

The Overview of Tumor-Related Immunosuppressive Molecules

Dongyun Zhang^{1*}, Ran Liu², Anli Liu¹, Yin Li¹, Jing Wang¹

¹Department of Basic Medicine, Nanyang Medical College, Nanyang Henan

²Oncology Department, The First Affiliated Hospital of Nanyang Medical College, Nanyang Henan

Email: [*zhangdy79@126.com](mailto:zhangdy79@126.com)

Received: May 21st, 2015; accepted: Jun. 9th, 2015; published: Jun. 12th, 2015

Copyright © 2015 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

Abstract

Tumorigenesis was closely related to the states of immune tumor suppressor cells and immunosuppressive molecules. In the paper, we overviewed current functional situation and newly research progress of immunosuppressive molecules, e.g. programmed death-1, cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, T cell immunoglobulin domain and mucin domain-3, B and T lymphocyte attenuator, LAG-3, CD160, which took part in the tumor immune escape in the process of tumor immunity.

Keywords

Tumor, Immune, Immunosuppressive Molecules, Overview

肿瘤预后相关免疫抑制分子概述

张冬云^{1*}, 刘冉², 刘安丽¹, 李寅¹, 王静¹

¹南阳医学高等专科学校, 基础医学部, 河南 南阳

²南阳医学高等专科学校, 第一附属医院肿瘤科, 河南 南阳

Email: [*zhangdy79@126.com](mailto:zhangdy79@126.com)

收稿日期: 2015年5月21日; 录用日期: 2015年6月9日; 发布日期: 2015年6月12日

*通讯作者。

摘要

肿瘤机体内免疫抑制细胞、免疫抑制分子状态与肿瘤发生、发展密切相关。本文综述了肿瘤免疫过程中参与肿瘤免疫逃逸的免疫抑制分子PD-1, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, CD160, BTLA的功能状况及最新研究进展。

关键词

肿瘤, 免疫, 免疫抑制分子, 综述

1. 引言

目前针对大量的动物模型及人体方面肿瘤研究均表明机体免疫系统能有效识别、杀伤肿瘤细胞, 发挥免疫监视及维持机体自稳态作用。不解的是机体在怎样的情况下、在何时、又是如何导致了疾病和肿瘤的发生。Schreiber RD 等[1]于 2002 年提出了“免疫编辑学说”, 其包括免疫监视、免疫自稳、免疫逃逸三个阶段。免疫监视过程中, 癌细胞被识别、清除。随着肿瘤的缓慢生长, 机体免疫系统再次激活, 一些癌细胞再次被清除, 此循环在体内周而复始进行, 即为免疫平衡。免疫监视后的免疫逃逸阶段主要是一些以前不被认知的免疫抑制细胞、免疫抑制分子等综合作用抑制 T 细胞活化。因此对肿瘤相关免疫抑制分子的研究已成为临床研究热点, 有望为临床肿瘤靶向治疗提供理论依据。现就近几年来医学领域对肿瘤相关免疫抑制分子研究作一简要综述。

2. PD-1 分子

程序性死亡分子-1 (programmed death-1, PD-1)又名 CD279, 由于其和细胞凋亡相关而被命名, 该分子定位于 2 号染色体 2q37.3, 属 I 型跨膜糖蛋白, 由胞外区、跨膜区和胞内区组成。其胞外区有 4 个重要的 N 连接糖基化位点, 在与其配体结合中起重要作用; 胞内区包含两个酪氨酸抑制基序(ITIM), 均参与了受体磷酸化过程, 第二个酪氨酸抑制基序磷酸化后募集 SHP-1、SHP-2 到胞浆区, 促使 TCR 相关信号分子脱磷酸化, TCR/CD28 信号传导衰竭。PD-1 分子表达于活化的 CD4+CD8+T 细胞、NK 细胞、T 细胞、B 细胞、单核细胞上, 其配体 PD-L1 分子(CD274)定位于染色体 9p24, 由胞外区、疏水性跨膜结构域、胞内区组成, 可负向调节免疫应答。

