



模式识别受体AIM2的激活、调控及在移植免疫中的作用

蹇骞, 马毅*

中山大学附属第一医院器官移植科, 广州 510080

* 联系人, E-mail: anhuimayi2002@163.com

2022-09-13 收稿, 2022-10-17 修回, 2022-10-18 接受, 2022-10-19 网络版发表

国家自然科学基金(81873591)和广东省自然科学基金(2022A1515011052)资助

摘要 器官移植是治疗器官终末期疾病的最有效手段, 诱导特异性移植免疫耐受是移植免疫领域的主要研究方向. 黑色素瘤缺乏因子2(absent in melanoma 2, AIM2)是一种位于细胞内的模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR), AIM2识别异常双链DNA(double-stranded DNA, dsDNA)并对多种免疫细胞发挥调控作用. 越来越多的证据表明, AIM2的激活与移植排斥的发生密切相关. 移植细胞损伤时会释放包括dsDNA在内的多种损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs), AIM2识别移植细胞来源的dsDNA后激活固有免疫反应并协调适应性免疫反应, AIM2可能对诱导移植免疫耐受有重要影响. 本文总结了移植细胞来源的dsDNA进入细胞质并激活AIM2的过程以及AIM2激活所受到的多层次调控, 并从固有免疫系统及适应性免疫系统两个方面探讨了AIM2在移植免疫中的作用, 并对后续研究进行了展望.

关键词 模式识别受体, 黑色素瘤缺乏因子2, 移植免疫, 器官移植

固有免疫系统是机体识别、对抗体内环境扰动的首要环节, 固有免疫细胞所表达的模式识别受体时刻监测着各种危险信号, 模式识别受体是位于免疫防线最前沿的哨兵. 黑色素瘤缺乏因子2(absent in melanoma 2, AIM2)是一种位于细胞质内的模式识别受体, 属PY-HIN蛋白家族, AIM2在人类及鼠类基因中同时存在并且在多种类型的细胞中高度表达^[1,2]. 当细胞损伤或死亡时, 会释放包括DNA、RNA在内的多种危险信号分子, 这类危险信号分子被称为损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)^[3]. AIM2专职识别细胞质中的异常dsDNA, AIM2的异常激活可导致机体内炎症反应过度及免疫调控紊乱.

AIM2通过两个主要结构域发挥功能, 其C端HIN结构域识别dsDNA, N端的PYD结构域起到招募下游

衔接蛋白的作用^[4,5]. AIM2的HIN结构域包含两个长度为70~150个氨基酸的寡糖-寡核苷酸结合折叠域, 两个结构域的氨基酸带正电荷, 而dsDNA骨架分子带有负电荷, 以此为基础, AIM2能够以一种与DNA序列无关的形式识别dsDNA^[6,7]. AIM2与dsDNA结合的效率主要受dsDNA长度影响, 与AIM2的HIN结构域结合的dsDNA应该至少有80 bp长度, 而约200 bp长度的dsDNA可以使AIM2得到最佳的激活^[6,8]. dsDNA的识别信号驱动AIM2的PYD结构域解除抑制状态, 并驱动AIM2与下游衔接蛋白的PYD结构域相互作用^[9,10].

1 AIM2被内源性dsDNA激活

研究者较早关注了AIM2识别病原体dsDNA的功能, AIM2在机体抵御病原体感染的过程中所发挥的关

引用格式: 蹇骞, 马毅. 模式识别受体AIM2的激活、调控及在移植免疫中的作用. 科学通报, 2023, 68: 1192–1202

Jian Q, Ma Y. Pattern recognition receptor AIM2: Activation, regulation and the role in transplant immunology (in Chinese). Chin Sci Bull, 2023, 68: 1192–1202, doi: [10.1360/TB-2022-0661](https://doi.org/10.1360/TB-2022-0661)

键作用已经较为清晰^[11,12]。但AIM2对dsDNA的识别没有序列特异性,并可识别几乎任意来源的dsDNA。以此为基础,AIM2介导的固有免疫信号激活和炎症反应广泛参与了多种非感染性疾病的发展^[13]。

细胞损伤或细胞死亡时会释放大量的dsDNA片段,包括线粒体DNA和细胞核DNA,模式识别受体对内源性dsDNA的识别是免疫应答启动的重要基础^[14]。越来越多的证据表明,AIM2对内源性dsDNA的识别在一些免疫相关疾病的发病过程中发挥了关键作用^[2]。但目前AIM2识别内源性dsDNA所介导的局部或系统免疫反应的机制细节仍不清楚,本文主要总结归纳AIM2监测内源性dsDNA的研究进展,为进一步探讨AIM2与移植免疫的联系提供机理基础。

1.1 AIM2可以识别多种途径来源的内源性dsDNA

抗原呈递细胞中表达的AIM2在识别内源性dsDNA的过程中发挥了主要作用。巨噬细胞通过吞噬作用清理自体组织产生的细胞碎片,当巨噬细胞的细胞膜通透性改变时,被吞噬的dsDNA片段会被释放进入巨噬细胞的细胞质,进而导致AIM2被内源性dsDNA激活,这种AIM2信号级联的异常激活可能诱发系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病^[15,16]。除此之外,Komada等人^[17]的研究表明,AIM2对内源性dsDNA的不适当激活可以直接导致器官的损伤,巨噬细胞中的AIM2感知来自肾小管坏死细胞的dsDNA后,通过上调促炎细胞因子的表达水平而导致了肾脏的慢性损伤。

除了巨噬细胞的吞噬作用,内源性DNA可以通过外泌体途径进入固有免疫细胞的细胞质从而激活其中的模式识别受体。Lian等人^[18]的研究表明,化疗药物会诱导肠道细胞或肿瘤细胞释放大量的dsDNA片段,并经由外泌体途径进入固有免疫细胞的细胞质,进而引起肠道毒性反应,其中AIM2所介导的IL-1 β 和IL-18分泌上调是化疗药物引起肠道炎症过程中的关键一环,AIM2缺陷的小鼠能显著耐受药物诱导的腹泻。

此外,当细胞内在环境的剧烈扰动导致细胞核膜的完整性被破坏时,dsDNA片段会直接进入细胞质。某些抗病毒药物可以导致巨噬细胞的核纤层蛋白受损,进入细胞质的dsDNA被AIM2识别并触发了IL-1R依赖性的炎症反应,而当巨噬细胞中AIM2的表达被抑制时,则可以观察到炎症反应的激活受到抑制^[19]。同样,急性电离辐射损伤也可诱发细胞核释放大量的dsDNA片段,Hu等人^[20]的研究表明,在肠道上皮细胞和骨髓细胞中,

AIM2可以识别因辐射所引起的dsDNA异常释放,从而介导炎症小体、Caspase-1的激活,而缺乏AIM2表达的小鼠可以更好耐受因全身辐照所诱发的胃肠道综合征和造血功能损伤。

