

几种具有抗肿瘤作用的免疫抑制剂

黄刚 陈立中

器官移植受者由于术后长期服用免疫抑制剂,机体成免疫抑制状态;肿瘤基因病毒在淋巴细胞转运过程中增殖;另外某些免疫抑制剂同时具有致癌作用,导致肿瘤发生的危险性大大增加。包括皮肤癌(占移植受者恶性肿瘤的 39%)、淋巴瘤(占 16.1%)、肺癌(占 5.5%)、子宫癌(占 4.2%)及膀胱癌(占 4.1%)等^[1]。但是最近研究表明并非所有免疫抑制剂都一定会引起肿瘤,相反有些甚至具有抗肿瘤的性。本文综述了 5 种对于肿瘤发生和发展具有抑制作用的免疫抑制剂(西罗莫司、特罗吉、霉酚酸酯、咪唑立宾和来氟米特),阐述它们的抗肿瘤效应。

一、西罗莫司(雷帕霉素,商品名:雷帕鸣)

西罗莫司是一种含氮三烯 32 环的大环内酯类化合物,具有抗真菌、抗肿瘤和强免疫抑制活性。雷帕霉素通过干扰细胞周期蛋白产物的表达和细胞周期依赖性激酶(CDKs),从而抑制抗原和细胞因子白细胞介素 2、4 和 15、IL-2、IL-4 和 IL-15 诱导的 T 淋巴细胞的活化和增殖而发挥免疫抑制作用。雷帕霉素在发挥免疫抑制作用的同时,会减少癌症发生的危险。雷帕霉素可能从多个环节对恶性肿瘤细胞产生抑制作用。其抗肿瘤的效应及其机制为:

1. 阻断细胞由 G0 向 G1 期的转化:雷帕霉素与他克莫司(Cyclosporin A)结合蛋白的复合体可抑制非典型的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(SiK),特异性抑制 SiK 的功能,导致核糖体蛋白 S6 失活,以及通过 4E 和 4F 通路抑制 mTOR 依赖性翻译启动,下调细胞从 G0 到 G1 期共刺激信号及从 G0 到 G1 期第三信号系统,从而阻断细胞由 G0 向 G1 期的转化。

2. 抑制 mTOR 信号通路:雷帕霉素和雷帕霉素衍生物三种激酶被认为与细胞增生有关。雷帕霉素(雷帕霉素的一种衍生物)通过抑制 SiK 而抑制上述激酶途径从而抑制细胞的增生与转化。试验证实低剂量的雷帕霉素(10⁻⁹mol/L)即可逆转表达 SiK 和雷帕霉素的鸡胚纤维母细胞的转化^[2]。

3. 雷帕霉素对某些病毒引起的肿瘤也有一定的抑制作用:这些病毒编码的蛋白与人类癌基因蛋白同源,可以抑制 Ras 的作用,或者阻断 Raf 诱导的细胞凋亡,从而导致细胞的无限增殖。而雷帕霉素可干扰细胞周期蛋白产物的表达和细胞周期依赖性激酶(CDKs)的活性,抑制 Ras 蛋白的磷酸化。雷帕霉素转换的 T 淋巴细胞的过度增殖常导致移植术后淋巴瘤增殖病(Lymphoproliferative disorder)。雷帕霉素的一种衍生物雷帕霉素可阻止鼠的雷帕霉素转换的 T 淋巴细胞增生^[3]。通过进一步的研究雷帕霉素及其衍生物对于预防治疗淋巴瘤有积极的作用:(1)阻断肿瘤血管的形成。雷帕霉素可能对肿瘤细胞有间接抑制作用,如:其可阻断血管形成从而抑制肿瘤的生长^[4]。这与雷帕霉素阻断血管内皮生长因子(VEGF)介导的血管内皮反应有关^[5],且治疗剂量即可产生上述作用,这样就允许了其抗排斥与抗肿瘤作用的同时存在。(2)诱导肿瘤细胞的凋亡。雷帕霉素通过阻断胰岛素样生长因子介导的细胞生长,诱导某些肿瘤细胞凋亡^[6]。(3)雷帕霉素作用于其他分子也可抑制肿瘤的生长。例如上调钙粘素,从而增加细胞粘附性,因此降低肿瘤的转移^[7]。雷帕霉素介导的细胞周期抑制分子(如 p27^{kip1})的表达也可减慢肿瘤细胞的生长^[8]。

