

· 生命科学与新药探索 ·

LIFE SCIENCES AND
NEW DRUG DISCOVERY

靶向干扰素调节因子 5 的研究进展

张笛, 郭瀚林, 高向东, 田泓*

(中国药科大学生命科学与技术学院, 江苏 南京 211198)

【摘要】 干扰素调节因子 5 (interferon regulatory factor 5, IRF5) 作为一类关键转录因子, 在调节人体免疫系统功能方面具有重要作用。通过调控细胞因子与趋化因子的表达, IRF5 能影响多种免疫细胞的炎症反应过程。多项研究结果显示, IRF5 的功能失调与系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE)、肌萎缩侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 等多种炎症性疾病的发生发展密切相关, 同时在肿瘤的恶性转化与免疫调节过程中也起重要作用, 并已成为药物研发领域的一个备受瞩目的治疗靶点。然而目前对于精准干预 IRF5 途径的药物研发仍充满挑战。综述深入探讨 IRF5 在调节免疫细胞功能中的重要作用, 并对现有靶向 IRF5 的干预方法进行系统回顾, 以期未来开发用于治疗免疫性疾病的 IRF5 抑制剂提供参考。

【关键词】 干扰素调节因子 5; 免疫细胞; 免疫性疾病; 炎症; 抑制剂

【中图分类号】 R967

【文献标志码】 A

【文章编号】 1001-5094 (2025) 06-0430-08

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.20250035

Research Progress of Targeted Interferon Regulatory Factor 5

ZHANG Di, GUO Hanlin, GAO Xiangdong, TIAN Hong

(School of Life Science and Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

【Abstract】 Interferon regulatory factor 5 (IRF5), as a class of key transcription factors, plays an important role in regulating the function of the human immune system. By regulating the expression of cytokines and chemokines, IRF5 can affect the inflammatory response of a variety of immune cells. Many studies have shown that the dysfunction of IRF5 is closely related to the occurrence and development of a variety of inflammatory diseases such as systemic lupus erythematosus (SLE) and amyotrophic lateral sclerosis (ALS), and that IRF5 also plays an important role in the malignant transformation of tumors and immune regulation. It has become a high-profile therapeutic target in the field of drug research and development. However, it is still challenging to develop drugs to precisely intervene in the IRF5 pathway. This review deeply discusses the important role of IRF5 in regulating immune cell function, and systematically reviews the existing intervention methods targeting IRF5, in order to provide some reference for the development of IRF5 inhibitors for the treatment of immune diseases in the future.

【Key words】 interferon regulatory factor 5; immune cell; immunological disease; inflammation; inhibitor

干扰素调节因子 5 (interferon regulatory factor 5, IRF5) 是转录因子 IRF 家族的成员之一, 可介导先天性和适应性免疫中的干扰素 (interferon, IFN) 信号传导^[1]。IRF5 对于调控炎症和免疫反应具有显著影响, 被认为是天然免疫系统中的一个核心调节因子。IRF5 在巨噬细胞、树突状细胞 (dendritic cell, DC)、单核细胞和 B 细胞中表达, 并通过激活多种炎症相关基因, 参与到抗病毒、抗细菌和抗真菌的免疫反应中^[2-3]。IRF5 的功能失调, 包括基因突变和表达异常, 与多种炎症性疾病

的发病和进展有关, 例如系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE)、肌萎缩侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 以及某些类型的肿瘤 (乳腺癌、胃癌、结直肠癌、胰腺癌和肺癌)。鉴于此, 针对 IRF5 的药物开发成为治疗这些炎症性疾病的一种有前景的策略。本文综述 IRF5 在巨噬细胞、DC 和淋巴细胞等免疫细胞中的作用, 并通过调节 IRF5 的表达、翻译后修饰以及干预其与其他蛋白相互作用等方法, 来实现对 IRF5 的靶向治疗, 为炎症性疾病的治疗提供新的思路。

接受日期: 2024-07-08

*** 通信作者:** 田泓, 教授, 博士生导师

研究方向: 肿瘤免疫治疗, 多肽、蛋白质类药物设计与优化

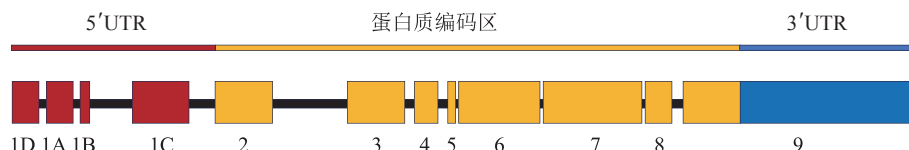
E-mail: tinaheiw@139.com

1 IRF5 的基因和蛋白质结构

IRF5 基因位于人类染色体的 7q32^[4], 由 9 个外显子组成, 其中第 1 个非编码外显子包含 4 个不同

的外显子启动子 (Ex1A、Ex1B、Ex1C 和 Ex1D) (见图 1)^[5]。外显子启动子 Ex1A 具有组成型活性, 且含有 IRF 元件结合位点, 此位点可使细胞在病毒感染时被其他 IRF 家族刺激^[6]。另一方面含有干扰素刺激响应元件 (interferon stimulated response element, ISRE) 结合位点的 Ex1C 启动子可在 I 型

干扰素的作用下结合干扰素刺激基因因子 3 进而调控 IRF5 表达^[7]。除此之外, 距离转录起始位点最远的 Ex1D 启动子由于含有能够阻止 CpG 甲基化扩散的 CTCF 位点, 从而使其他位于下游且 GC 含量高的外显子能够通过避免形成异染色质而维持基因的正常表达状态^[8]。



