

- [27] Cermelli S, Ruggieri A, Marrero JA, et al. Circulating microRNAs in patients with chronic hepatitis C and non-alcoholic fatty liver disease[J]. PLoS One, 2011, 6(8):23937-23939.
- [28] Hanke M, Hoefig K, Merz H, et al. A robust methodology to study urine microRNA as tumor marker; microRNA-126 and microRNA-182 are related to urinary bladder cancer[J]. Urol Oncol, 2010, 28(6):655-661.
- [29] Weber JA, Baxter DH, Zhang S, et al. The microRNA spectrum in 12 body fluids[J]. Clin Chem, 2010, 56(11):1733-1741.
- [30] Yamada Y, Enokida H, Kojima S, et al. MiR-96 and miR-183 detection in urine serve as potential tumor markers of urothelial carcinoma; correlation with stage and grade, and comparison with urinary cytology[J]. Cancer Sci, 2011, 102(3):522-529.
- [31] Park NJ, Zhou H, Elashoff D, et al. Salivary microRNA: discovery, characterization and clinical utility for oral cancer detection[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(17):5473-5477.
- [32] Liu CJ, Kao SY, Tu HF, et al. Increase of microRNA miR-31 level in plasma could be a potential marker of oral cancer[J]. Oral Dis, 2010, 16(4):360-364.
- [33] Cogswell JP, Ward J, Taylor IA, et al. Identification of miRNA changes in Alzheimer's disease brain and CSF yield putative biomarkers and insights into disease pathways[J]. J Alzheimers Dis, 2008, 14(1):27-41.
- [34] Baraniskin A, Kuhnhen J, Schlegel U, et al. Identification of microRNAs in the cerebrospinal fluid as marker for primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system[J]. Blood, 2011, 117(11):3140-3146.
- [35] Murata K, Yoshitomi H, Tanida S, et al. Plasma and synovial fluid microRNAs as potential biomarkers of rheumatoid arthritis and osteoarthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2010, 12(3):86-89.

(收稿日期:2012-01-22)

• 综 述 •

端粒酶与人类 T 淋巴细胞病毒-I 诱导的 T 细胞白血病的关系研究

张 鹏 综述, 李小宁 审校

(皖南医学院弋矶山医院检验科, 安徽芜湖 241001)

关键词: 白血病, T 细胞; 端粒酶; 人端粒酶逆转录酶; 人类 T 淋巴细胞病毒-I

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2012. 07. 031

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)07-0839-04

急性白血病是较常见的血液系统疾病,严重影响患者的生活质量。近年来由于化疗药物的合理使用、对症支持治疗的不断改进和加强,大多数患者经诱导治疗可获得完全缓解,但 30%~40% 的患者仍可复发,因此早期积极有效地评估病情及检测疾病的进展对制定合理的治疗方案尤为重要。研究表明,肿瘤细胞端粒酶活性的表达在肿瘤发生、发展过程中起着重要作用。杜晓钟等^[1]研究发现睾丸端粒酶活性的缺乏可能是生殖细胞发育停滞的原因之一。张艳波和王军^[2]研究发现端粒与一些年龄相关疾病(如动脉粥样硬化)的形成及冠心病有关。现就有关端粒酶与人类 T 淋巴细胞病毒-I (HTLV-I) 诱导的 T 细胞白血病的关系进行综述。

1 肿瘤的发生和端粒酶

通常所说的末端复制问题是指由于缺乏 DNA 聚合酶模板,末端染色体不能被复制,导致 DNA 末端连续复制循环的缺陷,引起酶的减少,使细胞处于休眠状态或凋亡^[3]。这种正常的生理衰老过程确保细胞基因累积性缺陷并被新生、健康细胞替代,防止细胞癌变,然而这一过程需要被严格调控。因为短端粒可导致染色体的不稳定,如端端融合、染色质错位、DNA 损伤反应等,加速了细胞病变的风险^[4]。在肿瘤细胞内,维持端粒长度这一机制的存在非常重要。端粒酶表达的上调和活性增加对于肿瘤基因有着重要的作用。事实上,接近 90% 的肿瘤都有端粒酶表达的增加,剩下 10% 利用端粒依赖途径改变端粒长度^[5-7]。

