

# ICOSL 在肿瘤免疫中的作用

王 斌 王雅杰

恶性肿瘤严重危害着人类的生命健康。近年来,随着肿瘤生物学及相关学科的飞速发展,人们逐渐认识到,细胞癌变的本质是细胞信号转导通路的失调而导致的细胞的无限增殖,肿瘤细胞表面信号分子的变化在其中起着重要的作用。抗肿瘤药物研发的焦点,也正转向肿瘤细胞的异常靶点上。ICOSL(可诱导共刺激分子配体)是较新发现的一种细胞表面分子,与 CD80、CD86、PDL-1 及 PDL-2 等同为 B7 家族成员,生理状态下低表达在 B 淋巴细胞、树突状细胞及巨噬细胞上等抗原递呈细胞上<sup>[1]</sup>。ICOSL 的受体为 ICOS(可诱导共刺激分子),生理状态下仅表达在活化的 T 细胞上及记忆 T 细胞上,为 CD28 家族成员之一。最近研究发现,ICOSL 在诸多肿瘤细胞上表达上调;肿瘤细胞上 ICOSL 的表达在肿瘤免疫逃逸中起着重要的作用。本文对肿瘤细胞上 ICOSL 的表达特点及其在肿瘤免疫中的作用做一综述。

## 一、ICOSL 生理状态下的表达情况及功能特点

1. ICOSL 生理状态下的表达情况:1999 年德国学者 Hutloff 等从外周血活化的 T 细胞上发现了一种新的共刺激分子,命名为可诱导的共刺激分子(ICOS),与 CTLA-4、CD28、PD-1 等同为 CD28 家族成员<sup>[1]</sup>。CD28 肩负着活化初始 T 细胞的功能,ICOS 表达在活化 T 细胞及记忆 T 细胞上,在 T 细胞活化后调节其功能<sup>[2]</sup>。ICOSL(B7RP-1、CD275、B7h、GL50、B7H2)为 ICOS 的唯一配体,为 B7 家族成员之一,生理状态下低表达在 B 淋巴细胞、树突状细胞及巨噬细胞上。

2. ICOS/ICOSL 的功能特点:ICOS/ICOSL 主要对 2 型 T 辅助细胞(Th2)具有扩增作用<sup>[3]</sup>。应用 ICOS-Fc 融合蛋白阻断 ICOS-ICOSL 通路,初始 T 细胞的扩增没有受到明显的影响,Th2 的增殖却受到了明

显的抑制。ICOS 与其配体结合后,IFN- $\gamma$ (Th1 分泌)、IL-4、IL-5、IL-13(Th2 分泌)、IL-10 增加,对 IL-10 的增加尤其明显,而 IL-2 分泌不受影响;ICOS/ICOSL 系统不影响 IL-2 的产生,这是与 CD28/B7 最明显的不同<sup>[4]</sup>。

## 二、ICOS/ICOSL 与肿瘤免疫耐受

1. 共刺激分子与免疫耐受:肿瘤免疫逃逸机制主要有以下几种:①肿瘤细胞缺乏有效的抗原表位,难以促发足够的抗肿瘤免疫;②肿瘤细胞 MHC 分子表达发生改变,影响免疫细胞对其的识别及抗原递呈作用;③不正常表达 B7 等共刺激分子和黏附分子;④患者血清中存在着封闭因子,阻挡 CTL 与肿瘤细胞的特异性结合。虽然目前治疗肿瘤的措施主要是通过化疗、放疗途径来进行的,而非针对肿瘤免疫的特点,但肿瘤微环境在肿瘤免疫中所起的主要作用越来越受到重视。这种微环境的改变往往是由于细胞本身的变异引起的<sup>[5,6]</sup>。B7 家族共刺激分子在肿瘤细胞上的异常表达在肿瘤免疫中扮演着十分重要的角色。

2. ICOS 在 Treg 细胞上的表达特点:最近几年研究新发现,ICOS 不仅表达在活化的 T 细胞上,而且还表达在 Treg 细胞上,与前者不同,ICOS 表达在 Treg 上对 T 细胞介导的免疫耐受起着关键的作用<sup>[7,8]</sup>。在对前列腺癌的研究中发现,肿瘤浸润淋巴细胞中的 Treg 细胞较外周血 Treg 高表达 ICOS<sup>[9]</sup>。在肺癌、乳腺癌、卵巢癌以及出现淋巴结转移的黑色素瘤患者的外周血淋巴细胞和肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)中,也存在 Treg 比例增高的现象,其 ICOSL 表达明显上调,进而通过分泌 IL-10 等途径,促进肿瘤生长,而且 Treg 的扩增及发挥其功能也需要 ICOS/ICOSL 的参与<sup>[10,11]</sup>。这提示 ICOS 表达在 Treg 上可能在肿瘤免疫耐受机制中扮演着重要的角色。

