

[ 文章编号 ] 1007-385X( 2005 )03-0174-05

## Smac 合成肽靶向下调凋亡抑制蛋白 XIAP 提高胰腺癌细胞化疗敏感性

杜冀晖<sup>1,2</sup>, 张厚德<sup>3</sup>, 雷 萍<sup>1</sup>, 苏卓娃<sup>2</sup>, 麦丽文<sup>2</sup>, 郑 芳<sup>1</sup>, 龚非力<sup>1</sup>( 1. 华中科技大学同济医学院免疫学系, 武汉 430030; 2. 深圳市南山人民医院中心实验室, 深圳 518052; 3. 深圳市南山人民医院消化内科, 深圳 518052 )

[ 摘 要 ] **目的:** 探讨包含目的蛋白功能结构域的 Smac 合成肽能否增强胰腺癌细胞的化疗药物敏感性及其作用机制。**方法:** 化学合成 SmacN7 细胞可穿透融合多肽, 共沉淀实验观察 SmacN7 细胞穿透肽与胰腺癌 Panc-1 细胞内的 XIAP 的相互作用, 应用流式细胞术检测 SmacN7 细胞穿透肽与顺铂、5-FU 联用对 Panc-1 细胞凋亡的影响, MTT 法检测 SmacN7 细胞穿透肽应用前后 Panc-1 细胞的化疗药物敏感性。**结果:** SmacN7 融合多肽能与内源性 XIAP 结合, 明显下调 Panc-1 细胞 XIAP 表达水平, 显著增强顺铂或 5-FU 诱导的 Panc-1 细胞凋亡, 使其对顺铂、5-FU 的药物半数抑制浓度( IC<sub>50</sub> )分别降低 1.98 倍、2.62 倍。**结论:** 应用包含目的蛋白功能结构域的 Smac 合成肽能靶向下调胰腺癌 Panc-1 细胞 XIAP 表达, 显著提高其化疗敏感性, 为胰腺癌的生物治疗协同化疗提供了新思路。

[ 关键词 ] Smac/DIABLO; X-相关凋亡抑制蛋白; 合成肽; 胰腺癌; 化疗敏感性

[ 中图分类号 ] R735.9 [ 文献标识码 ] A

## Synthetic N-Terminus of Smac Peptide Sensitize Pancreatic Cancer Cells to Anticancer Drug-Induced Apoptosis by Selective Down-Regulation of XIAP

DU Ji-hui<sup>1,2</sup>, ZHANG Hou-de<sup>3</sup>, LEI Ping<sup>1</sup>, SU Zhuo-wa<sup>2</sup>, MAI Li-wen<sup>2</sup>, ZHENG Fang<sup>1</sup>, GONG Fe-li<sup>1</sup>  
( 1. Department of Immunology, Tongji Medical College, University of Huazhong Science and Technology, Wuhan 430030, China; 2. Central Laboratory, Nanshan Hospital, Shenzhen 518052; 3. Department of Gastroenterology, Nanshan Hospital, Shenzhen 518052, China )

[ **Abstract** ] **Objective:** To investigate whether synthetic Smac peptides containing the seven N-terminal residues essential for XIAP inactivation would increase chemo-sensitivity of pancreatic cancer cells. **Methods:** SmacN7 penetratin peptide was synthesized and delivered into Panc-1 cells. Interaction between SmacN7 penetratin peptide and XIAP was tested by pull-down assays. The proportions of apoptosis of Panc-1 cells induced by cisplatin or 5-fluorouracil ( 5-FU ) in the presence and absence of SmacN7 peptides were analyzed by flow cytometry. The chemo-sensitivity of Panc-1 cells before and after treated with SmacN7 peptides was evaluated by tetrazolium bromide ( MTT ) assay. **Results:** SmacN7 penetratin peptide could successfully interact with endogenous XIAP, greatly down-regulated of XIAP expression and significantly enhanced cisplatin or 5-FU induced apoptosis of Panc-1 cells. Combining treated with SmacN7 penetratin peptide, the 50% inhibitory concentration ( IC<sub>50</sub> ) to cisplatin or 5-FU in Panc-1 cells was markedly decreased to 1.98 and 2.62 fold respectively. **Conclusion:** SmacN7 penetratin peptide could act as a cell-permeable IAP inhibitor and sensitize Panc-1 cells to anticancer drug-induced apoptosis. These findings may lead to a novel approach to enhance chemotherapeutic responses in pancreatic cancer.