Harley 等认为端粒酶激活是细胞获得永生化的必须途径,是细胞恶变的关键步骤。Bodnar 等^[8]在正常人体细胞中导入端粒酶,细胞获得了永生化,形成肿瘤细胞,初步证明了端粒酶的激活与细胞的无限增殖有关,在肿瘤发生中起一定作用。Hiyama 等^[9]的统计资料表明不同恶性肿瘤的端粒酶阳性率达 80%~95.6%,而癌周组织和良性肿瘤中酶阳性率仅

0%~8.6%,可见端粒酶的激活是大多数肿瘤的普遍现象。另外也有研究端粒酶活性水平与肿瘤细胞遗传学的关系,发现其高活性水平常伴有提示预后不良的遗传学的改变。端粒酶是由人端粒酶 RNA(hTR)、451 个核苷酸组成的 RNA,此 RNA 为 RNA 依赖的 DNA 聚合酶的模板。RNA 通过绑定 hTR 形成人端粒酶逆转录酶(hTERT),hTERT 末端由 TTAGGG 构成,大小约为 10~15 bp,功能是保护和维持染色体末端。仅仅端粒酶表达不能够稳定端粒,作为一个能发挥功能的复合物,还需含有 DNA 结合蛋白 TRF1、TRF2、POT1 及其伴侣 TIN2、hRAP1 和 PTOP,一直以来它们在调节和保护端粒长度方面起着重要作用^[10-11]。这些端粒结合蛋白防止端粒结构被 DNA 损伤应答蛋白识别,可改变端粒 DNA 形状,保护端粒不被内切酶剪切。

端粒酶的作用仍在研究中,体外实验用端粒酶阴性细胞和人类内皮细胞重组,重组的细胞可介导 CD8⁺ T 细胞持久增生。在 CD8⁺ T 细胞中,重组细胞通过持续增长维持正常形态^[12-13]。但仅端粒酶表达不足以诱导正常细胞转变成肿瘤细胞。在裸鼠中,表达端粒酶的体细胞不能形成肿瘤,在琼脂中也不能增殖^[14]。近来有研究显示 hTERT、RasG12V 蛋白、SV40 的过度表达能够转变细胞^[15]。在缺乏 SV40 的情况下,若 RB、P53、Ras 和 C-myc 与 hTERT 同时过度表达,也能转变细胞。这一现象表明,端粒酶一次充分过度的表达可以提高细胞增殖的能力,使其连续增长。当转变过程进行中,需依赖宿主细胞蛋白和相关途径。

2 HTLV-I 引起 ATLL 细胞克隆增殖

成人 T 细胞白血病病原体是 HTLV-I, HTLV-I 可以破坏 CD4⁺ T 细胞从而引起淋巴细胞增殖紊乱^[16]。潜伏 20~30 年后,小于 5% 的携带者会发展成 ATLL。HTLV-I 在已观察到的可变基因中是不寻常的,在 AZT 治疗 ATLL 时发现感染

细胞 DNA 复制时, HTLV-I 也复制^[17]。ATLL 与前病毒路径密切相关。前病毒路径是指依赖长期存活、增殖的感染细胞, 为了达到有效的克隆, HTLV-I 感染细胞必须获得广泛的生存范围并避免被宿主细胞应答清除。其生存延长可解释部分为体外 T 细胞 Bcl-2、Bcl-xl 的大量表达及外周血单核细胞 Bcl-xl 的表达^[18-19]。P30、P12 操控蛋白引起的免疫逃避可导致病毒表达的减少和 MHC 表达的下调^[20-21]。总之, 为了达到克隆的目的, HTLV-I 感染细胞必须获得复制 DNA 和端粒酶末端的能力。

3 HTLV-I 感染后改变 hTERT 启动子转录控制

hTERT 启动子的操控是非常复杂的, 取决于正启动子 C-myc、sp1、USF1/2、14-3-3 以及负启动子 Mad1、磷酸化 Rb、PTEN^[22-23]。hTERT 的启动需甲基化和乙酰化^[24]。许多其他病毒蛋白可刺激 hTERT 启动子促发端粒酶表达及增强细胞转变。人类 HVP 的 E6 蛋白和 EBV 的 LMP1 蛋白一直被关注能够作用于 hTERT 启动子^[25-27]。HVP E6 被发现能提高组蛋白 H3 表达, 在 hTERT 基因附近, HVP 可以整合到其基因中去^[28-29]。相似的还有 HBV 也能够整合到 hTERT 启动子中去^[30]。

