

共刺激分子 B7-H4 在妇科恶性肿瘤中的研究进展

150006 哈尔滨 哈尔滨医科大学附属第三医院妇二科 胡晓君, 唐丽萍¹, 代魏魏

【摘要】 肿瘤的发生不仅与外界多种致癌因素有关,还与机体自身免疫应答及遗传因素密切相关。B7-H4 为新近发现的免疫共刺激调节蛋白 B7 家族新成员,多种恶性肿瘤过表达。B7-H4 作为免疫反应的第二信号,调节免疫活性,参与肿瘤的发生、发展和预后。本文针对免疫共刺激分子 B7-H4 的结构、功能及其与妇科恶性肿瘤的关系作一综述。

【关键词】 B7-H4; 妇科恶性肿瘤; 免疫逃逸; 诊断; 免疫治疗

中图分类号:R737.3 文献标识码:A 文章编号:1009-0460(2014)03-0284-03

Progression of costimulatory molecule B7-H4 in gynecological malignant tumors

HU Xiaojun, TANG Liping, DAI Weiwei. The Second Department of Gynecology, the Third Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150006, China

Corresponding author: TANG Liping, E-mail: hanzhigang@medmail.com.cn

【Abstract】 The occurrence of tumor is not only closely related to a variety of carcinogenic factors from outside, but also keeps a close relationship with the body's own immune response and genetic factors. B7-H4, a newly discovered immune regulatory proteins members of the family of B7, over-expresses in a number of malignant tumors. It acts as the second signal in the immune response, regulates immune activity and promotes the occurrence, development and prognosis of tumors. As described below, we discussed structure, function of molecules B7-H4 and its new progression with gynecologic malignant tumors.

【Key Words】 B7-H4; Gynecological malignant tumor; Immune escape; Diagnosis; Immunotherapy

肿瘤发生发展是多因素参与的结果,其中机体对肿瘤的免疫减弱或肿瘤产生免疫逃逸为其重要环节。B7-H4 为 B7 家族最新发现的成员,在多种恶性肿瘤中高表达,其共刺激信号减弱了机体对肿瘤细胞的免疫应答能力,促进了肿瘤的生长、进展,本文针对 B7-H4 的分子特征、免疫调节功能及其与妇科肿瘤之间的关系作一综述。

1 B7 家族与免疫应答

有效的免疫应答需要双重信号:T 细胞受体介导的特异性信号和共刺激分子参与并提供的辅助第 2 信号。目前较多研究的共刺激分子是 B7 家族及其配体,该家族中与癌症相关的分子主要包括 B7-H1、B7-DC、B7-H3 和 B7-H4。B7-H4 是新发现的 B7 家族成员。在肿瘤微环境,调节性 T 细胞(Treg 细胞)可以有助于提高抗原呈递细胞(APC)表面表达 B7-H4 分子。B7-H4 与一个未知的 T 细胞表面受体结合,抑制了肿瘤特异性 T 细胞的活化和增殖,从而导致肿瘤细胞免于机体免疫系统的监视及杀伤^[1]。

2 B7-H4 的结构与功能

共刺激分子 B7-H4 是 B7 家族最新成员,于 2003 年被发现^[2-4]。和其他 B7 成员一样,B7-H4 胞外区存在一个 Ig 样的结构区,但无明显的跨膜区。B7-H4 是否为一种 GPI 偶联蛋白,目前仍存在争议。人 B7-H4 的 cDNA 位于人染色体 1p11.1,跨越 66 000 bp 基因组,含 6 个外显子和 5 个内含子,最后 1 个外显子有两种可变剪切形式,因此产生两种剪切体。在人染色体 20p11.1 还存在一个 B7-H4 的假基因,可能参与调控 B7-H4 基因所表达 mRNA 的稳定性。虽然 B7-H4 mRNA 广泛分布于人体外周组织,在正常组织中(女性生殖道、肾脏、肺及胰腺等)亦可检测到 B7-H4 蛋白表达,但在人体其他正常组织基本不表达,人类各种癌症机体内肿瘤微环境通常能检测到 B7-H4 高表达。而广泛的 mRNA 组织分布和有限的蛋白质的表达表明,正常机体 B7-H4 严格控制转录后水平^[5]。在人体中 B7-H4 mRNA 存在 2 种转录产物,一种存在于细胞表面,其受体可能为 B、T 淋巴细胞衰减子(BTLA),主要表达在活化 T 细胞和静止 B 细胞上,能抑制免疫细胞的活化^[6-7]。然而至今并未发现 B7-H4 与 BTLA 有直

