



THỤ THỂ ARYL HYDROCARBON TRONG VẢY NẾN

Nguyễn Thị Huệ¹

1. ĐẠI CƯƠNG

Hệ thống thụ thể aryl hydrocacbon (AHR)/ chuyển vị nhân AHR (ARNT) là một thụ cảm nhạy cảm đối với các hóa chất xenobiotic phân tử nhỏ có nguồn gốc ngoại sinh và nội sinh, bao gồm dioxin, hóa chất thực vật, sản phẩm sinh học của vi sinh vật và sản phẩm của phản ứng quang hóa tryptophan. AHR/ARNT được biểu hiện nhiều ở da. Sau khi được kích hoạt, trục AHR/ARNT tăng cường các chức năng của hàng rào da và tăng tốc độ biệt hóa thượng bì đến giai đoạn cuối cùng bằng cách điều hòa làm tăng biểu hiện filaggrin. Ngoài ra, kích hoạt AHR gây ra các stress oxy hóa. Tuy nhiên, một số chất kết nối AHR đồng thời hoạt hóa yếu tố phiên mã hạt nhân hồng cầu 2 liên quan đến yếu tố 2 (NRF2, nuclear factor - erythroid 2 - related factor - 2), đây là một công tắc chính của các enzym chống oxy hóa giúp trung hòa các stress oxy hóa. Hệ thống điều hòa miễn dịch chi phối tế bào T - helper 17/22 (Th17/22) và T điều hòa (Treg) cũng được điều hòa bởi hệ thống AHR. Đáng chú ý là, các chất chủ vận AHR, chẳng hạn như tapinarof, hiện đang được sử dụng trong điều trị vẩy nến và viêm da cơ địa.

2. ĐẠI CƯƠNG VỀ ARYL HYDROCARBON RECEPTOR TRONG CÁC BỆNH VIÊM DA

2.1. Những điểm chung nhất

Da là cơ quan bao phủ toàn bộ bề mặt cơ thể và dễ bị tổn thương bởi vô số hóa chất bên ngoài lẫn các chất bên trong. Để duy trì cân bằng nội môi, các tế bào da, bao gồm tế bào sừng, tế bào tuyến bã, nguyên bào sợi, tế bào đuôi gai và các tế bào miễn dịch khác, biểu lộ một số thụ thể hóa học, chẳng hạn như thụ thể aryl hydrocacbon (AHR), thụ thể pregnane X, thụ thể androstane cơ bản và các thụ thể hoạt hóa yếu tố tăng sinh peroxisome. Trong số các thụ thể hóa học này, AHR đã được chú ý đặc biệt vì nó đóng một vai trò chủ chốt trong lão hóa da do ánh sáng, biệt hóa thượng bì và điều hòa miễn dịch. AHR, còn được gọi là thụ thể dioxin, liên kết với các dioxin và hydrocacbon đa nhân thơm trong môi trường với ái lực cao và gây ra các stress oxy hóa bằng cách tạo ra rất nhiều các loại oxy phản ứng (ROS). Ngoài ra, AHR là một thụ thể "lãng nhãng" và được hoạt hóa bởi rất nhiều chất kết nối ngoại sinh cũng như nội sinh, như chất cảm quang, hóa chất thực vật và các sản phẩm sinh học của vi sinh vật. Nhiều chất kết nối AHR phát huy

1: Bệnh Viện Bạch Mai

DOI: <https://doi.org/10.56320/tcdlhn.38.45>

hoạt tính chống oxy hóa bằng cách kích hoạt yếu tố phiên mã hạt nhân hồng cầu 2 liên quan đến yếu tố 2 (NRF2). Tar (hắc ín) của đậu nành và than đá dùng trong y học có tác dụng kích hoạt cả AHR và NRF2 và đã được sử dụng để điều trị các bệnh viêm da, chẳng hạn như viêm da cơ địa và vẩy nến.

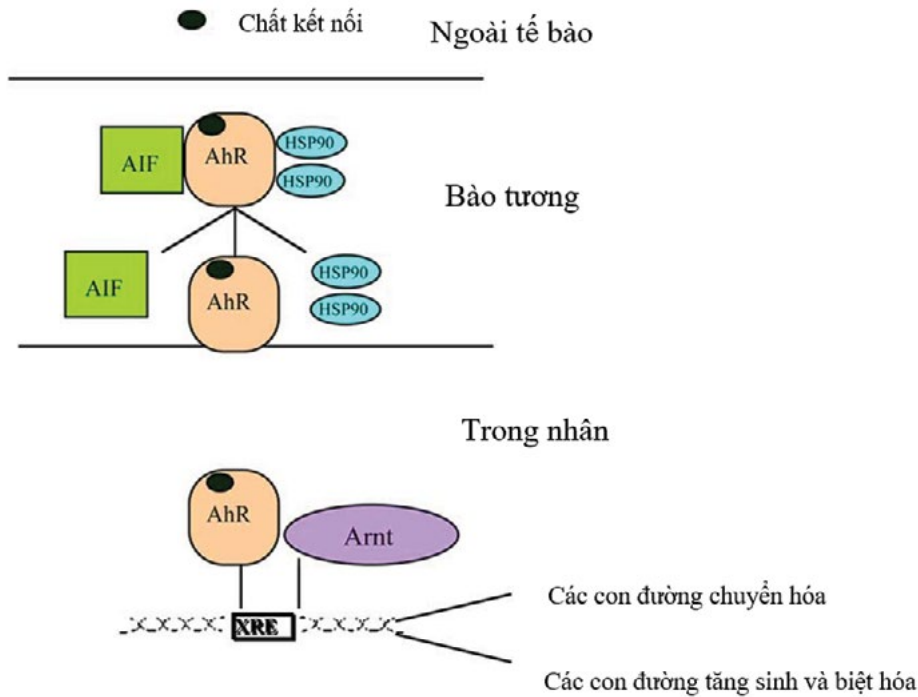
Viêm da cơ địa và vẩy nến là những bệnh viêm da thường gặp. Đáp ứng điều trị tuyệt vời đối với thuốc sinh học cho thấy vai trò quan trọng trong bệnh sinh của tín hiệu interleukin (IL) - 4/IL - 13 trong viêm da cơ địa và trục yếu tố hoại tử u (TNF) - α /IL - 23/IL - 17A trong bệnh vẩy nến. Mặc dù các con đường tín hiệu riêng biệt hoạt động trong giai đoạn toàn phát của viêm da cơ địa và vẩy nến, 81% các gen bị rối loạn điều hòa ở viêm da cơ địa được chia sẻ với các gen trong vẩy nến ở các tổn thương da. Đáng chú ý là, một nghiên cứu dò liều ngẫu nhiên giai đoạn II gần đây đã chứng minh rằng bôi thuốc chủ vận AHR tự nhiên tại chỗ - tapinarof có hiệu quả và dung nạp tốt ở bệnh nhân viêm da cơ địa và vẩy nến.