近年来有研究表明在特定的细胞培养环境中 HTLV-I Tax 蛋白能够抑制 hTERT 启动子的转录和降低端粒酶的活性^[31]。然而, 很难将 Tax 蛋白这一功能用于 T 细胞中去抑制已经上调的 hTERT 启动子的转录调控。这一现象只是在感染细胞在做其他研究处于激活状态时发现的。只有当表达 Tax 的细胞处于有丝分裂基因 PHA 刺激和缺乏其他外在基因刺激的情况下, Tax 才能抑制 hTERT mRNA 的表达, 并且是作用于 hTERT 启动子的^[32]。通过诱导 hTERT 表达干扰 Tax, 可以导致有丝分裂过程中基因瞬时不稳定, 一旦有丝分裂基因影响消失, Tax 介导的 hTERT 基因活化表达可对细胞提供长时间的扩散优势, 使得细胞获得不正常的染色体, 增加它们复制循环的概率, 达到一定的稳态时可发展为 ATLL。这一模型已被体外 HTLV-I 感染活化 PBMCs 所证实, 当 PBMCs 和 MT2 共培养时, 4 周后发现端粒酶活性严重下降, 5~6 周后达到检测不出的水平, 到第 7 周时, 端粒酶活性开始恢复, 至 13 周时酶活性明显上升。在这一过程中, 第 7 周端粒酶活性水平开始恢复, 其机制不是由于大量 PBMC 的死亡, 而是一种可能转变细胞的选择和维持作用机制^[32-33]。此外, PBMCs 和 MT2 共培养产生出强大的端粒酶活性, 与病毒装载有关^[32]。这种 Tax 介导的 hTERT 操控模型被用来评价端粒酶在 HTLV-I 感染 T 细胞中所起的作用。实时荧光定量 PCR 分析所有 HTLV-I 感染细胞, 无论是 IL-2 依赖性的还是非依赖性的, 都能检测出 hTERT mRNA 的表达, 且在上述 PBMCs 和 MT2 共培养时, hTERT 的表达量增加, 表明 HTLV-I 能活化 hTERT 内在表达^[32]。但也有报道 Tax 介导的 NF- κ B 活化能增加 hTERT 表达, CHIP 显示 C-myc 和 sp1 被绑定在 hTERT 启动子上, 其功能可能参与 NF- κ B 应答的下游反应^[32]。在 ATLL 患者体内可持续检测出端粒酶活性的增高^[34-35]。ATLL 疾病的发展、急性期状态等都与端粒酶活性有关^[36]。

4 HTLV-I Tax 肿瘤蛋白介导的端粒酶转录后调控

有大量证据表明端粒酶的表达和活性受很多方面的影响。有研究利用 TRAP 法发现 hTERT mRNA 与端粒酶活性之间缺乏联系。hTERT mRNA 和端粒酶的半衰期不同, 分别是 1 h 和 18 h, 研究发现还有其他的酶活性转录后调控机制, 在

hTERT Ser-824 周围区域包含一系列磷酸化的 AKT 和 AKT 激酶, 这些结构可以通过磷酸化 hTERT 来提高端粒酶活性^[37]。端粒酶必须从质膜分离定位到核才能作用于端粒 DNA。TNF- α 通过诱导 hTERT 蛋白核定位并绑定 NF- κ B p65/RelA 磷酸化 Ser-536 来调节端粒酶活性。IKK 抑制因子, PS-1145 抑制 p65/RelA 磷酸化; NF- κ B 核定位抑制因子, SN50 均能阻断 TNF- α 诱导的 hTERT 核定位和端粒酶活性^[38]。另外, EBV LMP1 能通过 NF- κ B 介导的磷酸化和 hTERT 的核定位增强端粒酶活性^[39]。14-3-3 蛋白也能提高核定位和 hTERT 活性^[40]。

