

Research Advances of Integrin Alpha 4 in Drug Resistant or Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia

Yiqi Xu, Xuedong Wu*, Yongsheng Ruan*

Department of Pediatrics, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou Guangdong
Email: xuedongwu@163.com, vimmer@126.com

Received: Nov. 26th, 2018; accepted: Dec. 11th, 2018; published: Dec. 18th, 2018

Abstract

Chemotherapeutic drug resistance or relapse in acute lymphoblastic leukemia (r/r ALL) is a challenging problem, resulting in poor prognosis. Integrin alpha 4 plays a critical role in mechanism of cell adhesion-mediated drug resistance (CAM-DR), while expressing on most leukocyte surface broadly including lymphoblastic leukemia cell. We here review the mechanism of CAM-DR in r/r ALL, the role of integrin alpha 4 in mechanism of CAM-DR and the targeting of integrin alpha 4 as a novel strategy for treatment of r/r ALL.

Keywords

Integrin Alpha 4, Acute Lymphoblastic Leukemia, Cell Adhesion-Mediated Drug Resistance

整合素 $\alpha 4$ 在难治复发急性淋巴细胞白血病中的研究进展

徐倚琪, 吴学东*, 阮永胜*

南方医科大学南方医院儿科, 广东 广州
Email: xuedongwu@163.com, vimmer@126.com

收稿日期: 2018年11月26日; 录用日期: 2018年12月11日; 发布日期: 2018年12月18日

摘要

当下难治复发急性淋巴细胞白血病(ALL)不管在成人还是儿童中均面临着较差预后的治疗挑战, 而整合

*通讯作者。

素 $\alpha 4$ 基本表达于所有淋巴细胞表面, 且是参与细胞粘附介导耐药(CAM-DR)机制中重要组成部分, 故本文将从CAM-DR在难治复发ALL中的作用、整合素 $\alpha 4$ 介导的CAM-DR效应、拮抗整合素 $\alpha 4$ 在治疗难治复发ALL的意义三方面展开综述, 为治疗难治复发ALL病人提供一种新的治疗思路。

关键词

整合素 $\alpha 4$, 急性淋巴细胞白血病, 细胞粘附介导的药物耐药性

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

1. 引言

急性淋巴细胞白血病(Acute Lymphoblastic Leukemia, ALL)是源于 B 或 T 祖细胞异常增生的高度恶性血液病, 化疗是其治疗的主要手段。在近 20 年内, 儿童 ALL 的 5 年总体生存率(OS)得到了显著的提升, 超过了 80%, 但成人的 ALL 患者预后则相对较差, 仅有 50%左右[1] [2]。据报道, 我国儿童高危 ALL 组 5 年无事件生存率(EFS)仅在 62% [3]。由于化疗耐药和复发的机制尚未明确, 故化疗耐药和复发成为当代 ALL 治疗上的首要难题, 目前仍有将近 20%儿童 ALL 以及过半的成人 ALL 患者面临化疗耐药和复发的困境[4]。通过抑制或阻断难治或复发 ALL 中整合素 $\alpha 4$ 表达以期消除细胞粘附介导的药物耐药性(Cell Adhesion-Mediated Drug Resistance, CAM-DR)是目前新兴热点研究学说之一。

2. CAM-DR 在难治复发 ALL 中的作用

2.1. 白血病初始细胞与骨髓微环境

白血病初始细胞(Leukemia Initiating Cells, LICs)与正常造血干细胞(Hematopoietic Stem Cells, HSCs)有许多相似的地方。大多数 LICs 处于静止期, 因此可以躲避针对细胞周期化疗药物的杀伤, 此外, LICs 具有自我更新和形成分化更多的 LICs 潜力[5]。1978 年, Schofield 首次提出了健康 HSCs 居住在骨髓龕内的骨髓微环境假说, 骨髓龕具有免于环境压力和强力支持 HSCs 维持自我更新及多系分化能力[6]。骨髓龕分为成骨细胞龕和血管龕两类, 前者位于骨内膜内由成骨细胞、破骨细胞、施万细胞和调节 T 细胞组成, 后者位于血管窦壁上由 CXC 趋化因子 12-富含网状细胞(CAR)、内皮细胞、间充质基质细胞(MSCs)和血管周基质细胞组成[7]。通过大量的细胞因子、趋化因子和粘附分子发挥调节 HSC 的作用。由于 LICs 通过相应的信号传导可以占据正常骨髓龕形成骨髓白血病龕, 从而躲避化疗药物诱导死亡, 形成微小残留病灶(MRD), 产生化疗耐药, 同时具有自我复制增殖潜力, 导致复发[7] [8]。

