

HLA - G 与卵巢癌研究进展

韩秋月 许惠惠 林爱芬

摘 要 人类白细胞抗原 - G (human leukocyte antigen G, HLA - G) 是机体重要的免疫耐受分子, 在肿瘤发生、发展过程中具有重要意义。HLA - G 通过多种途径发挥免疫抑制功能, 以协助卵巢癌细胞实现免疫逃逸, 促进恶性肿瘤细胞侵袭、转移, 有望成为肿瘤标志物应用于临床诊断及免疫靶向治疗。HLA - G 分子的表达调控受多种因素影响, 本文就 HLA - G 在卵巢癌中的生物学功能和临床意义, 以及 HLA - G 促进卵巢癌发生、发展的机制做如下综述。

关键词 HLA - G 卵巢癌

中图分类号 R73

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.09.004

卵巢癌是一种女性常见的生殖器官恶性肿瘤。与其他女性生殖器官肿瘤相比, 卵巢癌病死率极高, 居妇科恶性肿瘤首位, 严重威胁女性健康^[1]。HLA - G 是机体重要的免疫耐受分子, 在肿瘤的发生、发展过程中具有重要意义。本文就 HLA - G 在卵巢癌中的生物学功能和临床意义, 以及 HLA - G 促进卵巢癌发生、发展可能机制做如下综述。

一、HLA - G 概述

HLA - G 属于非经典的 HLA I 类分子, 与经典的 HLA 基因结构相似, 含有 8 个外显子和 7 个内含子。HLA - G mRNA 经选择性剪接产生 7 种异构体, 包括 4 种膜结合型异构体 (HLA - G1 ~ HLA - G4) 和 3 种可溶性异构体 (HLA - G5 ~ HLA - G7)。与经典 HLA I 类分子相比, HLA - G 具有: ①低多态性; ②独特启动子区域; ③高度组织局限性; ④递呈抗原种类不多; ⑤致免疫耐受等特点^[2]。HLA - G 通过与其受体 (ILT2、ILT4 和 KIR2DL4 等) 相互作用, 一方面可直接发挥免疫抑制功能, 如抑制 NK 细胞和 CTL 介导的细胞杀伤活性, 抑制 B 细胞分化和 DC 细胞成熟等; 另一方面, 可诱导产生 Tr1 细胞、DC - 10 等调节性细胞及 IL - 10, TNF - α , IFN - γ 等细胞因子间接发挥长效的免疫抑制效应^[3]。

二、卵巢癌与 HLA - G 表达及其机制

1. HLA - G 在卵巢癌中的表达: 卵巢组织成分十

分复杂, 可发展成各种类型的肿瘤, 是全身各脏器中原发肿瘤类型最多的部位。常见卵巢肿瘤类型有: 上皮性肿瘤、生殖细胞肿瘤、性索间质肿瘤、转移性肿瘤, 其中以上皮性肿瘤最为常见。不同类型卵巢肿瘤的组织学类型和生物学行为均存在很大差异。Menier 等^[4]发现 35% 卵巢癌患者样本表达 HLA - G 蛋白, 浆液性肿瘤或透明细胞癌检测到 HLA - G 表达, 黏液性肿瘤及子宫内膜样肿瘤中未发现 HLA - G 蛋白的表达, 且 HLA - G 分子表达在病理分期较高的卵巢癌组织中。Lin 等^[5]发现 66.7% (22/33) 的浆液性卵巢癌组织表达 HLA - G, 而正常卵巢组织不表达该分子。近来, Zhang 等^[6]研究发现, HLA - G 异构体分子 HLA - G5/-G6 能在 75.7% (53/70) 的浆液性卵巢癌、63.6% (7/11) 黏液性囊腺癌、100% (11/11) 子宫内膜样腺癌、85.7% (6/7) 透明细胞癌等组织中表达。但是, HLA - G5/-G6 异构体分子在卵巢癌中的表达与 FIGO 分期、组织类型及患者年龄等不相关, 这表明不同的 HLA - G 异构体分子在肿瘤中可能起着不同的生物学作用。

2. HLA - G 在卵巢癌细胞中的表达调控机制:

(1) 基因启动子: 通过 HLA - G 基因序列分析发现该基因启动子几乎没有 MHC I 类基因调控位点, 暗示 HLA - G 具有独特转录调节机制。Ras 反应元件结合因子 1 (RREB - 1) 通过 HLA - G 基因启动子 (-1356, -142, -53) 的 3 个 ras 反应元件 (RREs) 下调 HLA - G 转录活性^[7]。Menendez 等^[8]发现使用甲基化抑制剂 5 - aza - dC 处理卵巢癌细胞株后, HLA - G 启动子区甲基化水平显著降低, 甲基化水平降低与 HLA - G 表达水平升高相关。同时发现卵巢表面上皮细胞 (OSE) 与卵巢肿瘤样本中 HLA - G 5'