雷帕霉素等^[9]的研究表明,对肾移植患者雷帕霉素联合应用组随访 10 年,恶性肿瘤发生率低,淋巴瘤发生率为 0.4%,肾癌为 0.2%,皮肤癌为 1.9% 以上。研究结果令人振奋,但目前尚缺乏长期研究的证实。对本中心 1987 年 11 月至 2004 年 5 月行肾移植手术的 2160 例患者进行回顾性分析发现,23 例肾移植术后发生肿瘤而无法手术切除的患者,8 例在调整免疫抑制方案的同时加用雷帕霉素(雷帕组),15 例调整免疫抑制方案,部分患者接受化疗(非雷帕组),结果表明雷帕组患者的存活时间明显长于非雷帕组^[10]。

二、特罗吉 20
特罗吉 20 主要通过调节外周成熟淋巴细胞的游走,加速淋巴细胞归巢到外周淋巴结、肠系膜淋巴结和脾脏发挥其免疫抑制作用。其抗肿瘤的效应及其机制为:
1. 诱导肿瘤细胞凋亡:特罗吉 20 诱导淋巴细胞凋亡被认为是免疫抑制作用的另一主要机制,从而推测特罗吉 20 是否有抗肿瘤作用。特罗吉 20 抗肿瘤作用与目前常用的化疗药物作用机制不同,特罗吉 20 诱导凋亡不是基于细胞毒作用的,而是可能激活了存在于肿瘤细胞和淋巴细胞之间的某种凋亡途径。研究证实特罗吉 20 可诱导多种肿瘤细胞系凋亡,如雷帕 60 和雷帕 19、雷帕 145 等^[11]。特罗吉 20 诱导的肿瘤细胞凋亡与雷帕 3 和一种促进肿瘤细胞凋亡的分子(雷帕)的活化相关,而不激活与雷帕途径相关的雷帕 1,不依赖雷帕途径。有学者推测特罗吉 20 可能是治疗凋亡上游诱导酶有缺陷的肿瘤细胞的有效药物^[12]。(1)特罗吉 20 诱导雷帕细胞系凋亡的研究:雷帕等^[13]发现特罗吉 20 诱导雷帕细胞系凋亡,雷帕 1 等肿瘤细胞系出现 G0/G1 期生长抑制,引起时间剂量依从性的雷帕是多种肿瘤细胞存活、生长、蛋白合成的细胞内信号分子)、雷帕和雷帕激酶的去磷酸化,进而通过线粒体诱导肿瘤细胞凋亡。(2)特罗吉 20 诱导乳腺癌细胞凋亡的研究:雷帕等^[14]研究发现特罗吉 20 低于 10⁻⁹mol/L 就能诱导肿瘤细胞凋亡,明显抑制肿瘤细胞生长且呈剂量依赖性。(3)特罗吉 20 诱导其它肿瘤细胞凋亡的研究:雷帕等^[15]发现在非雄激素依赖的前列腺癌细胞系雷帕 145 中,特罗吉 20 治疗诱导了雷帕 3 的活化,表现出明显的抗肿瘤效应。

2. 抑制肿瘤细胞的迁移和粘附,从而抑制肿瘤细胞的转

移: 特罗坦等^[16]在小鼠乳腺癌模型中发现特罗坦能高效抑制肿瘤的生长和转移。特罗坦能破坏肿瘤组织肌动蛋白微丝的长度和数量, 从而改变肿瘤细胞的细胞骨架结构。特罗坦治疗后整合素 $\alpha 5 \beta 1$ 、 $\alpha 5 \beta 2$ 、 $\alpha 5 \beta 6$ (层粘连蛋白和胶原型肽的配体) 明显减少。低剂量的特罗坦治疗还引起肿瘤细胞表面丝状足的减少和破坏, 使细胞变圆。肿瘤细胞的这些结构的改变将干扰肿瘤细胞的粘附, 特别是对粘连蛋白的粘附, 从而阻断了肿瘤细胞在靶组织中的着床、播散和转移。