除了因多种情况而异常进入细胞质的核来源dsDNA,AIM2也可以识别细胞质中的异常线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)。mtDNA是一类位于线粒体内的dsDNA,当异常mtDNA被释放进入巨噬细胞的胞质时被AIM2所识别,并导致Caspase-1的激活和IL-1 β 的分泌上调^[21]。Shimada等人^[22]的研究进一步发现,机体内被氧化的mtDNA能同时激活AIM2与NLRP3,但与NLRP3相比,AIM2更倾向于被非氧化形式的mtDNA激活。

1.2 AIM2识别供体细胞来源的细胞外游离DNA

在接受实体器官移植患者的血浆中可以检测到供体细胞来源的细胞外游离DNA(donor-derived cell-free DNA, dd-cfDNA),dd-cfDNA主要为移植细胞损伤或死亡时释放到血浆中的降解dsDNA片段。在一项多中心队列研究中,肾移植术后dd-cfDNA升高的患者出现了显著的肾小球滤过率下降,并在体内检测到供体特异性抗体的增高,此类患者的排斥复发或恶化比率明显增加^[23]。dd-cfDNA对移植排斥的影响正被逐渐重视,患者的体内dd-cfDNA的水平检测可以用于评估移植术后T细胞介导的排斥反应或抗体介导的排斥反应,并应用于移植预后的预测^[24,25]。

与上文所述的内源性dsDNA类似,dd-cfDNA可以通过多种途径进入细胞质内。dd-cfDNA与抗dsDNA抗体等蛋白结合后可以被吞噬细胞内吞,外泌体或微囊中的dd-cfDNA也可以通过内吞或融合被释放进入免疫细胞的胞质内^[26,27]。当dd-cfDNA通过多种途径进入细胞内后可以被细胞质内的模式识别受体识别,进而刺激免疫反应^[27,28]。

dd-cfDNA被模式识别受体识别后可能直接引发或加重排斥反应。Mallavia等人^[29]构建了小鼠肺移植模型,移植肺来源的dd-cfDNA被模式识别受体TLR9识别后触发中性粒细胞胞外陷阱形成并最终导致排斥反应的增强。进一步地,研究者通过脱氧核糖核酸酶治疗减少受体小鼠循环中的dd-cfDNA后,肺移植小鼠的预后得到了明显改善。Iske等人^[30]发现,在心脏移植中,来自供体心脏所释放的dd-cfDNA被受体树突状细胞上的模式识别受体TLR9识别,并通过Th17驱动的免疫排斥

反应加速了对移植心脏的排斥,通过药物治疗去除dd-cfDNA则可以延长心脏移植小鼠的生存期。

在接受器官移植患者的体内,供体细胞来源的dsDNA释放与模式识别受体激活存在直接的联系,但长期以来没有足够深入的研究来揭示这一识别途径调控免疫排斥反应的具体机制。AIM2作为胞质内重要的dsDNA感应器,在探索dd-cfDNA及模式识别受体作为免疫排斥治疗新靶点的研究过程中有重要价值。

1.3 AIM2诱导炎症小体的组装

AIM2识别dsDNA后招募凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)和天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-1前体酶原(Procaspase-1),共同组装构成AIM2炎症小体^[31,32]。

ASC主要表达于细胞核中,在炎症反应的刺激下,ASC迅速重新定位到细胞质、核周围空间、内质网和线粒体^[33]。ASC通过N端的PYD结构域与AIM2结合形成高度稳定的炎症小体复合物,并通过C端的CARD结构域与Procaspase-1的CARD结构域结合^[4]。Procaspase-1包含由亚单位p20、p10组成的催化域,炎症小体复合物驱动无活性的酶原Procaspase-1被分解为天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-1(Caspase-1)^[34]。Caspase-1将白细胞介素1 β (IL-1 β)、白细胞介素18(IL-18)、Gasdermin D (GSDMD)的前体蛋白活化,成熟的IL-1 β 和IL-18从细胞中释放后可引起强烈的炎症反应,GSDMD在细胞膜上诱导穿孔并导致一种被称为细胞焦亡的细胞炎症死亡形式^[13,35,36]。

近期,Lee等人^[37]发现,在AIM2介导的炎症小体组装过程中,AIM2与Pyrin、ZBP1通过ASC相互作用,驱动一种被称为泛凋亡体(PANoptosome)的多蛋白复合物组装。该复合物具有促进炎症、诱导细胞程序性死亡的作用,AIM2介导的信号作为pyrin和ZBP1的上游调节器,控制着PANoptosome的装配和激活。

炎症小体是AIM2激活固有免疫细胞的关键效应蛋白复合物,现有的大多数研究聚焦在炎症小体在专职固有免疫细胞中的作用。近来有关炎症小体在适应性免疫细胞中的作用逐渐被发现,炎症小体可能促进T辅助细胞向Th1和Th17亚群分化,ASC被认为可以促进T细胞增殖并抑制IL-10的产生^[38]。但目前有关AIM2介导的炎症小体信号级联在调控适应性免疫细胞活动中的具体机制仍不清晰,这一方向的研究需要继续深入。

2 AIM2的调控

AIM2的不适当激活可导致炎症反应过度并引起多种免疫相关疾病,调控AIM2的激活及炎症体的组装对维持细胞生理活动的平衡是必不可少的。在AIM2激活的过程中,AIM2受到多种途径的调控。

AIM2受到基因层面的调控。Robinson等人^[39]在人类和小鼠中发现存在一种保守的基因调控机制,通过第一外显子可变剪接(alternative first exon, AFE)机制导致AIM2产生异构体变化,此AFE异构体的5'UTR中含有一个铁应答元件,从而使AIM2的mRNA翻译受到铁离子水平的调节。

在AIM2识别dsDNA的过程中,某些DNA序列可以竞争AIM2的结合从而干扰AIM2的激活,如哺乳动物端粒DNA中常见的TTAGGG序列可以起到抑制固有免疫激活的作用,这类DNA序列被称为抑制性寡核苷酸(suppressive oligodeoxynucleotides, Sup-ODN)。Kaminski等人^[40]构建了一种包含TTAGGG序列的Sup-ODN,通过与AIM2结合发挥竞争性抑制剂的功能,在小鼠树突状细胞中阻断了AIM2激活后的炎症细胞因子活化。

在蛋白质水平,多种蛋白质在AIM2稳态维持、识别dsDNA及招募ASC组装等过程中发挥调节作用。Liu等人^[41]发现,AIM2受到TRIM11蛋白的负向调控影响,TRIM11可以诱导AIM2的选择性自噬降解,在过表达TRIM11的巨噬细胞中AIM2的激活受到抑制,而降低TRIM11的表达会导致AIM2介导的炎症反应增强。研究者进一步发现,蛋白酪氨酸磷酸酶(protein tyrosine phosphatase, PTPase)介导的酪氨酸去磷酸化是人类和鼠类巨噬细胞中AIM2炎症小体组装的必要条件,PTPase抑制剂可以负向调控AIM2的激活^[42]。