2.2. Tín hiệu AHR và điều chỉnh cân bằng oxy hóa và chống oxy hóa

AHR là một yếu tố phiên mã được kích hoạt bởi chất kết nối. Khi không có chất kết nối, AHR cư trú trong bào tương nơi nó tạo nên một phức hợp protein với protein sốc nhiệt 90 (HSP90, heat shock protein 90), protein liên kết X - 2 của virus viêm gan B (XAP - 2, hepatitis B virus X - associated protein 2) và p23. Sau khi liên kết với chất kết nối, AHR phân ly khỏi phức hợp protein trong bào tương và vị trí chuyển vị nhân của AHR được bộc lộ. Sau đó, AHR được chuyển vị vào nhân nơi AHR được dimer hóa với yếu tố chuyển vị nhân AHR (ARNT), sau đó gắn

với các yếu tố đáp ứng DNA được gọi là các yếu tố đáp ứng xenobiotic (XRE) và điều chỉnh làm tăng quá trình phiên mã của các gen đích, chẳng hạn như các thành viên enzyme chuyển hóa giai đoạn I cytochrome P450 (CYP) (tức là CYP1A1, CYP1A2 và CYP1B1).

Các dioxin độc hại như 2, 3, 7, 8, - tetrachlorodibenzo - p - dioxin (TCDD) hoạt hóa AHR và điều hòa làm tăng biểu hiện CYP1A1, CYP1A2 và CYP1B1. Tế bào sừng của con người biểu lộ rất nhiều CYP1A1 và ở mức độ thấp hơn là CYP1B1 nhưng không phải CYP1A2. CYP1A1 cố gắng chuyển hóa TCDD nhưng những nỗ lực liên tục của CYP1A1 đều không thành công vì TCDD ổn định về mặt cấu trúc. Quá trình chuyển hóa bởi CYP1A1 tạo ra quá nhiều ROS và gây ra các tổn thương oxy hóa trong tế bào (Hình 2). Để chứng minh những phát hiện này, việc sản xuất ROS bởi TCDD đã bị ức chế trong các tế bào có AHR và CYP1A1 "im lặng" (ức chế AHR hoặc CYP1A1). Vì "sự im lặng" của CYP1B1 không ảnh hưởng đến quá trình tạo ROS do TCDD, nên trục AHR - CYP1A1 có khả năng đóng vai trò chủ chốt trong việc tạo ra các stress oxy hóa trong tế bào bởi các dioxin nguy hiểm. Một chất hóa học gây ung thư là β - naphthoflavone cũng hoạt hóa CYP1A1 và CYP1A2 thông qua hoạt hóa AHR ở chuột. β - naphthoflavone tạo ra các ROS ty thể. Tuy nhiên, sự hoạt hóa này bị suy giảm bởi chất ức chế AHR hoặc làm "im lặng" CYP1A1/1A2. Stress oxy hóa qua trung gian AHR - CYP1A1 ít nhất cũng chịu trách nhiệm một phần trong việc sản xuất các cytokine tiền viêm, chẳng hạn như IL - 1, IL - 6, và IL - 8.