1 通讯作者, E-mail: hanzhigang@medmail.com.cn

接作用,推测 BTLA 可能具有协同其未明受体的作用^[8]。细胞表面的 B7-H4 主要通过抑制 Th1 细胞衍生细胞因子的合成,达到负性免疫调节的作用。另一种为可溶性 B7-H4,不仅通过作用 T 细胞细胞周期,将其阻滞于 G₀/G₁ 期,抑制 T 细胞增殖,并诱导 T 细胞凋亡,最终下调 T 细胞的免疫应答^[9]。

3 B7-H4 与肿瘤的免疫逃逸

B7-H4 的功能在于抑制 T 细胞的增殖分裂、细胞周期的进程、细胞因子的合成与分泌以及诱导 T 细胞的凋亡,从而抑制 T 细胞的免疫应答。B7-H4 不仅抑制 CD4+T 和 CD8+T 淋巴细胞活化、增殖、诱导 T 淋巴细胞凋亡,同时下调了其 IL-2、IL-10 和 IFN- γ 的分泌,并且抑制了 CD8+T 淋巴细胞的细胞毒作用;同时,B7-H4 还能促进上皮细胞恶性转化,并且抑制肿瘤细胞自身的凋亡,为肿瘤免疫逃逸提供了必要的条件,可见免疫细胞与肿瘤细胞表面的 B7-H4 的调节机制不同,具体作用机制有待进一步研究。对 B7-H4 特异性单克隆抗体的一系列研究^[10],显示 B7-H4 特异性抗体具有促进 T 细胞生长,调节 IFN- γ 及 IL-2、IL-4、IL-10 等细胞因子的分泌,从而也从反面验证了 B7-H4 的作用。B7-H4 在肿瘤细胞及肿瘤相关巨噬细胞中的表达均显著高于正常人群,肿瘤细胞 B7-H4 高表达与肿瘤的临床和病理学特征密切相关,B7-H4 高表达患者肿瘤复发率和病死率往往较高,预后较差^[11-12]。研究显示,在 B7-H4 高表达的肿瘤组织中,与 Treg 细胞相关的表面标志物 CTLA-4 和 FOXP3 也高表达,表明肿瘤组织中 Treg 细胞聚集,并发现 CD4+T 细胞、CD8+T 细胞、树突细胞(DC)、自然杀伤(NK)细胞和 B 细胞被抑制。Treg 数量的增加及 CD8+T 细胞的减少与肿瘤的不良预后相关,且促进肿瘤的生长,Treg 细胞还能促进血管内皮生长因子(VEGF)的生成及肿瘤血管的形成^[13-14]。

4 B7-H4 在妇科恶性肿瘤中的表达

4.1 B7-H4 在卵巢癌中的表达 研究发现 B7-H4 在浆液性卵巢癌、子宫内膜样卵巢癌和透明性细胞卵巢癌中高表达,相应的卵巢癌组织中 B7-H4 mRNA 水平也显著升高,而在正常组织中呈阴性或低表达^[15]。后续相关研究显示:浆液性卵巢腺癌中 B7-H4 高表达,而低度恶性的肿瘤组织或正常组织中 B7-H4 呈低表达或不表达,而晚期卵巢癌患者的腹水肿瘤相关巨噬细胞也大量表达 B7-H4^[16]。大量研究表明 B7-H4 在卵巢癌中高表达,有可能成为新的标志物。Simon 等^[17]首次证明了通过联合检测一个新的卵巢癌血清标志物血 B7-H4 和 CA125,可提高早期卵巢癌的诊断率。而 B7-H4 在正常卵巢组织和良性病变中呈低表达,提示其可作为卵巢癌的诊断标记和治疗靶点,阻断 B7-H4 或减少 B7-H4 阳性的肿瘤相关巨噬细胞,将成为卵巢癌治疗的新策略^[18]。2010 年 Yee 等^[19]通过免疫组化方法检测出卵巢 Brenner 肿瘤中 B7-H4 阳性表达率为 100%,Brenner 肿瘤也成为至今唯

一被发现的 B7-H4 高表达的良性肿瘤。

4.2 B7-H4 在子宫内膜癌的表达 子宫内膜癌又称子宫体癌,现在公认的有两种类型:雌激素依赖型和非雌激素依赖型,其中前者占大部分且因分化好、雌孕激素受体高而较后者预后好。研究证实 B7-H4 在正常宫内膜、增生期宫内膜、不典型增生宫内膜、子宫内膜癌组织的表达水平依次升高,表明 B7-H4 在子宫内膜癌发展过程中有重要意义^[20]。B7-H4 的表达量与内膜癌的临床分期正相关,与病理分级及预后负相关。Galazka 等^[21]研究发现,B7-H4 阳性巨噬细胞亚群数量的增加,抑制了 FOXP3 阳性 T 细胞的数量,促进了肿瘤的免疫逃逸及肿瘤的发展;免疫组化检测显示 B7-H4 在子宫内膜组织的过表达,对早期宫内膜病变的诊断,特别是早期诊断子宫内膜癌提供了一个新的临床诊断、监测方法。