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81372247、31370920); 浙江省医药卫生科技计划项目 (2015KYB438)

作者单位: 317000 临海, 温州医科大学附属浙江省台州医院组织标本库 (韩秋月、林爱芬), 中心实验室 (许惠惠)

通讯作者: 林爱芬, 研究员, 硕士生导师, 电子信箱: linaf@enzemed.com

URR 甲基化状态存在明显差异,而卵巢恶性肿瘤与良性肿瘤中无显著差异。提示卵巢恶性肿瘤中除甲基化改变外,可能存在其他因素影响 HLA - G 的表达。组蛋白修饰显著抑制 HLA - G 转录,翻译后组蛋白乙酰化可能是 HLA - G 调控关键因素。(2)3' UTR HLA - G 基因:3'非翻译区(3'UTR)在转录后水平调节 HLA - G 表达起关键作用。Castelli 等^[9]通过检测 8 个变异位点发现变异位点存在高度连锁不平衡,尤其是 14bp 插入、等位基因 + 3142G 和 + 3187A,证实其影响效应非独立,这些等位基因影响 HLA - G 的表达水平具有累加效应。至少存在 3 个 3'UTR 多态性位点与 HLA - G mRNA 表达有关,包括 14bp 插入/缺失、+ 3142C - G 和 + 3187A - G。14bp 插入显著影响 HLA - G mRNA 稳定性及 HLA - G 表达水平,研究发现 HLA - G 14bp 插入等位基因转录物比 14bp 缺失等位基因转录物更稳定^[10]。(3)microRNA HLA - G:3'UTR 多态性位点通过修饰特定 microRNAs 的亲和力或 HLA - G mRNA 影响 HLA - G 表达。miR - 148a 和 miR - 152 通过与 HLA - G 3'UTR 结合,下调 HLA - G 表达^[11]。雌激素通过 G 蛋白偶合的雌激素受体 - 1(GPER)抑制 miR - 148a,雌激素 E₂ - GPER 信号通路通过抑制 miR - 148a,促进 HLA - G 表达。miR - 148a 的下调增加 HLA - G 表达,促进肿瘤免疫逃逸^[12]。miR - 152 抑制 HLA - G 表达但不影响 JEG - 3 细胞侵袭,在 JEG - 3 细胞中,miR - 152 过表达增强 NK 细胞杀伤功能^[13]。miR - 133a 与 HLA - G 3'UTR 结合降低 HLA - G 蛋白表达,而不影响 HLA - G mRNA,表明 miR - 133a 通过调节 HLA - G 翻译过程降低其表达^[14]。(4)肿瘤微环境:在肿瘤微环境作用下,卵巢癌腹腔积液中肿瘤浸润性淋巴细胞可释放多种细胞因子,细胞因子与肿瘤细胞相互作用调节 HLA - G 表达。IL - 10 可通过上调 HLA - G 表达及下调 HLA I 类分子表达诱导免疫抑制环境,促进肿瘤侵袭^[15]。HLA - G 反过来又可调节免疫细胞细胞因子表达,诱导 Th2 型细胞因子分泌,包括 IL - 3、IL - 4、IL - 10 等。Lin 等^[16]通过将 HO - 8910 及 HO - 8910 - G 细胞分别移植到裸鼠体内,与移植 HO - 8910 组相比,发现 HO - 8910 - G 细胞的转移及侵袭能力显著增强,接种 HO - 8910 - G 细胞的裸鼠脏器转移能力明显提高。进一步研究发现 HLA - G 可通过诱导 MMP - 15 表达,抑制 NK 细胞毒作用,促进卵巢癌侵袭与转移^[17]。肿瘤细胞所处环境因素的变化可能是导致 HLA - G 表达改变的

原因之一。

三、监测 HLA - G 表达的临床应用价值

1. HLA - G 与临床预后:HLA - G 的生物学意义引起了广泛研究,其中包括 HLA - G 表达与患者临床预后相关性的研究。HLA - G 表达与预后的关系取决于癌症类型和特定的临床环境。Rutten 等^[18]研究发现 HLA - G 与卵巢癌患者预后显著相关,肿瘤细胞表达 HLA - G,可改善卵巢癌患者预后,且 HLA - G 阳性患者五年生存率显著提高。这些发现与预期中 HLA - G 对肿瘤进展有推动作用相反,可能是由于 HLA - G 阳性细胞对化疗药物或其他治疗方法更加敏感有关。Jung 等^[19]发现卵巢癌晚期患者的组织中 HLA - G mRNA 和蛋白水平明显高于正常卵巢组织或卵巢癌早期患者,而 HLA - G 表达与卵巢癌患者不良预后有关。