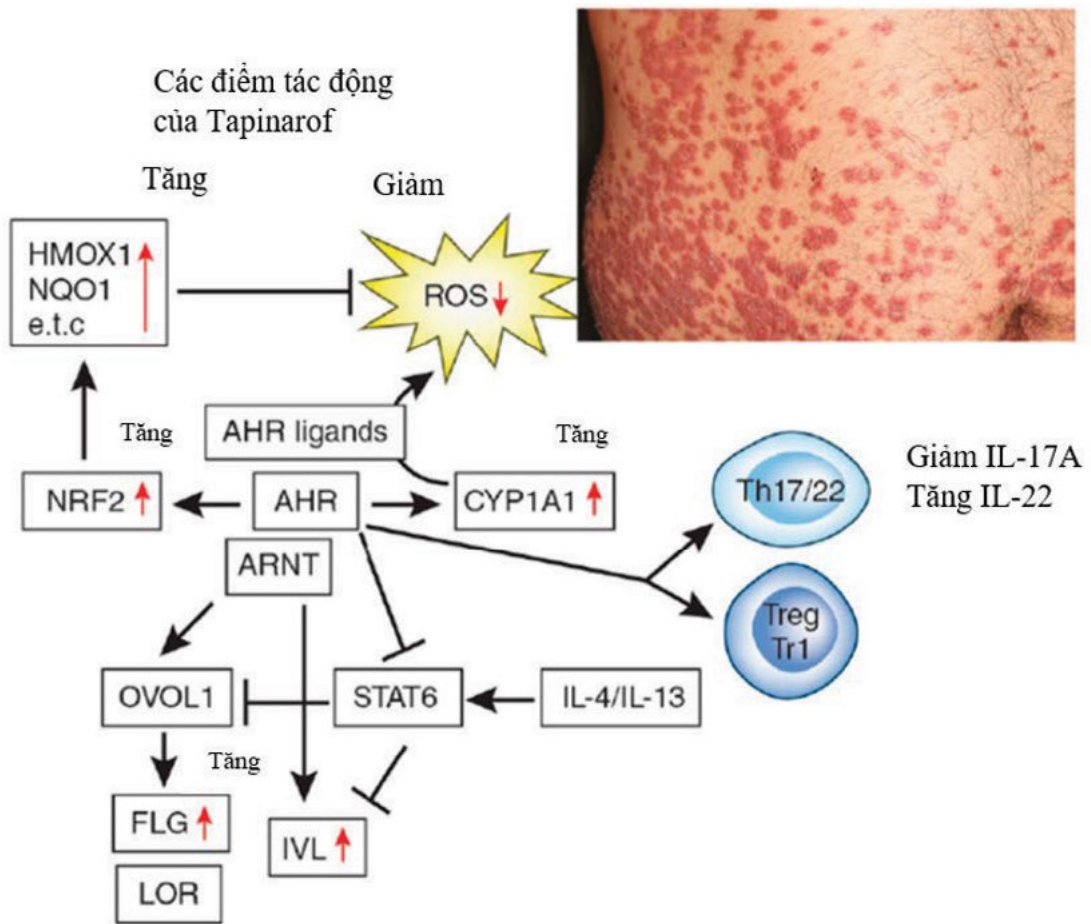
Hình 1: AHR trong tế bào

Để tồn tại trong stress oxy hóa, các cơ chế chống oxy hóa được kích hoạt đồng thời sau khi kích hoạt AHR trong tế bào. Chất kết nối của AHR cũng hoạt hóa yếu tố phiên mã chống oxy hóa NRF2 và điều chỉnh làm tăng sự biểu hiện của các enzym chống oxy hóa giai đoạn II [tức là glutathione S-transferase, heme oxygenase 1 (HMOX1), NAD(P)H dehydrogenase, quinone 1 (NQO1), glutathione S-transferase và uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase]. Ngược lại với hậu quả tiền viêm sau khi cảm ứng AHR - CYP1A1 - ROS, trục AHR - NRF2 có khả năng chống viêm và giảm sản xuất các cytokin tiền viêm. Nhiều chất hóa học chiết xuất từ thực vật có tác dụng chống oxy hóa tốt (ví dụ, atisô (*Cynara scolymus*) ở vùng Địa Trung Hải, *Opuntia ficus-indica* ở Mỹ Latinh và *Houttuynia cordata* ở châu Á) vì hoạt hóa hệ thống AHR - NRF2 và điều chỉnh làm tăng sự

biểu hiện của các enzym chống oxy hóa. Dioxin cũng kích hoạt trục AHR - NRF2, tuy nhiên, sự hoạt hóa AHR - CYP1A1 mạnh mẽ của chúng có thể gây ra các stress oxy hóa nhiều hơn mà không thể dập tắt bằng tác dụng chống oxy hóa của hệ thống AHR - NRF2. Ngoài ra, các chất kết nối AHR hóa thực vật cũng kích thích trục AHR - NRF2 mạnh hơn con đường AHR - CYP1A1 ROS và có tác dụng chống oxy hóa.

AHR là một thụ thể hóa học phổ biến được hoạt hóa bởi các chất gắn oxy hóa và chống oxy hóa khác nhau. Sau khi được kích hoạt, AHR ở bào tương được chuyển vị vào nhân nơi nó dimer hóa với một yếu tố chuyển vị nhân AHR (ARNT) và sau đó gây cảm ứng phiên mã các gen đáp ứng AHR như cytochrome P450 1A1 (CYP1A1). CYP1A1 phân hủy các chất kết nối AHR. Một số chất kết nối như dioxin ổn định về mặt hóa học và tồn tại lâu dài. Do

Vảy nến: trục TNF- α /IL-23/IL-17



Hình 2: Tín hiệu thụ thể Aryl hydrocarbon (AHR) và điểm hoạt động của tapinarof (các từ và mũi tên màu đỏ)

đó, CYP1A1 tạo ra một lượng lớn các loại oxy phản ứng (ROS) sau những nỗ lực liên tục để phân hủy chúng. Một số chất kết nối AHR chống oxy hóa kích hoạt yếu tố phiên mã nhân hồng cầu 2 liên quan đến yếu tố 2 (NRF2), yếu tố này điều chỉnh sự biểu hiện gen của các enzyme chống oxy hóa khác nhau, chẳng hạn như heme oxygenase 1 (HMOX1), NAD(P)H dehydrogenase và quinone 1 (NQO1); các enzyme chống oxy hóa này sẽ vô hiệu hóa ROS. Tín hiệu AHR/ARNT cũng kích hoạt yếu tố phiên mã OVO-like 1 (OVOL1) và điều chỉnh sự biểu hiện của

flaggrin (FLG) và loricrin (LOR). AHR điều chỉnh sự biểu hiện của involucrin (IVL) theo cách độc lập với OVOL1. Do đó, tín hiệu AHR/ARNT làm tăng tốc độ biệt hóa giai đoạn cuối của thượng bì và tăng cường sửa chữa hàng rào bị tổn thương. IL-4 và IL-13 kích hoạt "bộ chuyển đổi tín hiệu" và kích hoạt yếu tố phiên mã 6 (STAT6) và ức chế các trục OVOL1/FLG, OVOL1/LOR và AHR/IVL. Tuy nhiên, hoạt hóa AHR một cách thích hợp có thể ức chế sự hoạt hóa STAT6 qua trung gian IL-4/IL-13 và khôi phục sự biểu hiện của FLG, LOR và IVL. Về đáp ứng miễn dịch, tín



hiệu AHR ảnh hưởng đến sự biệt hóa của T - helper (Th17) và cần thiết cho việc sản xuất IL - 22. Sự thất chặt AHR (đặc biệt bởi nồng độ cao của các chất kết nối) gây ra sự biệt hóa của các quần thể tế bào điều hòa, Treg và Tr1. Tapinarof là một chất kết nối AHR chống oxy hóa và điều chỉnh sự biểu hiện CYP1A1. Tapinarof tại chỗ có hiệu quả trong bệnh vẩy nến và viêm da cơ địa. Các nghiên cứu hiện tại chứng minh rằng tapinarof kích hoạt NRF2/tín hiệu chống oxy hóa và giảm stress oxy hóa. Tapinarof cũng điều chỉnh sự biểu hiện FLG và IVL.

2.3. AHR và biệt hóa giai đoạn cuối của thượng bì

Thượng bì của động vật có vú bảo vệ cơ thể chống lại các tổn thương từ yếu tố bên ngoài và môi trường bằng một lớp sừng hình thành nên một hàng rào. Sự biệt hóa giai đoạn cuối của thượng bì hay sự trưởng thành của lớp sừng được hoàn thành bằng các liên kết chéo tuần tự của ceramide và nhiều loại protein biệt hóa khác nhau, chẳng hạn như involucrin (IVL), loricrin (LOR) và filaggrin (FLG) nhờ enzym transglutaminase - 1; phần lớn gen tạo nên các protein hình thành hàng rào da này nằm trên nhiễm sắc thể 1q21.

Đáng chú ý, việc kích hoạt trực AHR - ARNT làm tăng tốc độ biệt hóa giai đoạn cuối của thượng bì bằng cách điều chỉnh làm tăng sản xuất một loạt các protein hình thành hàng rào da in vivo và in vitro. Song song với đó, cả chuột thiếu AHR và chuột chuyển gen AHR đều bộc lộ sự bất thường trong quá trình sừng hóa. Các bất thường nghiêm trọng trong quá trình sừng hóa cũng được quan sát thấy ở chuột thiếu ARNT.

