

Siglec-15在肿瘤机制中研究进展

石洪波¹, 谭云波¹, 段耀强², 金礼权^{1*}

¹大理大学第一附属医院普外一科, 云南 大理

²大理大学临床医学院, 云南 大理

收稿日期: 2023年2月21日; 录用日期: 2023年3月16日; 发布日期: 2023年3月27日

摘要

Siglec-15作为新发现的潜在免疫治疗靶点, 其地位与PD-1/PD-L1的地位相当, 且Siglec-15在多种肿瘤中都有表达, 甚至目前在多种实体瘤中对于PD-1治疗不敏感的情况下, 针对Siglec-15涉及的免疫治疗可作为PD-1的补充, 可见Siglec-15具有巨大的未来免疫治疗潜力。目前针对Siglec-15的新研究正在不断深入, 因此本文章将综合国内外研究, 就Siglec-15在肿瘤过程发挥的作用机制进行综述。

关键词

Siglec-15, 肿瘤, 免疫治疗

Research Progress of Siglec-15 in Tumor Mechanism

Hongbo Shi¹, Yunbo Tan¹, Yaoqiang Duan², Liqun Jin^{1*}

¹Department of General Surgery, The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali Yunnan

²School of Clinical Medicine, Dali University, Dali Yunnan

Received: Feb. 21st, 2023; accepted: Mar. 16th, 2023; published: Mar. 27th, 2023

Abstract

Siglec-15 as a newly discovered potential immunotherapy target, its status is comparable to that of PD-1/PD-L1, and Siglec-15 is expressed in a variety of tumors, even in a variety of solid tumors that are not sensitive to PD-1 treatment. Immunotherapy designed against Siglec-15 can be used as a supplement to PD-1, indicating that Siglec-15 has great potential for future immunotherapy. At present, the new research on Siglec-15 is deepening. Therefore, this article will summarize the

*通讯作者。

mechanism of Siglec-15 in the process of tumor based on the research at home and abroad.

Keywords

Siglec-15, Tumor, Immunotherapy

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

癌症免疫疗法已经达到了一个临界点，现在免疫检查点抑制剂和两种 CAR-T (Chimeric Antigen Receptor-T Cell) 产品已获得市场批准，用于治疗 16 种癌症和 1 种组织未知的癌症适应证[1]。伴随着这些进展，2018 年诺贝尔奖授予了免疫检查点通路的发现，这一发现导致了抗癌治疗的革命。然而，扩大免疫肿瘤药物的适应证和克服治疗耐药面临着越来越多的挑战。虽然联合免疫治疗显然是我们要追求的策略，但这一努力的失败多于成功这一事实给我们敲响了警钟，强调了为开发下一代免疫肿瘤药物建立坚实科学基础的重要性。本文就 Siglec-15 作为新的免疫靶点对其在肿瘤中的作用进行综述。

2. Siglec-15 分子结构

唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素 15 (Sialic Acid Binding Ig Like Lectin 15, Siglec-15) 是一个蛋白编码基因，也可称为 CD33L3，位于 18 号染色体，由 328 个氨基酸组成，分子量为 35653 Da，主要表达于细胞膜，也可表达于细胞核和细胞基质。Siglec-15 有一个细胞外结构域，由两个免疫球蛋白样结构域组成，接着是一个跨膜结构域，其中包含赖氨酸残基(人 Siglec-15 中的 Lys274)，这对于与接合蛋白 DAP12 的相互作用至关重要，还有一个细胞质尾。DAP12 有一个非常短的(20 个氨基酸)胞外结构域，随后是一个包含天冬氨酸残基(人 DAP12 中的 Asp50)的跨膜结构域，以及包含称为免疫物质 - 受体酪氨酸激活基序 (ITAM) 的序列基序的细胞质尾，该序列基序在磷酸化时募集 SYK。Siglec-15 与 DAP12 之间的相互作用基于离子键，就像许多其他与 DAP12 相关的受体一样。Siglec-15 被证明优先结合唾液酸 Tn 结构[2]，尽管研究中使用的聚糖结构种类非常有限。人 Siglec-15 的聚糖结合活性远弱于小鼠 Siglec-5。Siglec-15 与衔接蛋白 DAP12 相关，并且在人工实验系统中也显示出与另一种衔接蛋白 DAP10 的弱相互作用；然而，后者的体内相关性尚不清楚。使用多克隆抗体，发现 Siglec-15 在人脾脏和淋巴结中表达 DC-SIGN (一种巨噬细胞/树突状细胞标记物) 的细胞亚群中表达[2]。这些发现暗示 Siglec-15 可能在髓系细胞中发挥作用，但 Siglec-15 在体内的作用尚不清楚。

