

HPV感染后微环境的变化

钱丽华, 周留林*, 杨纪实, 印慧琴, 杨强

泰兴市人民医院, 江苏 泰兴

收稿日期: 2022年3月26日; 录用日期: 2022年4月20日; 发布日期: 2022年4月27日

摘要

人类乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)是小型双链环状DNA病毒, 是最常见的性传播病毒。高危型HPV (high-risk HPVs, HR-HPV)持续感染可导致宫颈上皮内瘤变(Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN)与宫颈癌的发生。除了众所周知的转化特性外, HPV感染的细胞还会主动指导局部环境, 并创造一个支持性的感染后微环境(post-infection microenvironment, PIM), 这被认为是病毒持续、传播和恶性进展的关键因素。从HPV感染到发生癌前病变、直至发展为宫颈癌是一个长期持续的过程, 了解PIM有助于探讨HPV持续感染并导致CIN及宫颈癌的可能机制, 可为宫颈癌的防治提供新思路。本文总结了目前对PIM中关键信号通路、成分的理解, 就HPV感染后微环境的变化进行综述。

关键词

PIM, HPV感染, 免疫细胞, 宿主间质

Changes in the Microenvironment after HPV Infection

Lihua Qian, Liulin Zhou*, Jishi Yang, Huiqin Yin, Qiang Yang

Taixing People's Hospital, Taixing Jiangsu

Received: Mar. 26th, 2022; accepted: Apr. 20th, 2022; published: Apr. 27th, 2022

Abstract

Human papillomavirus (HPV) is a small double-stranded circular DNA virus that is the most common sexually transmitted virus in the world. Persistent infection of high-risk HPVs (HR-HPV) can lead to Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) and cervical cancer. In addition to its well-known transforming properties, HPV-infected cells actively direct the local environment and create a

*通讯作者。

supportive post-infection microenvironment (PIM), which is believed to be a key factor in the continued spread and malignant progression of the virus. It is a long and continuous process from HPV infection to precancerous lesions and development to cervical cancer. Understanding PIM is helpful to explore the possible mechanism of HPV persistent infection leading to CIN and cervical cancer, and can provide new ideas for the prevention and treatment of cervical cancer. This paper summarizes the current understanding of key signaling pathways and components in PIM, and reviews the changes of the microenvironment after HPV infection.

Keywords

PIM, HPV Infection, Immune Cells, Host Stromal

Copyright © 2022 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. HPV 感染与宫颈癌

HPV 属乳多空病毒科 A 亚群内的一种无包膜的小型双链环状 DNA 病毒, 基因组直径 55 nm, 约含 8000 个碱基对, 根据基因片段序列的多态性分布, 具有严格的基因型特异性宿主限制。宫颈癌是女性生殖道发病率排名第一的恶性肿瘤[1], 早期宫颈癌 5 年生存率可高达 90% 以上; 发现盆腔淋巴结转移的患者 5 年生存率降至 65%, 而一旦出现远处转移, 5 年生存率降为 13% [2]。CIN 与宫颈癌的主要致病因素为 HR-HPV 的持续感染, 临床上以 HPV16 和 HPV18 最常见[3]。HPV 中 E6 和 E7 是主要的癌基因, 它们能整合至宿主基因, 使正常的宫颈上皮细胞转变为恶性肿瘤细胞, 同时感染 HPV 的宫颈细胞在由 HPV 诱导的感染后微环境中通过不断的增殖及分泌细胞因子促进癌症进展[4]。

2. HPV 感染后微环境(PIM)的概述

绝大多数宫颈癌病例都归因于 HR-HPV 感染, 而大部分机体在感染后可自行清除, 只有不到 15% 持续存在, 从而促进 CIN 向侵袭性宫颈癌的发展[5]。然而, 单纯的病毒存在并不足以使肿瘤进展, 在宫颈癌发生过程中, 局部微环境是一个日益被认识到的辅助因素, 它对控制 HPV 持续感染和疾病发病机制至关重要[6]。研究表明 HPV 感染细胞通过与正常驻留细胞协同作用, 诱导形成一个支持和免疫抑制的 PIM, 从而支持病毒持续、繁殖, 促进宫颈肿瘤的发病机制[7] [8]。HPV 主要感染复层鳞状上皮内低分化的基底角化细胞, 它们具有多种病原体识别受体, 能够识别入侵的病原体, 并向区域免疫细胞发出警报来实行免疫监视[5]。而 HPV 则采用各种策略来干扰病毒感染的角化细胞中的多种信号通路, 并逃避这种监视[9]。随后, 感染后的角化细胞通过其调节的分子因子以及直接的细胞-细胞相互作用与局部成分进行通信。通过病毒感染细胞、免疫细胞和宿主间质之间的复杂相互作用, 共同推动 PIM 的发起和建立。对 PIM 相关机制的详细了解不仅有助于更准确的诊断, 而且有助于制定新的治疗策略。