Cả chất kết nối oxy hóa và chống oxy hóa cho AHR đều có thể đẩy nhanh quá trình biệt hóa giai đoạn cuối của thượng bì. Dioxin chuyển hóa chậm gây ra sự hoạt hóa AHR mạnh và bền vững, dẫn đến tăng quá mức quá trình sừng hóa của tế bào sừng và tế bào tuyến bã và sự phát triển của tổn thương

dạng trứng cá của nhiễm độc halogen (chloracne). Ngược lại, hoạt hóa AHR nhẹ và thoáng qua bằng các chất gắn AHR nội sinh hoặc hóa chất thực vật chống oxy hóa có hiệu quả trong việc duy trì làn da khỏe mạnh. Ánh sáng mặt trời, đặc biệt là UVB, tạo ra các dẫn xuất quang tryptophan như formylindolo [3,2 - b] carbazole (FICZ), là một chất kết nối có ái lực cao với AHR, nó điều chỉnh sự biểu hiện CYP1A1. So với TCDD chuyển hóa chậm, FICZ được chuyển hóa nhanh hơn bởi CYP1A1. Tương tự như các chất kết nối AHR khác, FICZ điều chỉnh làm tăng filaggrin thông qua tín hiệu AHR. Mặc dù một liều UVB gây đỏ da có hại thông qua nhiều cơ chế khác nhau, nhưng việc tiếp xúc với một liều UVB dưới liều đỏ da trước khi tape - stripping dẫn đến tỷ lệ phục hồi hàng rào da được tăng tốc đáng kể. Tiếp xúc với tia UVB liều thấp về mặt sinh lý có thể có lợi cho việc bảo vệ hàng rào da bằng cách điều tiết làm tăng filaggrin qua trung gian FICZ - AHR/ARNT và các protein liên quan đến hàng rào khác (Hình 2). Trong bối cảnh này, việc bôi FICZ tại chỗ làm giảm đáng kể tình trạng mất nước qua biểu bì và điểm số viêm da trên mô hình viêm da do bọt ve ở chuột. Các cơ chế liên quan đến cách tín hiệu AHR tăng tốc sự biệt hóa của tế bào sừng vẫn chưa được hiểu đầy đủ. Kennedy và cs đã chỉ ra vai trò thiết yếu của việc sản xuất ROS trong quá trình này. Chúng tôi đã chứng minh rằng tín hiệu AHR điều chỉnh làm tăng sự biểu hiện của yếu tố phiên mã OVO giống 1 (OVOL1) và kích hoạt sự chuyển vị từ bào tương sang hạt nhân của nó. Cả filaggrin và loricrin đều nằm dưới sự kiểm soát của con đường AHR - OVOL1, trong khi sự điều hòa làm tăng involucrin qua trung gian AHR độc lập với OVOL1. Tín hiệu IL - 4 /IL - 13 điều chỉnh làm giảm sự biểu hiện của filaggrin, loricrin và involucrin thông qua bộ chuyển đổi tín hiệu và yếu tố hoạt hóa phiên mã 6 (STAT6), làm suy giảm sự biệt hóa giai đoạn cuối của thượng bì và rời

loạn chức năng hàng rào da. Tín hiệu IL - 4 /IL - 13 có khả năng làm giảm sự chuyển vị từ bào tương sang hạt nhân của OVOL1, cản trở trục AHR - OVOL1 - filaggrin. Đáng chú ý, tín hiệu IL - 4/IL - 13 tăng cường tương hỗ biểu hiện protein của AHR và ở mức độ thấp hơn với ARNT trong tế bào sừng (Hình 2). Các kết quả tương tự cũng được quan sát thấy ở các tế bào B của chuột. Sự liên quan của việc điều chỉnh làm tăng AHR qua trung gian IL - 4 / IL - 13 vẫn còn chưa được hiểu rõ. Ngoài ra, sự hoạt hóa STAT6 qua trung gian IL - 4 /IL - 13 kích thích tế bào sừng sản xuất periostin, tạo ra IL - 24 trong tế bào sừng. IL - 24 làm giảm biểu hiện filaggrin thông qua hoạt hóa STAT3. Các chất kết nối AHR, chẳng hạn như tar than đá, Glyteer và FICZ, kích hoạt con đường AHR/ARNT, ngăn chặn sự hoạt hóa STAT6 qua trung gian IL - 4/IL - 13, gây ra sự xâm nhập của OVOL1 vào nhân và phục hồi rối loạn chức năng hàng rào.



Hình 3: Tế bào sừng thượng bì của người được kích thích bằng IL - 4 nồng độ 10 ng/mL làm tăng biểu hiện protein của thụ thể aryl hydrocacbon (AHR) và yếu tố chuyển vị nhân AHR (ARNT) so với nhóm đối chứng không được điều trị, sử dụng phân tích Western blot

2.4. AHR và điều hòa miễn dịch

Là một thụ thể hóa học quan trọng, AHR cũng điều chỉnh chức năng miễn dịch. AHR và ý nghĩa miễn dịch của nó được thể hiện đặc trưng nhất trong miễn dịch học đường ruột. Những con chuột thiếu AHR có một hàng rào bảo vệ đường ruột rất yếu. Trong bối cảnh này, các nghiên cứu về mối liên hệ trên toàn bộ bộ gen đã xác định AHR là locus nhạy cảm trong các bệnh ruột viêm (IBD). Thật vậy, có sự giảm biểu hiện AHR ở phần ruột bị tổn thương trong các bệnh ruột viêm. Phát hiện này có thể liên quan chặt chẽ đến thực tế rằng đường ruột là một nguồn phong phú của các chất kết nối AHR có nguồn gốc từ chế độ ăn và các sản phẩm sinh học của vi sinh vật.

Nghiên cứu ban đầu về điều biến miễn dịch qua trung gian AHR dựa trên các phương pháp tiếp cận độc học sử dụng dioxin. Các loài gặm nhấm tiếp xúc với dioxin có hội chứng suy mòn, teo tuyến ức phụ thuộc liều, suy giảm các cơ quan lympho khác và giảm số lượng tế bào lympho trong tuần hoàn. Việc sản xuất kháng thể của tế bào B cũng bị ức chế bởi liều độc của dioxin. Tuy nhiên, sự quan tâm rộng rãi của các nhà miễn dịch học gần đây đã tập trung vào chức năng sinh lý của AHR trong điều hòa miễn dịch.

