Expression and Significance of IL-15, S1P and TGF-β1 in Endometriosis

Jieqiong Cao¹ Jing Suo^{2*}

1. Graduate School of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010110, China

2. Department of Gynecology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot, Inner Mongolia, 010030, China

Abstract

Endometriosis is a chronic inflammatory disease that affects women of childbearing age. A related feature of endometriosis is the presence of fibrotic tissue in and around the lesion, resulting in typical endometriosis-related symptoms, pain and infertility, and the molecular mechanisms that lead to the development of endometriosis fibrosis are not well understood. The purpose of this article is to elucidate the biological mechanisms and signaling pathways of IL-15, S1P, and TGF-β1, which are associated with endometriosis fibrosis, and help identify new drug targets and provide new treatments for patients.

Keywords

Endometriosis; fibrosis; IL-15; S1P; TGF-β1

IL-15、S1P、TGF-β1 在子宫内膜异位症的表达及意义

曹洁琼¹ 索静^{2*}

1. 内蒙古医科大学研究生院, 中国·内蒙古 呼和浩特 010110

2. 内蒙古自治区内蒙古医科大学附属医院妇科, 中国·内蒙古 呼和浩特 010030

摘要

子宫内膜异位症是一种影响育龄妇女的慢性炎症性疾病。子宫内膜异位症的一个相关特征是病变内部和周围存在纤维化组织, 从而导致典型的子宫内膜异位症相关症状, 疼痛和不孕, 导致子宫内膜异位症纤维化发生的分子机制尚未明确。本文旨在阐述与子宫内膜异位症纤维化相关的因子IL-15、S1P、TGF-β1的生物学机制和信号通路, 有助于确定新的药物靶点, 为患者提供新的治疗方法。

关键词

子宫内膜异位症; 纤维化; IL-15; S1P; TGF-β1

1 引言

子宫内膜异位症是最常见的良性妇科疾病, 其特征是子宫内膜样组织的存在以及子宫腔外功能失调的子宫内膜腺体和间质的生长, 影响全球约 1.9 亿人。子宫内膜异位症患者可出现多种症状, 包痛经、慢性盆腔疼痛和生育能力低下。导致生活质量严重下降, 由于子宫内膜异位症的高患病率, 子宫内膜异位症在个人和社会层面都造成了巨大的负担^[1]。

在某些方面, 子宫内膜异位症与恶性肿瘤相当, 因为它们都倾向于复发、侵袭性、转移性, 并且具有雌激素依赖性生长, 目前发病机制包括能够逃避细胞凋亡, 干细胞样的

失调、迁移、增殖和新生血管, 免疫系统改变, 细胞因子、生长因子、血管生成因子的异常形成, 以及特定基因表达的变化等^[2]。虽然子宫内膜异位症的确切病因和机制尚不清楚, 但子宫内膜细胞迁移、增值、存活和新生血管的改变与子宫内膜异位症的发展有关, 纤维化也是子宫内膜异位症病变的一个恒定特征, 子宫内膜异位症卵巢和腹膜病变内部和周围存在纤维化组织会导致组织粘连、瘢痕形成和解剖扭曲, 这可能是盆腔疼痛的原因之一。然而, 子宫内膜异位症纤维化发展的分子机制正在研究中。已有多项相关研究表明 IL-15、S1P、TGF-β1 与子宫内膜异位症纤维化具有相关性。

2 TGF-β1 与子宫内膜异位症

转化生长因子 TGF-β 是主要的促纤维化细胞因子, 它通过诱导成纤维细胞和肌成纤维细胞的增殖、迁移和基质生成来作用于成纤维细胞。TGF-β 有三种亚型 (TGF-β1、2 和 3): TGF-β1 是一种多肽细胞生长负调节因子, 对纤维化

【作者简介】曹洁琼 (1989-), 女, 中国内蒙古呼和浩特人, 在读硕士, 从事妇科腹腔镜与妇科肿瘤研究。

【通讯作者】索静 (1975-), 女, 中国内蒙古呼和浩特人, 硕士, 主任医师, 从事妇科腹腔镜与妇科肿瘤研究。

和炎症的发展至关重要,被认为在子宫内膜异位症的发生发展中发挥重要作用。TGF- β 1 存在于基质细胞中,在子宫内膜异位症囊肿的上皮细胞中表达增加。较高的 TGF- β 1 水平与子宫内膜异位症较高的分期特异性相关。另有两项研究表明,子宫内膜异位症患者腹膜液中 TGF- β 1 水平升高。^[1]