## 三、ICOSL 在肿瘤细胞上的表达情况及在肿瘤免疫中的作用

1. B7 家族成员与肿瘤免疫:虽然目前治疗肿瘤的措施主要是通过化疗、放疗途径来进行的,而非针对肿瘤免疫的特点,但肿瘤微环境在肿瘤免疫中所起

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81072175;81102010);上海市科委基金资助项目(06DZ19505;114119a7500);上海市卫生局科研项目(2009113;2011198);上海市重点学科建设项目(B905)

作者单位:200433 上海,第二军医大学附属长海医院肿瘤科

通讯作者:王雅杰,教授,博士生导师,主任医师,电子信箱:ya-jiewa0459@163.com

的主要作用越来越受到重视。这种微环境的改变往往是由于细胞本身的变异引起的<sup>[6]</sup>。B7 家族共刺激分子在肿瘤细胞上的异常表达在肿瘤免疫中扮演着十分重要的角色。包括 ICOSL 在内,目前已发现了 7 种 B7 家族成员,其在肿瘤细胞上的表达及在免疫逃逸或免疫保护中的作用各不相同。20 多年前,人们发现了 B7 家族的分子:B7-1/7-2,其配体为 CD28/CTLA4,前者组成性表达在 T 细胞上,后者在免疫发生过程中逐渐上调,起到负向调节免疫的作用。B7-1/7-2 也表达在众多的肿瘤细胞上,由于其对应的受体所起的作用不同等原因,它们在肿瘤免疫中的作用目前还存在争议。近年来,人们又陆续发现了其他的 5 类 B7 家族成员:B7-H1、B7-DC、B7-H2 (ICOSL)、B7-H3 和 B7-H4。B7-H1 (PD-L1/CD274) 与 B7-DC (PD-L2/CD273) 为 PD-1 (CD279) 的配体,前者在肿瘤细胞上的表达起到免疫抑制,抑制肿瘤生长的作用,后者有抗肿瘤作用。但由于这两种配体在肿瘤细胞上的表达常伴随其他共刺激分子的表达,所以这种作用是否与 PD-1 相关还不是十分明确。B7-H3,其蛋白分子主要表达在淋巴组织中活化的 DC 上,mRNA 广泛表达在正常组织中。B7-H3 的受体目前还不清楚,可能表达在活化的 T、NK 细胞上。B7-H3 仅表达在个别的肿瘤细胞上。B7-H4 是目前 B7 家族中最新发现的一个分子,其表达很难被检测到,但其 mRNA 广泛表达在许多组织中。虽然其受体可以在 T 细胞上诱导表达,但 B7-H4 目前仍被认为是一种孤儿配体,B7-H4 广泛表达在肿瘤细胞上,抑制免疫反应,在肿瘤免疫中起到免疫逃逸的作用。B7H4 的这种作用在肿瘤免疫中具有重大的潜在的价值。在目前所有发现的 B7 家族分子中,ICOSL 是唯一的以 Th2 免疫为主的分子,而 Th2 类细胞因子可以促进肿瘤细胞的生长已为学术界所公认,肿瘤细胞上表达 ICOSL 可能对肿瘤细胞起到保护的作用。

2. ICOSL 在造血系统肿瘤细胞上的表达及意义: ICOSL 在诸多造血系统肿瘤中表达上调,并与肿瘤的恶性程度及预后密切相关。Tamura 等<sup>[12]</sup>研究发现,ICOSL 在髓系白血病细胞上如 M1、M4、M5、M6 高表达,并且这些细胞常常伴随 CD34 的表达。而 ICOSL 在正常髓细胞上是不表达的,也不表达在 CD34<sup>+</sup> 干细胞上。髓系肿瘤细胞上 ICOSL 的高表达与疾病的不良的预后及高白细胞性密切相关。ICOSL 阳性患者其生存时间较阴性患者明显缩短。进一步体外试

验显示,封闭 ICOSL 可以抑制异基因活化的 CD4<sup>+</sup> T 细胞的扩增,使 IL-10、IL-4、IFN- $\gamma$  分泌的减少,封闭 ICOSL 还可以使 IFN- $\gamma$  分泌减少。ICOSL 在急性淋巴细胞白血病患者肿瘤细胞上也有表达;急性白血病 ICOSL 阳性患者生存时间明显缩短。对骨髓瘤的研究表明,骨髓瘤细胞上表达 ICOSL 分子,并且表达这些分子的骨髓瘤细胞较其他骨髓瘤细胞具有相对的生长优势<sup>[13]</sup>。Wang 等<sup>[14]</sup>研究还发现,小鼠诸血液系统肿瘤细胞系上也有表达,选择性完全封闭肿瘤细胞上的 ICOSL 可以增强异基因淋巴细胞对肿瘤细胞的杀伤作用,并可增强 GVL 效应。而阻断 ICOS 可以减轻 GVHD 已得到证实,这为在异基因骨髓移中在减轻 GVHD 同时增强 GVL 效应,将这一对所谓的不可分割的“孪生姐妹”分离开来,提供了一个可能的靶点和思路。

