

妊娠滋养细胞肿瘤免疫治疗的研究进展

王萌倩*, 刘开开, 蒋亚涵, 李红霞#

延安大学医学院, 陕西 延安

收稿日期: 2023年8月24日; 录用日期: 2023年9月17日; 发布日期: 2023年9月25日

摘要

目的: 确定可以增强疾病管理的潜在生物标志物, 并总结可用的免疫疗法以方便参考。方法: 我们回顾了PubMed中GTNs免疫疗法的相关文献。结论: 免疫疗法有望成为治愈耐多药妊娠滋养细胞瘤变患者的一种新的强大且低毒性的治疗方法。

关键词

妊娠滋养细胞肿瘤, PI3K/AKT信号通路抑制剂, 免疫治疗

Research Progress of Immunotherapy for Trophoblastic Tumors in Pregnancy

Mengqian Wang*, Kaikai Liu, Yahan Jiang, Hongxia Li#

School of Medicine, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Aug. 24th, 2023; accepted: Sep. 17th, 2023; published: Sep. 25th, 2023

Abstract

Objective: To identify potential biomarkers that can enhance disease management and to summarize available immunotherapies for ease of reference. **Methods:** We reviewed the literature on GTNs immunotherapy in PubMed. **Conclusion:** Immunotherapy is expected to be a new powerful and low-toxicity treatment for the cure of multidrug-resistant gestational trophoblastoma patients.

Keywords

Gestational Trophoblastic Tumor, PI3K/AKT Signaling Pathway Inhibitor, Immunotherapy

*第一作者。

#通讯作者。

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

1. 引言

妊娠滋养细胞肿瘤(GTN)是一种起源于妊娠滋养细胞的罕见肿瘤。GTN 包括以下组织病理学形式:侵袭性葡萄胎(IM)、绒毛膜癌(CCA)、胎盘部位滋养层肿瘤(PSTT)和上皮样滋养层肿瘤(ETT),包括起源于绒毛膜绒毛和绒毛外滋养层的病变,具有不同程度的增殖、侵袭和扩散[1]。尽管妊娠滋养细胞肿瘤的总治愈率很高,但化疗的一些缺点,如耐药性、复发性和严重的副作用,仍然威胁到疾病治疗的结果;因此,仍然迫切需要新的治疗策略,以增强抗肿瘤的作用并减少副作用。本文就 GTN 免疫治疗进行综述,分析其潜在的生物标志物,为 GTN 的免疫治疗提供新的思路。

2. 免疫治疗靶点

2.1. HIF-1 α

HIF-1 α 是缺氧诱导因子-1 α 的 α 亚基,是调节癌症形成和发展的众所周知的因子。在缺氧条件下,HIF-1 α 由 HIF-1 α 信号传导的激活诱导,这导致负责代谢、炎症和癌变的多种癌基因的表达增加。HIF-1 α 在缺氧应激下被诱导,并通过增加绒毛膜癌细胞中的 VEGF 水平来改变紧密连接 VEGF 负责癌症的异常血管生成,肿瘤血管为癌症的生长和转移提供充足的能量[2]。田在 2021 年研究证实 HIF-1 α 促进绒毛膜癌细胞的迁移和侵袭[2]。这些数据表明, HIF-1 α 会增加绒毛膜癌的风险,并可能成为潜在的靶向治疗的标志物。

2.2. LRSAM1

E3 泛素连接酶(LRSAM1)启动自噬体形成以捕获入侵细菌,随后被泛素化和降解。LRSAM1 耗竭可能会干扰神经元发育和稳态,因为它会导致周围神经轴突变性并增强 Charcot-Marie-Tooth 病小鼠的轴突敏感性。据报道, LRSAM1 通过激活 Wnt 信号传导来增加细胞粘附分子的表达并促进 PC12 细胞结构中的糖原合酶激酶磷酸化,这是神经元发育的关键机制。根据 Piepoli 等人的说法,结直肠癌患者的 LRSAM1 表达显著升高,这表明 LRSAM1 表达异常可能有助于癌症的发展[3]。LRSAM1 在绒毛膜癌中发挥致癌作用。通过激活脉络膜癌细胞增殖、迁移和侵袭力的信号传导和阻碍的 p53/p21 途径, LRSAM1 敲低减缓了疾病的进程。对于绒毛膜癌的诊断和治疗,它是一个新的治疗靶点。