含单独PYD或CARD结构域的调节蛋白, PYD调节器(pyrin-only proteins, POPs)和CARD调节器(CARD-only proteins, COPs),可以通过阻碍结构域之间的同型作用来干扰AIM2、ASC与Procaspase-1之间的结合。研究人员目前定位到了3个人类POPs,即POP1、POP2和POP3,其中POP1和POP2蛋白干扰ASC的功能,而POP3直接作用于AIM2。表达POP3的小鼠,其巨噬细胞的AIM2激活受损,并在病毒感染时出现固有免疫系统缺陷^[43]。目前研究发现,有3种COPs,它们与Caspase-1 CARD结构域序列相似, COPs干扰了Caspase-1在炎症小体中的功能^[44~46]。

在小鼠中, p202蛋白的HIN结构域能与AIM2的

HIN结构域相结合,干扰AIM2对dsDNA的识别^[47,48]。人类PYHIN蛋白家族的IFI16蛋白存在一种异构体,IFI16- β ,其含有两个HIN结构域,IFI16- β 与dsDNA的结合亲和力高于AIM2,该异构体的存在会竞争性抑制AIM2的激活^[49]。

3 AIM2在移植免疫中的作用

在移植的过程中,缺血再灌注损伤及排斥反应都会造成难以避免的移植物损伤,细胞损伤、坏死后会释放包括dsDNA在内的大量DAMPs进入受者体内。模式识别受体对DAMPs的识别导致炎症反应增强并促进排斥反应,其中涉及的机制目前认为包括炎症小体的

组装、激活和IL-1 β 表达的上调等^[50-53]。AIM2是重要的胞内dsDNA感受器,在移植免疫中,固有免疫细胞及适应性免疫细胞内的AIM2可以识别供体来源的dsDNA并通过包括诱导炎症小体形成在内的多种途径调控免疫系统(图1)。

现已有较为充分的证据表明,AIM2在多种免疫性疾病的发病过程中起到关键作用。随着其他模式识别受体(pattern recognition receptor, PRRs),如Toll样受体(toll-like receptors, TLRs)、NOD样受体(nod-like receptors, NLRs)在移植免疫中的重要调控作用不断揭示,AIM2在移植免疫中的研究也受到了更多关注。不同的PRRs之间存在复杂的联系,多种PRRs可通过多种不同

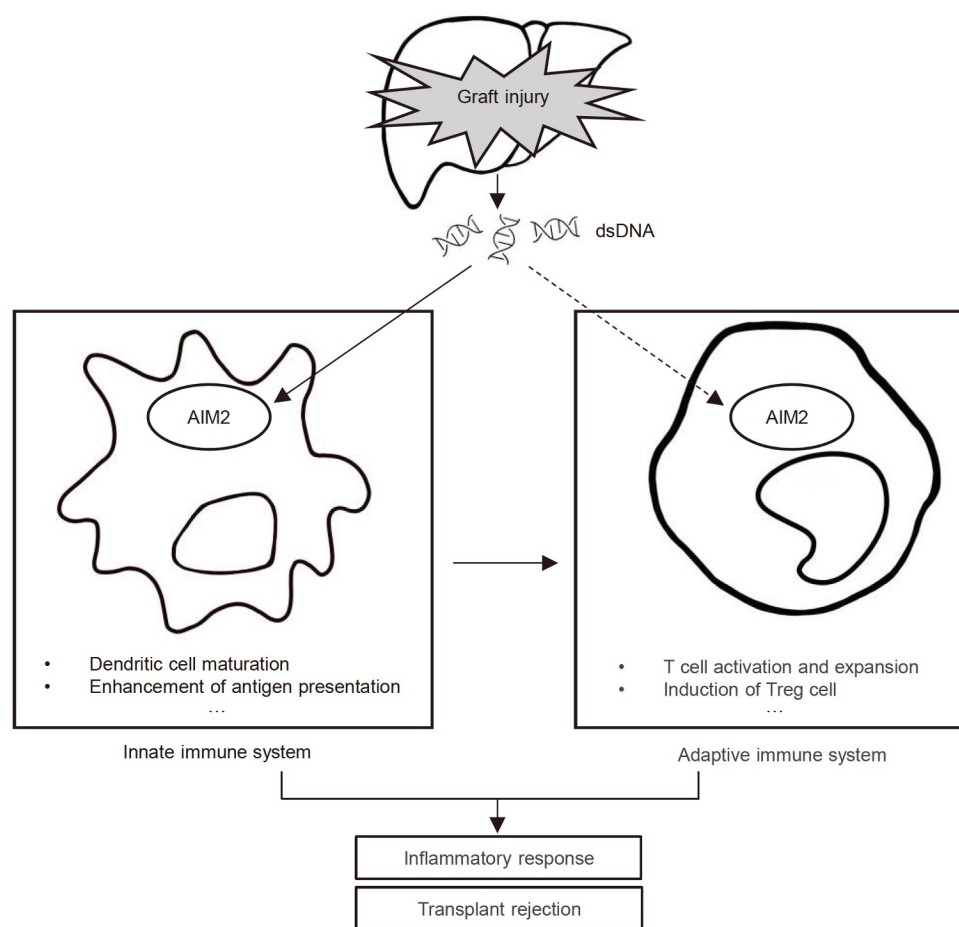


图1 AIM2在移植免疫中的调节作用。移植物因组织损伤释放的dsDNA被固有免疫细胞及适应性免疫细胞中的AIM2所识别,其中固有免疫细胞在识别dsDNA的过程中起主要作用。AIM2的激活调控多种固有及适应性免疫细胞的免疫功能,AIM2介导的固有免疫系统激活参与协调适应性免疫反应,两者共同促进炎症反应并导致排斥反应增强

Figure 1 The regulatory role of AIM2 in transplant immunology. AIM2, expressed by innate and adaptive immune cells, serves as an indicator by recognizing dsDNA released after graft cell injury. Innate immune cells play a major role in recognizing endogenous dsDNA. The recognition of dsDNA by AIM2 activates innate immune cells and enhances the inflammatory response, leading to an enhanced adaptive immune response and transplant rejection

途径协作调节移植免疫反应,而AIM2可能密切参与其中.进一步研究模式识别受体AIM2的激活调控有利于突破现有同种异体移植的免疫排斥管理策略.本文将从固有免疫系统和适应性免疫系统两个方面分别论述AIM2在移植免疫中的作用.

3.1 AIM2在移植免疫中对固有免疫系统的影响

模式识别受体介导的信号传递可以增强固有免疫细胞的促炎能力,诱导抗原呈递细胞成熟并增加其抗原呈递能力^[54].越来越多的研究表明,在移植免疫中,固有免疫系统以及炎症反应对适应性免疫的启动及维持有着不可或缺的作用.目前在同种异体移植术后主要应用靶向T淋巴细胞或B淋巴细胞的治疗方案来抑制免疫排斥反应,固有免疫系统作为诱导免疫耐受、治疗免疫排斥的新靶点正吸引着更多的深入研究.