三、霉酚酸酯

霉酚酸酯 (霉酚亭; 商品名: 骁悉) 是霉酚酸 (霉酚啉) 的甲基代乙酯。单磷酸次黄苷脱氢酶 (HGPRT) 是嘌呤合成的从头合成途径的关键酶之一, 霉酚亭选择性作用于真核细胞的 HGPRT, 从而抑制嘌呤核苷酸的合成而阻断嘌呤的合成。其抗肿瘤的效应及其机制为:

1. 霉酚亭最初是被当作抗肿瘤药来开发的, 也确实可抑制一些肿瘤细胞株。有文献报道移植术后骨髓瘤肉瘤因 HGPRT 转换成霉酚亭而得到抑制^[17]。HGPRT 的一项分析数据表明, 霉酚亭也可抑制 EB 病毒诱导的淋巴瘤细胞增殖, 减少淋巴瘤的发生。

2. 霉酚亭通过多种途径降低肿瘤细胞的粘附被认为是其抗肿瘤的主要机制之一。Muller 等^[18]研究发现, 霉酚亭具有降低粘附分子表达的作用, 因此推测其具有防止肿瘤转移的作用。他们研究霉酚亭对肿瘤细胞 (结肠腺癌细胞) 与脐静脉内皮细胞 (HMEC) 粘附作用的影响, 并比较霉酚亭对微细胞与 HMEC 相互作用的影响。霉酚亭可阻断 80% 的微细胞和 HMEC 细胞与内皮细胞的粘附; 特异的抑制微细胞与 $\alpha 5 \beta 1$ 、 $\alpha 5 \beta 2$ 和 $\alpha 5 \beta 6$ 的粘附; 阻断 HMEC 细胞与 $\alpha 5 \beta 1$ 和 $\alpha 5 \beta 2$ 的粘附。以上表明霉酚亭不但对微细胞的粘附有影响, 而且对肿瘤细胞的粘附也有作用, 后者正是肿瘤转移的条件。Muller 等^[19]也发现霉酚亭可下调肿瘤细胞对内皮细胞的粘附。其中 H29 细胞和 H45 细胞对霉酚亭的这种作用反应较好 (降低 70%), 而对 H1 和 H4 肿瘤细胞的影响较小, 这种不同的作用可能限制霉酚亭应用于结肠癌和前列腺癌中。霉酚亭对结肠癌 H29 细胞及前列腺癌细胞 H45 有不同的抗肿瘤作用。H29 细胞对霉酚亭较 H45 细胞敏感, H29 细胞粘附性的下降与 $\alpha 4 \beta 7$ 和 $\alpha 4 \beta 9$ 的表达减少及相应 $\beta 7$ 的减少有关, 从而降低了肿瘤的侵袭性。与 H29 细胞对霉酚亭的反应相反, 霉酚亭剂量依赖性上调 H45 细胞中的 $\alpha 4 \beta 7$ 和 $\alpha 4 \beta 9$ 。上述分子的减少与 H45 细胞的粘附性下降有关。此外 $\alpha 4 \beta 7$ 糖蛋白和钙粘素家族受体也可能受霉酚亭的调控。

霉酚亭可降低具有粘附特性的免疫球蛋白超家族分子包括细胞间粘附分子 (ICAM)、上皮样抗原、结肠癌相关性糖蛋白 $\alpha 5 \beta 1$ 及神经细胞粘附分子 (NCAM) 的表达。这些受体分子与细胞间粘附有关, 细胞表面这些分子的消失可导致细胞间粘附力的下降导致细胞间的解聚^[20]。

