

# Semaphorin 3A与免疫细胞作用的研究进展

史卓雅<sup>1</sup>, 罗朋立<sup>2</sup>

<sup>1</sup>青海大学, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院, 青海 西宁

Email: 736359057@qq.com

收稿日期: 2021年8月22日; 录用日期: 2021年9月12日; 发布日期: 2021年9月27日

## 摘要

Semaphorins是一个庞大的分泌和膜结合蛋白家族。最近发现, Semaphorins参与了免疫系统的调控作用。一些Semaphorins及其受体在各种免疫细胞中表达, 并影响免疫细胞的功能, 包括细胞激活、增殖、迁移和凋亡。Semaphorin 3A (Sema 3A)是Sema家族的一个分泌型成员, 在免疫应答的各个阶段都有很强的免疫调节作用, Sema 3A在骨、结缔组织、肾脏、神经元和软骨中广泛表达。本文主要对近年来Sema 3A对主要免疫细胞的作用研究进展进行综述。

## 关键词

Semaphorin 3A, 免疫细胞, 调控作用

# Research Progress on the Effect of Semaphorin 3A on Immune Cells

Zhuoya Shi<sup>1</sup>, Pengli Luo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Email: 736359057@qq.com

Received: Aug. 22<sup>nd</sup>, 2021; accepted: Sep. 12<sup>th</sup>, 2021; published: Sep. 27<sup>th</sup>, 2021

## Abstract

Semaphorins are a large family of secretory and membrane-bound proteins. It was recently discovered that Semaphorins are involved in the regulation of the immune system. Some Semaphorins and their receptors are expressed in various immune cells and affect the functions of immune cells, including cell activation, proliferation, migration and apoptosis. Semaphorin 3A (Sema 3A) is

a secretory member of the Sema family. It has a strong immunomodulatory effect at all stages of the immune response. Sema 3A is widely expressed in bone, connective tissue, kidney, neurons and cartilage. This article mainly reviews the research progress of Sema 3A's effect on main immune cells in recent years.

## Keywords

Semaphorin 3A, Immune Cells, Regulation

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

Semaphorins (Sema)是一大类分泌的膜结合蛋白,其特征是在 N 端细胞外有一个由 500 个氨基酸组成的结构域,该区域富含同型半胱氨酸,被称为 Sema 结构域。Sema 家族共有 8 类,第 1、4、5 和 6 类是膜结合蛋白,而第 2 和第 3 类是分泌蛋白,第 7 类 Sema 是糖基磷脂酰肌醇(GPI)锚定蛋白[1]。Sema 的受体包括 Neuropilins 和 Plexins 两大类[2]。最初发现这些蛋白具有轴突生长引导作用,对神经系统的发育至关重要。近年来发现,这些蛋白参与调节机体免疫反应,越来越多的证据表明,Sema 家族中多个成员如 Sema 3A、Sema 4A、Sema 4D、Sema 7A 等,参与了几乎所有阶段的正常和病理条件下免疫反应[3],这些称之为免疫 Sema,它们既有抑制部分免疫细胞的激活、增殖和迁移的作用,又可以促进部分免疫细胞转移,还可以诱导免疫细胞凋亡。

Sema 3 是脊椎动物信号素中唯一的一组分泌蛋白,分为 7 个亚类(Sema 3A 到 Sema 3G) [4]。其中 Sema 3A 在许多免疫细胞上都有表达[5],在免疫反应的各个阶段,都作为一种强有力的免疫调节因子参与机体免疫反应[6] [7]。本文主要对近年来 Sema3A 与免疫细胞作用的研究进展进行综述。