2.3. sFLT s

可溶性 fms 样酪氨酸激酶 1 (sFLT1)是跨膜酪氨酸激酶受体 FLT1 (VEGF 受体-1)的一种截短形式, FLT1 紧密结合 VEGF 和 PlGF。sFLT 是由 FLT1 pre-mRNA 的选择性剪接和提前终止产生的,保留了 FLT1 细胞外配体结合区 1~6 个免疫球蛋白域。它被认为是一个诱饵,隔离 VEGF 和阻止细胞内信号转导的起始[4]。sFLT1-i13 和 sFLT1-e15a 在人体中大量存在。前者在各种类型的细胞中表达,而后者主要在胎盘中表达。此外,在胎盘组织中,原位杂交显示, sFLT1-i13 和 sFLT1-e15a mRNA 大部分定位于滋养细胞内,滋养细胞是位于胎儿和母体血管之间的胎儿细胞。这表明,在胎盘中,滋养细胞来源的 sFLT1 通过隔离轻度缺氧时产生的过量 VEGF,维持胎盘组织的生理血管完整性。滋养细胞异常产生 sFLT1,通过拮抗 VEGF 和 PlGF 的活性,诱导子痫前期的发生发展,导致母体内皮功能障碍,导致高血压和蛋白尿。sFLT1 在绒毛膜癌细胞中的稳定表达可抑制肿瘤生长和体内肿瘤血管化。这些结果提示 FLT1 可能是绒毛膜癌的抑癌基因。

2.4. NLRP7

NLRP7 是 14 种 NLRP 蛋白之一, 与妊娠期炎症过程的控制密切相关。NLRP7, 由三个主要结构域组成: 1) 参与凋亡和炎症信号通路的 N 端 pyrin 结构域(PYD), 2) 促进寡聚化的中枢核苷酸结合结构域(NACHT)和 3) 参与配体传感的富含亮氨酸的重复序列(LRR)结构域[5]。NLRP7 炎症小体的激活导致原白介素-1 β 加工成其成熟形式 IL-1 β , IL-1 β 是一种参与蜕膜化和滋养层侵袭过程的分泌细胞因子。NLRP7 炎症小体的机制, 有助于 GC 生长和肿瘤发生。此外, 这项研究强调 NLRP7 是 GC 侵袭性的关键参与者, 应将其归类为这种滋养细胞癌症发展的重要生理病理学因素。NLRP7 在滋养层肿瘤细胞 JEG-3 细胞中过表达, 重要的是, 已经证明滋养细胞肿瘤细胞系 JEG-2 中的 NLRP3 敲低导致 NF- κ B、p65、Ser 536 磷酸化显著增加, 并且该蛋白具有抑制 NF- κ B 的 ASC 依赖性活性的能力。NLRP7 在这种罕见癌症中的临床相关性突出了其作为治疗耐药性妊娠绒毛膜癌患者的分子靶点的潜在治疗前景。

2.5. 二甲双胍

LGMN 被认为是参与调节肿瘤生物学行为的关键蛋白质。LGMN 在各种肿瘤中高表达, 包括口腔鳞状细胞癌, 胃癌和子宫内膜癌。Tu W, 和 Qin M 研究报道, 与早期妊娠组织相比, 绒毛膜癌组织中 LGMN 水平显著升高。根据体内和体外实验, 我们发现二甲双胍可以调节人绒毛膜癌组织中丰富的天冬酰胺内肽酶(LGMN), 以影响脉络膜癌细胞的增殖和侵袭。研究表明, 在绒毛膜癌细胞系 JAR 和 JEG-3 中检测到 LGMN 与 AKT/mTOR/自噬(与二甲双胍抗病相关的途径)激活之间的关系, 以阐明二甲双胍是限制绒毛膜癌进展的有希望的治疗药物[6]。二甲双胍通过抑制富含绒毛膜癌组织的 LGMN 来抑制绒毛膜癌的发展。此外, 二甲双胍可归因于通过 AKT/mTOR/LC3II 途径以 LGMN 依赖性方式激活自噬, 这参与抑制绒毛膜癌细胞的增殖和侵袭能力。总的来说, 二甲双胍可作为绒毛膜癌治疗的有前途的药物。缺乏临床研究来估计二甲双胍在绒毛膜癌患者中的安全性和有效性是我们研究的局限性, 特别是用于患者的合理二甲双胍剂量, 因此需要对未来的临床转化进行额外的分析。