5 ATLL 细胞端粒虽短但端粒酶活性很强

在 ATLL 患者体内, HTLV-I 感染的细胞系都有很强的端粒酶活性, 健康人感染 HTLV-I 后无论体内还是体外测量端粒长度都有所缩短^[34-35]。然而端粒越短, 其酶的活性反而越高。端粒长度可被一些关键的正负操控因子操控, 这些操控因子既能直接作用于端粒酶, 又能间接地绑定端粒 DNA 本身, 通过抑制端粒 DNA 末端逆转录酶影响端粒酶活性^[41]。端粒末端 TTAGGG 重复序列绑定因子 TRF1、TRF2 以及 TIN2 能通过缩短端粒抑制凋亡和细胞循环致 DNA 损伤^[42-43]。这也就解释了 ATLL 患者体内过量表达 TRF1、TRF2、TIN2 后 ATLL 细胞能够持续繁殖, 增生活跃。

6 端粒酶抑制剂治疗 ATLL 患者

近几年由于抗白血病药物的合理应用, 特别是联合化疗的改进, 使 60%~70% 的患者可长期无病生存, 但传统的化疗药物最大的缺点是不良反应大。Ohyashiki 等^[44]观察 5 例和永生的白细胞细胞株相似的高水平的酶活性患者, 其预后均非常差, AML 诊断时酶活性高的易发生染色体异常^[45]。这些资料表明端粒酶活性的表达高低与急性白血病的预后密切相关, 因此学者们正不断寻找通过抑制端粒酶活性的新方法解决这一问题。从理论上讲, 抑制端粒酶可以抑制肿瘤的生长, 由于大部分正常组织、细胞不表达端粒酶活性, 抑制端粒酶对全身影响较小, 因而端粒酶抑制剂成为治疗的理想药物。对于 ATLL 端粒酶活性的临床研究, 针对 hTERT 的端粒酶抑制剂叠氮胸苷(AZT)长期用于抑制肿瘤的增长和抑制端粒酶的活性, 对于 AIDS 相关的卡波西肉瘤、卡波西肉瘤相关的渗出性淋巴瘤、EBV 相关的中枢神经系统淋巴瘤效果较好。但至今 AZT 的作用机制尚未完全弄清。近年来又有使用 AZT/IFN- α 治疗 ATLL 的报道, 长期使用 AZT 治疗 HTLV-I 感染细胞可抑制端粒酶活性, 诱导细胞间相互作用加强; 另外加入 IFN- α 还可诱导 P53 活性应答, 活化的 P53 能够抑制细胞增殖, 诱导细胞衰老凋亡, 缓解病情, 体现了端粒酶和端粒的重要作用^[46-47]。

7 小 结

端粒酶抑制剂为治疗 ATLL 开辟了一条新途径的同时, 还应注意其可能对低表达端粒酶活性的正常细胞造成损害, 因此利用端粒酶抑制剂治疗 ATLL 需结合临床经验和诊断依据, 关于临床疗效仍需深入研究。

参考文献

- [1] 杜晓钟, 陕文生, 郑雷. 少弱精子症患者精浆中精子及睾丸组织端粒酶活性实验研究[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(12): 1277-1278.
- [2] 张艳波, 王军. 端粒、端粒保护蛋白与动脉粥样硬化的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(10): 1078-1081.
- [3] Bacchetti S. Telomere maintenance in tumour cells[J]. Cancer