2.2. CAM-DR

CAM-DR 是指造血肿瘤细胞使得借助整合素和其他趋化因子等通过粘附于骨髓微环境中的基质细胞转化成多药耐药表型[9]。CAM-DR 该机制普遍存在于白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤等血液系统恶性肿瘤, 且耐药谱较其他耐药机制更广, 在结构及功能上能抑制相当广泛 DNA 损伤药物所诱导的凋亡作用。经典的耐药机制是由于细胞内药物泵出增多致细胞内药物的蓄积浓度降低所致。

2.3. 难治复发 ALL 耐药机制

骨髓是 ALL 最常见的复发部位, 且有研究证实骨髓龕中整合素 $\alpha 4$ 介导粘附作用是其重要 CAM-DR

作用机制之一[10]。Mudry 等通过对 1 种 T-ALL 和 3 种 pre-B-ALL 细胞株与骨髓基质细胞共培养的体外研究发现, ALL 细胞能主动与骨髓基质细胞接触, 并且骨髓基质细胞能促进在有化疗药依托泊苷或阿糖胞苷环境下 ALL 的增殖[11], 其中促进 ALL 生存的重要作用是通过介导血管细胞粘附分子-1 (VCAM-1) 发生的。

3. 整合素 $\alpha 4$ 介导 CAM-DR 中的作用

3.1. 整合素 $\alpha 4$ 及配体

整合素(Integrin)是由 18 种 α 链和 8 种 β 链组成的细胞表面 24 种不同的异二聚体糖蛋白[12]。分为细胞内部分和细胞外部分, 具有传递细胞信号通路和粘连作用。其中整合素 $\alpha 4\beta 1$ 又称很晚期抗原 4 (Very Late Antigen-4, VLA4), 主要表达于所有的浆细胞、正常淋巴细胞和造血祖细胞, 其配体是 I 型膜蛋白血管细胞粘附分子-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1, VCAM-1)。VCAM-1 主要表达于血管内皮细胞和骨髓基质细胞中。

3.2. 整合素 $\alpha 4$ 作用

3.2.1. 细胞内信号传导激活生存、增殖通路

整合素可以通过与相应受体结合直接或间接介导细胞内信号通路[13]。间接信号通路是通过整合素与其受体酪氨酸激酶(tyrosine kinase, RTK)形成复合体而产生[14]。而直接信号通路是通过整合素连接激酶(integrin-linked kinase, ILK)与整合素结合产生。ILK 激活是依附于磷脂酰肌醇-3-羟激酶(PI3K)/AKT[15]。Tabe 等人提出 ILK/Akt 通路是对白血病细胞存活至关重要的信号通路[16]。

细胞内的直接信号的激活是通过整合素和多个酪氨酸激酶磷酸化产生。焦点粘附激酶(focal adhesion kinase, FAK)酪氨酸磷酸化后通过两条信号通路激活细胞外信号调节激酶(extracellular signal regulated kinase, ERK)和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK) [15]。第一条通路, FAK 可以通过 Crk 来补充 C3G 和 RAP1, 来诱导 B-Raf 活性和 ERK 及 MAPK 的激活。第二条通路包括生长因子受体-2 (growth-factor-receptorbound-2, GRB2)和交换因子(son-of-sevenless, SOS)复合物, 它可以激活 Ras-ERK/MAPK。 α 亚基通过 SFK 耦合也能激活 ERK/MAPK, 从而激活 GRB2-SOS 复合体和 Ras 下游的 ERK/MAPK 信号。