Sự gắn kết AHR bởi TCDD và các hợp chất nội sinh hoặc tự nhiên ảnh hưởng ưu tiên đến sự biệt hóa và tăng sinh của các tế bào T - helper 17 (Th17) và T điều hòa (Treg). Tryptophan là một axit amin cần thiết và được cho là nguồn gốc tạo ra nhiều chất kết nối AHR nội sinh bằng các quá trình chuyển hóa khác nhau. Các con đường chuyển hóa này bao gồm sản xuất kynurenine bởi indoleamine 2,3 - dioxygenase và tryptophan 2,3 - dioxygenase, FICZ khi tiếp xúc với tia UVB, và các dẫn xuất indol do vi khuẩn giáng hóa. Chế độ ăn kiêng như Brassica chứa glucosinolat



glucobrassicin, được chuyển hóa để tạo ra indolo-[3,2-b]-carbazole (ICZ). Con đường chuyển hóa chính của tryptophan là con đường kynurenin, tuy nhiên, khả năng gắn kết của kynurenin với AHR là rất thấp so với FICZ và ICZ. Trong các tế bào CD4+ của chuột, AHR được biểu hiện nhiều ở các tế bào Th17 và không thể phát hiện được ở các tế bào Th1 và Th2, và biểu hiện ít ở các tế bào Treg. Ngoài ra, tế bào tiền thân Lin⁻Sca⁺ và Sca⁻ trong tủy xương, tế bào âm tính kép (CD4⁻ và CD8⁻) trong tuyến ức, tế bào lymphoid bẩm sinh loại 3 (ILC3), tế bào đuôi gai, tế bào γδ T và tế bào Langerhans biểu hiện mức AHR cao. Ở chuột thiếu AHR, biểu hiện T-bet và Ifng ở Th1, biểu hiện Gata3 và Il4 ở Th2, và biểu hiện RORγt (Rorc) và Il17a/Il17f ở Th17 không bị ảnh hưởng đáng kể. Tuy nhiên, biểu hiện Il22 trong tế bào Th17 gần như bị loại bỏ hoàn toàn ở chuột thiếu AHR. FICZ điều chỉnh làm tăng biểu hiện Il17a, Il17f và Il22 ở tế bào Th17. Sự biểu hiện của AHR được phát hiện trong tế bào Th17 của người ở mức cao hơn so với tế bào Th1 và FICZ điều chỉnh làm tăng biểu hiện IL17A, IL17F và IL22 ở tế bào Th17. Flowcytometry cũng cho thấy FICZ tăng cường sự biệt hóa Th17 và sản xuất IL-22.

Trong một mô hình viêm não tủy tự miễn thực nghiệm qua trung gian Th17 ở chuột, việc tiêm FICZ làm tăng tốc độ khởi phát bệnh trong khi bệnh bị trì hoãn ở những con chuột thiếu AHR. Các tế bào Treg không bị ảnh hưởng trong mô hình này. Ngược lại, điều trị TCDD làm tăng số lượng tế bào Treg, tế bào này có chức năng ức chế miễn dịch trong mô hình bệnh ghép chống vật chủ ở chuột. Sự gia tăng số lượng Treg do TCDD gây ra bị loại bỏ ở những con chuột thiếu AHR. Những nghiên cứu này cho thấy rằng sự hoạt hóa AHR kéo dài bởi TCDD có thể làm tăng hướng phát triển tế bào Treg, nhưng sự kích hoạt AHR thoáng qua có thể chuyển đáp ứng miễn dịch sang hướng Th17 và mạnh hơn đến sự biệt hóa tế bào Th22 (Hình 2).

Tế bào Th17 và ILC3 biểu hiện mức AHR, IL-17 và IL-22 cao và rất quan trọng đối với khả năng miễn dịch bảo vệ đường ruột chống lại hệ vi sinh gây bệnh và hội sinh. Ngược lại với mô hình viêm não tủy tự miễn thực nghiệm nói trên, trong đó chất kết nối gắn với AHR làm tăng cường sản xuất IL-17 và IL-22, thiếu AHR làm tăng sự biệt hóa tế bào Th17 trong đường ruột, nơi có sự hiện diện của một lượng lớn các chất kết nối AHR có nguồn gốc từ hệ vi sinh vật và chế độ ăn. Ở những con chuột thiếu AHR, lượng vi sinh vật tăng lên đáng kể, có khả năng thúc đẩy sự biệt hóa Th17. Ngoài ra, những con chuột thiếu AHR có biểu hiện giảm IL-22, liên tục được tìm thấy trong mô hình viêm não tủy tự miễn thực nghiệm. Đáng chú ý, việc bổ sung IL-22 cho chuột thiếu AHR sẽ bình thường hóa sự phát triển của hệ vi sinh vật và giảm hướng phát triển Th17, chứng minh rằng IL-22 có khả năng bảo vệ chống lại nhiễm trùng đường ruột. Ngoài ra, ILC3s tạo ra một lượng IL-22 lớn hơn so với tế bào Th17 sau khi AHR được gắn chất kết nối.

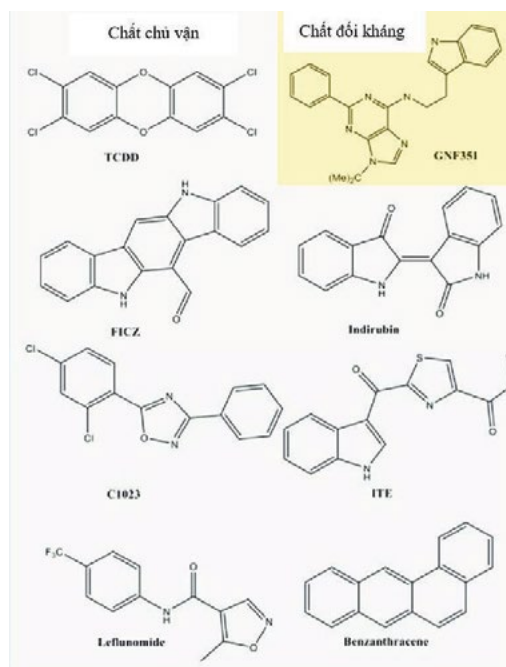
Trong ruột, các quần thể tế bào khác loài tồn tại trong các tế bào Treg Foxp3⁺ phụ thuộc vào sự biểu hiện của neuropilin (Nrp1) và ROR T. Nrp1 là một marker bề mặt để phân biệt Treg có nguồn gốc từ tuyến ức (Nrp1⁺tTregs) so với Treg có nguồn gốc ngoại vi (Nrp1⁻pTregs). Trong ruột non và ruột già, tất cả quần thể con Treg Nrp1⁺ROR T⁻, Nrp1⁻ROR T⁺ và Nrp1⁻ROR T⁻ biểu hiện mức AHR cao. Thiếu AHR trong các tế bào Treg này làm giảm đáng kể các quần thể con Nrp1⁻ROR T⁺ và Nrp1⁻ROR T⁻, nhưng không phải Nrp1⁺ROR T⁻ trong ruột, trong khi những quần thể ở lách và hạch mạc treo không bị ảnh hưởng. Ngược lại, kích hoạt AHR bằng cách tiêm FICZ ưu tiên tăng cường quần thể Treg Nrp1⁻ROR T⁻. Giải trình tự RNA thông lượng cao cho thấy các gen Ccr6, Gpr15, Itgae, Rgs9 và Gzma quan trọng đối với Treg homing và các chức