4.3 B7-H4 在宫颈癌中的表达 研究报道^[22]通过 ELISA 法测定实验对象体内可溶 B7-H4 (sB7-H4),选取宫颈癌患者、子宫肌瘤患者为试验组,体检健康者血清 sB7-H4 水平为对照组,结果显示:健康受检者、子宫肌瘤患者和宫颈癌患者,血清中 sB7-H4 水平无显著差异,宫颈癌患者血清 sB7-H4 水平明显高于对照组和子宫肌瘤组,宫颈癌患者手术前血清 sB7-H4 水平显著高于术后患者,表明宫颈癌患者血清中 sB7-H4 可能来源于宫颈癌局部病灶。并且宫颈癌患者血清中 sB7-H4 的水平与鳞状上皮细胞癌抗原(SCC)水平正相关。sB7-H4 与宫颈癌的发生、发展相关,有可能是监测宫颈癌发生与进展的一种较理想的肿瘤标志物。有研究显示,正常宫颈组织不表达 B7-H4,高级别子宫颈上皮非典型增生(CIN)微弱表达 B7-H4,宫颈癌细胞 B7-H4 高表达,显著高于在 CIN 细胞中的表达^[23]。此外,B7-H4 在宫颈癌局部的间质细胞也有表达。另外还观察到在淋巴结转移和血管内癌栓形成的病例,B7-H4 阳性率明显高于无淋巴结转移和无血管内癌栓形成的病例,提示 B7-H4 在子宫颈癌中表达与淋巴结转移和血道转移有关。宫颈癌细胞及局部间质细胞异常表达 B7-H4 且与肿瘤浸润和转移密切相关。B7-H4 可能成为潜在的子宫颈癌免疫治疗靶点。

5 小结

相关研究证实,在体内有效阻断 B7-H4 可加强已确诊癌症组织内免疫细胞的杀伤力,这将是一个很有前景通过免疫途径治疗 B7-H4 阳性肿瘤的方法^[24]。另外,肿瘤微环境中除肿瘤细胞能穿透基质,肿瘤相关巨噬细胞、成纤维细胞表达的 B7-H4 均能促使肿瘤在局部扩散转移^[25]。研究显示,B7-H4 抗体可通过 IL-10/Treg 依赖性机制抑制小鼠或人体 T 细胞反应,治疗自身免疫性疾病,这从另一个角度说明 B7-H4 分子有减弱机体免疫反应的作用^[26]。B7-H4 通过阻滞细胞周期在 G₀/G₁ 期,抑制免疫细胞的增殖,通过 Fas/FasL 途径导致免疫细胞凋亡,加速肿瘤进展和减轻同种异体排斥反应,B7-H4 的致病作用在各类肿瘤已被广泛确立^[27]。综上所述,B7-H4 分子本身特性及免疫学调节功能,使其在临床