早期有研究者发现PYHIN蛋白家族可能参与了移植排斥反应的发生.Gariglio等人^[55]在肝移植术后的急性排斥期检测到单核细胞中PYHIN蛋白家族成员IFI16的表达明显增强.近来更多的研究结果表明,AIM2在参与同种异体免疫反应的固有免疫细胞中出现了表达上调.Hakim等人^[56]在移植抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)患者的发病及治疗过程中对单核细胞进行RNA测序分析,结果表明,AIM2在GVHD患者单核细胞内的表达持续上调.Sen等人^[57]认为,固有免疫系统中的扰动可能是排斥反应增强的重要贡献者,研究发现心脏移植术后患者体内AIM2的表达水平与多种排斥相关的促炎介质表达水平呈正相关.进一步地,研究表明,单核细胞在经受刺激后出现AIM2显著的表达水平上调.由此可见,固有免疫系统中的AIM2激活可能与排斥反应的增强存在密切关联.

树突状细胞(dendritic cells, DCs)是沟通固有免疫与适应性免疫的桥梁,DCs的成熟状态决定了其向T细胞呈递抗原并激活适应性免疫系统的能力.Dharmadhikari等人^[58]发现,在DCs分化、成熟的过程中伴随着AIM2炎症小体的形成,成熟的DCs中AIM2表现出较高的表达水平,提示AIM2可能参与调控DCs的分化与成熟.此外,研究发现,DCs中AIM2的激活通过炎症小体途径增强了其IL-1 β 的表达,并使DCs发挥强大的促炎作用.更为重要的是,AIM2激活后的DCs具有更强的活化T细胞能力,并促进T细胞向Th1、Tc1亚群分化.巨噬细胞吞噬、清理体内的DAMPs并起到呈递抗原、产生细胞因子的作用.目前已有较多研究支持巨噬细

胞中的AIM2通过识别自身dsDNA引起炎症小体组装并诱导IL-1 β 和IL-18的释放^[2].多项研究在肾移植术后患者的体内检测到巨噬细胞中的AIM2表达水平与排斥反应强度呈正相关,这提示巨噬细胞中的AIM2可能是固有免疫系统调控排斥反应的关键节点之一.^[59,60]髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)是树突状细胞、巨噬细胞的前体免疫细胞,具有免疫抑制功能.现有较多研究表明,MDSCs具有减缓移植排斥、诱导免疫耐受的巨大潜力^[61].有研究认为,AIM2的激活会损害MDSCs的调节免疫功能,在T细胞过度激活的MRL/lpr小鼠中,MDSCs免疫抑制功能受损的同时伴有AIM2、ASC及Caspase-1表达水平的增加^[62].Koehn等人^[63]进一步诱导了MDSCs中的AIM2、炎症小体激活,结果显示MDSCs治疗cGVHD效益减弱,相反,抑制MDSCs中AIM2的表达则可以增强其免疫抑制功能.这说明AIM2的激活可能会干扰固有免疫系统中的负向调控机制,而抑制MDSCs中AIM2的表达可能是提高MDSCs诱导免疫耐受效能的新方向.

AIM2激活后导致ASC、Caspase-1组装为炎症小体.现有资料表明,AIM2通过炎症小体途径参与了移植损伤后的固有免疫系统激活及炎症环境诱导.Zhao等人^[64]的研究表明,小鼠接受存在冷缺血损伤的移植肾后,在组织浸润的巨噬细胞中可以检测到炎症小体的形成以及AIM2、Caspase-1、ASC的显著上调,在体外实验中使用siRNA抑制AIM2的表达后则能观察到促炎因子表达的下调以及细胞存活率的提高.进一步地,Dorfmueller等人^[65]构建了存在冷缺血损伤的小鼠异位心脏移植模型,在AIM2表达缺陷的受体小鼠中,炎症小体的表达出现显著下降并且移植植物功能较野生型小鼠存在显著改善.这些实验结果初步表明,直接抑制AIM2激活的调控方案可能具有改善移植预后的趋势,而其中AIM2对炎症小体激活途径的调节可能发挥了主要作用.

目前已有较充分的研究认为,固有免疫细胞中的炎症小体可以调控异体移植排斥反应的强度.Seto等人^[66]在心脏移植模型中发现,有排斥反应的心脏移植植物与对照组相比,排斥组的心脏组织浸润的单核细胞ASC表达明显增加,同时伴随着IL-1 β 的表达增加.Hong等人^[67]在大鼠肝移植模型中发现,肝脏移植植物中单核细胞的ASC和IL-1 β 表达水平与排斥反应程度呈现明显的正相关关系,研究者进一步使用选择性Caspase-1抑制剂治疗异体移植组,发现用Caspase-1抑制剂治疗

的大鼠术后排斥程度有所降低。Jankovic等人^[68]发现,在异体造血干细胞移植后的GVHD患者中,Caspase-1、IL-1 β 的表达增加,在小鼠GVHD模型中,给予IL-1R拮抗剂阻断树突状细胞中的IL-1 β 分泌可减轻GVHD并提高生存率,同时,树突状细胞中低表达ASC基因的受体小鼠相比对照组可以减缓GVHD的严重程度。

除了炎症小体途径,固有免疫细胞中的AIM2还通过与其他dsDNA感受器相互作用共同调节免疫排斥反应。干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING)是一种细胞质dsDNA的间接感受器,对移植排斥反应有着正向调节作用。在造血干细胞移植中, *Sting*^{-/-}受体小鼠在移植供体CD8⁺ T细胞后出现GVHD,但其严重程度较对照组明显降低,同时,STING通路的拮抗剂也被证明可有效缓解移植排斥和异体造血干细胞移植后的GVHD^[69,70]。Corrales等人^[71]发现,AIM2的激活对STING通路有密切的交互联系,缺乏AIM2、ASC或Caspase-1的树突状细胞和巨噬细胞受dsDNA刺激后产生更高水平的IFN- β ,同时伴随着STING途径的过度激活,相反,若激活小鼠巨噬细胞和树突状细胞中的AIM2炎症小体则会导致STING通路受到抑制。

目前有关AIM2对免疫排斥反应影响的研究总体较少,我们可以初步认为,固有免疫细胞中的AIM2识别dsDNA后通过炎症小体途径激活固有免疫细胞并增强了移植中的炎症环境,炎症小体途径可能在AIM2影响排斥反应的过程中发挥着关键作用。但我们也需要注意到,PRRs之间存在着广泛的相互影响,炎症小体的组装、激活并不是由AIM2所单独调控。例如,模式识别受体NLRP3与AIM2拥有相似的下流炎症小体激活通路,而且两者在促进移植炎症反应中具有较为明显的协同作用^[64,52]。因此,我们仍然需要更加充分的实验结果来确定AIM2与炎症小体途径对调控免疫排斥反应的具体影响程度,AIM2在固有免疫中的研究有待进一步地深入开展。