2.6. MIIP 基因

迁移和侵袭抑制蛋白(MIIP)基因位于染色体 1p36.22 上。它调节细胞迁移和侵袭。MIIP 首先是在胶质瘤中使用 IGFBP2 酵母双杂交实验发现的; 研究表明, MIIP 作为一种迁移和侵袭抑制剂蛋白, 具有抑制某些肿瘤细胞的血管生成和肿瘤发生的能力, 如乳腺癌、肺癌、神经胶质瘤。MIIP 通过抑制绒毛膜癌的细胞运动, 充当肿瘤抑制基因[7]。这突出了难治性绒毛膜癌的潜在治疗靶点。

2.7. FBI-1

FBI-1, 是原癌基因 POZ 和 Krüppel 家族转录阻遏物, FBI-1 的异常表达在结肠癌和膀胱癌中已被证实, 其中和细胞周期素依赖性激酶抑制剂 2A 和 p53 的正常功能丧失有关。研究证明, FBI-1 在 GTD 中过度表达, 其过度表达对 GTD 中失调的滋养层细胞产生多种致癌作用, 包括促进细胞迁移和侵袭以及促进细胞凋亡。

2.8. Claudin-6

Claudin-6 是一种癌胎紧密连接蛋白, 其表达在妊娠期间降低, 在任何正常组织中几乎不存在, 其在非癌组织中的表达仅限于发育的早期阶段, 因为在健康成人组织中, 它是转录沉默的。因此, claudin-6 具有关键重要性, 因为它被认为是原始生殖器肿瘤和具有原始表型的癌症的诊断标志物。CLDN 是紧密连接蛋白的核心成分, 参与紧密连接物理屏障的形成和信号转导过程。在许多癌症中, 紧密连接在结构

和功能上都是异常的。大量研究表明, CLDN6 在上皮源性恶性肿瘤中上调或下调。CLDN6 在不同类型的癌症中扮演不同的角色。研究表明, CLDN6 在乳腺癌、肺癌、胃癌等肿瘤中高表达, 可促进肿瘤细胞增殖、侵袭和迁移。该研究提到, 这些肿瘤中 CLDN6 的上调可能会激活胚胎干细胞(ESC)样程序。研究发现 CLDN6 在人 GTN 组织和 CC 细胞系中的表达增加, 并且与肿瘤类型有关[8]。进一步研究表明, CLDN6 的过表达促进 CC 细胞的增殖和迁移, 抑制 CC 细胞凋亡。综上所述, CLDN6 表达可能是肿瘤生物学的直接指标, 并且可能是 CC 患者生存结果有力的预测因子。

2.9. PD-L1

程序性细胞死亡配体 1 (PD-L1)是一种免疫调节分子, 可通过与抑制性程序性细胞死亡 PD-1 受体结合来充当共调节信号。研究表明, PD-L1 在不同类型的妊娠滋养细胞疾病(GTN 中由滋养层细胞强烈表达, 逃避免疫反应, 从而允许这些恶性细胞的增殖, 用免疫检查点抑制剂(ICI)阻断 PD-1/PD-L1 通路已成为各种类型癌症的新疗法。已有研究证明, 在化疗耐药 GTN 患者中, 帕博利珠单抗(一种抗 PD-1 的抗体)可诱导完全反应, 持续改善抗肿瘤作用和可耐受的毒性作用; 虽然程序性细胞死亡 1/程序性细胞死亡配体 1 (PD-1/PD-L1)抑制剂已被开发用于重活 T 细胞并通过肿瘤微环境(TME)内的 PD-1/PD-L1 途径中断免疫抑制[9], 但是临床实验研究相对较少, 仍然需要进一步研究, 有望成为 GTN 的一种新的治疗策略。

3. 通路靶向治疗的分子机制与研究进展

磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B (PKB 或 Akt)