[ **Key words** ] second mitochondria- derived activator of caspase; X-linked inhibitor of apoptosis protein; synthetic peptide; pancreatic carcinoma; chemo-sensitivity

[ 基金项目 ] 深圳市科技局资助课题( NO. 200304250 )

[ 作者简介 ] 杜冀晖( 1970- ), 女, 广东三水人, 副主任医师, 博士研究生, 主要从事肿瘤分子免疫学研究。

[ 通讯作者 ] 龚非力, E-mail: fl\_gong@163.com

从细胞分化到程序性细胞死亡, 蛋白质-蛋白质间相互作用参与机体几乎所有生物学现象的调控。因

此,利用生物活性肽或化学合成物调控或模拟蛋白-蛋白间相互作用,可能成为干预某些疾病过程的有效治疗策略<sup>[1]</sup>。Smac/DIABLO(second mitochondrial activator of caspase/direct IAP binding protein with low PI),是近来国外研究较多的促凋亡因子<sup>[2]</sup>,成熟 Smac 蛋白通过其氨基端前 4 个氨基酸残基(AVPI)与凋亡抑制蛋白(inhibitors of apoptosis proteins, IAPs)结合,解除 IAPs 对 Caspase 的抑制作用,发挥促凋亡作用<sup>[3]</sup>。有研究报道,转染全长 Smac 基因或使用 SmacN 端短肽能提高 TRAIL 或化疗药物诱导的恶性胶质瘤细胞凋亡敏感性<sup>[4]</sup>。本研究通过化学合成 SmacN 端 7 肽并融合到一个载体肽,使之成细胞可穿透性而递送入胰腺癌 Panc-1 细胞,探讨包含目的蛋白功能结构域的 Smac 合成肽能否增强胰腺癌细胞的化疗药物敏感性及其作用机制,为胰腺癌的生物治疗提供实验依据。

## 1 材料与方 法

### 1.1 细胞株及细胞培养

人胰腺癌细胞株 Panc-1 由本室保存,常规培养于含 10% 小牛血清的 RPMI-1640 培养液(GIBCO)。

### 1.2 合成 SmacN7 细胞可穿透融合多肽

将 SmacN 端 7 个氨基酸(AVPIAQK)借助脯氨酸连接肽与果蝇触角转录因子穿透序列相连接<sup>[5]</sup>,合成可穿透细胞的融合多肽 SmacN7(AVPIAQK-P-RQIKIWFQNRMMKWKK),对照肽为 SmacN 端 7 肽的反向排列(KQAIPIVA-P-RQIKIWFQNRMMKWKK),其 C-端均进行生物素标记。以上多肽均由美联(西安)生物科技有限公司合成,其纯度大于 90%。

### 1.3 细胞凋亡检测

Panc-1 细胞于 24 孔培养板( $2 \times 10^5$  cells/孔)培养至对数生长期,与 SmacN7 细胞穿透肽(20, 100, 500  $\mu\text{mol/L}$ )或对照肽(500  $\mu\text{mol/L}$ )孵育 3 h 后,参照体内血清峰值浓度,分别加入顺铂(8  $\mu\text{g/ml}$ )或 5-FU(100  $\mu\text{g/ml}$ ),每组设 3 个复孔,继续培养 24 h 后,胰酶消化收集细胞,加入 1 ml PI 染液(0.1% 枸橼酸三钠、0.3% Triton X-100、50  $\mu\text{g/ml}$  PI、100  $\mu\text{g/ml}$  Rnase),4℃ 避光作用 30 min,FCM 检测 DNA 含量,凋亡细胞表现为亚二倍体凋亡峰。

### 1.4 共沉淀实验

生物素标记的 SmacN7 细胞穿透肽及对照肽与 Panc-1 细胞孵育 3 h,胰酶消化,收集细胞,冷 PBS 洗涤 2 次,然后用中性裂解液裂解(4℃, 20 min),14 000 g 离心 15 min。上清液与 40  $\mu\text{l}$  亲合素标记的琼脂糖珠孵育 3 h,然后在 SDS 上样缓冲液中于 70℃ 加热 20 min,回收与 SmacN7 细胞穿透肽结合的蛋白质复合物。