3. Siglec-15 在肿瘤中作用机制

3.1. Siglec-15 与细胞生物过程在肿瘤中的作用

细胞生物学过程包括细胞增殖、分化、代谢、运动、衰老、死亡，以及细胞信号转导，细胞基因表达与调控，细胞起源与进化等重大生命过程。而在肿瘤中，细胞生物学过程及其复杂，由此产生大量与肿瘤相关的细胞生物学过程，包括细胞自噬、细胞凋亡、上皮间充质转化、程序性细胞死亡、细胞焦亡和细胞铁死亡等一系列生物学现象。而 Siglec-15 主要通过哪几种生物学过程促进肿瘤进展，本文将简单列举。

3.2. Siglec-15 与细胞自噬

自噬最初的科学定义是将细胞质物质运送到溶酶体进行降解。至少有三种不同形式的自噬——伴侣介导的自噬，微自噬和巨自噬——它们在向溶酶体运送货物的模式上有所不同。巨自噬是真核细胞维持营养稳态和控制细胞器质量的主要分解代谢机制。它由一组进化保守的基因介导，即自噬相关基因[3]，最初在酵母遗传筛选中发现。自噬与肿瘤进展目前已被大量证实[4]，而 Siglec-15 诱导的自噬可以促进骨肉瘤细胞的侵袭和迁移，同时生物信息学分析和免疫共沉淀表明，Siglec-15 是与关键的自噬蛋白 Beclin-1 与直接相互作用促进肿瘤侵袭和转移[4]。此外，Siglec-15 诱导的自噬可通过促进上皮间充质转变并影响细胞骨架重排，和 Beclin-1/ATG14 途径促进肿瘤细胞的侵袭转移这两种途径发挥作用[5]。总的来说，Siglec-15 与自噬在肿瘤中的机制研究较少，未来针对其与自噬在肿瘤的作用研究将会进一步深入研究。

3.3. Siglec-15 与细胞凋亡

肿瘤的生长表现为细胞增加和细胞损失之间的失调失衡，其中突变肿瘤细胞的增殖速度超过了死亡细胞的速度。细胞凋亡是最著名的程序性细胞死亡形式，是限制细胞群扩张的关键生理机制，要么维持组织稳态，要么清除潜在的有害细胞，比如那些已经遭受 DNA 损伤的细胞。矛盾的是，高级别癌症通常与高组成水平的细胞凋亡有关。在癌症中，细胞自主凋亡是一种常见的肿瘤抑制机制，在癌症治疗中被利用。相比之下，肿瘤细胞群中有限的凋亡也有可能通过调节肿瘤微环境(TME) (包括吞噬细胞和存活的肿瘤细胞)来促进细胞存活和对治疗的耐药性，并产生促癌作用。最新研究显示：沉默 Siglec-15 通过抑制 STAT1/STAT3 信号通路抑制甲状腺间变性癌细胞增殖并促进细胞凋亡[6]，同时通过靶向 Siglec-15/STAT3/Bcl-2 通路，敲除骨肉瘤细胞中的 Siglec-15，可抑制细胞增殖，促进细胞凋亡和焦亡[7]。由此可见 Siglec-15 一种促癌基因，对肿瘤的发生发展发挥重要作用，沉默 Siglec-15 可加速细胞凋亡，抑制肿瘤的进展，这也是 Siglec-15 在多种肿瘤的被重视的原因。

3.4. Siglec-15 与上皮-间质转化(EMT)

上皮细胞 - 间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)在癌症的发展和进展中都起着重要的作用。根据特定细胞的环境信号和细胞内基因回路，该程序可以驱动完全上皮细胞进入沿上皮 - 间充质表型轴排列的一系列表型状态。这些细胞状态表现出鲜明的细胞特征，包括干性、侵袭性、耐药性和在远处器官形成转移的能力，从而促进癌症的转移和复发。Siglec-15 参与 EMT 可通过与双特异性磷酸酶 1 (DUSP1/MKP1)相结合，后者介导的 p38/MAPK 和 JNK/MAPK 表达的增强，促进骨肉瘤细胞增值迁移和侵袭[8]。此外，Siglec-15 也可通过自噬可促进 EMT，影响细胞骨架重排，从而导致骨肉瘤肺转移[9]。因此 Siglec-15 可介导 EMT 并通过增强癌细胞的移动性、侵袭性和对凋亡刺激的抵抗力来赋予癌细胞转移性。在未来对于难治性转移性肿瘤，Siglec-15 与 EMT 可作为新的研究出发点。