năng trong ruột được điều chỉnh giảm xuống ở Treg thiếu AHR trong khi các gen liên quan đến Th1 (Ifng, Ccl5 và Tbx21) được điều hòa tăng lên. Hơn nữa, các tế bào Treg biểu hiện AHR này ức chế bệnh suy mòn do và viêm đại tràng do tế bào T gây ra.

Như đã mô tả ở trên, gắn AHR với chất kết nối tạo ra sự sản sinh CYP1A1, làm giảm hiệu quả các chất kết nối AHR. Do đó, sự biểu hiện quá mức cấu thành của CYP1A1 ở chuột làm cạn kiệt nguồn dự trữ của các kết nối AHR tự nhiên, tạo ra trạng thái gần như thiếu AHR. Tế bào Th17 của chuột thiếu AHR không sản xuất IL - 22. Song song đó, các tế bào Th17 biểu hiện quá mức của CYP1A1 cho thấy giảm sản xuất IL - 22. Cả chuột thiếu AHR và chuột biểu hiện quá mức CYP1A1 đều biểu hiện mất ILC3 trong ruột non và ruột già. IL - 22 có nguồn gốc từ tế bào ILC3 và Th17 rất cần thiết trong việc bảo vệ chống lại *Citrobacter rodentium*. Do đó, viêm đại tràng do *C. rodentium* gây ra trở nên đe dọa tính mạng cả ở chuột thiếu AHR và chuột biểu hiện quá mức CYP1A1. Mặc dù sự gắn AHR với chất kết nối điều hòa sự biểu hiện CYP1A1, CYP1B1 và CYP1A2, CYP1B1 và CYP1A2 không quan trọng để làm suy giảm các chất kết nối AHR. Sự biệt hóa Th17 và IL - 22 qua trung gian FICZ đạt được nhờ nồng độ FICZ cực thấp trong các tế bào CD4+ thiếu CYP1A1. Hơn nữa, FICZ thúc đẩy sự biệt hóa tế bào IL - 17A+ IL - 22+, nhưng không phải IL - 17+ IL - 22-.

Mặc dù gắn AHR với chất kết nối có xu hướng ảnh hưởng đến sự biệt hóa tế bào Th17 và Treg, nhưng kết quả không nhất quán trong các hệ thống thử nghiệm khác nhau. Liều lượng và thời gian kích hoạt AHR bởi các chất kết nối AHR có ái lực cao có thể là những yếu tố chính giải thích số phận của sự biệt hóa tế bào T. Để đạt được mục đích này, Ehrlich và cộng sự đã kiểm tra ảnh hưởng của liều lượng thấp và cao của 4 chất kết nối AHR ái lực cao [TCDD, FICZ, 2 - (1H - Indol - 3

- ylcarbonyl) - 4 - thiazolecarboxylic acid (ITE), và 11 - Chloro - 7H - benzo [de] benzo [4,5] imidazo [2,1 - a] isoquinolin - 7 - one (11 - Cl - BBQ) trên sự biệt hóa tế bào TCD4 bằng cách sử dụng mô hình chuột đồng loại bố mẹ thành F1. Tiêm trong phúc mạc với liều cao của tất cả các tác nhân trên gây ra sự sản xuất IL - 10, tế bào T điều hòa loại 1 Foxp3+ (tế bào Tr1) vào ngày thứ 2 và tăng Tregs Foxp3+ vào ngày thứ 10 cùng với việc ức chế đáp ứng đồng loại. Ngoài ra, liều thấp của các chất kết nối, ngay cả khi được sử dụng hàng ngày, không làm tăng Tregs cũng như không làm thay đổi đáp ứng đồng loại, mà thay vào đó, làm tăng tỷ lệ tế bào CD4+ sản xuất IL - 17. Tóm lại, tích lũy bằng chứng cho thấy rằng gắn AHR với chất kết nối kích thích tế bào Th17 biệt hóa thành tế bào Th17/22. Các chất kết nối AHR cũng có thể tăng cường quần thể tế bào điều hòa, đặc biệt là ở liều cao.



Hình 4: Cấu trúc các chất kết nối AHR thường gặp



3. THỤ THỂ AHR VÀ VẢY NẾN

Bệnh vảy nến là một bệnh qua trung gian miễn dịch (tự miễn) biểu hiện dưới dạng sẩn đỏ bong vảy lan rộng. Nam giới có nguy cơ mắc cao gấp đôi so với nữ giới. Sự ảnh hưởng về mặt thẩm mỹ do vảy nến làm suy giảm nghiêm trọng chất lượng cuộc sống, sự hài lòng và tuân thủ điều trị của bệnh nhân cũng như sự ổn định kinh tế xã hội. Bản chất tự miễn của vảy nến được thể hiện bằng tỷ lệ đồng mắc cao của viêm khớp vảy nến và các bệnh tự miễn khác bao gồm các bệnh bong nước tự miễn. Vảy nến cũng đi kèm với các bệnh tim mạch, bệnh chuyển hóa và bệnh thận, đại diện cho một tình trạng gọi là tiến triển viêm da (inflammatory skin march). Hiệu quả điều trị tuyệt vời của thuốc sinh học kháng TNF - α /IL - 23/IL - 17A trong vảy nến cho thấy vai trò trung tâm của trục TNF - α /IL - 23/IL - 17A trong cơ chế bệnh sinh của nó. Ngoài ra, các yếu tố di truyền và môi trường cũng được biết là có liên quan đến quá trình sinh bệnh của vảy nến.