## 2. Sema 3A 与 T 细胞

T 细胞是特异性免疫的重要细胞,具有多种生物学功能,如直接杀伤靶细胞,辅助 B 细胞产生抗体,促有特异性抗原和有丝分裂原的应答反应以及产生细胞因子等。

Sema 3A 作为一种免疫调节因子, Rimar 等报道 Sema 3A 在生理和病理免疫应答中对 T 细胞起负调控作用[8],与效应 T 细胞共同培养时,可抑制效应 T 细胞的增殖和分泌促炎细胞因子的能力[9]。当 Sema 3A 与 Th1 和 Th17 细胞结合时,它会减少这些免疫细胞的增殖和肿瘤坏死因子(TNF)、干扰素(IFNs)和 IL-17 的分泌[10]。肿瘤微环境中, Sema 3A 对 T 细胞的抑制作用是通过阻断 Ras/丝裂原活化蛋白激酶信号通路介导的, Sema 3A 抑制 T 细胞激活,导致肿瘤微环境中的 T 细胞功能障碍[11]。在肺癌等肿瘤疾病中, Sema 3A 在肿瘤细胞表面呈现高表达,抑制 T 细胞的增殖和细胞因子的产生。

Sema 3A 在活化的 DC 和 T 都有表达[12],在树突状细胞(DC)/T 细胞共培养中加入 Sema 3A 可显著抑制 T 细胞增殖[9],向 DC/T 细胞共培养液加入内源性 Sema 3A 抗体或拮抗肽中和后, T 细胞增殖增加 130% [9]。

T 细胞通过细胞肌动蛋白与 DC 连接,肌动蛋白是 T 淋巴细胞活化的关键[13] [14]。实验显示,外源 Sema 3A 存在下, DC-T 细胞接触区的肌动蛋白细丝聚合与 T 细胞受体(TCR)分布都受到严重损害,且细胞骨架上的突触 Talin 被扰乱[9]。TCR 与主要组织相容性复合体(MHC)结合后,多个细胞内信号通路的

刺激激活, 促进酪氨酸激酶和许多效应器和接头蛋白的磷酸化[15]。加入 Sema 3A 可使 ZAP-70 的磷酸化抑制约 70%; 同样, 黏着斑激酶(FAK)的酪氨酸磷酸化在 Sema 3A 刺激下显著受损[9]。

### 3. Sema 3A 与 B 细胞

B 细胞是特异性免疫的另一重要细胞, 不仅可以通过产生抗体发挥特异性体液免疫功能, 也可以提呈抗原, 参与免疫调节。

CD72 和 CD100 是 B 细胞上的调节分子, 在除浆细胞外的 B 细胞各个发育阶段均有表达[16] [17]。CD72 作为 B 细胞受体(BCR)的辅助受体, 携带一个基于甲状腺激素的免疫受体抑制基序(ITIM)。ITIM 磷酸化后, 招募含有 SH2 结构域的磷酸酶, 如含 SH2 的甲状腺磷酸酶-1, 负向调节细胞活性, 抑制来自 BCR 的激活信号[18]。研究发现, CD72 与重组 Sema 3A 培养后表达上调[19]。CD100 被认为是 CD72 的天然配体, 对 B 细胞的作用与抗 CD72 抗体对 CD72 的作用相似, 即抑制 CD72、促进 B 细胞活化的作用[16]。

Bregs 是活化的 B 细胞的一个亚群, 在维持自身耐受和防止自身免疫方面起着至关重要的作用[1]。研究发现, 正常人 CD19+CD25+B 细胞(Bregs 亚群)中 Sema 3A 及其受体 NP-1 的表达显著升高, 而系统性红斑狼疮(SLE)患者 Bregs 的 Sema 3A 及其受体 NP-1 的表达较低, 且与疾病严重程度相关。SLE 患者的 B 细胞与 Sema 3A 孵育后, B 细胞中 TLR9 的表达减少, 这减轻了炎症过程[20]。

### 4. Sema 3A 与树突状细胞

DC 是一种高度移动的抗原呈递细胞, 通过协调运输系统来确保它们在正确的时间和地点出现, 从而诱导免疫反应发生。在遇到外来抗原之前, DC 作为哨兵存在于外周组织中。在抗原暴露后, 树突状细胞从外周组织迁移到淋巴器官。