- Surv, 1996, 28(12):197-216.
- [4] Wong JM, Collins K. Telomere maintenance and disease[J]. *Lancet*, 2003, 362(9388):983-988.
- [5] Artandi SE, Depinho RA. A critical role for telomeres in suppressing and facilitating carcinogenesis[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2000, 10(1):39-46.
- [6] Eachern MJ, Krauskopf A, Blackburn EH. Telomeres and their control[J]. *Annu Rev Genet*, 2000, 34(6):331-358.
- [7] Bryan TM, Englezou A, Dalla-Pozza L, et al. Evidence for an alternative mechanism for maintaining telomere length in human tumors and tumor-derived cell lines[J]. *Nat Med*, 1997, 3(11):1271-1274.
- [8] Bodnar AG, Ouellette M, Frolkis M, et al. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells[J]. *Science*, 1998, 279(5349):349-352.
- [9] Hiayma E, Kodama T, Shinbarak K, et al. Telomerase activity is detected in pancreatic cancer but not in benign tumor[J]. *Cancer Res*, 1997, 57(2):326-331.
- [10] Blackburn EH, Chan S, Chang J, et al. Molecular manifestations and molecular determinants of telomere capping[J]. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 2000, 65(14):253-263.
- [11] Blackburn EH, Bhattacharyya A, Gilley D, et al. The telomere and telomerase: how do they interact[J]. *Ciba Found Symp*, 1997, 211(61):2-13.
- [12] Yang J, Chang E, Cherry AM, et al. Human endothelial cell life extension by telomerase expression[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(37):26141-26148.
- [13] Rufer N, Migliaccio M, Antonchuk J, et al. Transfer of the human telomerase reverse transcriptase (TERT) gene into T lymphocytes results in extension of replicative potential[J]. *Blood*, 2001, 98(3):597-603.
- [14] Jiang XR, Jimenez G, Chang E, et al. Telomerase expression in human somatic cells does not induce changes associated with a transformed phenotype[J]. *Nat Genet*, 1999, 21(1):111-114.
- [15] Mahn WC, Counter CM, Lundberg AS, et al. Creation of human tumor cells with defined genetic elements[J]. *Nature*, 1999, 400(6743):464-468.
- [16] Franchini G, Nicot C, Johnson JM. Seizing of T-cells by human T-cell leukemia/lymphoma virus type I[J]. *Adv Cancer Res*, 2003, 89(11):69-132.
- [17] Mortreux F, Leclercq I, Gabet AS, et al. Somatic mutation in human T-cell leukemia virus type 1 provirus and flanking cellular sequences during clonal expansion in vivo[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2001, 93(5):367-377.
- [18] Nicot C, Mahieux R, Takemoto S, et al. Bcl-X(L) is up-regulated by HTLV-I and HTLV-II in vitro and in ex vivo ATL samples[J]. *Blood*, 2000, 96(1):275-281.
- [19] Nicot C, Astier-Gin T, Guillemain B. Activation of Bcl-2 expression in human endothelial cells chronically expressing the human T-cell lymphotropic virus type I[J]. *Virology*, 1997, 236(1):47-53.
- [20] Nicot C, Dundr M, Johnson JM, et al. HTLV-1-encoded p30II is a post-transcriptional negative regulator of viral replication[J]. *Nat Med*, 2004, 10(2):197-201.
- [21] Johnson JM, Nicot C, Fullen J, et al. Free major histocompatibility complex class I heavy chain is preferentially targeted for degradation by human T-cell leukemia/lymphotropic virus type 1 p12(I) protein[J]. *J Virol*, 2001, 75(13):6086-6094.
- [22] Horikawa I, Barrett JC. Transcriptional regulation of the telomerase hTERT gene as a target for cellular and viral oncogenic mechanisms[J]. *Carcinogenesis*, 2003, 24(7):1167-1176.
- [23] Horikawa I, Cable PL, Afshari C, et al. Cloning and characterization of the promoter region of human telomerase reverse transcriptase gene[J]. *Cancer Res*, 1999, 59(4):826-830.
- [24] Devereux TR, Horikawa I, Anna CH, et al. DNA methylation analysis of the promoter region of the human telomerase reverse transcriptase (hTERT) gene[J]. *Cancer Res*, 1999, 59(24):6087-6090.
- [25] Veldman T, Horikawa I, Barrett JC, et al. Transcriptional activation of the telomerase hTERT gene by human papillomavirus type 16 E6 oncoprotein[J]. *J Virol*, 2001, 75(9):4467-4472.
- [26] Gewin L, Myers H, Kiyono T, et al. Identification of a novel telomerase repressor that interacts with the human papillomavirus type-16 E6/E6-AP complex[J]. *Genes Dev*, 2004, 18(18):2269-2271.
- [27] Liu X, Yuan H, Fu B, et al. The E6AP ubiquitin ligase is required for transactivation of the hTERT promoter by the human papillomavirus E6 oncoprotein[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(11):10807-10816.
- [28] James MA, Lee JH, Klingelutz AJ. HPV16-E6 associated hTERT promoter acetylation is E6AP dependent, increased in later passage cells and enhanced by loss of p300[J]. *Int J Cancer*, 2006, 119(8):1878-1885.
- [29] Ferber MJ, Montoya DP, Yu C, et al. Integrations of the hepatitis B virus (HBV) and human papillomavirus (HPV) into the human telomerase reverse transcriptase (hTERT) gene in liver and cervical cancers[J]. *Oncogene*, 2003, 22(24):3813-3820.
- [30] Horikawa I, Barrett JC. Activation of the human telomerase gene (hTERT) by the hepatitis B virus genome[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2001, 93(15):1171-1173.
- [31] Gabet AS, Mortreux F, Charneau P, et al. Inactivation of hTERT transcription by Tax[J]. *Oncogene*, 2003, 22(24):3734-3741.
- [32] Sinha-Datta U, Horikawa I, Michishita E, et al. Transcriptional activation of hTERT through the NF-kappaB pathway in HTLV-I-transformed cells[J]. *Blood*, 2004, 104(8):2523-2531.
- [33] Franzese O, Balestrieri E, Comandini A, et al. Telomerase activity of human peripheral blood mononuclear cells in the course of HTLV type 1 infection in vitro[J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2002, 18(4):249-251.
- [34] Bellon M, Datta A, Brown M, et al. Increased expression of telomere length regulating factors TRF1, TRF2 and TIN2 in patients with adult T-cell leukemia[J]. *Int J Cancer*, 2006, 119(9):2090-2097.
- [35] Kubuki Y, Suzuki M, Sasaki H, et al. Telomerase activity and telomere length as prognostic factors of adult T-cell leukemia[J]. *Leuk Lymphoma*, 2005, 46(3):393-399.
- [36] Uchida N, Otsuka T, Arima F, et al. Correlation of telomerase activity with development and progression of adult T-cell leukemia[J]. *Leuk Res*, 1999, 23(3):311-316.
- [37] Kang SS, Kwon T, Kwon DY, et al. Akt protein kinase enhances human telomerase activity through phosphorylation of telomerase reverse transcriptase subunit[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(19):13085-13090.
- [38] Akiyama M, Hideshima T, Hayashi T, et al. Nuclear factor-kappaB p65 mediates tumor necrosis factor alpha-induced nuclear translocation of telomerase reverse transcriptase protein[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(1):18-21.