TGF- β 1 促进子宫内膜异位症中的 EMT 和 FMT (成纤维细胞-肌-成纤维细胞转变),导致细胞收缩性、胶原蛋白产生增加,最终导致纤维化。TGF- β 1 被认为是一种重要的促纤维化介质,它可能与另一种强烈的纤维生成刺激因子血小板源性生长因子(PDGF)一起,诱导胶原生成增加、细胞收缩和子宫内膜上皮化生,最终导致纤维化^[4]。研究表明,与正常组织相比,TGF- β 1 在子宫内膜异位症中的表达显著升高。TGF- β 的过表达增加了子宫内膜间质细胞(ESCs)的增殖,并上调了增殖细胞核抗原和细胞周期蛋白 D1^[5]。另有研究发现子宫内膜异位症间充质干细胞(ecto-MSCs)通过 TGF- β 1 旁分泌促进子宫内膜异位症基质细胞(ESCs)迁移、侵袭和纤维化过程^[6]。TGF- β 在卵巢子宫内膜异位症(OMA)纤维化的发生和发展中发挥了关键作用。子宫内膜异位症细胞可合成 TGF- β 1, TGF- β 1 在卵巢周围组织积累,破坏 ECM,促进 OMA 周围纤维化。TGF- β 1/Smad 信号通路可改善卵巢周围组织的纤维化和粘附,提示可能的靶向 TGF- β 1 的治疗策略^[7]。体内和体外证据表明,TGF- β 1 升高是子宫内膜异位症异位病变发展的重要调节因子。TGF- β 1 通过整合素- α 5 β 1、钙粘蛋白和 RHO GTPase 信号级联,特异性增强漂浮子宫内膜异位症细胞或组织的迁移、附着、增殖、定植和侵袭,从而形成盆腔子宫内膜异位症^[8]。也有报道称,子宫内膜异位症增加了雌性体内 TGF- β 的水平,在 TGF- β 缺失的情况下,小鼠子宫内膜病变的生长受到阻碍。因此,TGF- β 1 有助于子宫内膜异位症的发生^[9]。

3 S1P 与子宫内膜异位症

鞘磷脂 1-磷酸(S1P)是一种生物活性鞘脂,起源于鞘磷脂分解代谢。^[10]鞘脂是由两种不同亚型的鞘氨醇激酶(SK) SK1 和 SK2 催化的三磷酸腺苷依赖性鞘氨醇磷酸化产生的,它可以通过特定的 S1P 磷酸酶(SPP) SPP1 和 SPP2 的作用转化回鞘氨醇,或者被 S1P 裂合酶(SPL)不可逆地分解为十六烯醛和磷酸乙醇胺^[11]。它在多种细胞的生长中发挥作用,包括子宫内膜异位症或子宫腺肌症的细胞,参与一系列细胞反应的调节,包括增殖、分化、迁移和细胞存活。S1P 在血液成分中含量丰富,主要存在于红细胞和血小板中,在子宫内膜异位症细胞的增殖中起重要作用。

事实上,在患有子宫内膜异位症的女性的腹膜环境中发现了高水平的 S1P,显示出诱导巨噬细胞分化为 CD163 M2 型的能力,CD163 M2 型分泌促炎细胞因子,如 IL-6、COX-2 和 TGF- β ,导致这些病变的炎症和纤维化^[12]。研究发现,在子宫内膜异位症病变中,S1P 代谢酶的表达发生

了改变,有利于分解代谢的减少,这暗示了鞘脂在诱导子宫内膜异位细胞存活率增加中的可能作用^[13]。S1P 被证明在上皮子宫内膜异位症细胞的纤维化发病中起关键作用,S1P 诱导上皮性子宫内膜异位症细胞上皮-间质转化(EMT)和纤维化,S1P 的促纤维化作用可能依赖于鞘氨醇-1-磷酸受体 3(S1PR3)^[14]。动物研究表明用调节剂阻断鞘氨醇-1-磷酸受体 1 可减少免疫细胞浸润,有效抑制子宫内膜异位症病变的生长和纤维化,减轻小鼠子宫内膜异位症^[15]。最近,有研究表明,受子宫内膜异位症影响的女性的间质子宫内膜细胞在暴露于鞘氨醇类似物后对凋亡具有抗性,这突显了这些细胞中鞘脂凋亡信号的失调。总之,S1P 信号通路在子宫内膜异位症病变中高度激活。S1P 浓度在子宫内膜异位症囊肿液和腹膜液中升高,并伴有下游受体的失调。S1P 轴在免疫细胞的迁移和活化、纤维化、血管生成、疼痛相关痛觉过敏和神经支配等方面起着重要作用^[16]。