经过 10% SDS-PAGE 电泳用 Western blot 显色分析。

### 1.5 Western blot 分析相关凋亡分子表达

收集各处理组细胞,RIPA 裂解液(50 mmol/L Tris-HCl, pH7.4, 1% NP-40, 0.25% SDS, 150 mmol/L NaCl and 0.1 mmol/L PMSF)抽提细胞蛋白,BCA 法测定蛋白含量,总量 40  $\mu\text{g}$  的蛋白于 10% 或 15% SDS-PAGE 胶电泳,然后转到 PVDF 膜(Westran, Schleicher & Schuell)。用含 5% 脱脂奶粉的 PBS 封闭(4℃ 过夜),然后分别与鼠抗人 XIAP 单抗(BD PharMingen)、鼠抗人  $\beta$ -actin 单抗(Sigma)孵育,再与相应 HRP 标记的二抗结合,经化学发光(ECL)法显色(Western blotting Luminol Reagent, Santa Cruz)。

### 1.6 MTT 法测定细胞化疗药物敏感性

$1 \times 10^4$  Panc-1 细胞接种于 96 孔培养板,培养至对数生长期,加入终浓度 500  $\mu\text{mol/L}$  的 SmacN7 细胞穿透肽或对照肽孵育 3 h 后,依次加入顺铂(1, 4, 8, 40, 80, 160  $\mu\text{g/ml}$ )或 5-FU(10, 50, 100, 200, 500, 1 000  $\mu\text{g/ml}$ ),每组设 3 个复孔,继续作用 24 h 后,加入 20  $\mu\text{l}$  MTT(5 mg/ml),继续培养 4 h,离心弃去培养液,加入 150  $\mu\text{l}$  DMSO,酶标仪测定 570 nm 处吸光度(A)值,计算细胞存活率(%) = A 实验组/A 对照组  $\times 100\%$ ,绘制剂量反应曲线,并计算细胞生长抑制 50% 的化疗药物浓度,即  $\text{IC}_{50}$  值。

### 1.7 统计学处理

所有定量检测均重复 3 次,结果以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。两组间比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$  表示有显著性差异。

## 2 结 果

### 2.1 SmacN7 细胞穿透肽与细胞内的 XIAP 相结合

生物素标记的 SmacN7 细胞穿透肽与 Panc-1 细胞作用 3 h 后,利用亲合素标记的琼脂糖珠共沉淀及 XIAP 单抗进行 Western blot 分析,结果显示合成的 SmacN7 融合多肽的确能透过细胞膜,与细胞内的 XIAP 相结合,而 SmacN7 反序对照肽不能与 XIAP 结合(图 1)。

### 2.2 SmacN7 细胞穿透肽对化疗药物诱导的 Panc-1 细胞凋亡的影响

Panc-1 细胞与 SmacN7 细胞穿透肽(20, 100, 500  $\mu\text{mol/L}$ )或对照肽(500  $\mu\text{mol/L}$ )孵育 3 h,再加入顺铂或 5-FU 作用 24 h,用 FCM 检测细胞凋亡。代表性流式直方图(图 2),顺铂单独作用仅能诱导较少细胞凋亡,但是与 SmacN7 细胞穿透肽联用就以剂量依赖的方式提高细胞凋亡率。5-FU 与 SmacN7 穿透肽联用组也获得同样的结果,经统计学分析,100  $\mu\text{mol/L}$  和 500

μmol/L SmacN7 穿透肽 + 药物组与药物单用组相比差异具有显著性 ( $P < 0.05$ , 图 3), 而 SmacN7 穿透肽单独应用、对照肽与药物联用对细胞凋亡无明显促进作用。

### 2.4 SmacN7 细胞穿透肽对 Panc-1 细胞化疗药物敏感性的影响

Panc-1 细胞对顺铂、5-FU 的  $IC_{50}$  值分别为 44.4 μg/ml、526.2 μg/ml, 应用 SmacN7 细胞穿透肽 (500 μmol/L) 作用后, 其  $IC_{50}$  值分别为 22.6 μg/ml 和 201.1 μg/ml, 使 Panc-1 对顺铂、5-FU 的敏感性分别提高 1.98 倍和 2.62 倍, 而对照肽 (500 μmol/L) 处理组细胞的  $IC_{50}$  值与未处理组相比无明显差异 (图 5)。