3.2.2. 细胞外粘连保护

整合素 $\alpha 4$ 细胞外部分主要是介导细胞粘连作用。细胞质域连接信号与细胞骨架相连。细胞质尾部与信号适配器桩蛋白结合[12]。Lim 等人证明了 $\alpha 4$ 细胞质域是一种 I 型 PKA 特异性的 a 激酶锚蛋白(a-kinase anchoring proteins, AKAP) [17]。Rivera Rosado 等人已经指出细胞质的 $\alpha 4$ 尾部可独立于桩蛋白与非肌球蛋白 IIA (myosin IIA)结合, 指出了关于整合素与肌动蛋白细胞骨架关联和整合素调节细胞迁徙新的机制[18]。

3.2.3. 整合素 $\alpha 4$ 骨髓基质细胞相互作用介导白血病细胞生存和抵抗化疗

研究观察发现骨髓基质细胞可以激活 pre-B ALL 细胞整合素 $\beta 1$ 从而抑制 capase-3 和 7 的活性, 且在 pre-B ALL 与骨髓基质细胞共培养后接受化疗, 发现促凋亡的 23kDa Bcl-2 蛋白表达明显减少[19]。Wang 等指出 ALL 细胞化疗后 PARP 和 Bcl-2 水平降低是 Akt 介导的, 证实了 PI3K/Akt 旁路是基质细胞介导化疗保护及白血病细胞生存的关键旁路[20]。

最近, 有文献指出 B-ALL 与骨髓来源间充质细胞是通过 Notch-3 和-4 细胞通路进行反应[21]。Bertrand 通过抑制 mTOR 或 PI3K/MEK 信号通路可以使 B-ALL 细胞株 BLIN-2 导致快速凋亡[22]。

Andreeff 指出白血病细胞和骨髓基质细胞之间可能是通过 VCAM-1/VLA4 进行信号传导从而激活 NF- κ B 信号通路发挥 CAM-DR 骨髓基质细胞对白血病细胞化疗耐药作用[23]。

4. 拮抗整合素 $\alpha 4$ 药物在难治性 ALL 治疗中的意义

当下许多医药公司正迅速的开发出用于不同疾病的拮抗不同类型的整合素药物，并展开相应的临床前期研究和临床研究。

现已有超过 260 种拮抗整合素药物正在临床评估中，但只有少数药物被批准应用于临床。其中一种是靶向于 $\alpha 4\beta 1$ 和 $\alpha 4\beta 7$ 的单克隆抗体那他珠单抗(Natalizumab)，这是现在唯一一个运用在临床上的整合素 $\alpha 4$ 靶向药物，用于治疗复发难治的多发性硬化病和难治性炎症性肠病，该药具有很高的有效性、安全性和耐受性[24]。有研究发现，对复发难治 pre-B ALL 的 NSG 小鼠模型进行长春新碱、地塞米松、左旋门冬酰胺酶化疗加上那他珠单抗组较单纯化疗组显著延长小鼠的生存时间($p < 0.0001$) [25]。然而，那他珠单抗最常见严重的并发症是出现进展性多灶性脑白质病(Progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)限制了其在临床上的应用[26]。

尚在临床前期研究中的小分子整合素 $\alpha 4$ 拮抗剂主要有两种类型，分别是基于尿素类的和基于苯丙氨酸类的。基于苯丙氨酸类代表的拮抗剂有 AJM300、SB683699 (Firategrast, 非拉司特)、R-411 (Valategrast, 伐拉斯特)和 CDP323。这些苯丙氨酸衍生的新化合物是通过形成环肽来增强对整合素 $\alpha 4$ 的拮抗效力。基于尿素类代表的拮抗剂包括 Bio-1211, Bio5192, IVL745 和 TBC3486 [27]。

其中 TBC3486 [28]和 AVA4746 [29]均是 VCAM-1 的高模仿小分子制剂，可竞争性抑制整合素 $\alpha 4$ 与 VCAM-1 结合，从而发挥拮抗整合素 $\alpha 4$ 作用。Hsieh YT 和 Ruan Y 发现使用 TBC3486 或 AVA4746 同样可以使得复发难治前 B-ALL 小鼠在化疗中明显获益，使用整合素 $\alpha 4$ 拮抗剂联合化疗组生存时间明显长于单纯化疗组，并在体外研究发现其具有去粘附于 VCAM-1 的作用。