3.2 AIM2在移植免疫中对适应性免疫系统的影响

固有免疫系统能够识别危险信号,其通过抗原呈递细胞向T细胞呈递抗原并激活适应性免疫系统,固有免疫细胞中的AIM2可能参与调控适应性免疫系统所主导的免疫排斥反应。Venner等人^[59]检测了肾移植后存在T细胞介导的排斥反应(T cell-mediated rejection, TCMR)的样本中T细胞信号激活、传导过程的基因转录情况,结果表明,TCMR患者的巨噬细胞被INF- γ 刺激

后出现AIM2表达水平的显著上调,而其他炎症体因子的表达并无明显改变。B细胞产生的供者特异性抗体(donor specific antibody, DSA)与移植植物功能受损有关。Lefaucheur等人^[60]在肾移植术后存在高水平DSA患者的巨噬细胞中也检测到了AIM2的高表达。由此可见,巨噬细胞可能是固有免疫细胞中的AIM2调控适应性免疫系统的关键节点。

AIM2在B淋巴细胞中高表达,抗体介导的排斥反应(antibody-mediated rejection, AMR)是远期移植损伤的主要原因之一,B淋巴细胞是AMR发病机制中的主要参与者,B细胞中的AIM2可能直接参与了AMR的调节。Van Loon等人^[72]在肾移植后存在AMR患者与非AMR患者的外周血及组织样本之间进行了对比分析,发现AMR患者存在明显的AIM2表达上调,单细胞RNA测序的结果进一步表明,AMR患者外周血中B细胞的AIM2表达差异最为明显。

通过模式识别受体识别细胞内外的危险信号并不是固有免疫细胞所特有的机制,适应性免疫细胞中的部分PRRs也能感知DAMPs的刺激^[38]。目前有初步的证据表明,B细胞中的AIM2可能也通过识别异体dsDNA识别信号途径参与调控细胞活动,但这一机制的相关研究仍不充分。Svensson等人^[73]发现,成熟后的B细胞内AIM2表达上调,而且与固有免疫细胞类似,B细胞中的AIM2受dsDNA刺激后通过经典的炎症小体途径介导了IL-1 β 的释放,然而在脐带血B细胞中的AIM2表现为明显的低表达,提示AIM2可能通过炎症小体途径参与了B细胞的成熟、活化过程。近期,Yang等人^[74]的研究表明,AIM2在B细胞中与Blimp-1结合并通过调节Blimp-1和Bcl-6的表达调控B细胞的分化,且这一调控途径与炎症小体无关,其研究进一步发现,B细胞的AIM2表达缺陷会减弱其促进CD4⁺ T细胞分化的能力并导致小鼠效应B细胞、浆母细胞减少。现有研究结果展现了AIM2在B细胞中参与细胞调控的复杂性,我们需要更充分的实验以揭示其中的具体机制。

调节性T细胞(regulatory T cell, Treg cell)可以调节免疫平衡并有效地抑制免疫排斥反应,然而Treg细胞的免疫抑制能力往往在炎症环境中被限制,扩增体内的Treg细胞并稳定其免疫耐受性可为诱导免疫耐受提供重要帮助^[75]。AIM2在人和小鼠的Treg细胞内高度表达,现有研究表明,Treg细胞中的AIM2对适应性免疫系统的调控发挥了重要影响^[76]。AIM2通过独立于炎症小体激活途径的机制调节Treg细胞的免疫代谢。近期,

Chou等人^[77]的研究表明, AIM2是维持Treg细胞稳定的必要条件. 在T细胞诱导的结肠炎模型中, 野生型Treg细胞相比 $Aim2^{-/-}$ Treg细胞更能减缓小鼠体重的减轻并缓解其肠道病理变化, 这表明AIM2可以促进体内Treg细胞发挥免疫抑制功能. 这一结论同样在实验性自身免疫性脑脊髓炎模型中得到了验证. 在机制上, AIM2主要与Treg细胞RACK1-PP2A磷酸酶复合物相互作用, 抑制了AKT的磷酸化, 通过减少AKT-mTOR信号进而增强了Treg细胞的稳定性. 但AIM2在Treg中的作用受多种因素影响, 不同实验结果的差异可能与使用了基因不同的AIM2缺陷小鼠及细胞有关. Lozano-Ruiz等人^[78]得到了与上述研究意见不同的结果. 他们发现, 在TCR激活的AIM2缺陷 $CD4^{+}$ T细胞中可以观察到IL-10、Foxp3的表达上调, 说明在 $CD4^{+}$ T细胞中抑制AIM2可促进Treg细胞分化并增强其稳定性. 进一步的研究发现, $Aim2^{-/-}$ 小鼠的脾脏幼稚 $CD4^{+}$ T细胞能保持较高的FOXP3表达水平, 并且接受 $Aim2^{-/-}$ 幼稚 $CD4^{+}$ T细胞的 $Rag1^{-/-}$ 小鼠脾脏中的Treg细胞数量较对照组显著增多.

模式识别受体激活后导致免疫排斥反应加重的机制与炎症小体直接调节T细胞的活动有关. ASC可增强T细胞免疫功能, Cheong等人^[79]发现, ASC缺乏的 $CD4^{+}$ T及 $CD8^{+}$ T表现出免疫功能抑制的特性, ASC的缺乏导致 $CD8^{+}$ T细胞溶解功能的下降, 并导致 $CD8^{+}$ T细胞的颗粒酶B分泌和CD107a表达减少, 且ASC缺陷的 $CD8^{+}$ T细胞丧失诱导严重GVHD的能力. Narayan等人^[80]的研究发现, ASC缺乏的 $CD4^{+}$ T细胞可以抑制邻近T细胞的增殖. 此外, ASC缺乏的 $CD4^{+}$ T细胞在激活后分泌更多抑制性细胞因子IL-10, 而IFN- γ 和IL-2的分泌量减少. 但ASC调节T细胞的具体机制尚不明朗, 不同T细胞状态及实验模型中ASC对T细胞的影响不尽相同. Khameneh等人^[81]的研究表明, ASC具有抑制 $CD4^{+}$ T细胞增殖的能力, ASC缺乏的 $CD4^{+}$ T细胞会加剧T细胞诱导的结肠炎, 在体外实验中, ASC缺乏的 $CD4^{+}$ T细胞表现出更高的增殖能力, 并显示出更强烈的活化能力和炎症

活性.