注: 人类 *IRF5* 基因全长, 包括 5'UTR、蛋白质编码区和 3'UTR; 矩形框代表外显子, 线条为内含子; 非编码外显子 1 含 4 个可能的

图 1 *IRF5* 基因结构

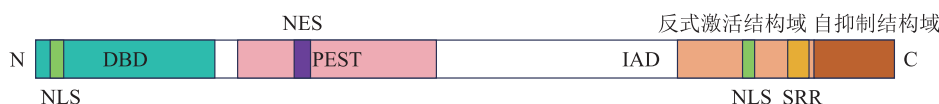
Figure 1 Structure of *IRF5* gene

IRF5 基因的 mRNA 前体通过选择性剪接可产生多种转录变体, 这些变体在不同的细胞类型中具有不同的表达模式^[9]。例如, 大部分的转录变体 (*V1*~*V4*) 在人类原代浆细胞样 DC 和巨噬细胞中均能检测到^[7]。其他小部分基因型 (*V5*、*V6*) 主要集中在健康捐赠者及 T 细胞/B 细胞淋巴瘤患者的外周血单核细胞中^[7]。然而严重截短型转录变体 (*V7*~*V9*) 则只在人类肿瘤细胞系中表达^[7]。这些转录变体之间的差异主要由第一非编码外显子、第六外显子 (Ex6) 及其他外显子的部分缺失造成^[10]。例如, Ex6 内的 30 个碱基对的插入或缺失形成了 *in/del-10* 变体, 而 *SV-16* 变体则是通过在 Ex6 的典型剪接位点下游 48 个碱基处的选择性剪接形成的^[11]。值得关注的是, *SV-16* 剪接变体能够更有效地抵抗细胞凋亡和促进细胞因子的释放^[11]。然而, 当 *in/del-10* 与 *SV-16* 共表达时, 可能会抵消 *SV-16* 的上述效应^[11]。

Ex6 的 *SV-16* 和 *in/del-10* 的不同组合会产生 4 种 *IRF5* 亚型 (*IRF5-V1*、*IRF5-V2*、*IRF5-V3* 和 *IRF5-V5*) , 亚型的不同与 *IRF5* 蛋白质的稳定性相关^[12]。例如, 由选择性剪接产生的 *IRF5-V2* 和 *IRF5-V3* 亚型能够抵抗 E3 泛素连接酶三联基序 21 (tripartite motif, TRIM21) 介导的降解, 而 *IRF5-V1* 和 *IRF5-V5* 亚型在 Toll 样受体 7 (Toll-like receptor 7, TLR7) 刺激后可被 TRIM21 降解^[12]。因此, 抵抗 TRIM21 介导的降解可能会导致 *IRF5* 的表达和活性增强, 从而可能

诱发某些疾病^[10]。提示, *IRF5* 基因表达调控的复杂性及其在免疫反应和疾病发生中的潜在作用。

IRF5 蛋白的结构分析揭示了多个对其生物学功能至关重要的调控结构域 (见图 2)。其中 DNA 结合域 (DNA binding domain, DBD) 位于 *IRF5* 的 N 端, 能够与 IFN 和干扰素刺激基因 (interferon stimulates genes, *ISG*) 启动子中的 ISRE 序列结合, 从而调控相关细胞因子的表达^[13]。与蛋白质相互作用的 IRF 关联域 (IRF association domain, IAD) 位于 C 端, 此区域与 IRF 同源或异源二聚体的形成相关^[14]。在这 2 种结构域上分别含有一个核定位序列 (nuclear localization sequence, NLS), 能够帮助 *IRF5* 进行瞬时或长期的核定位^[10]。除了 NLS, *IRF5* 还含有核输出信号 (nuclear export signal, NES), 其位于与蛋白质稳定性相关的富含脯氨酸 (proline, P)、谷氨酸 (glutamic acid, E)、丝氨酸 (serine, S) 和苏氨酸 (threonine, T) 的区域 (PEST 区域)。NES 序列控制 *IRF5* 在细胞质和细胞核之间的动态转移^[15]。因此, NLS 和 NES 的相互作用对 *IRF5* 在细胞内的正确定位至关重要。位于 IAD 结构域 C 端反式激活结构域内的富含丝氨酸区域 (serine rich region, SRR) 主要负责 *IRF5* 的磷酸化和二聚化; 位于 C 末端的自抑制结构域对 *IRF5* 的转录活性具有调控作用^[10]。这些结构域共同作用, 最终决定了 *IRF5* 在细胞内的定位、稳定性和转录活性。



注: 从 N 端至 C 端依次为 DNA 结合域 (DBD), 富含脯氨酸 (P)、谷氨酸 (E)、丝氨酸 (S) 和苏氨酸 (T) 的区域 (PEST 区域), IRF 关联域 (IAD), 反式激活结构域和自抑制结构域。其中, DBD 和反式激活结构域上各包含一个与核定位相关的核定位序列 (NLS); 核输出信号 (NES) 位于 PEST 区域。在 *IRF5* C 端还包含一个富含丝氨酸的区域 (SRR)

图 2 *IRF5* 蛋白质结构

Figure 2 Structure of *IRF5* protein

2 IRF5 在免疫细胞中的作用

2.1 IRF5 在巨噬细胞中的作用

巨噬细胞是存在于所有组织中的吞噬细胞, 在促炎、抗炎和组织修复等过程中发挥重要作用。巨噬细胞具有高度的适应性, 能够积极地响应外界刺激并调整其激活水平^[16]。根据功能和活化作用巨噬细胞可分为经典活化的 M1 巨噬细胞和替代活化的 M2 巨噬细胞两大类。Krausgruber 等^[16]研究发现, IRF5 高表达是 M1 巨噬细胞的特征, 其能直接激活编码白细胞介素-12 (interleukin-12, IL-12) p40 亚基、IL-12 p35 亚基、IL-23 p19 亚基的基因转录, 并抑制编码 IL-10 的基因。在 M2 巨噬细胞中高表达 IRF5 能够促进 M1 特异性细胞因子、趋化因子和共刺激分子的表达, 进而诱导辅助性 T 细胞介导的免疫反应的发生^[16]。因此, IRF5 不仅是 M1 型巨噬细胞的主要调节因子, 还具有抑制巨噬细胞向 M2 型极化的功能。