[39] Ding L, Li LL, Yang J, et al. Epstein-Barr virus encoded latent membrane protein 1 modulates nuclear translocation of telomerase reverse transcriptase protein by activating nuclear factor-kappaB p65 in human nasopharyngeal carcinoma cells[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2005, 37(9):1881-1889.

[40] Seimiya H, Sawada H, Muramatsu Y, et al. Involvement of 14-3-3 proteins in nuclear localization of telomerase[J]. EMBO J, 2000, 19(11):2652-2661.

[41] Evans SK, Lundblad V. Positive and negative regulation of telomerase access to the telomere[J]. J Cell Sci, 2000, 113(19):3357-3364.

[42] Karlseder J, Broccoli D, Dai Y, et al. p53-and ATM-dependent apoptosis induced by telomeres lacking TRF2[J]. Science, 1999, 283(5406):1321-1325.

[43] Kim SH, Beausejour C, Davalos AR, et al. TIN2 mediates functions of TRF2 at human telomeres[J]. J Biol Chem, 2004, 279(42):43799-43804.

[44] Ohyashiki JH, Ohyashiki K, Iwama H, et al. Clinical implications of telomerase activity levels in acute leukemia[J]. Clin Cancer Res, 1997, 3(4):619-625.

[45] Xu D, Gruber A, Peterson C, et al. Telomerase activity and the expression of telomerase components in acute myelogenous leukemia[J]. Br J Haematol, 1998, 102(5):1367-1375.

[46] Bazarbachi A, Hermine O. Treatment with a combination of zidovudine and alpha-interferon in naive and pretreated adult T-cell leukemia/lymphoma patients[J]. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol, 1996, 13(1):186-190.

[47] Datta A, Bellon M, Sinha-Datta U, et al. Persistent inhibition of telomerase reprograms adult T-cell leukemia to p53-dependent senescence[J]. Blood, 2006, 108(3):1021-1029.