模式识别受体的多数研究都聚焦在固有免疫细胞的方向上, 目前有关AIM2调控T细胞活动的相关研究较少, 我们仍然缺少足够直接的证据以充分评估适应性免疫细胞中的AIM2通过炎症小体或其他独立途径对免疫排斥反应的影响. 但可以肯定的是, AIM2是Treg细胞分化的重要调节器并可以维持Treg细胞稳定, 为了更好地发挥Treg细胞诱导移植免疫耐受的作用, 更加深入地探索Treg细胞和AIM2之间的关系是很重要的. 虽然研究者已在临床标本中观察到了AIM2在AMR患者B细胞中的表达差异, 但目前仍缺少有关B细胞中的AIM2在移植排斥中发挥作用的充分研究. 据了解, 国外学者正探索B细胞中AIM2对GVHD的调控作用, 我们十分期待此研究领域的进展.

4 结语与展望

模式识别受体AIM2作为细胞质内重要的dsDNA感受器, 在识别组织损伤、调控免疫反应中起到重要作用, AIM2的不当激活会引起炎症反应过度及免疫系统紊乱. 同种异体移植术后的移植物组织损伤导致大量供体细胞来源的dsDNA被释放, 从而被固有免疫系统及适应性免疫系统的AIM2所识别, 有关AIM2在启动及维持移植排斥反应中作用的研究正逐渐深入开展.

目前有关AIM2在移植免疫中发挥具体作用的研究仍不充分, 但可以确定的是, AIM2的激活与移植免疫排斥反应的严重程度存在明显关联. 同时, 现有的研究表明, AIM2参与调控树突状细胞、Treg细胞、B细胞分化及稳定性的调控, AIM2参与调控MDSCs诱导免疫耐受的过程. 虽然AIM2调控移植排斥反应的具体机制尚不明朗, 但炎症小体及多种独立的途径共同影响AIM2调控移植排斥反应的作用方式正逐渐清晰. 总而言之, 更进一步了解模式识别受体AIM2与移植免疫的关系具有重要意义, 可为探索诱导移植免疫耐受提供新的思路.

参考文献

- 1 Fan X, Jiao L, Jin T. Activation and immune regulation mechanisms of PYHIN family during microbial infection. *Front Microbiol*, 2022, 12: 809412
- 2 Zhu H, Zhao M, Chang C, et al. The complex role of AIM2 in autoimmune diseases and cancers. *Immunity, Inflamm Dis*, 2021, 9: 649–665
- 3 Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*, 2006, 124: 783–801
- 4 Sharma M, De Alba E. Structure, activation and regulation of NLRP3 and AIM2 inflammasomes. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 872

- 5 Lu A, Magupalli V G, Ruan J, et al. Unified polymerization mechanism for the assembly of ASC-dependent inflammasomes. *Cell*, 2014, 156: 1193–1206
- 6 Jin T, Perry A, Jiang J, et al. Structures of the HIN domain: DNA complexes reveal ligand binding and activation mechanisms of the AIM2 inflammasome and IFI16 receptor. *Immunity*, 2012, 36: 561–571
- 7 Wang B, Bhattacharya M, Roy S, et al. Immunobiology and structural biology of AIM2 inflammasome. *Mol Aspects Med*, 2020, 76: 100869
- 8 Morrone S R, Matyszewski M, Yu X, et al. Assembly-driven activation of the AIM2 foreign-dsDNA sensor provides a polymerization template for downstream ASC. *Nat Commun*, 2015, 6: 7827
- 9 Lu A, Li Y, Yin Q, et al. Plasticity in PYD assembly revealed by cryo-EM structure of the PYD filament of AIM2. *Cell Discov*, 2015, 1: 15013
- 10 Jin T, Perry A, Smith P, et al. Structure of the absent in melanoma 2 (AIM2) pyrin domain provides insights into the mechanisms of AIM2 autoinhibition and inflammasome assembly. *J Biol Chem*, 2013, 288: 13225–13235
- 11 Rathinam V A K, Jiang Z, Waggoner S N, et al. The AIM2 inflammasome is essential for host defense against cytosolic bacteria and DNA viruses. *Nat Immunol*, 2010, 11: 395–402
- 12 Zhu W, Zu X, Liu S, et al. The absent in melanoma 2 (AIM2) inflammasome in microbial infection. *Clin Chim Acta*, 2019, 495: 100–108
- 13 Lugin J, Martinon F. The AIM2 inflammasome: Sensor of pathogens and cellular perturbations. *Immunol Rev*, 2018, 281: 99–114
- 14 Kawasaki T, Kawai T. Discrimination between self and non-self-nucleic acids by the innate immune system. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2019, 344: 1–30
- 15 Kumar V. The trinity of cGAS, TLR9, and ALRs guardians of the cellular galaxy against host-derived self-DNA. *Front Immunol*, 2021, 11: 624597
- 16 Monteith A J, Kang S A, Scott E, et al. Defects in lysosomal maturation facilitate the activation of innate sensors in systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113: E2142–E2151
- 17 Komada T, Chung H, Lau A, et al. Macrophage uptake of necrotic cell DNA activates the AIM2 inflammasome to regulate a proinflammatory phenotype in CKD. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29: 1165–1181
- 18 Lian Q, Xu J, Yan S, et al. Chemotherapy-induced intestinal inflammatory responses are mediated by exosome secretion of double-strand DNA via AIM2 inflammasome activation. *Cell Res*, 2017, 27: 784–800
- 19 Micco A D, Frera G, Lugin J, et al. AIM2 inflammasome is activated by pharmacological disruption of nuclear envelope integrity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113: E4671–E4680
- 20 Hu B, Jin C, Li H B, et al. The DNA-sensing AIM2 inflammasome controls radiation-induced cell death and tissue injury. *Science*, 2016, 354: 765–768
- 21 Moriyama M, Nagai M, Maruzuru Y, et al. Influenza virus-induced oxidized DNA activates inflammasomes. *iScience*, 2020, 23: 101270
- 22 Shimada K, Crother T R, Karlin J, et al. Oxidized mitochondrial DNA activates the NLRP3 inflammasome during apoptosis. *Immunity*, 2012, 36: 401–414
- 23 Stites E, Kumar D, Olaitan O, et al. High levels of dd-cfDNA identify patients with TCMR 1A and borderline allograft rejection at elevated risk of graft injury. *Am J Transplant*, 2020, 20: 2491–2498
- 24 Bloom R D, Bromberg J S, Poggio E D, et al. Cell-Free DNA and active rejection in kidney allografts. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28: 2221–2232
- 25 Agbor-Enoh S, Shah P, Tunc I, et al. Cell-free DNA to detect heart allograft acute rejection. *Circulation*, 2021: 1184–1197
- 26 Marsman G, Zeerleder S, Luken B M. Extracellular histones, cell-free DNA, or nucleosomes: Differences in immunostimulation. *Cell Death Dis*, 2016, 7: e2518
- 27 Tsuji N, Agbor-Enoh S. Cell-free DNA beyond a biomarker for rejection: Biological trigger of tissue injury and potential therapeutics. *J Heart Lung Transplant*, 2021, 40: 405–413
- 28 Dholakia S, De Vlaminc I, Khush K K. Adding insult on injury: Immunogenic role for donor-derived cell-free DNA? *Transplantation*, 2020, 104: 2266–2271
- 29 Mallavia B, Liu F, Lefrançois E, et al. Mitochondrial DNA stimulates TLR9-dependent neutrophil extracellular trap formation in primary graft dysfunction. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2020, 62: 364–372
- 30 Iske J, Seyda M, Heinbokel T, et al. Senolytics prevent mt-DNA-induced inflammation and promote the survival of aged organs following transplantation. *Nat Commun*, 2020, 11: 1–3
- 31 Matyszewski M, Morrone S R, Sohn J. Digital signaling network drives the assembly of the AIM2-ASC inflammasome. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115: E1963–E1972
- 32 Hornung V, Ablasser A, Charrel-Dennis M, et al. AIM2 recognizes cytosolic dsDNA and forms a caspase-1-activating inflammasome with ASC. *Nature*, 2009, 458: 514–518
- 33 de Alba E. Structure, interactions and self-assembly of ASC-dependent inflammasomes. *Arch Biochem Biophys*, 2019, 670: 15–31
- 34 Boucher D, Monteleone M, Coll R C, et al. Caspase-1 self-cleavage is an intrinsic mechanism to terminate inflammasome activity. *J Exp Med*, 2018, 215: 827–840