IRF5 在调节巨噬细胞极化和推动炎症反应中发挥重要作用。Edsfeldt 等^[17]研究发现, 在诱导性颈动脉斑块形成与破裂的小鼠模型中 IRF5 具有重要作用, IRF5 不仅可促进易损斑块的形成, 还参与斑块的破裂过程^[17]。此外, IRF5 还与整合素 α_X (CD11c) 在基因和蛋白水平上存在正相关^[17]。在颈动脉斑块破裂的模型中, 与载脂蛋白 E 缺陷小鼠相比, 载脂蛋白 E 和 IRF5 双缺陷小鼠显示出坏死核心大小和 CD11c 表达的减少, 而总巨噬唾液酸蛋白 (CD68) 或巨噬细胞甘露糖受体-1 (CD206) 的表达未见显著差异^[17]。提示, 斑块中巨噬细胞上 CD11c 的表达与 IRF5 密切相关。

Hedl 等^[18]研究显示, IRF5 在人原代巨噬细胞中的细菌清除方面发挥关键作用, 尤其是在经过模式识别受体刺激的 M1 型巨噬细胞中。IRF5 通过上调吞噬细胞氧化酶 p40、吞噬细胞氧化酶 p47、吞噬细胞氧化酶 p67 来促进活性氧的产生, 同时通过诱导型一氧化氮合酶的诱导和自噬相关基因 5 的上调来促进自噬途径, 以实现最佳的细菌清除效果^[18]。此外, IRF5 的表达水平与细菌清除率密切相关。高表达 IRF5 有助于促进巨噬细胞介导的细菌清除^[18]。因此, 可通过提高 IRF5 表达水平来达到清除细菌的目的。

除此之外, 巨噬细胞中 IRF5 的表达还与细胞代谢、肥胖以及间歇性高血糖有关。Albers 等^[19]研究发现, IRF5 能够通过调节与糖酵解相关的己糖激酶-2 表达来直接影响巨噬细胞的代谢。与野生型气道巨噬细胞相比, IRF5 缺陷型气道巨噬细胞的最大呼吸能力和备用呼吸能力均有所下降^[19]。Al-Rashed 等^[20]研究进一步指出, 在人单核细胞和原代巨噬细

胞中, 炎症标志物和细胞因子可通过与 IRF5 的相互作用对间歇性高血糖产生反应。可见, IRF5 的表达可能通过驱动巨噬细胞产生炎症反应, 从而在炎症性疾病和代谢性疾病的发生中发挥作用。因此, 开发针对 IRF5 的抑制剂可能为缓解和治疗这些疾病提供新的策略。

2.2 IRF5 在树突状细胞中的作用

DC 是机体免疫系统中一种专职抗原呈递细胞, 在先天免疫和适应性免疫应答间起桥梁作用。DC 是一组异质细胞, 基于其不同的细胞表面分子表达模式可被划分为不同的亚群: 常规 DC (conventional dendritic cell, cDC)、浆细胞样 DC (plasmacytoid dendritic cell, pDC)、朗格汉斯细胞和单核细胞来源的 DC^[21]。cDC 可进一步分为迁移性 DC 和淋巴组织驻留型 DC^[21]。

IRF5 参与 cDC 和 pDC 细胞中 I 型 IFN 的产生^[22]。Griesbeck 等^[23]通过将外源重组 IRF5 递送至人原代 pDC 中进而导致分泌 IFN- α 的 pDC 含量增加, 表明 IRF5 水平与 TLR7 诱导 IFN- α 的生成相关。此外, IRF5 在 pDC 中的表达具有性别差异。在雌激素受体 1 敲除的雌性小鼠中 IRF5 和 IFN- α 的表达均有所减少, 且在人类 pDC 中发现 IRF5 和雌激素受体 1 的 mRNA 水平呈正相关, 与小鼠实验中数据变化一致^[23]。因此, IRF5 的差异表达可为调节慢性病毒性疾病和自身免疫性疾病的炎症与免疫反应提供潜在的治疗靶点^[23]。除 IFN- α 外, IRF5 还参与 DC 中 IFN- β 的产生^[22]。Lazear 等^[22]使用感染西尼罗河病毒的缺陷型小鼠的研究发现, 在 IRF5 缺失的小鼠中 IFN- β 和 ISG 无法表达。综上可见, IRF5 在 DC 诱导 I 型 IFN 产生的过程中发挥重要作用。

除 I 型 IFN 的产生外, IRF5 在 DC 促炎细胞因子和趋化因子的产生中也发挥关键作用。Krausgruber 等^[24]研究发现, DC 中高水平的 IRF5 能够通过与核因子 κB (nuclear factor- κB , NF- κB) 亚基 RelA 协同作用以介导 TNF 表达, 进而促进 T 细胞的激活。Hoepel 等^[25]研究发现, Fc γ 受体-Toll 样受体 (Fc γ receptor-Toll-like receptor, Fc γ R-TLR) 串扰激活的 IRF5 能特异性扩增 DC 产生的促炎细胞因子 TNF、IL-1 β 、IL-6 和 IL-23, 从而促进人辅助性 T 细胞 17 (T helper 17, TH17) 的分化, 进而调节免疫反应以对抗细菌感染^[25]。此外, IRF5 还可通过调节 C-C 基序趋化因子配体 19 (C-C motif chemokine ligand 19, CCL19) 和 CCL21 影响 pDC 迁移^[26]。Xu 等^[26]研究发现, IRF5 缺陷小鼠在注射降植烷后, 腹腔中 CCL19 和 CCL21 表达降低, 从而导致腹腔中 pDC 迁移减少。