## 3 讨论

胰腺癌是一种临床表现隐匿、发展迅速和预后不良的消化道恶性肿瘤, 手术切除率低, 因而化疗在胰腺癌综合治疗中占重要地位。顺铂、5-FU 等作为胰腺癌常规化疗药物, 其疗效并不令人满意<sup>[6]</sup>。抗肿瘤化疗策略主要在于清除肿瘤细胞, 尽管其作用机制各异, 但化学药物所致胞毒作用的终末效应均为诱导细胞凋亡<sup>[7]</sup>。多数文献支持如下观点: 抗肿瘤药物的疗效主要取决于其激活细胞凋亡的能力<sup>[8]</sup>, 肿瘤细胞对于药物所致凋亡的抵抗性是肿瘤治疗失败的主要原因之一。因此, 通过调控凋亡信号转导途径相关的胞内调控因子, 将有可能影响肿瘤细胞的化疗敏感性。

图 1 SmacN7 细胞穿透融合多肽与细胞内 XIAP 相结合

Fig. 1 Analysis of interaction between SmacN7 penetratin peptide and XIAP by immunoprecipitation (IP)

### 2.3 SmacN7 细胞穿透肽与化疗药物联用对 XIAP 表达的影响

Western blot 分析显示 Panc-1 细胞表达较高水平 XIAP, 与未处理组及对照肽作用组相比, SmacN7 细胞穿透肽与顺铂联用可明显下调 XIAP 表达水平 (见图 4), 5-FU 作用下表现为同样的实验结果 (数据未列出)。

图 2 FCM 分析 SmacN7 活性肽与化疗药物联用所致 Panc-1 细胞凋亡

Fig. 2 Flow cytometric analysis of apoptosis of Panc-1 cells induced by combination treatment with SmacN7 penetratin peptide and cisplatin or 5-FU

A: Untreated; B: Cisplatin; C: SmacN7 20 μmol/L + Cisplatin; D: SmacN7 100 μmol/L + Cisplatin; E: SmacN7 500 μmol/L + Cisplatin; F: Control peptide + Cisplatin

IAPs 作为哺乳动物细胞的一类内源凋亡抑制物,是目前最受重视的细胞凋亡调控因子家族。IAPs 表达上调是大多数肿瘤细胞的一个共同特征,尤其是 XIAP 在包括胰腺癌在内的多种肿瘤细胞高表达<sup>[9]</sup>,并与肿瘤细胞对化疗药物的耐药性相关<sup>[10]</sup>。而 IAPs 本身受到负调控,可被从线粒体释放的促凋亡因子 Smac/ DIABLO 所拮抗<sup>[2]</sup>。X 线晶体衍射成像显示成熟 Smac 通过前 4 个氨基酸 AVPI 与 XIAP 的 BIR3 结构域表面凹槽结合,其 N 端序列对于结合 IAPs 并阻断其抗凋亡作用非常重要<sup>[3]</sup>。因此,利用 Smac 分子模拟物抑制 IAPs 用于肿瘤的治疗具有潜在应用价值。

其对顺铂、5-FU 的 IC<sub>50</sub> 分别降低 1.98 倍、2.62 倍,提高 Panc-1 细胞的化疗敏感性。Fulda 等<sup>[4]</sup>研究证实,将天然 Smac 氨基端 7 肽与一种蛋白转导域相连,所形成的融合肽与 TRAIL 或化疗药物联用,能增强体外培养的神经母细胞瘤细胞以及裸鼠移植瘤对凋亡的敏感性,本研究结果与其一致。

图 3 SmacN7 细胞穿透肽对化疗药物诱导的 Panc-1 细胞凋亡的影响

Fig. 3 Effect of SmacN7 penetratin peptide on apoptosis of Panc-1 cells induced by cisplatin or 5-FU

\*  $P < 0.05$ , compared with anticancer drugs alone

图 4 SmacN7 细胞穿透肽与化疗药物联用对 XIAP 表达的影响

Fig. 4 Effect of SmacN7 penetratin peptide on XIAP expression combining with anticancer drugs

本研究通过化学合成了包含 SmacN 端 7 个氨基酸并融合到果蝇触角转录因子穿透序列的多肽,选择这种载体肽是因为当它作用于细胞时,具有良好的穿透细胞膜特性且几乎无毒性<sup>[5]</sup>。共沉淀实验证实这一 Smac N7 融合多肽的确能透过细胞膜,与内源性 XIAP 结合。进一步的研究结果表明应用 Smac N7 细胞穿透肽能显著增强顺铂或 5-FU 诱导的 Panc-1 细胞凋亡,使

图 5 SmacN7 细胞穿透肽对 Panc-1 细胞化疗药物敏感性的影响

Fig. 5 The chemo-sensitivity of Panc-1 cells before and after treated with SmacN7 penetratin peptides