- 35 Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome. *Mol Cell*, 2002, 10: 417–426
- 36 Shi J, Zhao Y, Wang K, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death. *Nature*, 2015, 526: 660–665
- 37 Lee S J, Karki R, Wang Y, et al. AIM2 forms a complex with pyrin and ZBP1 to drive PANoptosis and host defence. *Nature*, 2021, 597: 415–419
- 38 Linder A, Hornung V. Inflammasomes in T cells. *J Mol Biol*, 2022, 434: 167275
- 39 Robinson E K, Jagannatha P, Covarrubias S, et al. Inflammation drives alternative first exon usage to regulate immune genes including a novel iron regulated isoform of *Aim2*. *Elife*, 2021, 10: e69431
- 40 Kaminski J J, Schattgen S A, Tzeng T C, et al. Synthetic oligodeoxynucleotides containing suppressive TTAGGG motifs inhibit AIM2 inflammasome activation. *J Immunol*, 2013, 191: 3876–3883
- 41 Liu T, Tang Q, Liu K, et al. TRIM11 suppresses AIM2 inflammasome by degrading AIM2 via p62-dependent selective autophagy. *Cell Rep*, 2016, 16: 1988–2002
- 42 Mambwe B, Neo K, Javanmard Khameneh H, et al. Tyrosine dephosphorylation of ASC modulates the activation of the NLRP3 and AIM2 inflammasomes. *Front Immunol*, 2019, 10: 1–9
- 43 Khare S, Ratsimandresy R A, de Almeida L, et al. The PYRIN domain-only protein POP3 inhibits ALR inflammasomes and regulates responses to infection with DNA viruses. *Nat Immunol*, 2014, 15: 343–353
- 44 Lu A, Li Y, Schmidt F I, et al. Molecular basis of caspase-1 polymerization and its inhibition by a new capping mechanism. *Nat Struct Mol Biol*, 2016, 23: 416–425
- 45 Dorfleitner A, Chu L, Stehlik C. Inhibiting the inflammasome: One domain at a time. *Immunol Rev*, 2015, 265: 205–216
- 46 Matusiak M, Van Opdenbosch N, Lamkanfi M. CARD- and pyrin-only proteins regulating inflammasome activation and immunity. *Immunol Rev*, 2015, 265: 217–230
- 47 Ru H, Ni X, Zhao L, et al. Structural basis for termination of AIM2-mediated signaling by p202. *Cell Res*, 2013, 23: 855–858
- 48 Yin Q, Sester D P, Tian Y, et al. Molecular mechanism for p202-mediated specific inhibition of AIM2 inflammasome activation. *Cell Rep*, 2013, 4: 327–339
- 49 Wang P, Ye Z, Deng J, et al. Inhibition of AIM2 inflammasome activation by a novel transcript isoform of IFI16. *EMBO Rep*, 2018, 19: e45737
- 50 Land W G, Agostinis P, Gasser S, et al. Transplantation and damage-associated molecular patterns (DAMPs). *Am J Transplant*, 2016, 16: 3338–3361
- 51 Abou-Daya K I, Oberbarnscheidt M H. Innate allorecognition in transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 2021, 40: 557–561
- 52 Burke R M, Dale B L, Dholakia S. The nlrp3 inflammasome: Relevance in solid organ transplantation. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 10721
- 53 Weigt S S, Palchevskiy V, Belperio J A. Inflammasomes and IL-1 biology in the pathogenesis of allograft dysfunction. *J Clin Invest*, 2017, 127: 2022–2029
- 54 Iwasaki A, Medzhitov R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. *Science*, 2010, 327: 291–295
- 55 Gariglio M, Mondini M, De Andrea M, et al. The multifaceted interferon-inducible p200 family proteins: From cell biology to human pathology. *J Interferon Cytokine Res*, 2011, 31: 159–172
- 56 Hakim F T, Memon S, Jin P, et al. Upregulation of IFN-inducible and damage-response pathways in chronic graft-versus-host disease. *J Immunol*, 2016, 197: 3490–3503
- 57 Sen P, Wilkie A R, Ji F, et al. Linking indirect effects of cytomegalovirus in transplantation to modulation of monocyte innate immune function. *Sci Adv*, 2020, 6: eaax9856
- 58 Dharmadhikari B, Nickles E, Harfuddin Z, et al. CD137L dendritic cells induce potent response against cancer-associated viruses and polarize human CD8⁺ T cells to Tc1 phenotype. *Cancer Immunol Immunother*, 2018, 67: 893–905
- 59 Venner J M, Famulski K S, Badr D, et al. Molecular landscape of T cell-mediated rejection in human kidney transplants: Prominence of CTLA4 and PD ligands. *Am J Transplant*, 2014, 14: 2565–2576
- 60 Lefaucheur C, Viglietti D, Hidalgo L G, et al. Complement-activating anti-HLA antibodies in kidney transplantation: Allograft gene expression profiling and response to treatment. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29: 620–635
- 61 Cao P, Sun Z, Feng C, et al. Myeloid-derived suppressor cells in transplantation tolerance induction. *Int Immunopharmacol*, 2020, 83: 106421
- 62 Ji J, Xu J, Zhao S, et al. Myeloid-derived suppressor cells contribute to systemic lupus erythematosis by regulating differentiation of Th17 cells and Tregs. *Clin Sci*, 2016, 130: 1453–1467
- 63 Koehn B H, Apostolova P, Haverkamp J M, et al. GVHD-associated, inflammasome-mediated loss of function in adoptively transferred myeloid-derived suppressor cells. *Blood*, 2015, 126: 1621–1628
- 64 Zhao H, Huang H, Alam A, et al. VEGF mitigates histone-induced pyroptosis in the remote liver injury associated with renal allograft ischemia-reperfusion injury in rats. *Am J Transplant*, 2018, 18: 1890–1903
- 65 Dorfmueller K, Caroline M, Michelsen T, et al. Cytoplasmic double-stranded DNA trigger NALP3 after global myocardial I/R: Crosstalk AIM2/inflammasome. *Pathophysiol Cell Inj J*, 2015, 4: 1–12