2.3 IRF5 在 B 淋巴细胞中的作用

IRF5 在 B 淋巴细胞活化、增殖、浆母细胞分化以及介导抗体分泌中发挥重要作用。Lien 等^[27]研究发现, IRF5 通过与 PR 结构域锌指蛋白 1 (PR domain zinc finger protein 1, Prdm1) 启动子中的 IRF 位点结合介导其转录, 从而调节 B 淋巴细胞诱导成熟蛋白 1 (B lymphocyte-induced maturation protein-1, Blimp-1) 的表达。由 *Prdm1* 基因编码的含锌指结构的转录抑制因子 Blimp-1, 可通过抑制配对盒基因 5 (paired box 5, *PAX-5*)、B 细胞淋巴瘤蛋白 6 (B-cell lymphoma 6, *BCL-6*) 及 MYC 原癌基因 (MYC proto-oncogene, *C-MYC*) 等基因的表达, 进而促进浆细胞的分化和抗体的分泌^[27]。因此, IRF5 主要通过核易位调节特异性抗体分泌细胞相关基因转录, 进而驱动 B 细胞增殖分化为特异性抗体分泌细胞来发挥作用^[28]。在介导抗体分泌的反应中, *IRF5* 敲低后浆母细胞分化和免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG) 抗体产生显著减少, 且 *IRF5* 是体内外分泌 IgG2a 和 IgG2b 同种型转换抗体所必需^[29]。

3 靶向 IRF5 的药物靶点

众多研究证实, 在多种疾病模型中 *IRF5* 是一个有效的治疗靶点。在小鼠红斑狼疮模型中, *IRF5* 缺陷小鼠能免受红斑狼疮发作影响, 将 *IRF5* 的表达或活性降低一半即可有效治疗小鼠红斑狼疮^[30]。*IRF5* 缺陷小鼠能抵抗脂多糖和胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤 (CpG) 诱导的内毒素休克, 且减少促炎细胞因子的产生^[6]。在急性抗原诱导性关节炎小鼠模型中, *IRF5* 基因缺失能够抑制关节炎早期中性粒细胞进入炎症关节, 从而导致在关节炎晚期 TH1/TH17 细胞的减少^[6]。以上研究表明, 抑制 *IRF5* 表达或活性有助于减少促炎细胞因子的产生, 从而改善自身免疫性疾病的病理进程。

此外, *IRF5* 还参与多种炎症性疾病的发生。在新生儿缺氧缺血性疾病中, 降低巨噬细胞中 *IRF5* 表达能够显著降低其促炎反应^[31]。然而, 在小胶质细胞中过表达 *IRF5* 则会增强促炎信号, 加剧神经元凋亡和神经突断裂^[31]。因此, *IRF5* 信号通路在吞噬细胞中的作用可能治疗新生儿缺氧缺血性疾病不利, 抑制 *IRF5* 信号转导可能有助于改善这类疾病的治疗效果。提示, *IRF5* 可能成为治疗新生儿缺血后炎症反应的潜在靶点。通过靶向 *IRF5*, 有望开发出新的治疗策略以减轻新生儿缺血性脑损伤后的炎症反应, 从而提高治疗效果。

IRF5 功能失调除了涉及自身免疫性疾病和炎

症, 在肿瘤的恶性转化、免疫调节等方面也发挥重要作用。有研究发现, *IRF5* 参与癌症的多项进程, 包括维持增殖信号、逃避生长抑制、避免免疫破坏以及促进肿瘤的炎症、激活侵袭和转移^[32]。在乳腺癌、胃癌、结直肠癌、胰腺癌和肺癌等肿瘤中, *IRF5* 的表达缺失与加速肿瘤生长、增加转移负担及恶化总体预后间存在相关性^[1]。Bi 等^[33]首次证实了 *IRF5* 的肿瘤抑制功能, 并发现 *IRF5* 表达的缺失与乳腺癌晚期的侵袭转移有关。通过实时荧光定量 PCR 在转录水平上研究显示, 乳腺癌细胞系中 *IRF5* 的表达水平显著低于非肿瘤性乳腺上皮细胞 MCF-12A, 且在 82%~90% 的乳腺癌患者中观察到 *IRF5* 表达的缺失^[33]。提示, *IRF5* 可能作为一种抑癌基因发挥作用。然而, 在子宫内膜癌、神经胶质瘤和 T 细胞白血病等肿瘤中, *IRF5* 在恶性细胞中的表达水平高于周围正常组织, 且与患者总生存期的缩短有关^[1]。表明, *IRF5* 也可能作为一种原癌基因发挥作用。因此, *IRF5* 在肿瘤中的作用是复杂且多面的, 通过调节 *IRF5* 的表达, 可能对肿瘤的发展和进程产生影响, 从而为癌症治疗提供新的策略。

IRF5 作为一个治疗靶点具有显著优势。与广泛参与多种细胞功能和在多种细胞中普遍表达的 NF- κ B 不同, *IRF5* 的选择性作用可能促使靶向治疗更为精确, 并减少对非相关细胞的副作用, 从而降低治疗过程中可能产生的非特异性细胞功能障碍和不良影响。