2. HLA - G 与靶向治疗:HLA - G 免疫抑制功能在卵巢癌治疗方面具有重要临床应用价值,尤其是卵巢癌晚期化疗后复发患者,急需新型疗法提高卵巢癌患者临床疗效。Zeng 等^[20]通过靶向 siRNA 下调 HLA - G 表达,发现 NK 细胞毒作用显著增强。Zhang 等^[21]合成有针对性的抗癌药物载体 mAbHLA - G/MTX/PLGA NBs,可增强体内外超声成像,靶向作用于体内外肿瘤细胞,起到了很好的抗肿瘤效果。HLA - G 主要通过与淋巴细胞免疫球蛋白样受体结合发挥免疫抑制功能,治疗 HLA - G 阳性表达的癌症时,特异性抗体阻断与受体结合可能有较好疗效。HLA - G 显著降低 NK 细胞的细胞溶解作用,而使用抗体阻断 HLA - G 与其抑制性受体 ILT2 结合后,NK 细胞杀伤作用恢复。FON 肿瘤细胞内源性表达 HLA - G1 抑制 V γ 9V δ 2 T 细胞增殖及 IFN - γ 分泌,抑制 V γ 9V δ 2 T 细胞细胞溶解功能,通过阻断肿瘤细胞中 HLA - G 表达或其抑制功能可提高基于 V γ 9V δ 2 T 细胞的癌症免疫治疗。上述结果表明,应用 HLA - G 阻断剂可以阻断 HLA - G 介导的免疫细胞抑制效应。HLA - G 也可用于开发肿瘤成像系统以定位肿瘤位点及监测癌症患者肿瘤负荷。

肿瘤细胞逃避宿主免疫监视对卵巢癌发生、发展过程起到重要作用,肿瘤细胞诱导性表达 HLA - G,通过多种机制促进肿瘤侵袭与转移。此外,HLA - G 具有重要临床应用价值,将来有潜能辅助常规方法应用于卵巢癌临床诊断。最后基于 HLA - G 分子为靶点的肿瘤免疫治疗对卵巢癌患者治疗可能有重要作用,anti - HLA - G 疗法与常规化疗结合用于卵巢癌

治疗,有望改善卵巢癌患者生存时间,但仍需进一步研究探索。

参考文献

- 1 Stewart BW, Wild CP. World cancer report[M]. France: International Agency for Research on Cancer, 2014: 681
- 2 Yan WH. HLA - G expression in cancers: potential role in diagnosis, prognosis and therapy. Immunogenetics[J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2011, 11(1): 76 - 89
- 3 Carosella ED, Gregori S, LeMaout J. The tolerogenic interplay(s) among HLA - G, myeloid APCs, and regulatory cells[J]. Blood, 2011, 118(25): 6499 - 6505
- 4 Menier C, Prevot S, Carosella ED, et al. Human leukocyte antigen - G is expressed in advanced - stage ovarian carcinoma of high - grade histology[J]. Hum Immunol, 2009, 70(12): 1006 - 1009
- 5 Lin A, Yan WH, Xu HH, et al. HLA - G expression in human ovarian carcinoma counteracts NK cell function[J]. Ann oncol, 2007, 18(11): 1804 - 1809
- 6 Zhang X, Han QY, Li JB, et al. Lesion HLA - G5/ - G6 isoforms expression in patients with ovarian cancer[J]. Hum Immunol, 2016, doi: 10.1016/j.humimm.2015.12.003
- 7 Flajollet S, Poras I, Carosella ED, et al. RREB - 1 is a transcriptional repressor of HLA - G[J]. J Immunol, 2009, 183(17): 6948 - 6959
- 8 Menendez L, Walker LD, Matyunina LV, et al. Epigenetic changes within the promoter region of the HLA - G gene in ovarian tumors[J]. Mol Cancer, 2008, 7: 43
- 9 Castelli EC, Mendes - Junior CT, Deghaide NHS, et al. The genetic structure of 3' untranslated region of the HLA - G gene: polymorphisms and haplotypes[J]. Genes Immun, 2010, 11(2): 134 - 141
- 10 Svendsen SG, Hantash BM, Zhao L, et al. The expression and functional activity of membrane - bound human leukocyte antigen - G1 are influenced by the 3' - untranslated region[J]. Hum Immunol, 2013, 74(7): 818 - 827
- 11 Manaster I, Goldman - Wohl D, Greenfield C, et al. MiRNA - mediated control of HLA - G expression and function[J]. PLoS One, 2012, 7(3): e33395