4. Siglec-15 调节免疫逃逸促进肿瘤进展

晚期人类癌症肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)的免疫逃避机制是高度异质性的。B7-H1/PD-1 通路在不到 40%的人类实体肿瘤中负责功能失调免疫[10]。大量证据表明，除了 B7-H1 的上调外，许多其他分子或细胞机制也可导致 TME 的免疫功能失调[11] [12]。这些机制包括但不限于缺乏足够的免疫细胞浸润、调节性 T 细胞的积累、肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)和骨髓源性抑制细胞(MDSCs)的存在，以及抑制分子、细胞因子、代谢物的上调和免疫刺激分子的下调[13]。然而，其中许多机制对 TME 可能不是选择性的，因此，对这些途径的操纵可能导致免疫系统的广泛激活，同时存在自身免疫性毒性的风险。目前抗 PD 治疗的成功强调了在 TME 中恢复缺陷免疫反应作为癌症免疫治疗正常化原则的重要

性。然而并不是所有的肿瘤都能使用抗 PD 治疗，例如胰腺癌抗 PD 治疗效果就不显著。而 Siglec-15 的免疫抑制功能独立于 B7-H1/PD-1 轴，因此 Siglec-15 也作为 PD-1 的补充，是人类突破抗 PD-1 免疫耐受或者不敏感的肿瘤患者的新的出发点，Siglec-15 也成为各种肿瘤免疫治疗的新的研究点。

4.1. Siglec-15 与肿瘤相关巨噬细胞

肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)是肿瘤微环境(TME)中最丰富的浸润性免疫细胞，在肿瘤进展中起着重要作用。一般情况下，巨噬细胞可以根据周围环境的不同分化为 M1 或 M2 样表型巨噬细胞[14]。M1-巨噬细胞具有促炎和抑瘤作用，M2-巨噬细胞具有抗炎和促进肿瘤发生和免疫抑制作用。巨噬细胞的促肿瘤功能包括促进肿瘤细胞的迁移、细胞内渗、上皮细胞-细胞充质转化和抑制抗肿瘤作用免疫力。M1 巨噬细胞产生促炎细胞因子，如肿瘤坏死因子 α (TNF α)、IL-1 β 、IL-12 和 IL-18，并上调主要组织相容性复合体(MHC) II 类(MHC-II)以及共刺激分子，包括 CD80 和 CD86。M2 巨噬细胞通过表达包括转化生长因子 β (TGF β)、IL-10、精氨酸酶 1 (Arg1)和 CD206 在内的免疫抑制分子而具有免疫抑制的特征。研究显示，Siglec-15 可以促进 TAMs 极化为 M2 巨噬细胞，并有助于形成免疫抑制 TME 以促进肿瘤进展。此外 Siglec-15 通过上调巨噬细胞的糖酵解来调控 TAMs 的极化，环状 GMP-AMP 合成酶(cGAS)-干扰素基因刺激因子(STING)信号通路以及 glut1 相关的糖代谢参与极化机制[15]。Siglec-15 识别肿瘤 sTn 抗原，并转导信号增强 TAMs 中 TGF- β 分泌，进一步表明巨噬细胞上的 Siglec-15 可能通过 TGF- β 介导的瘤内微环境调节促进肿瘤进展[16]。由于目前肿瘤巨噬细胞在肿瘤微环境中发挥重要作用，而 Siglec-15 对能够对巨噬细胞的功能具有调节作用，Siglec-15 在肿瘤免疫调节功能研究尚在起步阶段，在未来具有巨大的研究潜质。