PD-1/PD-L1 结合可以增强机体细胞免疫抑制信号表达, 对抗由 TCR-CD28 调节的磷脂酰肌醇-3 激酶活性, 降低 AKt 磷酸化和葡萄糖代谢, 抑制 T 细胞活化。PD-1 最初发现表达在 SIV 特异性 CD8 T+细胞上, 体内阻止 PD-1/PD-L1 途径可促进 T 细胞增殖, 细胞因子产生及 SIV 特异性 B 细胞应答[2]。其它研究者也发现 HIV 相关疾病严重程度、病毒载量、CD4+T 细胞数量下降均与 HIV 特异性 CD8+T 细胞上 PD-1 表达水平相关。

研究发现 PD-1 在多种实体肿瘤组织中均有表达, 且与部分肿瘤患者预后相关。Ghebeh [3]发现在乳腺癌肿瘤细胞中 PD-1 表达水平与肿瘤组织学类型、孕酮受体、雌激素受体水平呈显著性相关。Konishi [4]等检测到 PD-1 在非小细胞肺癌中表达水平增高。但研究还发现并不是所有的实体肿瘤组织中均高表达 PD-1, 肾癌组织中肿瘤细胞内 PD-1 表达阴性, 但肿瘤浸润性淋巴细胞内 PD-1 高表达。Karim [5]等报道 PD-1 仅在 19%的宫颈癌组织中有表达, 与病人预后无关。Gadiot [6]等研究显示 PD-1 表达水平对恶性黑色素瘤患者生存期没有影响。

3. CTLA-4 分子

细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)又名 CD152, 是一种白细胞分化抗原, 为 T 细胞上一种跨膜糖蛋白, 其胞浆区有免疫受体络氨酸抑制基序, 主要表达于活化的 T 细胞上, 可稳定表达于调节性 T 细胞(Treg)表面, 调控 Treg 功能并使吲哚胺 2,3-过氧化酶高表达, 从而抑制机体对肿瘤细胞产生免疫反应。CTLA-4 分子与 CD28 有 31%氨基酸同源性, 二者共同享有 CD80/CD86 配体, 其与配体结合的亲和力高于 CD28, 可竞争性结合 APC 表面 CD80/CD86, 并向活化 T 细胞传递抑制信号[7]。早期研究[8]证实 CTLA-4 拮抗剂可以降低动物模型中肿瘤发生率。Lute [9]研究也证实抗 CTLA-4 抗体可诱导机体产生免疫毒素, 发挥抗肿瘤效应。临床疾病研究中也发现 CTLA-4 Ig 在寻常银屑病、类风湿性关节炎等临床试验中的抗肿瘤效应[10] [11]。

4. TIM-3 分子

T 细胞免疫球蛋白及粘蛋白结构域分子-3 (T cell immunoglobulin domain and mucin domain-3, Tim-3)是 TIM 基因家族成员之一, 该基因定位于 5 号染色体 5q33.2 [12]。主要表达于 Th1 细胞上[13], 与其配体-半乳糖凝集素-9 (Gal-9)、S 型植物血凝素结合后相互作用能介导 T 细胞免疫耐受、诱导 Th1 细胞死亡[14]。实验动物模型中阻断 TIM-3 与 Gal-9 结合可打破免疫耐受, 诱发自身免疫性疾病[15]。近年来小鼠实验研究证明小鼠中 TIM-3 可促进 CD8⁺T 细胞免疫耐受, 导致骨髓来源抑制性细胞增加[16]。

黑色素瘤中免疫组化检测发现, TIM-3 分子在黑色素瘤细胞及周围肥大细胞中均有表达, 可通过抑制免疫促进黑色素瘤细胞存活[17]; 优先表达于淋巴瘤内皮组织中的 TIM-3 可通过介导免疫逃逸促使肿瘤进展[18]。但也有研究表明, 在移植肿瘤的小鼠模型中, 给予 Gal-9 处理可增强 T 细胞抗肿瘤活性[19]。由此可见, TIM-3 在不同肿瘤发生、发展过程中的作用不尽相同, 具体机制还不甚清楚。