4 靶向 IRF5 药物开发的相关策略

4.1 调节 IRF5 表达

目前靶向 *IRF5* 药物研究较多的策略是通过小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 抑制 *IRF5* 表达来缓解肿瘤和炎症性疾病。Gao 等^[34]开发了一种负载有 *IRF5* mRNA 和 CCL5 siRNA 的纳米颗粒复合物, 通过上调 *IRF5*、下调 CCL5 以增加 M1 型巨噬细胞比例, 并抑制肿瘤相关巨噬细胞募集, 启动 T 细胞介导的免疫反应, 达到肿瘤治疗的目的。Kawase 等^[35]研究发现, 刀豆球蛋白 A 诱导的肝损伤小鼠在注射负载 *IRF5* siRNA 的脂质纳米颗粒后症状减轻, 与注射负载对照 siRNA 脂质纳米颗粒的小鼠相比, 其血清中天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶和炎性细胞因子水平均显著降低。M1 型促炎巨噬细胞大量聚集的脊髓损伤也可通过纳米材料递送 *IRF5* siRNA 来进行治疗。Ma 等^[36]在脊髓损伤小鼠中使用智能纳米材料递送 *IRF5* siRNA, 使其 M1 型巨噬细胞转为 M2 型巨噬细胞以达到抑制过度炎症、增强神经保护、促进运动恢复的治疗效果。因此,

通过纳米材料递送 IRF5 siRNA 抑制 IRF5 表达是治疗炎症性疾病的一种有效方法。

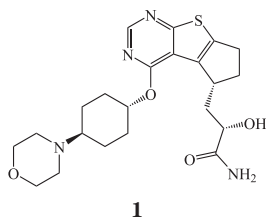
最近有研究表明, 基因编辑技术可用于调控 IRF5 疾病风险基因表达以干预包括 SLE 和系统性硬化症在内的自身免疫疾病的发生发展^[4, 37], 为治疗 IRF5 介导的炎症性疾病提供了一个可行的方法。

此外, TRIM21 也是一种用于调节 IRF5 表达的不错选择。有研究显示, 在 TLR7 刺激后, TRIM21 可介导 IRF5 降解, 但由选择性剪接产生且与 SLE 相关的 *IRF5-V2*、*IRF5-V3* 无法被降解^[12]。因此, 提高巨噬细胞中 TRIM21 的活性可能有助于降低除 SLE 之外患者的 IRF5 水平以达到治疗效果。

腺病毒载体是一种广泛应用的基因递送治疗平台, 可用于过表达 IRF5 治疗相关疾病。Byrne 等^[38]利用腺病毒载体在肺中过表达 IRF5 可引起气道对各种刺激因素的过度反应降低, 嗜酸性粒细胞及 2 型细胞因子的产生减少。因此, 利用腺病毒局部递送提高巨噬细胞中 IRF5 的表达从而激发免疫反应可能成为治疗嗜酸性粒细胞性哮喘的有效方法^[39]。由于 *IRF5* 在乳腺癌、胃癌、结直肠癌、胰腺癌和肺癌中作为抑癌基因发挥作用, 因此利用腺病毒载体过表达 IRF5 可能有利于减缓肿瘤生长、抑制肿瘤转移从而增强癌症治疗^[1]。

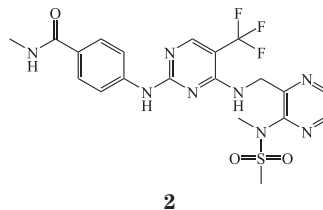
4.2 抑制 IRF5 翻译后修饰

除通过调节 IRF5 表达来缓解炎症性疾病和肿瘤外, 还可利用小分子抑制剂抑制介导 IRF5 磷酸化、泛素化的激酶活性以影响其翻译后修饰来达到缓解疾病的目的。白细胞介素-1 受体相关激酶 4 (interleukin-1 receptor-associated kinase 4, IRAK4) 在先天免疫信号传导中能激活 IRF5, 从而促进细胞因子的产生^[40]。通过抑制 IRAK4 的激酶活性, 可阻止 IRF5 进入细胞核, 减少炎症细胞因子如 IL1、IL6 和 TNF 的产生。IRAK4 的激酶抑制剂 ND2158 (**1**) 能够减弱小胶质细胞的促炎反应, 提高缺血条件下神经元的活力和神经突触的生长^[41], 并在侵袭性白血病小鼠模型中可延缓白血病的进程, 降低肿瘤负荷^[42]。

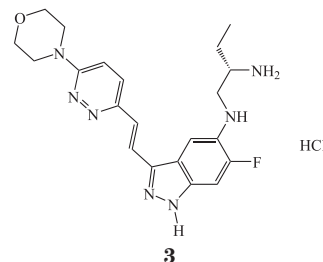


另有研究发现, 蛋白酪氨酸激酶 2β (protein tyrosine kinase 2 beta, PYK2β) 是 IRF5 的上游调节因子, 通过成簇规律间隔短回文重复序列及其相关

蛋白 9 (CRISPR/Cas9) 敲除 *PYK2* 能够减弱脂多糖刺激下 IRF5 的激活及促炎细胞因子的产生^[43]。*PYK2* 的特异性抑制剂 defactinib (**2**) 处理巨噬细胞, 能够消除促炎转录组的激活, 其效果与 *IRF5* 敲除相当, 从而减轻结肠炎小鼠的病理症状, 并降低活动性溃疡性结肠炎患者结肠组织样本中促炎细胞因子水平^[43]。