4.2. Siglec-15 与 T 细胞

人体免疫系统在维持机体内环境稳态中起着不可或缺的作用。免疫系统有两个主要组成部分：固有免疫系统和适应性免疫系统。绝大多数适应性免疫细胞为 TCR α 和 β ($\alpha\beta$)阳性，表达 CD4 或 CD8，而双阴性(Double Negative, DN) T 细胞为 CD3 阳性，但缺乏 CD4 和 CD8 辅助受体，可表达 TCR β 或 TCR γ 和 δ ($\gamma\delta$)，不表达自然杀伤(NK) T 细胞标志物。抗肿瘤免疫反应是复杂的，涉及多个步骤和各种类型的细胞，并依赖于先天免疫系统和适应性免疫系统的相互作用。针对先天、适应性免疫细胞或分子的免疫疗法已经证明了对广泛的人类恶性肿瘤的治疗效果[17][18]最近，针对适应性免疫系统的免疫疗法，特别是 T 细胞，已经改善了肿瘤控制。T 细胞完全激活需要三个信号：T 细胞受体(TCR)信号、共刺激信号和细胞因子支持 TCR 信号通过 TCR 识别肿瘤细胞上唯一表达的新抗原而发生。而肿瘤特异性 T 细胞是有效抗肿瘤免疫所必需的，在肿瘤免疫治疗中具有核心作用。研究表明，Siglec-15 蛋白在体外抑制 T 细胞增殖和活化，这一点在 Siglec-15 缺陷小鼠体内得到了验证。在小鼠黑色素瘤模型(B16 细胞系过表达 GM-CSF, GM-CSF 是一种参与髓系细胞向肿瘤募集的细胞因子)中，Siglec-15 缺失促进了 T 细胞应答、更好的肿瘤控制和总生存期。在野生型小鼠中，单克隆抗体靶向 Siglec-15 逆转了 T 细胞抑制，从而减弱了癌症生长。在这种疾病模型中，Siglec-15 作为细胞毒性 T 细胞上一种未知抑制性受体的“配体”发挥作用，这与癌细胞或肿瘤基质上的 PD-L1 (又名 B7-H1, CD274)与 T 细胞上的免疫检查点分子 PD-1 结合的方式非常相似[19]。值得注意的是，虽然 Siglec-15 与免疫调节分子“B7 家族”没有表现出特别密切的相似性，但 Siglec-15 (被干扰素- γ 抑制)的表达与 PD-L1 (由干扰素- γ 诱导)的表达呈负相关，这意味着对于 PD-1/PD-L1 靶向疗法[20]难治性癌症患者，靶向 Siglec-15 可能是一种补充方法。总体来说，Siglec-15 可能与 T 细胞上的一些蛋白质“受体”结合，从而抑制 T 细胞应答。未来的研究将通过化学生物学工具揭示 Siglec-15 在 T 细胞上的相互作用关系，这将进一步加深对 Siglec-15 深度机制的理解，以及如何利用这

些知识进行治疗。

5. 总结

综上所述, Siglec-15 在肿瘤细胞自噬、细胞凋亡和上皮间充质转化等生物学过程中扮演重要作用除此之外, Siglec-15 还在肿瘤免疫调节中对肿瘤相关巨噬细胞有独特调节, 并与 T 细胞表面受体有潜在结合位点, 并可替代 PD-1 不敏感的肿瘤治疗, 在未来具有巨大的发掘潜力并成为治疗新的突破点。