4 IL-15 与子宫内膜异位症

白细胞介素-15(IL-15)是一种属于 IL-2 家族的多效性细胞因子,在炎症反应、免疫反应和细胞凋亡的发展中起着至关重要的作用,IL-15 具有多种免疫调节功能,包括调节组织修复和调节炎症,对 NK 和 T 细胞的增殖和维持至关重要。在子宫内膜异位症中,子宫内膜异位植入物的周期性出血可以作为一种刺激,类似于其他纤维化疾病中的持续损伤。在最新一项小鼠研究结果表明,促炎细胞因子在肝纤维化的发病机制中起关键作用。在肝纤维化过程中,IL-15 通过 IL-15 受体 α 亚基(IL-15R α)的信号传导具有强烈的促炎和促纤维化作用。在另一项动物研究中也表明,IL-15 通过维持 NK 稳态和调节炎症,并通过直接阻断肝星状细胞的成肌纤维分化,在小鼠肝纤维化中发挥保护作用。

研究发现,与对照组相比,子宫内膜异位症组的异位子宫内膜 IL-15 浓度显著升高。研究发现,与对照组比较,子宫腺肌症患者位于子宫内膜和异位病灶中 IL-15 和 TGF- β 表达显著增加;同时又建立腺肌病小鼠模型,发现腺肌病小鼠子宫腺上皮细胞表达 IL-15 明显增多,rhIL-15 增加了活化 CD8+T 细胞上 NG2A 的表达。在另一项研究中,发现来自 EMS 患者的异位子宫内膜高表达 IL15。一方面,这些结果表明,来源于 ESCs 的 IL15 直接刺激 ESCs 的生长和侵袭。另一方面,IL15 可能通过抑制异位环境中 NK 细胞的细胞毒性活性来帮助 ESCs 的免疫逃逸,从而促进 EMS 的进展。IL-15 可能通过多种机制发挥其减少组织重塑和纤维化过度发展的作用。IL-15 显著降低 IL-13 和 TGF- β 1 促纤维化细胞因子的表达,显著抑制成纤维细胞的聚集和向肌成纤维细胞的转化。我们认为 IL-15 是一种抗纤维化分子。在肾纤维化实验模型中证明了 IL-15 的抗纤维化作用。因此我们推断,IL-15 可能通过调节炎症来减缓纤维化,但也可能通过直接作用于成纤维细胞和胶原合成,IL-15 可能在子宫内膜异位症纤维化中也发挥着举足轻重的作用。

5 IL-15、S1P、TGF-β 1 与子宫内膜异位症的相互作用

IL-15 通过募集 Foxp3 Treg 细胞调节炎症来逆转纤维化,同时也通过降低促纤维化细胞因子(如 TGF-β 1)的水平 and 减弱成纤维细胞向肌成纤维细胞的转化来逆转纤维化。Wuttge 等人报道 IL-15 可直接抑制 TGF-β 1 诱导的人胎儿肺成纤维细胞的肌成纤维细胞分化。越来越多的证据支持肾纤维化过程中 IL-15 和 TGF-β 1 表达负相关。最近 Chung 等人确定了 TGF-β 1 与 IL-15 联合在将 NK 细胞转化为抑制表型中的作用,该表型可以通过穿孔素介导的机制在体外抑制自体 CD4+T 细胞。

TGF-β 调节的基因之一是鞘氨醇激酶 1 (SPHK1), 编码负责产生生物活性鞘氨醇 1-磷酸 (S1P) 的酶, S1P 和 TGF-β /Smad 信号级联之间的广泛串扰已被广泛报道。此外, TGF-β 强烈诱导鞘氨醇激酶 (skk) 的表达和活性, skk 是负责 S1P 生成的酶。多项研究表明, S1P 通过 TGF-β 信号通路的反激活,在组织纤维化中起着至关重要的作用,调节血管屏障的通透性、炎症细胞的募集、肌成纤维细胞的增殖和分化等不同方面。最近 Bernacchioni 等人的研究显示了 S1P 信号传导在子宫内膜异位症纤维化发作、S1PR 重塑和 S1P 代谢失调中的作用,支持了 TGF-β 1 在子宫内膜异位症中的促纤维化作用是由 S1P 通路介导的这一假设。

IL-15 刺激 TEMRA (终末分化 CD8 T 细胞) 诱导了独特的转录特征,促进了 IFN-γ 的产生和细胞周期的进入,并降低了对鞘氨醇 1-磷酸 (S1P) 的趋化性。IL-15 通过抑制 SphK1 和 S1P, 增强了 Tcm 表型,通过 S1P 轴调节 T 细胞在子宫内膜异位症病变中的募集可能是 T 细胞操纵治疗子宫内膜异位症的一个全新方向。