3. HPV 感染后微环境中关键途径和分泌因子的改变

HPV 感染后, 病原体识别受体通过信号级联传导, 启动角化细胞中促炎细胞因子的转录和分泌。有研究表明, HR-HPV E6 和 E7 通过与干扰素调控转录因子相互作用抑制其转录活性来干扰这类信号, 通过诱导去泛素化酶泛素 C-末端水解酶 L1 来限制肿瘤坏死因子-受体-相关因子 3 的激活[10]。此外, HPV 癌蛋白抑制干扰素- α/β 受体通路, 破坏病毒宿主细胞的正反馈回路, 主要通过阻止干扰素调控转录

因子 9 与磷酸化的 STAT1 和 STAT2 结合, 并通过与酪氨酸激酶 2 相互作用削弱 STAT1 和 STAT2 的磷酸化[11][12]。

在携带 HPV18 的角化细胞中, E7 转录激活染色质抑制因子, 然后诱导免疫传感器基因启动子区异染色质形成, 并促进这些基因的表现遗传沉默, 从而损害基础和激动剂诱导的干扰素分泌和下游干扰素刺激基因[13]。此外, HPV16 E5 癌蛋白主要通过抑制转化生长因子- β 通路和增强 MAPK 信号来限制静息角化细胞中干扰素- κ 的组成性表达[5][14]。HR-HPV E6 和 E7 可以招募 DNA 甲基化酶, 促进 CXCL14 启动子的高甲基化, 抑制其在 HPV 感染的角化细胞中的转录。类似地, HR-HPV E7 直接与细胞核中的 CCAAT/增强蛋白结合蛋白 β 相互作用, 限制其与 CCL20 启动子的结合, 下调其表达[15]。HPV E6 和 E7 癌蛋白可上调角化细胞中白介素-6 的分泌。同时, 基底角化细胞表现出白介素-6 受体的高表达, 表明其在病毒宿主细胞上具有自分泌机制[16]。HPV16 E2 在病毒感染细胞中诱导白介素-10 的启动子高活性[17]。

HR-HPV E7 结合主要主要组织相容性复合体-I (class I major histocompatibility complex, MHC-I) 的启动子, 从而抑制其在 HPV 感染的角化细胞中的转录。E5 限制了 MHC-I 和 CD1d 的表面表达, 并通过与内质网和高尔基体中的宿主蛋白的相互作用导致它们在细胞内滞留[5]。E-钙黏蛋白是一种粘附分子, 允许朗汉斯细胞和树突状细胞留在表皮并摄取病毒抗原[18]。HPV16 E7 能够通过促进 E-钙黏蛋白启动子的甲基化来降低 E-钙黏蛋白水平[19]。这些表达谱的改变或许有助于 HPV 感染的角化细胞在 PIM 中逃避宿主免疫反应。总之, 这些被干扰的途径和分泌因子通过改变原代角化细胞的特征, 干扰免疫介质, 并指导间质的改变促进恶性进展, 从而促进 PIM 的形成。

4. HPV 感染后微环境中免疫细胞的改变

HPV 感染的角化细胞免疫反应减弱, 可能影响其对局部免疫细胞发出的预警能力, 从而阻碍被感染细胞被识别和清除, 导致整体免疫抑制环境[5]。

4.1. 朗汉斯细胞

朗汉斯细胞是位于表皮的主要抗原呈递细胞。HPV 感染的角化细胞中的某些化学物质的下调, 会限制朗汉斯细胞在感染部位的贩运[20]。HPV 感染的角化细胞中 E-钙黏蛋白表达的减少可能导致朗汉斯细胞在感染表皮中的滞留受损[21]。朗汉斯细胞与 HPV E7 阳性细胞微粒共培养可抑制抗原特异性细胞毒性。这至少与朗汉斯细胞表面 CD40 和细胞内促炎细胞因子白介素-12 p40 亚基表达降低有关[22]。