5. LAG-3 分子

淋巴细胞活化因子-3 (LAG-3)又名 CD223, 是一种跨膜糖蛋白, 由 470 个氨基酸构成。该基因包含 8 个外显子, 定位于 12 号染色体 12p13, 与 CD4 基因有一定同源性(<20%)。LAG-3 分子由胞外区、跨膜区和胞内区 3 部分组成, 是 MHC II 类分子的配体, 从属于 Ig 超家族成员, 选择性表达在活化的 T 淋巴细胞、NK 细胞和树突状细胞上, 细胞因子 IL-2、IL-7 和 IL-12 可上调其表达[20]。LAG-3 结合 CD3/TCR 复合物可抑制 CD3/TCR 信号传递及 TCR 受体诱导的 Ca²⁺流量, 从而抑制 T 细胞功能[21]。与 PD-1 分子相比, LAG-3 分子的诱导只需弱免疫原性信号刺激即可激活其表达。

动物模型研究表明 LAG-3 分子的表达可抑制 T 细胞功能, 这与持续感染中 CD8⁺T 细胞功能耗竭相关[22]。但 LAG-3 分子对肿瘤作用结论尚未统一。有研究表明 LAG-3 表达的肿瘤细胞、肿瘤浸润 CD8⁺T 细胞(TIL)和可溶性 LAG-3 分子均可通过与 MHC II 类分子结合活化 APC, 诱导机体抗肿瘤免疫应答, 抑制肿瘤细胞生长[23] [24]。但另有研究显示 LAG-3 分子抑制机体抗肿瘤免疫应答, 促进肿瘤发生发展。Grosso 等[25]研究显示, LAG-3 在活化的 CD8⁺T 细胞上高水平表达, 抑制其活化、增殖及抗肿瘤应答能力。

6. CD160 分子

CD160 最早命名为 BY55, 是由 Bensussan 实验室在用人源 NK 细胞系 VI2C2 反复免疫 BALB/C 小鼠过程中发现的 NK 细胞表面分子, 是含单个 IgV 结构域的糖基化磷脂酰肌醇(GPI)锚定蛋白, 从属于 B7/CD28 家族, 最初是作为 NK 细胞上 MHC-I 类分子被鉴定出来[26]。CD160 和 BTLA 两者都可与活化 T 细胞上的配体 HVEM 结合, 主要表达在 CD56⁺CD16⁻NK 细胞、NKT 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞、CD8⁺CD28⁻T 细

胞、和部分外周 CD4⁺、CD8⁺T 细胞上，负向调控细胞周期。

CD160 结合配体 sHIA-G1 后能抑制血管增生，在抗肿瘤治疗中为抑制新生血管形成提供良好分子靶标。正常情况下，皮肤中也存在有低密度淋巴细胞浸润，包括表达 HLA-DR 和 CD25 的活化的 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞，起免疫监视作用[27]。正常和炎性损伤的皮肤 CD4⁺T 细胞中，均能检测到 CD160 mRNA(新分离的 PB⁻CD4⁺T 细胞中几乎检测不到)的表达。可见在皮肤炎性感染中，CD160 作为协同刺激受体活化 CD4⁺T 细胞，促使其增殖并发挥其细胞毒作用。

