatory T cell identity after activation [J]. *Immunity*, 2015, 42(2):227-238

[70] Arvey A, VanDer Veeken J, Samstein RM, et al. Inflammation-induced repression of chromatin bound by the transcription factor Foxp3 in regulatory T cells [J]. *Nat Immunol*,2014, 15(6):580-587

[71] VanDer Veeken J, Gonzalez AJ, Cho H, et al. Memory of inflammation in regulatory T cells [J]. *Cell*,2016, 166(4):977-990

[72] Oh SA, Li MO. TETs link hydrogen sulfide to immune tolerance [J]. *Immunity*, 2015, 43(2):211-213

[73] Li Z, Li D, Tsun A, et al. FOXP3⁺ regulatory T cells and their functional regulation [J]. *Cell Mol Immunol*, 2015, 12(5):558-565

[收稿日期] 2016-11-09