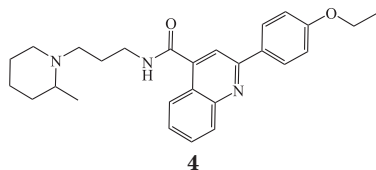
Ban 等^[30]通过高通量筛选成功鉴定出一种选择性抑制 IRF5 的小分子抑制剂 YE6144 (**3**)。YE6144 能显著抑制经雷西莫特处理后单核细胞和浆细胞样 DC 中 IRF5 的核转移, 且能有效阻断人外周血单核细胞和小鼠脾细胞中 IRF5 的磷酸化过程。值得注意的是, YE6144 在单核细胞中对 NF-κB 的核转移仅有轻微的抑制作用, 这表明 YE6144 具有选择性抑制 IRF5 磷酸化的能力, 而不会显著影响 NF-κB 的活性^[30]。



在 NZB/W F1 小鼠模型中, 在 SLE 症状出现前或出现后使用 YE6144 均显示出抑制自身抗体产生的效果^[30]。此外, YE6144 在疾病发作后能有效抑制脾肿大和肾功能障碍, 提示 YE6144 在治疗小鼠 SLE 方面的潜在应用价值以及开发 IRF5 抑制剂作为治疗炎症性疾病策略的可行性。

Boeszoermenyi 等^[44]提出一种新型抑制 IRF5 激活治疗 SLE 的方法, 通过抑制溶酶体上与溶质载体家族 15 成员 4 (solute carrier family 15 member 4, SLC15A4) 相互作用的 TLR 适配器 (TLR adaptor interacting with SLC15A4 on the lysosome, TASL) 阻断 TLR7/8-IRF5 信号传导以阻止下游促炎反应的发生。Feeblin (**4**) 能剂量依赖性降低 TASL 蛋白水平, 但对内源性 SLC15A4 无显著影响^[44]。用 R848 刺激后, Feeblin 可强烈抑制人类 pDC 细胞和急性单核细胞白血病细胞中 IRF5 的激活以及 TNF 和 CCL5 的产生^[44]。在原始人 B 细胞中, Feeblin 可显著降低

IRF5 核易位而不影响 NF- κ B p65 的激活,表明该抑制剂对 IRF5 信号通路具有高度选择性^[44]。TASL 抑制剂的开发为治疗由 IRF5 表达失调导致的 SLE 及相关炎症性疾病的潜在抗炎药物开发提供了新方向及治疗策略。



此外, Cui 等^[45]研究发现,麝香通心滴丸可通过抑制体内外 Dectin-1/Syk/IRF5 信号通路来抑制 M1 巨噬细胞极化,从而缓解巨噬细胞中 Dectin-1 过表达引起的内皮功能障碍。因此,通过抑制 Dectin-1 表达来减少 IRF5 激活从而影响 M1 巨噬细胞极化也是一种可行的治疗炎症性疾病的策略。

4.3 干扰 IRF5 结合蛋白

除抑制 IRF5 表达的 siRNA 和调节其翻译后修饰的小分子抑制剂外,还可使用肽类抑制剂模仿 IRF5 天然抑制因子或竞争性结合其激活位点以阻止 IRF5 与蛋白质的相互作用。

Weihrauch 等^[46]开发了一种名为 IRF5D 的诱饵肽抑制剂,其序列来源于 IRF5 C 末端的二聚化结构域序列 ELSWSADSIRLQISNP,通过将丝氨酸取代天冬氨酸模拟 IRF5 磷酸化来合成磷酸化诱饵肽(ELDWDADDIRLQIDNP)。对于能自发形成系统性硬皮症的转基因小鼠,IRF5D 与 IRF5 结合后可降低 IRF5 表达和向细胞核易位,从而通过降低心脏炎症标志物细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1)表达及改善内皮细胞依赖性血管舒张以缓解血管炎症反应^[46]。因此,IRF5D 治疗可有效干预系统性硬皮症小鼠的心肌炎

症和纤维化进程,表明 IRF5D 具有对由 IRF5 介导的心肌损伤的潜在治疗效果^[46]。通过抑制 IRF5 的信号通路,IRF5D 有望成为治疗心肌炎症和纤维化的新策略。

Song 等^[47]通过分析 IRF 晶体结构和 IRF5 显性失活突变体,设计合成了一系列针对 IRF5 N 端区域的多肽模拟物(N5-1~N5-5),旨在稳定或维持 IRF5 的非活性单体从而抑制 IRF5 的核易位。其中使用多肽模拟物 N5-1 治疗 SLE 小鼠时发现,其血清中抗核抗体阳性率、双链 DNA 抗体滴度、自身免疫相关 B 细胞和浆细胞数量以及肾脏损伤减少,且治疗 2 周即可实现对自发性 SLE 发病、发展的长期防护效果^[47]。此外,N5-1 还可特异性抑制 IRF5 介导的促炎细胞因子(IL6、TNF- α)的产生,且对 TLR 的信号转导无影响^[47]。该研究为使用 IRF5 抑制剂的 SLE 患者提供了一定的体内临床支持。

5 结语与展望

IRF5 作为干扰素调节因子家族中的关键成员,在先天性和适应性免疫反应中发挥至关重要的作用。通过深入分析 IRF5 的基因结构和蛋白质功能,可更好地理解其在多种疾病中的潜在作用机制。IRF5 通过调控多种免疫细胞的活性和功能,发挥介导免疫反应的关键作用。在免疫细胞中,IRF5 的表达和活性异常升高可能导致自身免疫性疾病和炎症性疾病的发生。此外,IRF5 的表达失衡与肿瘤的恶性转化和免疫调节密切相关,其异常表达可作为肿瘤发生的生物标志物,并可能成为肿瘤治疗的潜在靶点。因此,调节 IRF5 的表达和活性为开发新型免疫性疾病和肿瘤治疗剂提供了新的策略。近年来,科研人员一直在积极探索能够调节 IRF5 活性的抑制剂,可以预见调控 IRF5 在未来有望成为治疗相关疾病的有效手段之一。