6 结语

子宫内膜异位症是一种慢性炎症性妇科疾病,可对生活质量产生严重影响,给患者和医疗保健系统带来负担。子宫内膜异位症症状发作和诊断之间的平均滞后期估计长达 8-12 年。¹ 因此,各种形式的子宫内膜异位症发生纤维化的机制可能被认为是导致子宫内膜异位症新疗法的新潜在靶点的优势。子宫内膜异位与其他纤维化疾病之间的相似性似乎非常值得探索。需要更多的研究来弥合子宫内膜异位症纤维化病因,以实现诊断、预后和最终治疗的临床应用。未来的治疗方法不仅要能够停止纤维化,而且要能够溶解已经形成的纤维化组织。

参考文献

[1] Zubrzycka, A., Migdalska-Sęk, M., Jędrzejczyk, S. & Brzeźniańska-Lasota, E. The Expression of TGF-β 1, SMAD3, ILK and miRNA-21 in the Ectopic and Eutopic Endometrium of Women with Endometriosis. *Int J Mol Sci* 24, 2453 (2023).

[2] Vissers, G., Giacomozzi, M., Verdurmen, W., Peek, R. & Nap, A. The role of fibrosis in endometriosis: a systematic review. *Human Reproduction Update* 30, 706 (2024).

[3] Aliabad, R. A., Hassanpour, K. & Norooznejhad, A. H. Cannabidiol as a possible treatment for endometriosis through suppression of inflammation and angiogenesis. *Immunity, Inflammation and Disease* 12, e1370 (2024).

[4] Mitranovici, M.-I. et al. Shared Pathogenic and Therapeutic Characteristics of Endometriosis, Adenomyosis, and Endometrial Cancer: A Comprehensive Literature Review. *Pharmaceuticals (Basel)* 17, 311 (2024).

[5] Bernacchioni, C. et al. Sphingosine 1-phosphate receptors are dysregulated in endometriosis: possible implication in transforming growth factor β-induced fibrosis. *Fertil Steril* 115, 501–511 (2021).

[6] Garcia Garcia, J. M. et al. Endometriosis: Cellular and Molecular Mechanisms Leading to Fibrosis. *Reprod Sci* 30, 1453–1461 (2022).

[7] Effendi, K. Y. et al. Diagnostic Test of Transforming Growth Factor-Beta 1 (TGF-β 1) in Menstrual Blood with Endometriosis. *Obstet Gynecol Int* 2023, 9970818 (2023).

[8] Soni, U. K. et al. A high level of TGF-B1 promotes endometriosis development via cell migration, adhesiveness, colonization, and invasiveness†. *Biology of Reproduction* 100, 917–938 (2019).

[9] Liu, Z., Yi, L., Du, M., Gong, G. & Zhu, Y. Overexpression of TGF-β enhances the migration and invasive ability of ectopic endometrial cells via ERK/MAPK signaling pathway. *Exp Ther Med* 17, 4457–4464 (2019).

[10] Feng, Y., Dong, H. & Tan, B. Endometriotic mesenchymal stem cells promote the fibrosis process of endometriosis through paracrine TGF-β 1 mediated RASAL1 inhibition. *J Obstet Gynaecol Res* 50, 467–477 (2024).

[11] Guo, S. Cancer driver mutations in endometriosis: Variations on the major theme of fibrogenesis. *Reprod Med Biol* 17, 369–397 (2018).

[12] Shi, L. B. et al. Transforming growth factor beta1 from endometriomas promotes fibrosis in surrounding ovarian tissues via Smad2/3 signaling. *Biol Reprod* 97, 873–882 (2017).

[13] Paolo, A. D. et al. Pathogenic Role of the Sphingosine 1-Phosphate (S1P) Pathway in Common Gynecologic Disorders (GDs): A Possible Novel Therapeutic Target. *International Journal of Molecular Sciences* 23, 13538 (2022).

[14] Bernacchioni, C. et al. Sphingosine-1-phosphate receptor 3 is a non-hormonal target to counteract endometriosis-associated fibrosis. *Fertil Steril* 121, 631–641 (2024).

[15] Zhang, F. et al. Blocking sphingosine 1-phosphate receptor 1 with modulators reduces immune cells infiltration and alleviates endometriosis in mice. *Reprod Biomed Online* 47, 103304 (2023).

[16] Zhang, F. & Lu, Y. The Sphingosine 1-Phosphate Axis: an Emerging Therapeutic Opportunity for Endometriosis. *Reprod Sci* 1–20 (2023) doi:10.1007/s43032-023-01167-2.