3. ICOSL 在实体肿瘤细胞上的表达及意义: ICOSL 在诸多造实体肿瘤中表达上调或 mRNA 转录水平升高。研究发现,人类直肠癌和结肠癌、胃癌肿瘤细胞 ICOSL 的 mRNA 水平、神经胶质瘤患 ICOSL 蛋白表达水平均较相应的正常组织明显增高;人类诸多细胞系,如神经瘤细胞系、胆管上皮瘤细胞系及肝癌、黑色素瘤、前列腺癌、肥大细胞瘤、结肠癌等细胞系也表达 ICOSL<sup>[15-17]</sup>。实体肿瘤细胞上 ICOSL 的表达与 Treg 细胞的增殖有关。对人类结肠癌细胞系的研究表明,结肠癌细胞表达 ICOSL 可以促使其向表达 ICOS 的脐血管内皮细胞迁移<sup>[17]</sup>。在对小鼠的研究中发现,小鼠黑色素瘤细胞系广泛表达 ICOSL,阻断 ICOSL,可以显著降低 IL-10、IL-4 等 Th2 类细胞因子的分泌,并可以诱导 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> Treg 细胞的活化和扩增;CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> Treg 细胞又可进一步促进 IL-10 的分泌,并可使 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>-</sup> 细胞向 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> 细胞转化<sup>[18]</sup>。ICOSL 与其 T 细胞上的受体 ICOS 结合后,T 细胞主要向 Th2 细胞分化;我们知道,IL-10 等 Th2 类细胞因子及 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> Treg 在促进肿瘤生长的过程中起着非常重要的作用;对表达 ICOSL 的肿瘤细胞而言,其周围的高浓度的 Th2 细胞因子及 Treg 细胞对肿瘤细胞的生长可能起到了促进的作用,这或许构成了肿瘤免疫逃逸的机制之一。对 ICOSL 在实体肿瘤细胞上的表达的意义目前还存在争议。Chen 等<sup>[16]</sup>对 MethA、SA-1、EMT6、B16F1 肿瘤细胞的研究显示,转染 ICOSL 基因,可以诱导 CD8<sup>+</sup> CTL 及 NK 细胞所促发的抗肿瘤作用。肿瘤细胞具有异质性,肿瘤所处的微环境非常

复杂。对表达 ICOSL 的肿瘤细胞而言,也许 Treg 细胞及肿瘤细胞周围高浓度的 Th2 细胞因子相比 CD8<sup>+</sup>CTL 而言,在肿瘤免疫中起着更重要的作用。

4. ICOSL 在肿瘤免疫耐受中的作用可得以实现的可能机制:相对于 Th2 类细胞而言,ICOS 对 2 型 T 辅助细胞(Th2)的扩增作用是主要的。阻断 ICOS - ICOSL 通路,初始 T 细胞的扩增没有受到明显的影响,Th2 增殖及相关细胞因子的释放受到了明显的抑制。IL - 10 分泌减少最为明显,甚至不再产生,而 IL - 10 是抗肿瘤效应的重要的抑制因子。目前认为,Th1 类型的细胞因子(TNF -  $\alpha$  和 IFN -  $\gamma$ )抑制肿瘤细胞增殖,Th2 类型细胞因子(GM - CSF 和 IL - 3)可以刺激肿瘤细胞的生长。肿瘤细胞高表达 ICOSL,其与活化的 T 细胞相识别,大量释放 Th2 类细胞因子,在肿瘤细胞周围形成相对较高的细胞因子浓度,从而可以促进肿瘤细胞的生长。此外,肿瘤细胞周围常常聚集了大量 Treg 细胞,且这些 Treg 细胞常伴随 ICOS 表达上调,这些 ICOS<sup>+</sup>的 Treg 细胞可以引起 IL - 10 等 Th2 细胞因子的大量分泌,并可使 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup>细胞向 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>细胞转化,从而更进一步促进肿瘤的生长。

恶性肿瘤的治疗一直是医学领域研究的重大课题,在肿瘤的治疗中,虽然传统的放疗和化疗占据着重要的地位,但其毒性不良应对患者的身心造成了巨大的伤害,因此,研究新的更安全的肿瘤免疫治疗方法成为目前亟待解决的问题。针对 B7 家族分子在肿瘤免疫中作用的研究是目前的研究方向之一。ICOSL 是较新发现的一种 B7 家族分子,研究表明,ICOSL 在肿瘤细胞上有较广泛的表达,其表达在肿瘤免疫耐受中扮演着重要的角色,其作用可能与 Th2 细胞因子及 Treg 细胞等这些肿瘤生长的促进因素有关。ICOSL 在肿瘤细胞上的表达特点及其在免疫耐受中的作用,或可以为肿瘤的免疫治疗提供一种新的靶点和思路。