透射电子显微镜显示, DC 必须经历相当大的形态学改变才能通过内皮细胞间隙到达淋巴管[21]。在成纤维细胞网状组织和内部血管壁组织中, DC 利用整合素介导的附着和收缩力进行细胞运动。相反, 在狭窄区域, 树突状细胞利用肌球蛋白 II 介导的肌动球蛋白收缩的力量向前移动, 便可精准锚定细胞体[22] [23]。

研究发现, Sema 3A 作用于 DC 后部, 而 Plexin A1 位于 DC 后部, 该区域负责肌动球蛋白的收缩。Sema 3A 通过与 Plexin A1 结合, 介导肌球蛋白轻链(MLC)的磷酸化促进肌动球蛋白收缩, 肌动球蛋白作用于 DC, 使细胞通过狭窄的缝隙进入淋巴管[21]。当 DC 完成迁移后, Sema 3A 促进肌球蛋白 II 提供的牵引力增加[24], 促进 DC 后缘的脱离。这表明 Sema 3A 介导的肌动球蛋白收缩可诱导脱离。

由此, 在 DC 进入淋巴管的过程中, Sema 3A 起双重作用, 即参与了肌动球蛋白的收缩, 并促进了 DC 尾部粘附组分的分解。

### 5. Sema 3A 与胸腺细胞

胸腺细胞是 T 淋巴细胞的前身, 主要位于胸腺的皮质内, 它也能够体内起免疫的作用。

ROCKs 激酶参与包括胸腺细胞在内的多种细胞活动, 包括肌动蛋白重组、细胞黏附和运动、增殖和凋亡[25]。研究表明, 胸腺细胞暴露于 Sema 3A 后, ROCK2 含量下降[26], 下降后后果。同时 Sema 3A 受体促进了 F-肌动蛋白的重组[27], 引起胸腺细胞细胞骨架的重组以及细胞黏附力降低。

胸腺细胞膜呈波浪状, 丝状足细胞明显向底物延伸。实验证明, Sema 3A 处理的胸腺细胞有更多的丝状足, 表明 Sema 3A 诱导胸腺细胞的形态变化[26]。未经处理的胸腺细胞呈圆形, 表面光滑, 而经 Sema 3A 处理的细胞显示出拉长的形状, 表面更粗糙, 粗糙的胸腺细胞迁移能力明显下降[26]。

## 6. Sema 3A 与巨噬细胞

单核细胞来源于骨髓,从血液移行到全身组织器官,成为巨噬细胞。单核/巨噬细胞可通过胞饮作用、吞噬作用、受体介导作用的内吞作用等摄取抗原物质,其吞噬和清除病原微生物能力很强。巨噬细胞可分化为促炎表型(M1型)或抗炎表型(M2型)。

研究表明,Sema 3A与巨噬细胞共同培养时,Sema 3A并不改变巨噬细胞的吞噬功能,但可诱导巨噬细胞(M1型)凋亡[28],抵抗Fas介导的凋亡[29]。炎症因子如干扰素 $\gamma$ 、脂多糖通过下调Sema 3A受体,来阻止Sema 3A诱导的巨噬细胞凋亡[29]。这一结果表明,在Fas介导的凋亡抵抗时,Sema 3A可以作为一种替代的凋亡诱导剂发挥作用。

## 7. Sema 3A 与自身免疫性疾病

Sema 3A的免疫调节作用已得到证实[19]。系统性红斑狼疮(SLE)是一种典型的自身免疫性疾病,其确切病因尚不清楚,但患者存在明显的T、B细胞功能障碍[9]。外周血液中的T、B细胞总数通常会减少[30]。SLE患者B调节细胞(Breg)表面Sema 3A的表达显著降低,这可能与SLE中B细胞功能障碍相关[10]。B细胞表面CD72抑制B细胞过度活动,研究发现,SLE患者CD72的表达明显降低,CD72的表达与SLE疾病活动性呈负相关,与狼疮性肾炎、抗dsDNA抗体的存在和低补体水平有关[7]。将B细胞与重组的Sema 3A共培养后,正常人和SLE患者B细胞表面CD72的表达显著上调[7]。因此,Sema 3A可能成为一种很有效的治疗SLE的方法。