(收稿日期:2011-12-27)

• 综 述 •

新型免疫抑制剂 FK778 的研究进展

张 祥 综述, 李生伟[△] 审校

(重庆医科大学附属第二医院肝胆外科 400010)

关键词:器官移植; 免疫抑制剂; FK778; 排斥反应

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.07.032 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2012)07-0842-02

FK778 是抗风湿药物来氟米特的活性代谢产物 A771726 的衍生物,它具有比母体更高的免疫效能及更短的半衰期,主要通过抑制二氢乳酸脱氢酶阻断嘧啶的从头合成,发挥其抑制 T、B 淋巴细胞增殖的作用。作为新一代器官移植的理想药物,它能抑制急性排斥反应,减轻慢性排斥反应,推迟移植慢性病变的发生。

1 抑制树突状细胞(dendritic cells, DC)的成熟、分化和迁移

DC 是目前所知功能最强的专职抗原提呈细胞(antigen-presenting cells, APC),具有很强的免疫刺激能力,成熟 DC 能有效激活初始型 T 细胞,处于启动、调控并维持免疫应答的中心环节,可能在肿瘤免疫中起重要作用,是机体免疫应答必不可少的关键细胞类型^[1]。从单核细胞向 DC 分化的任意阶段,经过 FK778 处理后,脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)等诱导产生的 DC 表面标志物分子数量均减少。研究发现,经 FK778 处理后,人外周血 DC 表面标志物分子(如 CD80、CD86、HLA-DR、CCR-7 等)均不同程度减少,这可能与 FK778 抑制 DC 中由 LPS 介导的 NF- κ B 的活化相关^[2]。趋化因子受体 CCR-7 主要通过与其配体 CCL19 和 CCL21 相互作用,引导成熟 DC 迁移至次级淋巴组织激活 T 细胞,低表达 CCR-7 引起 DC 淋巴结迁移障碍,减少 T 细胞的活化。另外,CD80 是 T 淋巴细胞活化时必需的膜抗原,DC 表面 CD80 等刺激分子减少使 T 细胞调节元件启动免疫耐受。因此,FK778 能有效抑制 DC 的成熟、分化和迁移,减少抗体的生成^[3]。

2 抑制 T 淋巴细胞-APC 间免疫突触的形成

T 细胞活化过程中极其重要的一步是与 APC 形成稳定的免疫突触,正常情况下,当 T 细胞与 APC 形成的复合物受到超抗原的刺激后,部分复合物的结合位点出现白细胞功能抗原-1(LFA-1)和 T 细胞信号受体 CD3 的重组,促使免疫突触

处于稳定状态。FK778 能阻断超抗原对 T 细胞-APC 复合物的刺激,影响 LFA-1 和 CD3 的重组,干扰 T 细胞与 APC 的信号转导,破坏免疫突触的稳定性,减少 T 细胞的有效激活,抑制了 T 细胞介导的细胞免疫反应的强度。

3 抑制细胞增殖

FK778 作为一种高效的新型免疫抑制剂,同时也是细胞增殖抑制剂,在其发挥免疫抑制作用的同时,还对移植器官增生相关并发症(如慢性血管病变、慢性肾病、呼吸道闭塞疾病等)起预防作用。p53 基因在细胞增殖中发挥重要作用^[4]。研究发现 FK778 是一种很强的细胞增殖抑制剂,无论 p53 基因是否有功能或 pRb 是否处于磷酸化状态。FK778 对细胞增殖的抑制机制主要与视网膜母细胞瘤蛋白(Retinoblastoma protein, pRb)的磷酸化状态相关:在具有 p53 和 pRb 途径的细胞中,FK778 抑制二氢乳酸脱氢酶(dihydro-lactate dehydrogenase, DHODH)使核苷酸的消耗增加,激活 p53 基因,刺激 p21 的表达, p21 介导的对细胞周期蛋白依赖酶的抑制作用增加引起过度磷酸化 pRb 减少,使细胞增殖停留在 G₁ 期;在某些 p53/p21 级联受损的细胞,FK778 可通过另外的途径减少细胞周期蛋白的表达,从而减少 pRb 的磷酸化,导致细胞停留在 G₁ 期;对于通过 G₁/S 期的细胞,由于 FK778 过度消耗核苷酸,致使细胞停留于 S 期^[5]。研究发现,FK778 能抑制肝脏切除后大鼠肝细胞的增殖,补充尿苷能恢复肝细胞的再生^[6]。

4 抗病毒活性

研究发现,FK778 能有效对抗人类乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)、巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)、多瘤病毒和 HIV-1,这些病毒的感染是使用免疫抑制剂的重要并发症。FK778 在发挥免疫抑制作用的同时还减少了病毒感染的可能,提高了用药者的生活质量。研究发现,FK778 能很

[△] 通讯作者, E-mail: cplsw@yahoo. com. cn.