诊疗中有重要价值,同时也对妇科领域提供了一个新的,特别是针对妇科恶性肿瘤的分子靶向治疗。

参考文献

- [1] Zheng X, Li XD, Wu CP, et al. Expression of costimulatory molecule B7-H4 in human malignant tumors[J]. *Onkologie*, 2012, 35(11): 700-705.
- [2] Prasad DV, Richards S, Mai XM, et al. B7S1, a novel B7 family member that negatively regulates T cell activation[J]. *Immunity*, 2003, 18(6): 863-873.
- [3] Sica GL, Choi IH, Zhu G, et al. B7-H4, a molecule of the B7 family, negatively regulates T cell immunity[J]. *Immunity*, 2003, 18(6): 849-861.
- [4] Zang X, Loke P, Kim J, et al. B7x; a widely expressed B7 family member that inhibits T cell activation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(18): 10388-10392.
- [5] Yi KH, Chen L. "Fine tuning the immune response through B7-H3 and B7-H4," immunological reviews[J]. *Immunol Rev*, 2009, 229(1): 145-151.
- [6] Gavrieli M, Watanabe N, Loftin SK, et al. Characterization of phosphotyrosine binding motifs in the cytoplasmic domain of Band T lymphocyte attenuator required for association with protein tyrosine phosphatases SH P-1 and SH P-2[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 312(4): 1236-1243.
- [7] Sedy JR, Gavrieli M, Potter KG, et al. B and T lymphocyte attenuator regulates T cell activation through interaction with herpesvirus entry mediator[J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(1): 90-98.
- [8] Hofmeyer KA, Scanduzzi L, Ghosh K, et al. Tissue-expressed B7x affects the immune response to and outcome of lethal pulmonary infection[J]. *J Immunol*, 2012, 189(6): 3054-3063.
- [9] Park GB, Song H, Kim YS, et al. Cell cycle arrest induced by engagement of B7-H4 on Epstein-Barr virus-positive B-cell lymphoma cell lines[J]. *Immunology*, 2009, 128(3): 360-368.
- [10] Qian Y, Shen L, Xu C, et al. Development of a novel monoclonal antibody to B7-H4: characterization and biological activity[J]. *Eur J Med Res*, 2011, 16(7): 295-302.
- [11] 蒋敏, 顾国浩, 张光波. 可溶性 B7-H4 在食管癌患者血清中的表达分析[J]. *广东医学*, 2009, 30(6): 925-926.
- [12] He C, Qiao H, Jiang H, et al. The inhibitory role of b7-h4 in antitumor immunity: association with cancer progression and survival[J]. *Clin Dev Immunol*, 2011, 2011: 695834.
- [13] Fridman WH, Galon J, Pages F, et al. Prognostic and predictive impact of intra- and peritumoral immune infiltrates[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(17): 5601-5605.
- [14] Facciabene A, Peng X, Hagemann IS, et al. Tumour hypoxia promotes tolerance and angiogenesis via CCL28 and T(reg) cells[J]. *Nature*, 2011, 475(7355): 226-230.
- [15] Tringler B, Liu W, Corral L, et al. B7-H4 over expression in ovarian tumors[J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 100(1): 44-52.
- [16] Salceda S, Tang T, Kmet M, et al. The immunomodulatory protein B7-H4 is over expressed in breast and ovarian cancers and promotes epithelial cell transformation[J]. *Exp Cell Res*, 2005, 306(1): 128-141.
- [17] Simon I, Zhuo S, Corral L, et al. B7-H4 is a novel membrane-bound protein and a candidate serum and tissue biomarker for ovarian cancer[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(3): 1570-1575.
- [18] Dangaj D, Lanitis E, Zhao A, et al. Novel recombinant human b7-h4 antibodies overcome tumoral immune escape to potentiate T-cell antitumor responses[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(15): 4820-4829.
- [19] Yee EU, Zaino RJ, Torkko KC, et al. B7-H4 expression in Brenner tumours, a descriptive and comparative study[J]. *Histopathology*, 2010, 56(5): 652-654.
- [20] Miyatake T, Tringler B, Liu W, et al. B7-H4 (DD-O110) is overexpressed in high risk uterine endometrioid adenocarcinomas and inversely correlated with tumor T cell infiltration[J]. *Gynecol Oncol*, 2007, 106(1): 119-127.
- [21] Galazka K, Wicherek L, Pitynski K, et al. Changes in the subpopulation of CD25+CD4+ and FOXP3+ regulatory T cells in decidua with respect to the progression of labor at term and the lack of analogical changes in the subpopulation of suppressive B7-H4 macrophages: a preliminary report[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2009, 61(2): 136-146.
- [22] 胡国艳, 郑淑华, 刘伟, 等. 宫颈癌患者血清可溶性 B7-H4 检测及临床意义[J]. *中国实验诊断学*, 2010, 9, 14(9): 1425-1427.
- [23] 王婷婷, 徐曼, 耿卫朴, 等. B7-H4 在人子宫颈癌的表达及其与肿瘤内浸润 T 细胞亚群的相关性研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2012, 28(9): 812-816.
- [24] Dangaj D, Lanitis E, Zhao A, et al. Novel recombinant human b7-h4 antibodies overcome tumoral immune escape to potentiate T-cell antitumor responses[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(15): 4820-4829.
- [25] Dutsch-Wicherek M, Kazmierczak W. Creation of a suppressive microenvironment by macrophages and cancer-associated fibroblasts[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2013, 1(18): 1003-1016.
- [26] Podojil JR, Liu LN, Marshall SA, et al. B7-H4Ig inhibits mouse and human T-cell function and treats EAE via IL-10/Treg-dependent mechanisms[J]. *J Autoimmun*, 2013, 44: 71-81.
- [27] Yu N, Li X, Zheng S, et al. B7-H4's Role "Beyond the Tumor"[J]. *Inflammation*, 2013, 36(4): 941-947.

收稿日期: 2013-06-14; 修回日期: 2013-08-24