A: Cisplatin; B: 5-Fu

研究表明,Smac 与 XIAP 结合,可直接解除 XIAP 对活化半胱天冬氨酸蛋白酶(caspase)的抑制作用,一旦 XIAP 从 caspase 解离,即很容易泛素化并被蛋白酶降解<sup>[11]</sup>。本研究结果显示,Panc-1 细胞表达较高水平 XIAP,而 SmacN7 细胞穿透肽与化疗药物联用能明显下调 Panc-1 细胞 XIAP 表达水平,而 SmacN 端 7 肽的反序对照肽不能与 XIAP 结合(图 1),并且无促凋亡作用,提示 SmacN7 细胞穿透肽可能通过下调胰腺癌细胞内 XIAP 表达,逆转癌细胞凋亡抵抗状态,从而增强其化疗敏感性。

本研究结果表明应用包含目的蛋白功能结构域的 Smac 合成肽作为一种 IAP 有效抑制物,可以对凋亡过程进行干预,为胰腺癌的生物治疗协同化疗提供了新

思路。另一方面,尽管研究结果表明 SmacN7 细胞穿透肽通过下调 XIAP 提高凋亡敏感性,但是有可能存在其他的 IAP 凋亡抑制分子与 Smac 的促凋亡作用相关,尚需进一步的深入研究。

[ 参考文献 ]

[ 1 ] Denicourt C, Dowdy SF. Targeting apoptotic pathways in cancer cells[ J ]. Science, 2004, 305( 5689 ): 1411-1413.

[ 2 ] Verhagen AM, Ekert PG, Pakusch M, et al. Identification of DIABLO, a mammalian protein that promotes apoptosis by binding to and antagonizing IAP proteins[ J ]. Cell, 2000, 102( 1 ): 43-53.

[ 3 ] Liu Z, Sun C, Olejniczak ET, et al. Structural basis for binding of Smac/DIABLO to the XIAP BIR3 domain[ J ]. Nature, 2000, 408( 6815 ): 1004-1008.

[ 4 ] Fulda S, Wick W, Weller M, et al. Smac agonists sensitize for Apo2L/TRAIL- or anticancer drug-induced apoptosis and induce regression of malignant glioma *in vivo*[ J ]. Nat Med, 2002, 8( 8 ): 808-815.

[ 5 ] Thoren PE, Persson D, Karlsson M, et al. The antennapedia peptide penetratin translocates across lipid bilayers - the first direct ob-

ervation[ J ]. FEBS Lett, 2000, 482( 3 ): 265-268.

[ 6 ] Kollmannsberger C, Peters HD, Fink U. Chemotherapy in advanced pancreatic adenocarcinoma[ J ]. Cancer Treat Rev, 1998, 24( 2 ): 133-156.

[ 7 ] Sellers WR, Fisher DE. Apoptosis and cancer drug targeting[ J ]. J Clin Invest, 1999, 104( 12 ): 1655-1661.

[ 8 ] Schmitt CA. Senescence, apoptosis and therapy—cutting the lifelines of cancer[ J ]. Nat Rev Cancer, 2003, 3( 4 ): 286-295.

[ 9 ] Yang L, Cao Z, Yan H, et al. Coexistence of high levels of apoptotic signaling and inhibitor of apoptosis proteins in human tumor cells: Implication for cancer specific therapy[ J ]. Cancer Res, 2003, 63( 20 ): 6815-6824.

[ 10 ] Li J, Feng Q, Kim JM, et al. Human ovarian cancer and cisplatin resistance: Possible role of inhibitor of apoptosis proteins[ J ]. Endocrinology, 2001, 142( 1 ): 370-380.

[ 11 ] Yang Y, Fang S, Jensen JP, et al. Ubiquitin protein ligase activity of IAPs and their degradation in proteasomes in response to apoptotic stimuli[ J ]. Science, 2000, 288( 5467 ): 874-877.