4.2. 自然杀伤细胞

自然杀伤细胞可以检测并杀死表面 MHC-I 分子减少的病毒感染细胞。然而, HPV 持续感染迫使自然杀伤细胞下调其膜受体, 导致自然杀伤细胞活性受损[23]。HPV16 的癌蛋白 E6 和 E7 通过抑制白介素-18 与其一条链受体结合, 抑制自然杀伤细胞中白介素-18 依赖的干扰素- γ 的产生[10]。此外, HPV 阳性宫颈病变中自然杀伤细胞的功能异常与免疫抑制酶等免疫检查点分子的改变有关, 导致免疫抑制的前馈循环[24]。

4.3. T 细胞

通过与抗原呈递细胞的相互作用, 抗原特异性 CD8⁺ T 细胞可以从初始细胞分化为细胞毒性 T 细胞, 并迁移到感染部位。尽管在宫颈病变中 CD8⁺ T 细胞的浸润程度较高, 但似乎并未抑制恶性细胞的增殖[5]。一种可能的机制可能与存在 HPV 时朗汉斯细胞的不充分贩运和成熟有关。其他因素可能与细胞毒性 T 细胞应答受损有关。例如, 携带病毒的角化细胞降低了其表面 MHC-I 的表达, 从而抑制了细胞毒性的 T 细

细胞的识别[25] [26]。除细胞毒性 T 细胞外, CD4⁺ T 细胞的高反应也是清除病毒所必需的。初始 CD4⁺ T 细胞被激活后, 可通过辅助性 T 细胞 1 (T-helper 1, Th1)和 Th2 亚群的作用增强细胞或体液免疫反应。Th1 和 Th2 型应答的失衡可能导致了与 HPV 感染和 PIM 建立相关的免疫失调, 其特征是 HPV 阳性高级别宫颈病变中 Th1 优势应答的缺失和 Th2 应答的增加[5]。

5. HPV 感染后微环境中宿主间质的改变

除了免疫系统, HPV 感染的角化细胞也与宿主局部间质成分沟通, 如成纤维细胞和内皮细胞。随后, 被感染的间质通过各种间质到上皮信号进行反馈, 创造支持性间质环境, 促进 PIM 的形成。

5.1. 成纤维细胞

由成纤维细胞介导的旁分泌相互作用可能主要归因于 HPV 感染的角化细胞对成纤维细胞生长因子的敏感性增加。例如, 成纤维细胞生长因子-2 和成纤维细胞生长因子-7 都是由成纤维细胞对 HPV 阳性上皮细胞分泌的血小板衍生生长因子作出反应而产生的, 而血小板衍生生长因子又反过来进一步促进血管生成和肿瘤进展[27]。上皮细胞分泌白介素-1 蛋白、白介素-1 α 和白介素-1 β , 导致共培养成纤维细胞中成纤维细胞生长因子-7 表达上调, 成纤维细胞生长因子-7 以旁分泌的方式相互接触, 促进上皮细胞增殖和组织形成[28]。此外, HPV 感染的角化细胞分泌白介素-6 诱导成纤维细胞表达 CCL20, 招募促炎 Th17 细胞[20]。

5.2. 内皮细胞

HPV 诱导的角化细胞的早期改变可以改变内皮细胞的行为。HPV16 阳性宫颈角化细胞和 HPV16 癌蛋白转导的条件培养基足以促进人微血管内皮细胞的增殖和迁移[29]。HPV16 E7 诱导内皮细胞中血管细胞粘附分子-1、细胞间粘附分子-1、e-选择素等粘附分子的表达[5]。此外, 少数研究表明 HR-HPV 病毒序列和蛋白质可能存在于非上皮细胞, 包括血管内皮细胞[30]。

