

[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.

好对抗器官移植后 CMV 造成的血管内膜增生^[7]。HPV16 和 HPV18 感染与肛门、生殖器肿瘤和口咽部肿瘤相关,不仅是器官移植受者常见的并发症,也是健康女性常见的生殖道感染病原菌^[8]。HPV E7 原癌基因引起细胞正常 G/S 检查点过度负重,导致细胞恶变,虽然 FK778 能明显抑制这些癌细胞的生成,但对与肿瘤发病相关的 HPV E7 原癌基因的表达没有影响。

5 血管保护作用抑制移植器官慢性血管病变

FK778 能有效抑制血管机械损伤后再狭窄的发生,其机制可能是 FK778 通过作用于血管内膜增生中平滑肌细胞(smooth muscle cells, SMC)的增殖和血管纤维化,抑制血管心内膜的形成^[9]。慢性移植物血管病变(chronic allograft vasculopathy, CAV)主要表现为血管纤维化及管腔狭窄等,是影响器官移植患者长期生存的重要因素。研究发现,FK778 能有效延缓器官移植后 CAV 的发展,这可能与 FK778 抑制血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、转化生长因子- β (transforming growth factor β , TGF- β)的合成有关,后者是调节间充质细胞增殖和上皮细胞过渡到间充质细胞的重要促纤维生长因子^[10]。

6 减少纤维生长因子和慢性排异反应中的纤维增生性损害

慢性移植肾病(chronic allograft nephropathy, CAN)是导致移植肾丧失功能的重要原因,CAN 的一个重要病理特征是纤维生长因子刺激成纤维细胞分泌过量细胞外基质累积于组织间隙导致的纤维化。正常生理条件下,成纤维细胞处于相对分散和静止状态。在兔子的模型中发现,FK778 联合环孢素 A(cyclosporin A, CsA)能有效减少肾移植纤维生长因子 PDGF-A、PDGF-B 和 TGF- β 配体及受体的表达,从而减轻移植肾的纤维化程度,抑制肾移植的慢性排异反应^[11]。同时还观察到,FK778 联合 CsA 可以减轻其他 CAN 的典型组织学改变,如慢性炎性、肾小管内膜增生等^[12]。Rintala 等^[13]在大鼠肾移植模型中也观察到 FK778 能极大改善与 CAN 相关的典型病理改变。体外实验中发现 FK778 能抑制 SMC 的增殖,这可能是其抑制慢性排斥反应中纤维增生的另一个重要机制。

7 FK778 与其他免疫抑制剂联合运用的动物实验研究

FK778 不仅具有高效的免疫抑制效应,与其他免疫抑制剂合用时还表现出强大的协同效果。在大鼠的肾移植模型研究中发现,FK778 与 CsA 联合运用时,比单独运用免疫抑制剂更能减少 TGF 受体和配体的表达。Deuse 等^[14]在进行的仓鼠供大鼠的异种移植模型中发现,以低剂量的 FK506 和 FK778 联合运用时,比单独运用 FK778 或 FK506 更能预防急性细胞排斥反应的出现,而且还能显著增加移植物的存活时间,提示两者联用具有很好的协同作用。Alessiani 等^[15]在猪小肠移植模型中发现 FK778 和 FK506 联合运用可延长移植物的存活时间,如果推迟 FK778 的给药时间会导致严重感染的发生率增加,损害移植物的功能。

8 小 结

作为新一代的免疫抑制剂,FK778 显示了其高效的免疫抑制功效,不仅能有效抑制急性排斥反应,减慢慢性排斥反应的发展,而且具有更低的心血管风险和良好的抗病毒活性。大量动物实验研究都提示 FK778 是一种安全有效的免疫抑制剂,而且在与其他免疫抑制剂合用时表现出良好的协同性^[16]。FK778 的 1 期临床实验已经在欧美完成,数据显示 FK778 在剂量范围内不良反应较少,耐受性和安全性好,口服生物利用度不受食物影响,目前正处于 2 期临床研究中。

参考文献

- [1] 黄羽,曾星,李莎莎,等. 49 例肿瘤患者外周血树突状细胞亚群与细胞免疫功能的研究[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(10): 1053-1054.
- [2] Hou J, Wei JM, Zhang B, et al. The effect of malononitrilamides (FK778) on phenotypic properties of human peripheral cells[J]. Transplant Proc, 2009, 41(16): 1859-1861.
- [3] Ramos-Barrón MA, Gómez-Alamillo C, Santiuste I, et al. Leflunomide derivative FK778 inhibits production of antibodies in an experimental model of alloreactive T-B cell interaction[J]. Exp Clin Transplant, 2009, 7(4): 218-224.
- [4] Solomon H, Madar S, Rotter V. Mutant p53 gain of function is interwoven into the hallmarks of cancer[J]. J Pathol, 2011, 225(4): 475-478.
- [5] Karin HS, Kilian W, Claudia L, et al. Cellular growth inhibition by FK778 is linked to G1 arrest or S phase accumulation, dependent on the functional status of the retinoblastoma protein[J]. Int J Mol Med, 2009, 23(7): 415-420.
- [6] Biglarnia AR, Lorant T, Lee HS, et al. Liver regeneration is impaired by FK778 in partially hepatectomized rats, while supplemental uridine restores both liver growth and hepatocyte proliferation[J]. Hepatol Res, 2009, 39(1): 86-92.
- [7] Kloppenburg G, Graaf R, Grauls G, et al. FK778 attenuates cytomegalovirus-enhanced vein graft intimal hyperplasia in a rat model[J]. Intervirology, 2009, 52(4): 189-195.
- [8] 廖兵,张双庆,魏祥松. 某地区女性 HPV 感染情况及基因型的分布[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(4): 498-499.
- [9] Rickde G, Geoffrey K, Andrei T, et al. The new immunosuppressive agent FK778 attenuates neointima formation in a experimental venous by pass graft model[J]. Vascu Pharmacol, 2009, 50(23): 83-88.
- [10] Jukka M, Johanna S, Sini E, et al. FK778 ameliorates post-transplant expression of fibrogenic growth factors and development of chronic rejection changes in rat kidney allografts[J]. Nephrol Dial Transplant, 2008, 23(4): 3446-3455.
- [11] Bloudicková S, Rajnoch J, Lodererová A, et al. Leflunomide derivative FK 778 in accelerated renal injury in transgenic rat[J]. Folia Biol (Praha), 2010, 56(2): 72-77.
- [12] Schrepfer S, Deuse T, Koch-Nolte F, et al. FK778 in experimental xenotransplantation: a detailed analysis of drug efficacy[J]. Heart Lung Transplant, 2007, 26(1): 70-77.
- [13] Rintala JM, Savikko J, Rintala SE, et al. The effect of leflunomide analogue FK778 on development of chronic rat renal allograft rejection and transforming growth factor-beta expression[J]. Transplant Proc, 2006, 38(10): 3239-3240.
- [14] Deuse T, Schrepfer S, Pelletier MP, et al. Is the malononitrilamide FK778 better for the prevention of acute or chronic rejection[J]. Transplant Proc, 2007, 39(19): 569-572.
- [15] Alessiani M, Abbiati F, Fischbein MP, et al. FK778 and tacrolimus combination therapy to control acute rejection after pig intestinal transplantation with FK506[J]. Transplant Proc, 2006, 38(6): 1809-1811.
- [16] Guasch A, Roy-Chaudhury P, Woodle ES, et al. Assessment of efficacy and safety of FK778 in comparison with standard care in renal transplant recipients with untreated BK nephropathy[J]. Transplantation, 2010, 90(8): 891-897.