PI3K 家族通过磷酸化肌醇脂质的磷酸化介导细胞内信号转导。在众多类型的 PI3K 中, 只有 I 类可以在生长刺激后发挥脂质磷酸化作用。PI3K (I 类)是一种异二聚体, 包括两个不同的亚基: 调节亚基 p85 和催化亚基 p110。具体而言, PI85K 的调节亚基 p3 可以通过其 Src 同源性 2 (SH2)结构域与活化的 RTK 上的磷酸化酪氨酸残基结合。随后, PI3K 催化亚基 p110 可以形成完整的活性 PI3K 酶[10]。编码 PI3K 的 p110 α 催化亚基的 PIK3CA 激活突变是肿瘤谱系中最常见的突变癌基因。PI3K 信号在乳腺癌中被过度激活, 抑制 PI3K 可降低三阴性和雌激素受体阳性乳腺癌的发生率, PIK3CA 突变存在于头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)、胃癌胆囊癌和黑色素瘤中。研究发现, 已知 PIK3CA E542K 和 PIK3CA E545K 的突变支持宫颈腺癌的增殖和糖酵解。此外, PIK3CA 突变导致小鼠前列腺癌, 并与前列腺癌预后不良相关[11]。蛋白激酶 B (PKB 或 Akt)由 PKB 基因编码, 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶。为了获得其催化活性, AKT 需要在两个位点磷酸化。为此, AKT 易位到细胞质膜内表面的 PIP3 位点。这种易位导致构象变化, 使 AKT 氨基酸被磷酸化。PIP2 的磷酸化招募磷酸肌醇依赖性激酶-1 (PDK1), 其在 T308 处磷酸化 AKT。第二个位点(S473)被 mTORC2 磷酸化, 导致 AKT 完全激活。质膜内表面的磷酸化磷脂酰肌醇脂质可以直接结合含有 PH 或 FYVE 锌指结构域的细胞内蛋白[12]。事实上, PIP3 结合 AKT 和 PDK1, 因此它们可以在膜附近积聚。一旦激活, AKT 从质膜迁移到细胞质和细胞核, 从而导致 AKT 突变。LY294002 是 PI3K 的抑制剂, 已被证明可以通过抑制雷帕霉素信号通路的 PI3K/Akt/哺乳动物靶标来改变癌蛋白的表达和转录因子, 激活细胞增殖和侵袭, 抑制凋亡和分化等过程, 能够靶向其中一个或多个过程, 是癌症防治的理想药物。Alpelisib 是一种口服给药药物, 在晚期人表皮生长因子受体 2 (HER2)阳性乳腺癌中与氟维司群联合使用时, 已被证明非常有效, 可有效抑制 PI3K α [13]。对人和鼠样本进行的体外研究表明, PI3K α 的抑制选择性地降低了 C36: 2 PI-3, 4, 5-P3 并避免了巨噬细胞的积累。因此, 这些结果表明, alpelisib 抑制 PI3K α 可以为避免向巨转移的演变提供新的视角[14]。文献报道, PI3K/AKT 在 GTN 中呈现高表达, 并促进人绒毛膜癌 JEG-3 细胞的增殖和侵袭; 抑制 PI3K/AKT 信号通路有望成为 GTN 的新的治疗策略。

4. 小结

妊娠滋养细胞肿瘤是一种罕见的肿瘤，尽管免疫疗法比较少见，数据有限，GTN 有益的免疫疗法的有效性仍不确定，但仍有些相关的研究证实免疫疗法可以治愈耐多药妊娠滋养细胞瘤变患者，提供了一种新的强大且低毒性的治疗方法。这预示着在这个时代，大多数患者，包括那些以前难以治疗的患者，可以期望实现长期缓解。这一发展促使人们重新思考如何管理这种罕见疾病的患者，重点是最大限度地提高治愈率，同时尽量减少对有毒化疗的暴露。