6. 总结

综上所述, HPV 感染的宫颈角化细胞、免疫细胞和局部间质之间紧密相互作用促进了 PIM 的形成。PIM 中免疫反应的抑制有利于病毒的持续和繁殖; 炎症和氧化应激在 PIM 中发挥辅助因子的作用, 促进 HPV 整合和肿瘤进展; PIM 中的外基质重塑促进间质重组并导致恶性进展, PIM 中的血管生成开关允许转化细胞获得血液供应, 允许其生长和扩散。尽管目前在针对 HPV 感染和癌症干预的 PIM 领域取得了一定的进展, 但仍有大量亟待解决的问题, 特别是如何成功消除该病毒及其对持续性 HR-HPV 感染患者的影响。深入了解 PIM 在 HPV 感染和疾病进展中的特点和作用, 是帮助识别潜在的新生物标志物, 以改善宫颈癌临床结局的关键。

参考文献

- [1] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., *et al.* (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality World-Wide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [2] 匡婷, 李乐赛, 陈亦乐. HPV 感染对宫颈癌转移前微环境的影响[J]. 医学研究生学报, 2021, 34(4): 434-438.
- [3] Gernert, M., Kiesel, M., Fröhlich, M., *et al.* (2021) High Prevalence of Genital Human Papillomavirus Infection in Patients with Primary Immunodeficiencies. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 789345. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.789345>
- [4] Huang, H., Li, S., Tang, Q., *et al.* (2021) Metabolic Reprogramming and Immune Evasion in Nasopharyngeal Carcinoma. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 680955. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.680955>