类风湿性关节炎(RA)的免疫遗传学表明,T细胞激活在疾病的发生中起关键作用[31]。Catalano等人,报道了RA患者CD4<sup>+</sup>T细胞上Sema 3A的表达缺陷[32],他们将Sema 3A与T细胞共培养,发现Sema 3A直接作用于CD4<sup>+</sup>T细胞,增加IL-10的产生,对RA的治疗有益处[7]。而且,Sema 3A可抑制破骨细胞功能,增加成骨细胞功能[33]。它可能是RA免疫的关键介质,具有抑制免疫激活相关的骨破坏作用。

系统性硬化症(SSc)是一种多系统疾病,病变多种多样,从相对良性的皮肤和周围血管疾病到严重的内脏疾病,进展快,死亡风险很高,是预后极差的全身性自身免疫性疾病之一[1]。Rimar等[34]研究发现,SSc患者的血清中Sema 3A和Treg细胞中的Sema 3A水平较正常组都明显降低,且血清Sema 3A水平与病程、低C4水平呈负相关,这提示SSc的免疫功能受损很可能与Sema 3A水平相关。

## 8. 小结

Sema 3A及其受体与免疫细胞功能和免疫系统疾病关系密切,现有证据支持Sema 3A参与对多种免疫细胞功能调控和自身免疫性疾病的发病过程,但绝大多数作用机制尚未完全明确。今后需进一步剖析Sema 3A执行生物学功能的特定功能序列和结构域,了解它与免疫细胞间的相互作用机制,我们相信未来Sema 3A将作为疾病生物标志物和治疗靶点,辅助疾病的诊断和治疗疾病。

## 参考文献

- [1] Liu, L.-N., Li, X.-M., Ye, D.-Q. and Pan, H.-F. (2018) Emerging Role of Semaphorin-3A in Autoimmune Diseases. *Inflammopharmacology*, **26**, 655-665. <https://doi.org/10.1007/s10787-018-0484-y>
- [2] Vadasz, Z. and Toubi, E. (2014) Semaphorins: Their Dual Role in Regulating Immune-Mediated Diseases. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, **47**, 17-25. <https://doi.org/10.1007/s12016-013-8360-4>
- [3] 李军, 蔡玉桂, 杨志刚. Sema 分子家族在免疫调节中作用的最新进展[J]. 海南医学, 2016(3): 434-437.
- [4] Angelopoulou, E. and Piperi, C. (2018) Emerging Role of Plexins Signaling in Glioma Progression and Therapy. *Cancer Letters*, **414**, 81-87. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.11.010>
- [5] Toubi, E. and Vadasz, Z. (2020) Semaphorin-3A Is a Promising Therapeutic Tool for Bronchial Asthma. *Allergy*, **75**, 481-483. <https://doi.org/10.1111/all.14026>