【参考文献】

- [1] Roberts B K, Collado G, Barnes B J. Role of interferon regulatory factor 5 (IRF5) in tumor progression: prognostic and therapeutic potential[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2024, 1879(1): 189061.
- [2] Brune Z, Rice M R, Barnes B J. Potential T cell-intrinsic regulatory roles for IRF5 via cytokine modulation in T helper subset differentiation and function[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1143.
- [3] Beisel C, Jordan-Paiz A, Köllmann S, et al. Sex differences in the percentage of IRF5 positive B cells are associated with higher production of TNF- α in women in response to TLR9 in humans[J]. *Biol Sex Differ*, 2023, 14(1): 11.
- [4] Thynn H N, Chen X F, Hu W X, et al. An allele-specific functional SNP associated with two systemic autoimmune diseases modulates IRF5 expression by long-range chromatin loop formation[J]. *J Invest Dermatol*, 2020, 140(2): 348–360.e11.
- [5] Wang Z, Liang Q, Qian X, et al. An autoimmune pleiotropic SNP modulates IRF5 alternative promoter usage through ZBTB3-mediated chromatin looping[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 1208.
- [6] Eames H L, Corbin A L, Udalovala I A. Interferon regulatory factor 5 in human autoimmunity and murine models of autoimmune disease[J]. *Transl Res*, 2016, 167(1): 167–182.
- [7] Mancl M E, Hu G, Sangster-Guilty N, et al. Two discrete promoters

- regulate the alternatively spliced human interferon regulatory factor-5 isoforms. Multiple isoforms with distinct cell type-specific expression, localization, regulation, and function[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(22): 21078–21090.
- [8] Liu Y, Wan X, Li H, *et al.* CTCF coordinates cell fate specification via orchestrating regulatory hubs with pioneer transcription factors[J]. *Cell Rep*, 2023, 42(10): 113259.
 - [9] Baralle M, Baralle F E. Alternative splicing and liver disease[J]. *Ann Hepatol*, 2021, 26: 100534.
 - [10] Kaur A, Lee L H, Chow S C, *et al.* IRF5-mediated immune responses and its implications in immunological disorders[J]. *Int Rev Immunol*, 2018, 37(5): 229–248.
 - [11] Wen F, Ellingson S M, Kyogoku C, *et al.* Exon 6 variants carried on systemic lupus erythematosus (SLE) risk haplotypes modulate IRF5 function[J]. *Autoimmunity*, 2011, 44(2): 82–89.
 - [12] Lazzari E, Korczeniewska J, Ni Gabhann J, *et al.* TRIPartite motif 21 (TRIM21) differentially regulates the stability of interferon regulatory factor 5 (IRF5) isoforms[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e103609.
 - [13] Ai K, Luo K, Xia L, *et al.* Functional characterization of interferon regulatory factor 5 and its role in the innate antiviral immune response[J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2018, 72: 31–36.
 - [14] Zhu K C, Guo H Y, Zhang N, *et al.* Structural and expression analysis of golden pompano *Trachinotus ovatus* IRF5 and its role in regulation of type I IFN[J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2020, 97: 313–321.
 - [15] Barnes B J, Kellum M J, Field A E, *et al.* Multiple regulatory domains of IRF-5 control activation, cellular localization, and induction of chemokines that mediate recruitment of T lymphocytes[J]. *Mol Cell Biol*, 2002, 22(16): 5721–5740.
 - [16] Krausgruber T, Blazek K, Smallie T, *et al.* IRF5 promotes inflammatory macrophage polarization and TH1-TH17 responses[J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(3): 231–238.
 - [17] Edsfeldt A, Swart M, Singh P, *et al.* Interferon regulatory factor-5-dependent CD11c⁺ macrophages contribute to the formation of rupture-prone atherosclerotic plaques[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(19): 1864–1877.
 - [18] Hedl M, Yan J, Witt H, *et al.* IRF5 is required for bacterial clearance in human M1-polarized macrophages, and IRF5 immune-mediated disease risk variants modulate this outcome[J]. *J Immunol*, 2019, 202(3): 920–930.
 - [19] Albers G J, Iwasaki J, McErlean P, *et al.* IRF5 regulates airway macrophage metabolic responses[J]. *Clin Exp Immunol*, 2021, 204(1): 134–143.
 - [20] Al-Rashed F, Sindhu S, Arefanian H, *et al.* Repetitive intermittent hyperglycemia drives the M1 polarization and inflammatory responses in THP-1 macrophages through the mechanism involving the TLR4-IRF5 pathway[J]. *Cells*, 2020, 9(8): 1892.
 - [21] Soltani S, Mahmoudi M, Farhadi E. Dendritic cells currently under the spotlight; classification and subset based upon new markers[J]. *Immunol Invest*, 2021, 50(6): 646–661.
 - [22] Lazear H M, Lancaster A, Wilkins C, *et al.* IRF-3, IRF-5, and IRF-7 coordinately regulate the type I IFN response in myeloid dendritic cells downstream of MAVS signaling[J]. *PLoS Pathog*, 2013, 9(1): e1003118.
 - [23] Griesbeck M, Ziegler S, Laffont S, *et al.* Sex differences in plasmacytoid dendritic cell levels of IRF5 drive higher IFN- α production in women[J]. *J Immunol*, 2015, 195(11): 5327–5336.
 - [24] Krausgruber T, Saliba D, Ryzhakov G, *et al.* IRF5 is required for late-phase TNF secretion by human dendritic cells[J]. *Blood*, 2010, 115(22): 4421–4430.
 - [25] Hoepel W, Newling M, Vogelpoel L T C, *et al.* Fc γ R-TLR cross-talk enhances TNF production by human monocyte-derived DCs via IRF5-dependent gene transcription and glycolytic reprogramming[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 739.
 - [26] Xu Y, Lee P Y, Li Y, *et al.* Pleiotropic IFN-dependent and -independent effects of IRF5 on the pathogenesis of experimental lupus[J]. *J Immunol*, 2012, 188(8): 4113–4121.
 - [27] Lien C, Fang C M, Huso D, *et al.* Critical role of IRF-5 in regulation of B-cell differentiation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(10): 4664–4668.
 - [28] De S, Zhang B, Shih T, *et al.* B cell-intrinsic role for IRF5 in TLR9/BCR-induced human B cell activation, proliferation, and plasmablast differentiation[J]. *Front Immunol*, 2018, 8: 1938.
 - [29] Savitsky D A, Yanai H, Tamura T, *et al.* Contribution of IRF5 in B cells to the development of murine SLE-like disease through its transcriptional control of the IgG2a locus[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(22): 10154–10159.
 - [30] Ban T, Kikuchi M, Sato G R, *et al.* Genetic and chemical inhibition of IRF5 suppresses pre-existing mouse lupus-like disease[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 4379.
 - [31] Al Mamun A, Yu H, Sharmeen R, *et al.* IRF5 signaling in phagocytes is detrimental to neonatal hypoxic ischemic encephalopathy[J]. *Transl Stroke Res*, 2021, 12(4): 602–614.
 - [32] Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions[J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(1): 31–46.