综上，整合素 $\alpha 4$ 在复发难治 ALL 细胞表面广泛表达，通过拮抗整合素 $\alpha 4$ 可以使得复发难治 ALL 细胞特别是 LIC 脱离骨髓基质细胞 CAM-DR 介导的化疗保护作用，从而可以通过经典化疗、药物或生物靶向治疗彻底清除 LIC。由此可见整合素 $\alpha 4$ 拮抗剂在 ALL 中有着良好的应用前景，并为难治复发 ALL 病人提供了新的治疗思路。

基金项目

南方医科大学留学回国培育项目 LX2017N005。

参考文献

- [1] Pui, C.H., Mullighan, C.G., Evans, W.E., et al. (2012) Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Where Are We Going and How Do We Get There? *Blood*, **120**, 1165-1174. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-05-378943>
- [2] Parikh, S.A. and Litzow, M.R. (2014) Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia: Therapies under Development. *Future Oncology*, **10**, 2201-2212. <https://doi.org/10.2217/fon.14.81>
- [3] 阮永胜, 吴学东, 冯晓勤, 等. ALL-BFM95 方案治疗儿童急性淋巴细胞白血病高危患儿的预后分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2015(4): 327-331.
- [4] 阮永胜, 吴学东. 儿童急性淋巴细胞白血病复发的研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2014(18): 3359-3363.
- [5] Fragoso, R. and Barata, J.T. (2014) PTEN and Leukemia Stem Cells. *Advances in Biological Regulation*, **56**, 22-29. <https://doi.org/10.1016/j.jbior.2014.05.005>
- [6] Schofield, R. (1978) The Relationship between the Spleen Colony-Forming Cell and the Haemopoietic Stem Cell. *Blood Cells*, **4**, 7-25.
- [7] Tabe, T. and Konopleva, M. (2014) Advances in Understanding the Leukaemia Microenvironment. *British Journal of Haematology*, **164**, 767-778. <https://doi.org/10.1111/bjh.12725>