Vì AHR chủ yếu điều chỉnh cân bằng miễn dịch của tế bào Th17/22 và tế bào Treg, AHR được cho là sẽ đóng một vai trò quan trọng trong bệnh sinh vảy nến. Trong một mô hình vảy nến do imiquimod gây ra, sự thiếu hụt AHR làm trầm trọng thêm tình trạng viêm da bằng cách làm tăng biểu hiện gen của IL22, IL17a và IL23. Cường độ của quá mẫn chậm cũng được tăng cường ở những con chuột thiếu AHR. Tuy nhiên, các thí nghiệm sâu hơn đã chứng minh rằng sự thiếu hụt AHR trong các tế bào không tạo máu, bao gồm tế bào sừng, nhưng không có trong các tế bào tạo máu, có thể là nguyên nhân gây ra đợt cấp của viêm. Đáng chú ý là, tiêm FICZ trong phúc mạc đã cải thiện tình trạng viêm giống như vảy nến do imiquimod gây ra. Tapinarof và FICZ cũng làm giảm tình trạng viêm da dạng vảy nến do

imiquimod gây ra bằng cách ức chế biểu hiện gen IL17a, IL17f, IL19, IL22, IL23a và IL1b. Tác dụng điều trị của tapinarof và FICZ phụ thuộc vào AHR vì nó không được quan sát thấy ở chuột thiếu AHR. Trong một thử nghiệm hoạt hóa ex vivo đối với các tế bào có năng lực miễn dịch cư trú trên da sử dụng da người bình thường, tapinarof ức chế sự biểu hiện của thông báo IL17A khoảng 50% nhưng làm tăng biểu hiện IL22 (Hình 2). Ở chuột, IL - 22 được tạo ra từ các tế bào Th17, T, ILC3 và CD4 - CD8 - TCR +. AHR là cần thiết để sản xuất IL - 22 bởi Th17, nhưng không phải bởi ba loại tế bào khác, trong tai được điều trị bằng imiquimod. Mặc dù viêm da do imiquimod phổ biến như một mô hình vảy nến, nhưng cần chú ý vì imiquimod bị phân hủy bởi CYP1A1 nên hiệu quả của thuốc chủ vận AHR có thể một phần phụ thuộc vào tác dụng này trong mô hình imiquimod.

Các nghiên cứu miễn dịch mô học và PCR thời gian thực đã chứng minh rằng sự biểu hiện của AHR và ARNT được điều hòa tăng lên ở vùng da tổn thương của bệnh vảy nến, trong khi sự biểu hiện CYP1A1 giảm đáng kể so với nhóm chứng bình thường. Ngược lại, nồng độ AHR và CYP1A1 trong huyết thanh đều tăng ở bệnh nhân vảy nến so với nhóm chứng bình thường. Các nghiên cứu sâu hơn cần được thực hiện để làm rõ những dữ liệu gây tranh cãi này.

Song song với các nghiên cứu tiền lâm sàng, tapinarof tại chỗ có hiệu quả trong điều trị bệnh vảy nến. Trong một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng giả dược, 61 bệnh nhân vảy nến thể mảng có BSA 1-10% BSA và PGA là 2 - 4 được phân ngẫu nhiên (tỷ lệ 2 : 1) để nhận kem tapinarof 1% hoặc giả dược, bôi 2 lần mỗi ngày trong 12 tuần. Vào tuần thứ 12, sự cải thiện PGA là 62,8% ở bệnh nhân được điều trị bằng tapinarof so với 13,0% ở bệnh nhân dùng giả dược ($p < 0,0001$).

Tỷ lệ bệnh nhân đạt được PGA sạch hoặc gần như sạch cao hơn đáng kể khi điều trị bằng tapinarof (67,5%) so với giả dược (4,8%, $p < 0,0001$). Trong một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng tá dược, sáu nhánh khác (tỷ lệ 1: 1: 1: 1: 1: 1) ở bệnh nhân người lớn mắc vẩy nến với BSA $\geq 1\%$ và $\leq 15\%$ và điểm PGA ≥ 2 tại thời điểm ban đầu, thành công điều trị được xác định bởi PGA bằng 0 hoặc 1 và sự cải thiện 2 độ ở tuần 12 cao hơn đáng kể ở nhóm tapinarof [65% (1% 2 lần mỗi ngày), 56% (1% một lần mỗi ngày), 46% (0,5% hai lần hàng ngày), và 36% (0,5% một lần mỗi ngày)] so với nhóm tá dược [11% (hai lần mỗi ngày) và 5% (một lần mỗi ngày)]; tác dụng này được duy trì trong 4 tuần sau điều trị. Biến cố bất lợi phổ biến nhất ($\geq 5\%$) là viêm nang lông (19/152, 13% nhóm tapinarof và 1/75, 1% nhóm tá dược) và viêm da tiếp xúc (12/152, 8% chỉ ở nhóm tapinarof). Các nghiên cứu lâm sàng và tiền lâm sàng này củng cố rằng tapinarof có hiệu quả trong điều trị bệnh vẩy nến và viêm da cơ địa. Năm 2019, tapinarof (kem benvitimid 1%) chính thức được chính phủ Trung Quốc phê duyệt sử dụng trong điều trị vẩy nến sau khi thử nghiệm lâm sàng thành công ở Trung Quốc. Nhìn chung, tại sao các chất kết nối AHR tại chỗ và toàn thân làm giảm viêm trong vẩy nến bằng cách ức chế IL - 17 và IL - 22 in vivo trong khi các chất kết nối tương tự chỉ điều chỉnh làm tăng sự biểu hiện của IL - 17 và IL - 22 trên in vitro vẫn chưa được biết rõ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Furue, M., Hashimoto - Hachiya, A., & Tsuji, G. (2019). Aryl Hydrocarbon Receptor in Atopic Dermatitis and Psoriasis. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(21), 5424. doi:10.3390/ijms20215424.
2. Peppers, J.; Paller, A.S.; Maeda - Chubachi, T.; Wu, S.; Robbins, K.; Gallagher, K.; Kraus, J.E. A phase 2, randomized dose - finding study of tapinarof (GSK2894512 cream) for the treatment of atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019, 80, 89-98.
3. Miao, W.; Hu, L.; Scrivens, P.J.; Batist, G. Transcriptional regulation of NF - E2 p45 - related factor (NRF2) expression by the aryl hydrocarbon receptor - xenobiotic response element signaling pathway: Direct cross - talk between phase I and II drug - metabolizing enzymes. *J. Biol. Chem.* 2005, 280, 20340-20348.
4. Tsuji, G.; Takahara, M.; Uchi, H.; Takeuchi, S.; Mitoma, C.; Moroi, Y.; Furue, M. An environmental contaminant, benzo(a)pyrene, induces oxidative stress - mediated interleukin - 8 production in human keratinocytes via the aryl hydrocarbon receptor signaling pathway. *J. Dermatol. Sci.* 2011, 62, 42-49.
5. Kennedy, L.H.; Sutter, C.H.; Leon Carrion, S.; Tran, Q.T.; Bodreddigari, S.; Kensicki, E.; Mohney, R.P.; Sutter, T.R. 2,3,7,8 - Tetrachlorodibenzo - p - dioxin - mediated production of reactive oxygen species is an essential step in the mechanism of action to accelerate human keratinocyte differentiation. *Toxicol. Sci.* 2013, 132, 235-249.
6. Kiyomatsu - Oda, M.; Uchi, H.; Morino - Koga, S.; Furue, M. Protective role of 6 - formylindolo [3,2 - b]carbazole (FICZ), an endogenous ligand for arylhydrocarbon receptor, in chronic mite - induced dermatitis. *J. Dermatol. Sci.* 2018, 90, 284-294.
7. Mitamura, Y.; Nunomura, S.; Nanri, Y.; Ogawa, M.; Yoshihara, T.; Masuoka, M.; Tsuji, G.; Nakahara, T.; Hashimoto - Hachiya, A.; Conway, S.J.; et al. The IL - 13/periostin/IL - 24 pathway causes epidermal barrier dysfunction in allergic skin inflammation. *Allergy* 2018, 73, 1881-1891.