(上接第 10 页)

- 17 Puppa MJ, White JP, Sato S, et al. Gut barrier dysfunction in the ApcMin/+ mouse model of colon cancer cachexia[J]. Biochim Biophys Acta, 2011,1812(12):1601 - 1606
- 18 Hung KE, Maricevich MA, Richard LG, et al. Development of a mouse model for sporadic and metastatic colon tumors and its use in assessing drug treatment[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(4):1565 - 1570
- 19 Simons BD, Clevers H. Stem cell self - renewal in intestinal crypt [J]. Exp Cell Res, 2011,317(19):2719 - 2724
- 20 Chia LA, Kuo CJ. The intestinal stem cell[J]. Prog Mol Biol Transl Sci,2010,96:157 - 173
- 21 Leedham SJ, Rodenas - Cuadrado P, Howarth K, et al. A basal gradient of Wnt and stem - cell number influences regional tumour distribution in human and mouse intestinal tracts[J]. Gut, 2012,62(1): 1456 - 1461

- 12 Tao SF, He HF, Chen Q, et al. GPER mediated estradiol reduces miR - 148a to promote HLA - G expression in breast cancer[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 451(1): 74 - 78
- 13 Jasinski - Bergnera S, Stoehrb C, Bukur J, et al. Clinical relevance of miR - mediated HLA - G regulation and the associated immune cell infiltration in renal cell carcinoma[J]. Oncoimmunology, 2015, 4(6): e1008805
- 14 Wang XH, Li B, Wang J, et al. Evidence that miR - 133a causes recurrent spontaneous abortion by reducing HLA - G expression[J]. Reprod Biomed Online, 2012, 25(4): 415 - 424
- 15 Rodríguez JA, Galeano L, Palacios DM, et al. Altered HLA class I and HLA - G expression is associated with IL - 10 expression in patients with cervical cancer[J]. Pathobiology, 2012, 79(2): 72 - 83
- 16 Lin AF, Zhang X, Xu HH, et al. HLA - G expression is associated with metastasis and poor survival in the Balb/c nu/nu murine tumor model with ovarian cancer[J]. Int J Cancer, 2012, 131(1): 150 - 157
- 17 Lin AF, Xu HH, Xu DP, et al. Multiple steps of HLA - G in ovarian carcinoma metastasis: Alter NK cytotoxicity and induce matrix metalloproteinase - 15 (MMP - 15) expression[J]. Hum Immunol, 2013, 74(4): 439 - 446
- 18 Rutten MJ, Dijk F, Savci - Heijink CD, et al. HLA - G expression is an independent predictor for improved survival in high grade ovarian carcinomas[J]. J Immunol Res, 2014, 2014: 274584
- 19 Jung YW, Kim YT, Kim SW, et al. Correlation of human leukocyte antigen - G (HLA - G) expression and disease progression in epithelial ovarian cancer[J]. Reprod Sci, 2009, 16(11): 1103 - 1111
- 20 Zeng XC, Zhang T, Huang DH, et al. RNA interfering targeting human leukocyte antigen - G enhanced immune surveillance mediated by the natural killer cells on hepatocellular carcinoma[J]. ACSL, 2013, 43(2): 135 - 144
- 21 Zhang XM, Zheng YY, Wang ZG, et al. Methotrexate - loaded PLGA nanobubbles for ultrasound imaging and Synergistic Targeted therapy of residual tumor during HIFU ablation[J]. Biomaterials, 2014, 35(19): 5148 - 5161

(收稿日期:2016 - 02 - 01)

(修回日期:2016 - 02 - 02)

- 22 White AC, Tran K, Khuu J, et al. Defining the origins of Ras/p53 - mediated squamous cell carcinoma[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011,108(18):7425 - 7430
- 23 Ray KC, Bell KM, Yan J, et al. Epithelial tissues have varying degrees of susceptibility to Kras(G12D) - initiated tumorigenesis in a mouse model[J]. PLoS One, 2011,6(2):e16786
- 24 Snippert HJ, van der Flier LG, Sato T, et al. Intestinal crypt homeostasis results from neutral competition between symmetrically dividing Lgr5 stem cells[J]. Cell, 2010,143(1):134 - 144
- 24 Lopez - Garcia C, Klein AM, Simons BD, et al. Intestinal stem cell replacement follows a pattern of neutral drift[J]. Science,2010,330(6005):822 - 825
- 25 金黑鹰,刘秀芳,丁义江,等. 结肠造口结肠癌原位移植模型的建立[J]. 中华胃肠外科杂志,2009,12(3):294 - 296

(收稿日期:2016 - 01 - 11)

(修回日期:2016 - 02 - 19)