- [33] Bi X, Hameed M, Mirani N, *et al.* Loss of interferon regulatory factor 5 (IRF5) expression in human ductal carcinoma correlates with disease stage and contributes to metastasis[J]. *Breast Cancer Res*, 2011, 13(6): R111.
- [34] Gao C, Cheng K, Li Y, *et al.* Injectable immunotherapeutic hydrogel containing RNA-loaded lipid nanoparticles reshapes tumor microenvironment for pancreatic cancer therapy[J]. *Nano Lett*, 2022, 22(22): 8801–8809.
- [35] Kawase W, Kurotaki D, Suzuki Y, *et al.* *Irf5* siRNA-loaded biodegradable lipid nanoparticles ameliorate concanavalin A-induced liver injury[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 25: 708–715.
- [36] Ma D, Shen H, Chen F, *et al.* Inflammatory microenvironment-responsive nanomaterials promote spinal cord injury repair by targeting IRF5[J]. *Adv Healthc Mater*, 2022, 11(23): e2201319.
- [37] Hou G, Zhou T, Xu N, *et al.* Integrative functional genomics identifies systemic lupus erythematosus causal genetic variant in the IRF5 risk locus[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2023, 75(4): 574–585.
- [38] Byrne A J, Weiss M, Mathie S A, *et al.* A critical role for IRF5 in regulating allergic airway inflammation[J]. *Mucosal Immunol*, 2017, 10(3): 716–726.
- [39] Almuttaqi H, Udalova I A. Advances and challenges in targeting IRF5, a key regulator of inflammation[J]. *FEBS J*, 2019, 286(9): 1624–1637.
- [40] Stoy N. Involvement of interleukin-1 receptor-associated kinase 4 and interferon regulatory factor 5 in the immunopathogenesis of SARS-CoV-2 infection: implications for the treatment of COVID-19[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 638446.
- [41] Ngwa C, Mamun A A, Xu Y, *et al.* Phosphorylation of microglial IRF5 and IRF4 by IRAK4 regulates inflammatory responses to ischemia[J]. *Cells*, 2021, 10(2): 276.
- [42] Giménez N, Schulz R, Higashi M, *et al.* Targeting IRAK4 disrupts inflammatory pathways and delays tumor development in chronic lymphocytic leukemia[J]. *Leukemia*, 2020, 34(1): 100–114.
- [43] Ryzhakov G, Almuttaqi H, Corbin A L, *et al.* Defactinib inhibits PYK2 phosphorylation of IRF5 and reduces intestinal inflammation[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 6702.
- [44] Boeszoermenyi A, Bernaleau L, Chen X, *et al.* A conformation-locking inhibitor of SLC15A4 with TASL proteostatic anti-inflammatory activity[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 6626.
- [45] Cui L, Liu Y, Hu Y, *et al.* Shexiang Tongxin Dropping Pill alleviates M1 macrophage polarization-induced inflammation and endothelial dysfunction to reduce coronary microvascular dysfunction via the Dectin-1/Syk/IRF5 pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 316: 116742.
- [46] Weihrauch D, Krolkowski J G, Jones D W, *et al.* An IRF5 decoy peptide reduces myocardial inflammation and fibrosis and improves endothelial cell function in tight-skin mice[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0151999.
- [47] Song S, De S, Nelson V, *et al.* Inhibition of IRF5 hyperactivation protects from lupus onset and severity[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(12): 6700–6717.



【专家介绍】田宏：博士、教授、博士生导师。中国生物化学与分子生物学学会工业生化分会理事。2010年毕业于中国药科大学并获博士学位。主要研究方向为遗传密码扩充技术及其在肿瘤免疫治疗中的应用，目前聚焦于肿瘤免疫检查点疫苗和肿瘤新生抗原疫苗的开发。主持国家自然科学基金3项，发表SCI论文31篇，申请中国发明专利9项，PCT专利3项。