肿瘤细胞播散的必要条件是降低肿瘤细胞间的粘附使之从原发部位游走。成神经细胞瘤 (NCM) 细胞可通过

自身聚集和粘附。NCM 的表达水平与几种肿瘤的侵袭性呈反比。Muller 等^[21]研究发现霉酚亭通过降低 $\alpha 5 \beta 1$ 、 $\alpha 5 \beta 2$ 和 $\alpha 5 \beta 6$ 的水平降低肿瘤细胞间的粘附, 增加肿瘤细胞的侵袭性。NCM 受体存在于多种肿瘤细胞表面, 如移植后淋巴细胞增殖性疾病 (PTLD) 中 NCM 水平的降低可导致瘤细胞在骨髓内及骨髓外的播散^[22], 且预后差。NCM 的基因编码的膜结合蛋白质 (亦属于 $\alpha 5 \beta$ 超家族) 与癌细胞表型的转换有关 (如: 细胞形态、分化能力、细胞间粘附性、细胞游走性及肿瘤的侵袭性)。在多种细胞株中 (如结、直肠癌) NCM 的表达减少甚至缺失^[23]。与 NCM 相似, 霉酚亭可降低 NCM 基因的表达从而增加肿瘤的侵袭性。

四、咪唑立宾

咪唑立宾 (咪唑啉; 商品名: 布累迪宁) 是一种咪唑核苷。咪唑啉在机体内形成活性物质咪唑啉 5' 单磷酸化物 (咪唑啉 5' 腺), 它可以竞争性地抑制单磷酸次黄苷脱氢酶 (HGPRT) 和 HGPRT 合成酶, 使细胞内的 HGPRT 减少, 核酸的合成减少, 从而进一步抑制细胞的增殖。在体外咪唑啉可阻断受同种抗原刺激后人体淋巴细胞的增殖及微淋巴细胞表面活性分子的表达。其抗肿瘤的效应及其机制为:

1. 降低肿瘤细胞的粘附: Muller 等^[24]发现, $\alpha 3 \beta 1$ 整合素与乳腺癌细胞的淋巴结及骨转移有关。其配体 $\alpha 6 \beta 1$ 表达在淋巴结细胞及骨细胞上。充分的 $\alpha 6 \beta 1$ 对于 $\alpha 3 \beta 1$ 整合素的活化是必要的。咪唑立宾可与 $\alpha 6 \beta 1$ 结合阻断了由胰岛素样生长因子 1 (IGF1) 和 $\alpha 6 \beta 1$ 介导的 $\alpha 3 \beta 1$ 整合素的活化, 并且也可以阻断 $\alpha 6 \beta 1$ 与整合素的结合。上述过程均可导致乳腺癌细胞转移活性的降低。

2. 诱导肿瘤细胞的分化: HGPRT 是鸟嘌呤核苷酸生物合成的限速酶, 与细胞的生长和分化有关。咪唑立宾是 HGPRT 的抑制剂。Muller 等^[25]研究表明, 其通过降低细胞内 HGPRT 的水平可诱导 $\alpha 6 \beta 1$ 和 H37 及非淋巴细胞性白血病细胞的形态及功能分化, 并呈剂量依赖性。如促进其发育成多形核及巨噬样细胞并且表达 $\alpha 1$ 、 $\alpha 4$ 抗原及具有氧化酶的能力。

五、来氟米特

来氟米特 (来氟亭) 是一种结构简单的新型免疫抑制剂, 与当今使用的抗排斥反应药物在化学结构上无任何相似性。来氟亭在体内迅速转化成活性代谢产物 $\beta 77126$, 后者抑制蛋白酪氨酸激酶的活性, 从而干扰一系列细胞增殖刺激信号的转导, 抑制微淋巴细胞和平滑肌细胞的增殖; $\beta 77126$ 还可抑制二氢乳氨酸脱氢酶 (DHAPK) 的活性, 从而干扰细胞增殖期的嘧啶合成。来氟亭对 DHAPK 的抑制强度是对酪氨酸激酶抑制强度的 100 ~ 1000 倍。来氟米特 (30 毫克/天) 可抑制人横纹肌肉瘤、肝细胞癌及结肠癌上皮细胞的生长^[26]。来氟亭的抗肿瘤机制与上述两种抗排斥机制相似。

1. 抑制蛋白酪氨酸激酶: 一些生长因子受体, 如: 胰岛素受体、胰岛素受体 α 及 $\alpha 6 \beta 1$ 受体在肿瘤细胞中高度表达。在一些肿瘤中这些受体的表达与肿瘤的侵袭性及预后有关。针对生长因子受体 DHAPK (蛋白酪氨酸激酶) 的抑制剂可控制酪氨酸激酶失调的肿瘤的生长。Muller 等^[27]通过研究来氟米特