7. BTLA 分子

BTLA (B and T lymphocyte attenuator)是一种 I 型跨膜糖蛋白，包括胞外单 IgV 样区域、跨膜区和胞内区。单 IgV 样区域是 B7 家族分子特征性结构，它是近年发现的免疫球蛋白表面分子家族成员，与 CTLA-4、PD-1 构成一组抑制性受体，优先表达在 T、B 淋巴细胞表面。BTLA 与其配体结合后，抑制 T 细胞活化，防止过强的免疫应答及机体自身免疫反应发生。chemnitz 等[28]研究发现，单个 BTLA 酪氨酸基序突变不会影响 BTLA 阻滞 T 细胞活化，只有四个酪氨酸基序全部突变才会导致 BTLA 胞浆残基丧失功能。最近，有日本学者应用两个抗人类 BTLA 的单克隆抗体 MIH26 和 MIH27 研究发现，MIH26 可特异地与转染人类 BTIA 的细胞系反应，但是不和未染的细胞反应，而且也不与表达 CD28 家族分子(D28、CTLA-4、PD-1)的 P815 细胞反应，MIH27 也类似的反应结果。以上表明，用竞争性 mAb 交叉合 BTLA 可以抑制 T 细胞的增殖，而且在抗 CD3 抗的刺激下，IFN- γ 和 IL-10 的生成也受到抑制。他们认为 BTLA 介导的 T 细胞活化抑制作用，可发生在初始化 CD4⁺T 细胞应答和继发性 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞应答过程中，这就提示结合于 T 细胞上的 BTIA 能给 T 细胞发出一种特定性“关闭”信号，维持 T 细胞免疫耐受[29]。

8. IL-10 分子

IL-10 是一种多功能负性调节因子，主要由 Th2 细胞、活化 B 细胞、单核细胞、巨噬细胞产生，参与免疫细胞、炎症细胞、肿瘤细胞等多种细胞的生物调节，在自身免疫性疾病、严重感染性疾病、肿瘤及移植免疫等多种疾病中发挥重要作用。在慢性 LCMV 感染过程中，PD-1 和 IL-10 协同作用抑制 CD4⁺T 细胞活化[30]。IL-10 通过抑制单核/巨噬细胞、Th 细胞、CTL 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞、NK 细胞及分泌的细胞因子，诱导肿瘤发生免疫逃逸。随着肿瘤的发展恶化，IL-10 水平会进一步升高，加重肿瘤的恶化。在手术或放化疗后好转的肿瘤病人中，其 IL-10 水平较治疗前下降[31]。因此有学者提出用 IL-10 可作为诊断肿瘤及评判预后的一个指标[32]。

9. 展望

肿瘤发展特性是逃避机体免疫监视，促使其促肿瘤基因表达，减弱抗肿瘤免疫细胞的浸入和功能，促使血管生成等。尽管已知有多种与癌症发生、发展相关的免疫细胞，但不断寻求发现与癌症相关的新型免疫细胞及因子仍是人们关注的热点。随着对肿瘤免疫抑制细胞及分子特征和功能的深入研究，如何合理、有效地清除肿瘤免疫抑制细胞及抑制性免疫分子的表达已成为研究热点，这将为临床上食管癌等肿瘤的治疗开辟一新的途径。

参考文献 (References)

- [1] Dunn, G.P., Bruce, A.T., et al. (2002) Cancer immunoeediting: From immunosurveillance to tumor escape. *Nature Immunology*, **3**, 991-998.
- [2] Pombo, C., Wherry, E.J., Gostick, E., et al. (2015) Elevated expression of CD160 and 2B4 defines a cytolytic HIV-specific CD8 T cell population in elite controllers. *Journal of Infectious Diseases*.
- [3] Ghebeh, H., Barhoush, E., Tulbah, A., et al. (2008) FOXP3⁺ Tregs and B7-H1⁺/PD-1⁺ T lymphocytes co-infiltrate the