8. Takemura, M.; Nakahara, T.; Hashimoto - Hachiya, A.; Furue, M.; Tsuji, G. Glyteer, soybean tar, impairs IL - 4/Stat6 signaling in murine bone marrow - derived dendritic cells: The basis of its therapeutic effect on atopic dermatitis. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 1169.
9. Kiss, E.A.; Vonarbourg, C.; Kopfmann, S.; Hobeika, E.; Finke, D.; Esser, C.; Diefenbach, A. Natural aryl hydrocarbon receptor ligands control organogenesis of intestinal lymphoid follicles. *Science* 2011, 334, 1561-1565.
10. Lee, J.S.; Cella, M.; McDonald, K.G.; Garlanda, C.; Kennedy, G.D.; Nukaya, M.; Mantovani, A.
11. Holsapple, M.P.; Morris, D.L.; Wood, S.C.; Snyder, N.K. 2,3,7,8 - tetrachlorodibenzo - p - dioxin - induced changes in immunocompetence: Possible mechanisms. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1991, 31, 73-100.
12. Robbins, K.; Bissonnette, R.; Maeda - Chubachi, T.; Ye, L.; Peppers, J.; Gallagher, K.; Kraus, J.E. Phase 2, randomized dose - finding study of tapinarof (GSK2894512 cream) for the treatment of plaque psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019, 80, 714-721.
13. Boehncke, W.H.; Schön, M.P. Psoriasis. *Lancet* 2015, 386, 983-994.
14. Furue, M.; Kadono, T. The contribution of IL - 17 to the development of autoimmunity in psoriasis. *Innate Immun.* 2019, 25, 337-343.
15. Ogawa, E.; Okuyama, R.; Seki, T.; Kobayashi, A.; Oiso, N.; Muto, M.; Nakagawa, H.; Kawada, A. Epidemiological survey of patients with psoriasis in Matsumoto city, Nagano Prefecture, Japan. *J. Dermatol.* 2018, 45, 314-317.
16. Ito, T.; Takahashi, H.; Kawada, A.; Iizuka, H.; Nakagawa, H. Epidemiological survey from 2009 to 2012 of psoriatic patients in Japanese Society for Psoriasis Research. *J. Dermatol.* 2018, 45, 293-301.
17. Nakajima, K.; Sano, S. Mouse models of psoriasis and their relevance. *J. Dermatol.* 2018, 45, 252-263.
18. Ogawa, E.; Sato, Y.; Minagawa, A.; Okuyama, R. Pathogenesis of psoriasis and development of treatment. *J. Dermatol.* 2018, 45, 264-272.
19. Di Meglio, P.; Duarte, J.H.; Ahlfors, H.; Owens, N.D.; Li, Y.; Villanova, F.; Tosi, I.; Hirota, K.; Nestle, F.O.; Mrowietz, U.; et al. Activation of the aryl hydrocarbon receptor dampens the severity of inflammatory skin conditions. *Immunity* 2014, 40, 989-1001.
20. Smith, S.H.; Peredo, C.E.; Takeda, Y.; Bui, T.; Neil, J.; Rickard, D.; Millerman, E.; Therrien, J.P.; Nicodeme, E.; Brusq, J.M.; et al. Development of a topical treatment for psoriasis targeting ROR γ : From bench to skin. *PLoS ONE* 2016, 11, e0147979.
21. Cochez, P.M.; Michiels, C.; Hendrickx, E.; Van Belle, A.B.; Lemaire, M.M.; Dauguet, N.; Warnier, G.; de Heusch, M.; Togbe, D.; Ryffel, B.; et al. AhR modulates the IL - 22 - producing cell proliferation/recruitment in imiquimod - induced psoriasis mouse model. *Eur. J. Immunol.* 2016, 46, 1449-1459.
22. Mescher, M.; Tigges, J.; Rolfes, K.M.; Shen, A.L.; Yee, J.S.; Vogeley, C.; Krutmann, J.; Bradfield, C.A.; Lang, D.; Haarmann - Stemmann, T. The Toll - like receptor agonist imiquimod is metabolized by aryl hydrocarbon receptor - regulated cytochrome P450 enzymes in human keratinocytes and mouse liver. *Arch. Toxicol.* 2019, 93, 1917-1926.
23. Beranek, M.; Fiala, Z.; Kremlacek, J.; Andrys, C.; Krejsek, J.; Hamakova, K.; Palicka, V.; Borska, L. Serum levels of aryl hydrocarbon receptor, cytochromes P450 1A1 and 1B1 in patients with exacerbated psoriasis vulgaris. *Folia Biol. (Praha)*