- [5] Yuan, Y., Cai, X., Shen, F., *et al.* (2021) HPV Post-Infection Microenvironment and Cervical Cancer. *Cancer Letters*, **497**, 243-254. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.10.034>
- [6] Condrat, C.E., Filip, L., Gherghe, M., *et al.* (2021) Maternal HPV Infection: Effects on Pregnancy Outcome. *Viruses*, **13**, Article No. 2455. <https://doi.org/10.3390/v13122455>
- [7] Lo Cigno, I., Calati, F., Albertini, S., *et al.* (2020) Subversion of Host Innate Immunity by Human Papillomavirus Oncoproteins. *Pathogens*, **9**, Article No. 292. <https://doi.org/10.3390/pathogens9040292>
- [8] Cao, M., Wang, Y., Wang, D., *et al.* (2020) Increased High-Risk Human Papillomavirus Viral Load Is Associated with Immunosuppressed Microenvironment and Predicts a Worse Long-Term Survival in Cervical Cancer Patients. *American Journal of Clinical Pathology*, **153**, 502-512. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqz186>
- [9] Zhou, C., Tuong, Z.K. and Frazer, I.H. (2019) Papillomavirus Immune Evasion Strategies Target the Infected Cell and the Local Immune System. *Frontiers in Oncology*, **9**, Article No. 682. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00682>
- [10] Ouda, A.M., Elsabagh, A.A., Elmakaty, I.M., *et al.* (2021) HPV and Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Brief Review. *Life*, **11**, Article No. 1279. <https://doi.org/10.3390/life11111279>
- [11] Rai, K.R., Shrestha, P., Yang, B., *et al.* (2021) Acute Infection of Viral Pathogens and Their Innate Immune Escape. *Frontiers in Microbiology*, **12**, Article ID: 672026. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.672026>
- [12] Zhu, J., Chen, L., Zheng, Q., *et al.* (2021) Immunohistochemical Detection of Human Papillomavirus 16 E7 Onco-protein in Cervical Lesions. *Journal of Cancer*, **12**, 7130-7137. <https://doi.org/10.7150/jca.60554>
- [13] Lo Cigno, I., Calati, F., Borgogna, C., *et al.* (2020) Human Papillomavirus E7 Oncoprotein Subverts Host Innate Immunity via SUV39H1-Mediated Epigenetic Silencing of Immune Sensor Genes. *Journal of Virology*, **94**, e01812-19. <https://doi.org/10.1128/JVI.01812-19>
- [14] Scott, M.L., Woodby, B.L., Ulicny, J., *et al.* (2020) Human Papillomavirus 16 E5 Inhibits Interferon Signaling and Supports Episomal Viral Maintenance. *Journal of Virology*, **94**, e01582-19. <https://doi.org/10.1128/JVI.01582-19>
- [15] Kirschberg, M., Syed, A.S., Dönmez, H.G., *et al.* (2021) Novel Insights Into Cellular Changes in HPV8-E7 Positive Keratinocytes: A Transcriptomic and Proteomic Analysis. *Frontiers in Microbiology*, **12**, Article ID: 672201. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.672201>
- [16] Artaza-Irigaray, C., Molina-Pineda, A., Aguilar-Lemarroy, A., *et al.* (2019) E6/E7 and E6^{*} from HPV16 and HPV18 Upregulate IL-6 Expression Independently of p53 in Keratinocytes. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article No. 1676. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01676>
- [17] Sadri Nahand, J., Moghoofei, M., Salmaninejad, A., *et al.* (2020) Pathogenic Role of Exosomes and MicroRNAs in HPV-Mediated Inflammation and Cervical Cancer: A Review. *International Journal of Cancer*, **146**, 305-320. <https://doi.org/10.1002/ijc.32688>
- [18] Dai, W., Du, H., Li, S., *et al.* (2021) Cervicovaginal Microbiome Factors in Clearance of Human Papillomavirus Infection. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article ID: 722639. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.722639>
- [19] Albulescu, A., Plesa, A., Fudulu, A., *et al.* (2021) Epigenetic Approaches for Cervical Neoplasia Screening (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, **22**, Article No. 1481. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10916>
- [20] Garrido, F., Wild, C.M., Mittelberger, J., *et al.* (2021) The Role of Chemokines in Cervical Cancers. *Medicina*, **57**, Article No. 1141. <https://doi.org/10.3390/medicina57111141>
- [21] Brand, A., Diener, N. and Zahner, S.P. (2020) E-Cadherin Is Dispensable to Maintain Langerhans Cells in the Epidermis. *Journal of Investigative Dermatology*, **140**, 132-142.E133. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.06.132>
- [22] Acevedo-Sánchez, V., Rodríguez-Hernández, R.M., Aguilar-Ruiz, S.R., *et al.* (2021) Extracellular Vesicles in Cervical Cancer and HPV Infection. *Membranes*, **11**, Article No. 453. <https://doi.org/10.3390/membranes11060453>
- [23] Zhang, J., Jin, S. and Li, X. (2019) Human Papillomavirus Type 16 Disables the Increased Natural Killer Cells in Early Lesions of the Cervix. *Journal of Immunology Research*, **2019**, Article ID: 9182979. <https://doi.org/10.1155/2019/9182979>
- [24] Gutiérrez-Hoya, A. and Soto-Cruz, I. (2021) NK Cell Regulation in Cervical Cancer and Strategies for Immunotherapy. *Cells*, **10**, Article No. 3104. <https://doi.org/10.3390/cells10113104>
- [25] Kitamura, K., Nimura, K., Ito, R., *et al.* (2020) Evaluation of HPV16 E7 Expression in Head and Neck Carcinoma Cell Lines and Clinical Specimens. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 22138. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78345-8>
- [26] Huang, B., Yan, X. and Li, Y. (2021) Cancer Stem Cell for Tumor Therapy. *Cancers*, **13**, Article No. 4814. <https://doi.org/10.3390/cancers13194814>
- [27] Freeman, J.W. (2021) Structural Biology of the Tumor Microenvironment. In: Banerjee, D. and Tiwari, R.K., Eds., *Tumor Microenvironment: Cellular, Metabolic and Immunologic Interactions*, Springer, Cham, 91-100. https://doi.org/10.1007/978-3-030-83282-7_4

-
- [28] Macleod, T., Berekmeri, A., Bridgewood, C., *et al.* (2021) The Immunological Impact of IL-1 Family Cytokines on the Epidermal Barrier. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 808012. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.808012>
- [29] Uzun, S., Korkmaz, Y., Wuerdemann, N., *et al.* (2021) Comprehensive Analysis of VEGFR2 Expression in HPV-Positive and -Negative OPSCC Reveals Differing VEGFR2 Expression Patterns. *Cancers*, **13**, Article No. 5221. <https://doi.org/10.3390/cancers13205221>
- [30] Brito, L.M.O., Brito, H.O. and Corrêa, R.D.G.C.F. (2019) Human Papillomavirus and Coronary Artery Disease in Climacteric Women: Is There an Association? *The Scientific World Journal*, **2019**, Article ID: 1872536. <https://doi.org/10.1155/2019/1872536>