#### 参考文献

- 1 He M, Wang Y, Shi WJ, *et al.* Immunomodulation of inducible co-stimulator (ICOS) in human cytokine-induced killer cells against cholangiocarcinoma through ICOS/ICOS ligand interaction [J]. J Dig Dis, 2011, 12 (5): 393 - 400
- 2 Dianzani C, Minelli R, Mesturini R, *et al.* B7h triggering inhibits umbilical vascular endothelial cell adhesiveness to tumor cell lines and polymorphonuclear cells [J]. J Immunol, 2010, 185 (7): 3970 - 3979
- 3 Pedro LV, Lianne WL, Marry S, *et al.* ICOS-mediated signaling regulates cytokine production by human T cells and provides a unique signal to selectively control the clonal expansion of Th2 helper cells [J]. Eur J Immunol, 2004, 34 (5): 1282 - 1290
- 4 Yohsuke H, Daisuke O, Ryosuke W, *et al.* A single amino acid alteration in cytoplasmic domain determines IL - 2 promoter activation by ligation of CD28 but not inducible costimulator (ICOS) [J]. J Exp Med, 2003, 197 (2): 257 - 262
- 5 Flies DB, Chen L. The new B7s: playing a pivotal role in tumor immunity [J]. J Immunother, 2007, 30 (3): 251 - 260
- 6 Flies DB, Chen L. Modulation of immune response by B7 family molecules in tumor microenvironments [J]. Immunol Invest, 2006, 35 (3 - 4): 395 - 418
- 7 Berhanu A, Huang J, Watkins SC, *et al.* Treatment-enhanced CD4 + Foxp3 + glucocorticoid-induced TNF receptor family related High regulatory tumor-infiltrating T cells limit the effectiveness of cytokine-based immunotherapy [J]. J Immunol, 2007, 178 (6): 3400 - 3408
- 8 Nie X, Cai G, Zhang W, *et al.* Lipopolysaccharide mediated mast cells induce IL - 10 producing regulatory T cells through the ICOSL/ICOS axis [J]. Clin Immunol, 2012, 142 (3): 269 - 279
- 9 Miller AM, Lundberg K, Ozenci V, *et al.* CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup> T cells are enriched in the tumor and peripheral blood of prostate cancer patients [J]. J Immunol, 2006, 177 (10): 7398 - 7405
- 10 Curiel TJ, Coukos G, Zou L, *et al.* Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival [J]. Nat Med, 2004, 10 (9): 942 - 949
- 11 Strauss L, Bergmann C, Szczepanski MJ, *et al.* Expression of ICOS on human melanoma-infiltrating CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>Foxp3<sup>+</sup> T regulatory cells: implications and impact on tumor-mediated immune suppression [J]. J Immunol, 2008, 180 (5): 2967 - 2980
- 12 Tamura H, Dan K, Tamada K, *et al.* Expression of functional B7 - H2 and B7.2 costimulatory molecules and their prognostic implications in de novo acute myeloid leukemia [J]. Clin Cancer Res, 2005, 11 (6): 5708 - 5717
- 13 Yamashita T, Tamura H, Satoh C, *et al.* Functional B7.2 and B7 - H2 molecules on myeloma cells are associated with a growth advantage [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15 (3): 770 - 777
- 14 Wang B, Cheng H, Wang L, *et al.* Expression of ICOSLG on mouse hematologic neoplasm cell lines and their influence on cytotoxicity in allogeneic mixed lymphocyte reactions [J]. Leuk Lymphoma, 2012, 53 (4): 674 - 680
- 15 Xiao JX, Bai PS, Lai BC, *et al.* B7 and ICOS mRNA expression in human colorectal carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2004, 11 (36): 5655 - 5658
- 16 Chen XL, Cao XD, Kang AJ, *et al.* In situ expression and significance of B7 costimulatory molecules within tissues of human gastric carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2003, 9 (6): 1370 - 1373
- 17 Dianzani C, Minelli R, Mesturini R, *et al.* B7h triggering inhibits umbilical vascular endothelial cell adhesiveness to tumor cell lines and polymorph nuclear cells [J]. J Immunol, 2010, 185 (7): 3970 - 3949
- 18 Martin - Orozco N, Li Y, Wang Y, *et al.* Melanoma cells express ICOS ligand to promote the activation and expansion of T-regulatory cells [J]. Cancer Res, 2010, 70 (23): 9581 - 9590

(收稿日期:2012-05-24)

(修回日期:2012-06-14)