- tumor tissues of high-risk breast cancer patients: Implication for immunotherapy. *BMC Cancer*, **23**, 5-7.
- [4] Mao, Y., Li, W., Chen, K., et al. (2015) B7-H1 and B7-H3 are independent predictors of poor prognosis in patients with non-small cell lung cancer. *Oncotarget*, **6**, 3452-3461.
 - [5] Karim, R., Jordanova, E.S., Piersma, S.J., et al. (2009) Tumor-expressed B7-H1 and B7-DC in relation to PD-1+ T-cell infiltration and survival of patients with cervical carcinoma. *Clinical Cancer Research*, **15**, 6341-6347.
 - [6] Kaiser, A.D., Schuster, K., Gadiot, J., et al. (2012) Reduced tumor-antigen density leads to PD-1/PD-L1-mediated impairment of partially exhausted CD8+ T cells. *European Journal of Immunology*, **42**, 662-671.
 - [7] Wu, D., Zhang, Z., Pan, H., et al. (2015) Upregulation of the B7/CD28 family member B7-H3 in bladder cancer. *Oncology Letters*, **9**, 1420-1424.
 - [8] Hurwitz, A.A., Foster, B.A., Kwon, E.D., et al. (2000) Combination immunotherapy of primary prostate cancer in a transgenic mouse model using CELA-4 blockade. *Cancer Research*, **60**, 2444-2448.
 - [9] Lute, K.D., May Jr., K.F., Lu, P., et al. (2005) Human CTLA-4 knock-in mice unravel the quantitative link between tumor immunity and autoimmunity induced by anti-CTLA-4 antibodies. *Blood*, **106**, 3127-3133.
 - [10] Kremer, J.M., Westhovens, R., Leon, M., et al. (2003) Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA-4 Ig. *New England Journal of Medicine*, **349**, 1907-1915.
 - [11] Wang, X.B., Kakoulidou, M., Giscoombe, R., et al. (2005) Abnormal expression of CTLA-4 by T cells and can trigger apoptosis upon ligand interaction. *International Journal of Cancer*, **117**, 538-550.
 - [12] McIntire, J.J., Umetsu, S.E., Akbari, O., Potter, M., Kuchroo, V.K., Barsh, G.S., et al. (2001) Identification of Tapr (An airway hyperreactivity regulatory locus) and the linked Tim gene family. *Nature Immunology*, **2**, 1109-1116.
 - [13] Monney, L., Sabatos, C.A., Gaglia, J.L., Ryu, A., Waldner, H., Chernova, T., et al. (2002) Th1-specific cell surface protein Tim-3 regulates macrophage activation and severity of an autoimmune disease. *Nature*, **415**, 536-541.
 - [14] Wada, J. and Kanwar, Y.S. (1997) Identification and characterization of galectin-9, a novel beta-galactoside-binding mammalian lectin. *The Journal of Biological Chemistry*, **272**, 6078-6086.
 - [15] Chou, F.C., Shieh, S.J. and Sytwu, H.K. (2009) Attenuation of Th1 response through galectin-9 and T-cell Ig mucin 3 interaction inhibits autoimmune diabetes in NOD mice. *European Journal of Immunology*, **39**, 2403-2411.
 - [16] Dardalhon, V., Anderson, A.C., Karman, J., Apetoh, L., Chandwaskar, R., Lee, D.H., et al. (2010) Tim-3/galectin-9 pathway: Regulation of Th1 immunity through promotion of CD11b⁺Ly-6G⁺ myeloid cells. *The Journal of Immunology*, **185**, 1383-1392.
 - [17] Wiener, Z., Kohalmi, B., Pocza, P., Jeager, J., Tolgyesi, G., Toth, S., et al. (2007) TIM-3 is expressed in melanoma cells and is upregulated in TGF-beta stimulated mast cells. *Journal of Investigative Dermatology*, **127**, 906-913.
 - [18] Huang, X., Bai, X., Cao, Y., Wu, J., Huang, M., Tang, D., et al. (2010) Lymphoma endothelium preferentially expresses Tim-3 and facilitates the progression of lymphoma by mediating immune evasion. *The Journal of Experimental Medicine*, **207**, 505-520.
 - [19] Nagahara, K., Arikawa, T., Oomizu, S., Kontani, K., Nobumoto, A., Tateno, H., et al. (2008) Galectin-9 increases Tim-3⁺dendritic cells and CD8⁺ T cells and enhances antitumor immunity via galectin-9-Tim-3 interactions. *The Journal of Immunology*, **181**, 7660-7669.
 - [20] Tian, X., Zhang, A., Qiu, C., Wang, W., Yang, Y., Qiu, C.L., et al. (2015) The upregulation of LAG-3 on T cells defines a subpopulation with functional exhaustion and correlates with disease progression in HIV-infected subjects. *The Journal of Immunology*, **194**, 3873-3882.
 - [21] Hannier, S., Tournier, M., Bismuth, G. and Triebel, F. (1998) CD3/TCR complex-associated lymphocyte activation gene-3 molecules inhibit CD3/TCR signaling. *The Journal of Immunology*, **161**, 4058-4065.
 - [22] Huang, C.T., Workman, C.J., Flies, D., Pan, X., Marson, A.L., Zhou, G., et al. (2004) Role of LAG-3 in regulatory T cells. *The Journal of Immunology*, **21**, 503-513.
 - [23] Prigent, P., Eimir, S., Dreano, M. and Triebel, F. (1999) Lymphocyte activation gene-3 induces tumor regression and antitumor immune responses. *European Journal of Immunology*, **29**, 3867-3876.
 - [24] Di Carlo, E., Cappello, P., Sorrentino, C., et al. (2005) Immunological mechanisms elicited at the tumour site by lymphocyte activation gene-3(LAG-3) versus IL-12: Sharing a common Th1 antitumour immune pathway. *Journal of Pathology*, **205**, 82-91.
 - [25] Gresso, J.F., Kelleher, C.C., Harris, T.J., Maris, C.H., Hipkiss, E.L., De Marzo, A., et al. (2007) LAG-3 regulates CD8⁺ T cell accumulation and effector function in murine self- and tumor-tolerance systems. *Journal of Clinical Investigation*, **117**, 3383-3392.
 - [26] Okazaki, T., Okazaki, I., Wang, J., Sugiura, D., Nakaki, F., Yoshida, T., et al. (2011) PD-1 and LAG-3 inhibitory co-receptors act synergistically to prevent autoimmunity in mice. *The Journal of Experimental Medicine*, **208**, 395-407.