- [8] Colmone, A., Amorim, M., Pontier, A.L., *et al.* (2008) Leukemic Cells Create Bone Marrow Niches That Disrupt the Behavior of Normal Hematopoietic Progenitor Cells. *Science*, **322**, 1861-1865. <https://doi.org/10.1126/science.1164390>
- [9] Hazlehurst, L.A., Argilagos, R.F. and Dalton, W.S. (2007) Beta1 Integrin Mediated Adhesion Increases Bim Protein Degradation and Contributes to Drug Resistance in Leukaemia Cells. *British Journal of Haematology*, **136**, 269-275. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06435.x>
- [10] 陈幸华, 高蕾, 张曦, 等. 新型白血病骨髓基质细胞黏附介导耐药模型构建的探索性研究[J]. 中华医学杂志, 2007, 87(20): 1380-1383.
- [11] Mudry, R.E., Fortney, J.E., York, T., *et al.* (2000) Stromal Cells Regulate Survival of B-Lineage Leukemic Cells during Chemotherapy. *Blood*, **96**, 1926-1932.
- [12] Hynes, R.O. (2002) Integrins: Bidirectional, Allosteric Signaling Machines. *Cell*, **110**, 673-687. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(02\)00971-6](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)00971-6)
- [13] Streuli, C.H. and Akhtar, N. (2009) Signal Co-Operation between Integrins and Other Receptor Systems. *Biochemical Journal*, **418**, 491-506. <https://doi.org/10.1042/BJ20081948>
- [14] Cabodi, S., Moro, L., Bergatto, E., *et al.* (2004) Integrin Regulation of Epidermal Growth Factor (EGF) Receptor and of EGF-Dependent Responses. *Biochemical Society Transactions*, **32**, 438-442. <https://doi.org/10.1042/bst0320438>
- [15] Guo, W. and Giancotti, F.G. (2004) Integrin Signalling during Tumour Progression. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **5**, 816-826. <https://doi.org/10.1038/nrm1490>
- [16] Tabe, Y., Jin, L., Tsutsumi-Ishii, Y., *et al.* (2007) Activation of Integrin-Linked Kinase Is a Critical Prosurvival Pathway Induced in Leukemic Cells by Bone Marrow-Derived Stromal Cells. *Cancer Research*, **67**, 684-694. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-3166>
- [17] Lim, C.J., Han, J., Yousefi, N., *et al.* (2007) Alpha4 Integrins Are Type I cAMP-Dependent Protein Kinase-Anchoring Proteins. *Nature Cell Biology*, **9**, 415-421. <https://doi.org/10.1038/ncb1561>
- [18] Rivera Rosado, L.A., Horn, T.A., McGrath, S.C., *et al.* (2011) Association between alpha4 Integrin Cytoplasmic Tail and Non-Muscle Myosin IIA Regulates Cell Migration. *Journal of Cell Science*, **124**, 483-492. <https://doi.org/10.1242/jcs.074211>
- [19] Fortney, J.E., Hall, B.M., Bartrug, L., *et al.* (2002) Chemotherapy Induces bcl-2 Cleavage in Lymphoid Leukemic Cell Lines. *Leuk Lymphoma*, **43**, 2171-2178. <https://doi.org/10.1080/1042819021000033024>
- [20] Wang, L., Fortney, J.E. and Gibson, L.F. (2004) Stromal Cell Protection of B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemic Cells during Chemotherapy Requires Active Akt. *Leukemia Research*, **28**, 733-742. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2003.10.033>
- [21] Nwabo Kamdje, A.H. and Krampera, M. (2011) Notch Signaling in Acute Lymphoblastic Leukemia: Any Role for Stromal Microenvironment? *Blood*, **118**, 6506-6514. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-08-376061>
- [22] Bertrand, F.E., Spengeman, J.D., Shelton, J.G., *et al.* (2005) Inhibition of PI3K, mTOR and MEK Signaling Pathways Promotes Rapid Apoptosis in B-Lineage ALL in the Presence of Stromal Cell Support. *Leukemia*, **19**, 98-102. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403560>
- [23] Jacamo, R., Chen, Y., Wang, Z., *et al.* (2014) Reciprocal Leukemia-Stroma VCAM-1/VLA-4-Dependent Activation of NF- κ B Mediates Chemoresistance. *Blood*, **123**, 2691-2702. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-06-511527>
- [24] Yu, Y., Schurpf, T. and Springer, T.A. (2013) How Natalizumab Binds and Antagonizes alpha4 Integrins. *The Journal of Biological Chemistry*, **288**, 32314-32325. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.501668>
- [25] Hsieh, Y.T., Gang, E.J., Geng, H., *et al.* (2013) Integrin alpha4 Blockade Sensitizes Drug Resistant pre-B Acute Lymphoblastic Leukemia to Chemotherapy. *Blood*, **121**, 1814-1818. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-01-406272>
- [26] Schwab, N., Schneider-Hohendorf, T., Melzer, N., *et al.* (2017) Natalizumab-Associated PML Challenges with Incidence, Resulting Risk, and Risk Stratification. *Neurology*, **88**, 1197-1205. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003739>
- [27] Shishido, S., Bönig, H. and Kim, Y.M. (2014) Role of Integrin Alpha4 in Drug Resistance of Leukemia. *Frontiers in Oncology*, **4**, 99. <https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00099>
- [28] Hsieh, Y.T., Gang, E.J. and Shishido, S.N. (2014) Effects of the Small-Molecule Inhibitor of Integrin A4, TBC3486, on Pre-B-ALL Cells. *Leukemia*, **28**, 2101-2104. <https://doi.org/10.1038/leu.2014.182>
- [29] Ruan, Y., Gang, E.J., Kim, H.N., *et al.* (2016) AVA4746, an Orally Available, Clinical Grade Antagonist of Integrin Alpha 4, Sensitizes Pre-B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia to Chemotherapy. *Blood*, **128**, 2765.

知网检索的两种方式：

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择：[ISSN]，输入期刊 ISSN：2328-045X，即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入，输入文章标题，即可查询

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：acrp@hanspub.org