- 66 Seto T, Kamijo S, Wada Y, et al. Upregulation of the apoptosis-related inflammasome in cardiac allograft rejection. *J Heart Lung Transplant*, 2010, 29: 352–359
- 67 Hong B, Liu H, Wang Z, et al. Inflammasome activation involved in early inflammation reaction after liver transplantation. *Immunol Lett*, 2017, 190: 265–271
- 68 Jankovic D, Ganesan J, Bscheider M, et al. The Nlrp3 inflammasome regulates acute graft-versus-host disease. *J Exp Med*, 2013, 210: 1899–1910
- 69 Bader C S, Barreras H, Lightbourn C O, et al. STING differentially regulates experimental GVHD mediated by CD8 versus CD4 T cell subsets. *Sci Transl Med*, 2020, 12: eaay5006
- 70 Bader C S, Jin L, Levy R B. STING and transplantation: Can targeting this pathway improve outcomes? *Blood*, 2021, 137: 1871–1878
- 71 Corrales L, Woo S R, Williams J B, et al. Antagonism of the STING pathway via activation of the AIM2 inflammasome by intracellular DNA. *J Immunol*, 2016, 196: 3191–3198
- 72 Van Loon E, Lamarthée B, de Loor H, et al. Biological pathways and comparison with biopsy signals and cellular origin of peripheral blood transcriptomic profiles during kidney allograft pathology. *Kidney Int*, 2022, 102: 183–195
- 73 Svensson A, Churqui M P, Schlüter K, et al. Maturation-dependent expression of AIM2 in human B-cells. *PLoS One*, 2017, 12: e0183268
- 74 Yang M, Long D, Hu L, et al. AIM2 deficiency in B cells ameliorates systemic lupus erythematosus by regulating Blimp-1–Bcl-6 axis-mediated B-cell differentiation. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6: 341
- 75 Pilat N, Sprent J. Treg therapies revisited: Tolerance beyond deletion. *Front Immunol*, 2021, 11: 1–9
- 76 Li X C. Taking AIM2 at regulatory T cells to modulate autoimmune diseases. *Am J Transplant*, 2021, 21: 2317
- 77 Chou W C, Guo Z, Guo H, et al. AIM2 in regulatory T cells restrains autoimmune diseases. *Nature*, 2021, 591: 300–305
- 78 Lozano-Ruiz B, Tzoumpa A, Martínez-Cardona C, et al. Absent in melanoma 2 (AIM2) regulates the stability of regulatory T cells. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 2230
- 79 Cheong M, Gartlan K H, Lee J S, et al. ASC modulates CTL cytotoxicity and transplant outcome independent of the inflammasome. *Cancer Immunol Res*, 2020, 8: 1085–1098
- 80 Narayan S, Kolly L, So A, et al. Increased interleukin-10 production by ASC-deficient CD4⁺ T cells impairs bystander T-cell proliferation. *Immunology*, 2011, 134: 33–40
- 81 Khameneh H J, Leong K W K, Mencarelli A, et al. The inflammasome adaptor ASC intrinsically limits CD4⁺ T-cell proliferation to help maintain intestinal homeostasis. *Front Immunol*, 2019, 10: 1566

Summary for “模式识别受体AIM2的激活、调控及在移植免疫中的作用”

Pattern recognition receptor AIM2: Activation, regulation and the role in transplant immunology

Qian Jian & Yi Ma*

Department of Transplantation Center, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China

* Corresponding author, E-mail: anhuimayi2002@163.com

Pattern recognition receptors (PRRs), expressed by innate immune cells, serve as safety indicators by recognizing various danger signals. In transplant immunology, damage-associated molecular patterns (DAMPs) released after cell injury are identified by PRRs, leading to an enhanced inflammatory response and transplant rejection. Absent in melanoma 2 (AIM2) is a pattern recognition receptor located in the cytoplasm that is specialized in recognizing abnormal dsDNA in the cytoplasm and significantly regulates immune responses. Abnormal activation of AIM2 leads to excessive inflammatory response and immune dysregulation. The important regulatory role of PRRs in transplant immunology has been revealed, but literature summarizing and analyzing the regulatory role of AIM2 in transplant immunology has not been fully elucidated yet.

AIM2, expressed in antigen-presenting cells, plays a major role in recognizing endogenous dsDNA. Antigen-presenting cells identify dsDNA from the nucleus and mitochondria through phagocytosis as well as the exosomal pathway. In the first part of this paper, we familiarized the various ways of donor-derived cell-free DNA (dd-cfDNA) recognition by AIM2, and we also analyzed the key steps in the activation process of AIM2. Inappropriate activation of AIM2 can lead to excessive inflammatory responses and cause various immune-related diseases. The regulation of AIM2 activation is essential to maintain the balance of cellular physiological activities. In the second part, this paper analyzes the multiple levels of regulation of AIM2 to provide a theoretical basis for further study of AIM2 pathway activation. This study discusses the role of AIM2 in transplant immunology in terms of innate and adaptive immune systems. Activation of the innate immune system and the inflammatory response plays an integral role in initiating and maintaining the adaptive immune response. The recognition of dsDNA by AIM2 activates intrinsic immune cells and enhances the inflammatory environment in the graft via the inflammasome pathway, which may play a key role in the influence of AIM2 on transplant rejection. Most studies on PRRs have focused on intrinsic immune cells, and few studies have on AIM2 regulation of the adaptive immune system. However, present findings suggest that AIM2 is an important regulator of Treg cell differentiation and can maintain Treg cell stability, and that AIM2 is involved in regulating B cells through a variety of pathways.

In conclusion, there was a significant association between AIM2 activation and the severity of transplant rejection. Previous studies have shown that AIM2 is involved in regulating the differentiation and stability of dendritic, Treg, and B cells. AIM2 is involved in the regulation of the immune tolerance induction by MDSCs. Inflammasomes and multiple independent pathways are involved in AIM2 regulation of immune rejection, but the specific mechanism is still unknown. This study innovatively analyzes and summarizes the role of AIM2 in transplant immunology, which can help researchers in related fields to further understand the relationship between the pattern recognition receptor AIM2 and transplant immunology and provide new ideas for exploring the induction of immune tolerance.

pattern recognition receptor, absent in melanoma 2, transplant immunology, organ transplantation

doi: [10.1360/TB-2022-0661](https://doi.org/10.1360/TB-2022-0661)