-
- [27] Bos, J.D., Zonneveld, I., Das, P.K., Krieg, S.R., van der Loos, C.M. and Kapsenberg, M.L. (1987) The skin immune system (SIS): Distribution and immunophenotype of lymphocyte subpopulations in normal human skin. *Journal of Investigative Dermatology*, **88**, 569-573.
- [28] Chemnitz, J.M., Lanfhnco, A.R., Braunskin, I. and Riley, J.L. (2006) B and T lymphocyte attenuator-mediated signal transduction provides a potent inhibitory signal to primary human CD4 T cells that can be initiated by multiple phosphotyrosine motifs. *The Journal of Immunology*, **176**, 6603-6614.
- [29] Otsuki, N., Kamimuria, Y., Hashiguchi, M. and Azuma, M. (2006) Expression and function of the B and T lymphocyte attenuator on human T cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **344**, 1121-1127.
- [30] Said, E.A., Dupuy, F.P., Trautmann, L., Zhang, Y., Shi, Y., El-Far, M., et al. (2010) Programmed death-1-induced interleukin-10 production by monocytes impairs CD4⁺ T cell activation during HIV infection. *Nature Medicine*, **16**, 452-459.
- [31] Tabata, T., Hazama, S. and Yoshino, S. (1999) Th2 subset dominance among peripheral bolld T lymphocyte in patients with digestive cancers. *The American Journal of Surgery*, **177**, 203-208.
- [32] Farsani, Z.S., Behmanesh, M. and Sahraian, M.A. (2015) Interleukin-10 but not transforming growth factor- β 1 gene expression is up-regulated by vitamin D treatment in multiple sclerosis patients. *Journal of the Neurological Sciences*, **350**, 18-23.