- [6] Suzuki, K., Kumanogoh, A. and Kikutani, H. (2008) Semaphorins and Their Receptors in Immune Cell Interactions. *Nature Immunology*, **9**, 17-23. <https://doi.org/10.1038/ni1553>
- [7] Vadasz, Z. and Toubi, E. (2018) Semaphorin-3A: A Potential Therapeutic Tool in Immune-Mediated Diseases. *European Journal of Rheumatology*, **5**, 58-61. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2017.17076>
- [8] Rimar, D., Rosner, I., Slobodin, G., Rozenbaum, M., Halasz, K., Jiries, N., Kaly, L., Boulman, N. and Vadasz, Z. (2016) Semaphorin 3A, a Potential Immune Regulator in Familial Mediterranean Fever. *Clinical and Experimental Rheumatology*, **34**, S52-S55. <https://doi.org/10.1186/1546-0096-13-S1-O46>
- [9] Lepelletier, Y., Moura, I.C., Hadj-Slimane, R., Renand, A., Fiorentino, S., Baude, C., Shirvan, A., Barzilai, A. and Hermine, O. (2006) Immunosuppressive Role of Semaphorin-3A on T Cell Proliferation Is Mediated by Inhibition of Actin Cytoskeleton Reorganization. *European Journal of Immunology*, **36**, 1782-1793. <https://doi.org/10.1002/eji.200535601>
- [10] Vadasz, Z. and Toubi, E. (2012) Semaphorin 3A—A Marker for Disease Activity and a Potential Putative Disease-Modifying Treatment in Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus*, **21**, 1266-1270. <https://doi.org/10.1177/0961203312456753>
- [11] Catalano, A., Caprari, P., Moretti, S., Faronato, M., Tamagnone, L. and Procopio, A. (2006) Semaphorin-3A Is Expressed by Tumor Cells and Alters T-Cell Signal Transduction and Function. *Blood*, **107**, 3321-3329. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-06-2445>
- [12] Kikutani, H. and Kumanogoh, A. (2003) Semaphorins in Interactions between T Cells and Antigen-Presenting Cells. *Nature Reviews Immunology*, **3**, 159-167. <https://doi.org/10.1038/nri1003>
- [13] Dustin, M.L. and Cooper, J.A. (2000) The Immunological Synapse and the Actin Cytoskeleton: Molecular Hardware for T Cell Signaling. *Nature Immunology*, **1**, 23-29. <https://doi.org/10.1038/76877>
- [14] Fuller, C.L., Braciale, V.L. and Samelson, L.E. (2003) All Roads Lead to Actin: The Intimate Relationship between TCR Signaling and the Cytoskeleton. *Immunological Reviews*, **191**, 220-236. <https://doi.org/10.1034/j.1600-065X.2003.00004.x>
- [15] Lowin-Kropf, B., Shapiro, V.S. and Weiss, A. (1998) Cytoskeletal Polarization of T Cells Is Regulated by an Immunoreceptor Tyrosine-Based Activation Motif-Dependent Mechanism. *Journal of Cell Biology*, **140**, 861-871. <https://doi.org/10.1083/jcb.140.4.861>
- [16] Wu, H.J. and Bondada, S. (2002) Positive and Negative Roles of CD72 in B Cell Function. *Immunologic Research*, **25**, 155-166. <https://doi.org/10.1385/IR:25:2:155>
- [17] Adachi, T., Wakabayashi, C., Nakayama, T., Yakura, H. and Tsubata, T. (2000) CD72 Negatively Regulates Signaling through the Antigen Receptor of B Cells. *The Journal of Immunology*, **164**, 1223-1229. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.3.1223>
- [18] Tsubata, T. (2019) CD72 Is a Negative Regulator of B Cell Responses to Nuclear Lupus Self-Antigens and Development of Systemic Lupus Erythematosus. *Immune Network*, **19**, e1. <https://doi.org/10.4110/in.2019.19.e1>
- [19] Vadasz, Z., Haj, T., Balbir, A., Peri, R., Rosner, I., Slobodin, G., Kessel, A. and Toubi, E. (2014) A Regulatory Role for CD72 Expression on B Cells in Systemic Lupus Erythematosus. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **43**, 767-771. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.11.010>
- [20] Vadasz, Z., Haj, T. and Toubi, E. (2014) The Role of B Regulatory Cells and Semaphorin-3A in Atopic Diseases. *International Archives of Allergy and Immunology*, **163**, 245-251. <https://doi.org/10.1159/000360477>
- [21] Takamatsu, H., Takegahara, N., Nakagawa, Y., Tomura, M., Taniguchi, M., Friedel, R.H., Rayburn, H., Tessier-Lavigne, M., Yoshida, Y., Okuno, T., Mizui, M., Kang, S., Nojima, S., Tsujimura, T., Nakatsuji, Y., Katayama, I., Toyofuku, T., Kikutani, H. and Kumanogoh, A. (2010) Semaphorins Guide the Entry of Dendritic Cells into the Lymphatics by Activating Myosin II. *Nature Immunology*, **11**, 594-600. <https://doi.org/10.1038/ni.1885>
- [22] Friedl, P. and Weigelin, B. (2008) Interstitial Leukocyte Migration and Immune Function. *Nature Immunology*, **9**, 960-969. <https://doi.org/10.1038/ni.f.212>
- [23] Lämmermann, T. and Sixt, M. (2009) Mechanical Modes of “Amoeboid” Cell Migration. *Current Opinion in Cell Biology*, **21**, 636-644. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2009.05.003>
- [24] Lombardi, M.L., Knecht, D.A., Dembo, M. and Lee, J. (2007) Traction Force Microscopy in Dictyostelium Reveals Distinct Roles for Myosin II Motor and Actin-Crosslinking Activity in Polarized Cell Movement. *Journal of Cell Science*, **120**, 1624-1634. <https://doi.org/10.1242/jcs.002527>
- [25] Hartmann, S., Ridley, A.J. and Lutz, S. (2015) The Function of Rho-Associated Kinases ROCK1 and ROCK2 in the Pathogenesis of Cardiovascular Disease. *Frontiers in Pharmacology*, **6**, 276. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00276>
- [26] Lins, M.P., Silva, E.C.O., Silva, G.R., Souza, S.T., Medeiros, N.C., Fonseca, E.J.S. and Smaniotto, S. (2018) Association between Biomechanical Alterations and Migratory Ability of Semaphorin-3A-Treated Thymocytes. *Biochimica et Biophysica Acta—General Subjects*, **1862**, 816-824. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2018.01.001>