[ 收稿日期 ] 2005 -03 -10 [ 修回日期 ] 2005 -06 -10  
[ 本文编辑 ] 王莹

· 科技动态 ·

## TRL9 和 CD32 参与介导系统性红斑狼疮的抗 DNA 抗体激活将浆细胞样树突状细胞

系统性红斑狼疮( SLE )是一种以机体产生大量病理性抗核蛋白和抗 DNA 自身抗体为特征的自身免疫疾病。近年的研究发现,患者体内异常升高的 IFN-α 是触发 SLE 病理性免疫应答,进而导致病理损伤的中心环节。

实验发现来源于 SLE 患者的免疫复合物( SLE-ICs )可激活外周血单核细胞( PBMC ),而来源于其他非 SLE 自身免疫患者的 ICs( non-SLE-ICs )不具有这种活性。进一步观察发现,SLE-ICs 能够刺激 PBMC 中的浆细胞样树突状细胞( pDCs ),单核细胞, B 细胞和预先用巨噬细胞-粒细胞集落刺激因子( GM-CSF )处理过的多型核白细胞( PMN )活化并分泌 IL-8,而对 T 细胞,未成熟髓样树突状细胞( mDC )和新鲜的 PMNs 没有刺激作用。SLE-IC 对这些细胞的刺激效应与这些类型的细胞表达高水平的 TLR9,而 T 细胞, mDC 和新鲜的 PMNs 不表达 TLR9 相关。SLE-ICs 可诱导 pDCs 产生多种参与 SLE 病理损伤的趋化因子和细胞因子,包括能够趋化 PMNs, NK 细胞,未成熟 mDCs 和效应性 T 细胞的趋化因子,以及促炎细胞因子 IL-1b, IL-6, TNF, IL-18 和 Th1 细胞因子( IFN-γ 和 IL-2p40 ),而单纯的 anti-DNA 抗体和 non-SLE-ICs 都不能使 pDCs 活化。用 DNase 预先降解 SLE-IC 中的 DNA 后,发现能阻止 90% ~ 100% 的 pDCs 活化,说明 IC 中的 DNA 成分对 pDC 的激活是必需的;分别用木瓜蛋白酶和胃蛋白酶处理 SLE-ICs 后,发现 SLE-ICs 的激活作用也都明显下降,但是用 FuGENE6 和木瓜蛋白酶或胃蛋白酶水解后的 SLE-IC 的片段处理 pDC,发现 pDC 又能被激活产生 IFN-α,表明 SLE-IC 中的 Ig 可能促进 DNA 进入 pDC。进一步用 SLE-IC 刺激稳定表达 TLR2, TLR3, TLR4, TLR9 或 MD-2 的 HEK293 细胞,发现只有表达 TLR9 的 HEK 细胞对 SLE-IC 有应答,说明 TLR9 与 SLE-IC 的激活作用有关。当 FuGENE6 和 SLE-ICs 共同作用表达 TLR9 的 HEK 细胞时其结果比仅用 SLE-ICs 高 5 倍,当用抑制性 GpC-DNA 寡核苷酸链或阻断包涵体酸化合成成熟的氯奎与 SLE-ICs 共同作用 pDC 时,发现 IFN-a 的生成明显抑制。这些说明 SLE-ICs 的 DNA 吸收是 HEK/TLR9 反应的限制条件。为进一步验证哪一类 FcR 参与 SLE-IC 诱导的 pDC 活化,通过用不同 FcR 的中和抗体 anti-CD16, anti-CD32, anti-CD64, 发现只有 anti-CD32 阻断了 SLE-IC 活化 pDC 表达 IFN-α 和内吞 SLE-IC,而且表达 TLR9 和 CD32 的 HEK 细胞对 SLE-IC 的应答明显强于只表达 TLR9 的 HEK 细胞,表明 CD32 可将 SLE-IC 传递给 TLR9。应用表达不同荧光标记的 TLR9, CD32 细胞发现 SLE-IC 刺激后, TLR9, CD32 在细胞内重新分布,最终 SLE-IC, TLR9, CD32 会聚于同一小泡内,并与溶酶体相结合,另外发现, CD32 随着 IC 从胞质向中心分布,表明 CD32 可将 SLE-IC 运往 TLR9 所在包涵体,辅助下游信号传导。以上研究表明 SLE-IC 对 pDC 的激活是由 CD32 介导 SLE-IC 被内吞,并引导含有 Ig-DNA 复合物的小体与含 TLR9 的内涵体融合,进一步进入溶酶体,促进 DNA 和 TLR9 相互作用,进而激活下游信号机制活化 pDC。该研究发现将为 SLE 的治疗提供一个新的靶向。

[ 龙浏城摘 刘书逊审阅 [ 英 ] Terry K. Means, Eicke Latz, Fumitaka Hayashi, ……//J Clin Invest, 2005, 115( 2 ): 407-417 ]