基金项目

云南省教育厅科学研究基金项目, 项目编号: 2021J0393。

参考文献

- [1] Sterner, R.C. and Sterner, R.M. (2021) CAR-T Cell Therapy: Current Limitations and Potential Strategies. *Blood Cancer Journal*, **11**, 69. <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00459-7>
- [2] Angata, T., Tabuchi, Y., Nakamura, K. and Nakamura, M. (2007) Siglec-15: An Immune System Siglec Conserved throughout Vertebrate Evolution. *Glycobiology*, **17**, 838-846. <https://doi.org/10.1093/glycob/cwm049>
- [3] Klionsky, D.J., Cregg, J.M., Dunn, W.A., et al. (2003) A Unified Nomenclature for Yeast Autophagy-Related Genes. *Developmental Cell*, **5**, 539-545. [https://doi.org/10.1016/S1534-5807\(03\)00296-X](https://doi.org/10.1016/S1534-5807(03)00296-X)
- [4] Mizushima, N. (2018) A Brief History of Autophagy from Cell Biology to Physiology and Disease. *Nature Cell Biology*, **20**, 521-527. <https://doi.org/10.1038/s41556-018-0092-5>
- [5] Zheng, B., Song, K., Sun, L., et al. (2022) Siglec-15-Induced Autophagy Promotes Invasion and Metastasis of Human Osteosarcoma Cells by Activating the Epithelial-Mesenchymal Transition and Beclin-1/ATG14 Pathway. *Cell & Bioscience*, **12**, 109. <https://doi.org/10.1186/s13578-022-00846-y>
- [6] Hou, X., Chen, C., He, X. and Lan, X. (2022) Siglec-15 Silencing Inhibits Cell Proliferation and Promotes Cell Apoptosis by Inhibiting STAT1/STAT3 Signaling in Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Disease Markers*, **2022**, Article ID: 1606404. <https://doi.org/10.1155/2022/1606404>
- [7] Song, K., Ma, J., Gao, Y., et al. (2022) Knocking down Siglec-15 in Osteosarcoma Cells Inhibits Proliferation While Promoting Apoptosis and Pyroptosis by Targeting the Siglec-15/STAT3/Bcl-2 Pathway. *Advances in Medical Sciences*, **67**, 187-195. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2022.03.001>
- [8] Fan, M.K., Zhang, G.C., Chen, W., et al. (2021) Siglec-15 Promotes Tumor Progression in Osteosarcoma via DUSP-1/MAPK Pathway. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article ID: 710689. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.710689>
- [9] Yu, Z. and Chen, L. (2016) Classification of Advanced Human Cancers Based on Tumor Immunity in the MicroEnvironment (TIME) for Cancer Immunotherapy. *JAMA Oncology*, **2**, 1403. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.2450>
- [10] Guo, H., Yang, J. and Wang, H. (2022) Reshaping the Tumor Microenvironment: The Versatility of Immunomodulatory Drugs in B-Cell Neoplasms. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 1017990. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1017990>
- [11] Xu, S., Chaudhary, O., Rodríguez-Morales, P., et al. (2021) Uptake of Oxidized Lipids by the Scavenger Receptor CD36 Promotes Lipid Peroxidation and Dysfunction in CD8+ T Cells in Tumors. *Immunity*, **54**, 1561-1577. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.05.003>
- [12] Ma, X., Xiao, L., Liu, L., et al. (2021) CD36-Mediated Ferroptosis Dampens Intratumoral CD8+ T Cell Effector Function and Impairs Their Antitumor Ability. *Cell Metabolism*, **33**, 1001-1012. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.02.015>
- [13] Chen, L. and Han, X. (2015) Anti-PD-1/PD-L1 Therapy of Human Cancer: Past, Present, and Future. *Journal of Clinical Investigation*, **125**, 3384. <https://doi.org/10.1172/JCI80011>
- [14] Gordon, S. and Martinez, F.O. (2010) Alternative Activation of Macrophages: Mechanism and Functions. *Immunity*, **32**, 593-60. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.05.007>
- [15] Li, H., Zhu, R., Liu, X., et al. (2022) Siglec-15 Regulates the Inflammatory Response and Polarization of Tumor-Associated Macrophages in Pancreatic Cancer by Inhibiting the cGAS-STING Signaling Pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2022**, Article ID: 3341038. <https://doi.org/10.1155/2022/3341038>
- [16] Takamiya, R., Ohtsubo, K., Takamatsu, S., et al. (2013) The Interaction between Siglec-15 and Tumor-Associated sialyl-Tn Antigen Enhances TGF- β Secretion from Monocytes/Macrophages through the DAP12-Syk Pathway. *Glycobiology*, **23**, 178-187. <https://doi.org/10.1093/glycob/cws139>

- [17] Wylie, B., Macri, C., Mintern, J.D., *et al.* (2019) Dendritic Cells and Cancer: From Biology to Therapeutic Intervention. *Cancers*, **11**, 521. <https://doi.org/10.3390/cancers11040521>
- [18] Egen, J.G., Ouyang, W. and Wu, L.C. (2020) Human Anti-Tumor Immunity: Insights from Immunotherapy Clinical Trials. *Immunity*, **52**, 36-54. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.12.010>
- [19] Sanmamed, M.F. and Chen, L. (2018) A Paradigm Shift in Cancer Immunotherapy: From Enhancement to Normalization. *Cell*, **175**, 313-326. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.09.035>
- [20] Wang, J., Sun, J., Liu, L.N., *et al.* (2019) Siglec-15 as an Immune Suppressor and Potential Target for Normalization Cancer Immunotherapy. *Nature Medicine*, **25**, 656-666. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0374-x>