- 
- [27] Lins, M.P., Medeiros, N.C., Carmo, J., Porto, F.L., Reis, D.S. and Smaniotto, S. (2020) The Responsiveness of Thymic Stromal Cells to Semaphorin-3A. *Immunological Investigations*, 1-16. <https://doi.org/10.1080/08820139.2020.1834578>
- [28] Rienks, M., Carai, P., Bitsch, N., Schellings, M., Vanhaverbeke, M., Verjans, J., Cuijpers, I., Heymans, S. and Papa-georgiou, A. (2017) Sema3A Promotes the Resolution of Cardiac Inflammation after Myocardial Infarction. *Basic Research in Cardiology*, **112**, 42. <https://doi.org/10.1007/s00395-017-0630-5>
- [29] Ji, J.D., Park-Min, K.H. and Ivashkiv, L.B. (2009) Expression and Function of Semaphorin 3A and Its Receptors in Human Monocyte-Derived Macrophages. *Human Immunology*, **70**, 211-217. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2009.01.026>
- [30] Bakke, A.C., Kirkland, P.A., Kitridou, R.C., Quismorio, F.P., Rea, T., Ehresmann, G.R. and Horwitz, D.A. (1983) T Lymphocyte Subsets in Systemic Lupus Erythematosus. Correlations with Corticosteroid Therapy and Disease Activity. *Arthritis & Rheumatology*, **26**, 745-750. <https://doi.org/10.1002/art.1780260607>
- [31] André, S., Tough, D.F., Lacroix-Desmazes, S., Kaveri, S.V. and Bayry, J. (2009) Surveillance of Antigen-Presenting Cells by CD4+ CD25+ Regulatory T Cells in Autoimmunity: Immunopathogenesis and Therapeutic Implications. *The American Journal of Pathology*, **174**, 1575-1587. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.080987>
- [32] Catalano, A. (2010) The Neuroimmune Semaphorin-3A Reduces Inflammation and Progression of Experimental Autoimmune Arthritis. *The Journal of Immunology*, **185**, 6373-6383. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903527>
- [33] Negishi-Koga, T. and Takayanagi, H. (2012) Bone Cell Communication Factors and Semaphorins. *BoneKEy Reports*, **1**, 183. <https://doi.org/10.1038/bonekey.2012.183>
- [34] Rimar, D., Nov, Y., Rosner, I., Slobodin, G., Rozenbaum, M., Halasz, K., Haj, T., Jiries, N., Kaly, L., Boulman, N. and Vadasz, Z. (2015) Semaphorin 3A: An Immunoregulator in Systemic Sclerosis. *Rheumatology International*, **35**, 1625-1630. <https://doi.org/10.1007/s00296-015-3269-2>