基金项目

滋养细胞肿瘤中 TGF- β 1 通过 PI3K/AKT 对上皮间质转化的影响。

参考文献

- [1] You, Y., Stelzl, P., Joseph, D.N., Aldo, P.B., Maxwell, A.J., Dekel, N., Liao, A., Whirledge, S. and Mor, G. (2021) TNF- α Regulated Endometrial Stroma Secretome Promotes Trophoblast Invasion. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 737401. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.737401>
- [2] Xu, Y., Ren, B. and Wang, M. (2023) HIF-1 α Contributes to Metastasis in Choriocarcinoma by Regulating DEC1 Expression. *Clinical and Translational Oncology*, **25**, 1641-1649. <https://doi.org/10.1007/s12094-022-03055-8>
- [3] Li, Q., Wang, Y., Liu, F., Wang, H. and Fan, Y. (2022) LRSAM1 E3 Ubiquitin Ligase Promotes Choriocarcinoma Progression and Metastasis via p53/p21 Signaling Impediment. *BioMed Research International*, **2022**, Article ID: 1926605. <https://doi.org/10.1155/2022/1926605>
- [4] Sasagawa, T., *et al.* (2020) Production of an Anti-Angiogenic Factor sFLT₁ Is Suppressed via Promoter Hypermethylation of flt1 gene in Choriocarcinoma Cells. *BMC Cancer*, **20**, Article Number: 112. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-6598-9>
- [5] Reynaud, D., Alfaidy, N., Collet, C., Lemaitre, N., Sergent, F., Miege, C., Soleilhac, E., Assi, A.A., Murthi, P., Courtois, G., Fauvarque, M.O., Slim, R., Benharouga, M. and Abi Nahed, R. (2023) NLRP7 Enhances Choriocarcinoma Cell Survival and Camouflage in an Inflammasome Independent Pathway. *Cells*, **12**, 857. <https://doi.org/10.3390/cells12060857>
- [6] Tu, W., Qin, M., Li, Y., Wu, W. and Tong, X. (2023) Metformin Regulates Autophagy via LGMN to Inhibit Choriocarcinoma. *Gene*, **853**, Article ID: 147090. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2022.147090>
- [7] Yu, Y., Peng, Q., Zhao, P., Wang, L., Weng, Y., Chen, X., Li, X., Feng, S., Wang, X., Lu, W., Xie, X. and Cheng, X. (2022) Inhibition of Invasion and Metastasis in Choriocarcinoma by Migration and Invasion Inhibitory Protein. *Placenta*, **130**, 46-52. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.10.015>
- [8] Medrano-González, P.A., Cruz-Villegas, F., Alarcón Del Carmen, A., Montañó, L.F. and Rendón-Huerta, E.P. (2022) Claudin-6 Increases SNAIL, NANOG and SOX2 Gene Expression in Human Gastric Adenocarcinoma AGS Cells. *Molecular Biology Reports*, **49**, 11663-11674. <https://doi.org/10.1007/s11033-022-07976-z>
- [9] Wang, T., Guo, W., Ren, X., Lang, F., Ma, Y., Qiu, C. and Jiang, J. (2023) Progress of Immunotherapies in Gestational Trophoblastic Neoplasms. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, <https://doi.org/10.1007/s00432-023-05010-8>
- [10] Glaviano, A., Foo, A.S.C., Lam, H.Y., Yap, K.C.H., Jacot, W., Jones, R.H., Eng, H., Nair, M.G., Makvandi, P., Georger, B., Kulke, M.H., Baird, R.D., Prabhu, J.S., Carbone, D., Pecoraro, C., The, D.B.L., Sethi, G., Cavalieri, V., Lin, K.H., Javidi-Sharifi, N.R., Toska, E., Davids, M.S., Brown, J.R., Diana, P., Stebbing, J., Fruman, D.A. and Kumar, A.P. (2023) PI3K/AKT/mTOR Signaling Transduction Pathway and Targeted Therapies in Cancer. *Molecular Cancer*, **22**, 138. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01827-6>
- [11] Karami Fath, M., Ebrahimi, M., Nourbakhsh, E., Zia Hazara, A., Mirzaei, A., Shafieyari, S., Salehi, A., Hoseinzadeh, M., Payandeh, Z. and Barati, G. (2022) PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway in Cancer Stem Cells. *Pathology, Research and Practice*, **237**, Article ID: 154010. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2022.154010>
- [12] Yu, L., Wei, J. and Liu, P. (2022) Attacking the PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway for Targeted Therapeutic Treatment in Human Cancer. *Seminars in Cancer Biology*, **85**, 69-94. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.06.019>
- [13] Zhao, J., Yan, Y., Zhen, S., Yu, L., Ding, J., Tang, Q., Liu, L., Zhu, H. and Xie, M. (2023) LY294002 Alleviates Bone Cancer Pain by Reducing Mitochondrial Dysfunction and the Inflammatory Response. *International Journal of Molecular Medicine*, **51**, 42. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2023.5245>

-
- [14] Hao, Y., Ji, J., Liu, C., Zhang, N. and Gong, Y. (2022) Effects of Matrine Combined with LY294002 on Proliferation, Apoptosis and Cell Cycle of Human Myeloid Leukemia K562 Cells. *Journal of Southern Medical University*, **42**, 1739-1746. <https://doi.org/10.12122/j.issn.1673-4254.2022>