

CD70 在脑胶质瘤中的研究现状

刘斌超 综述 林志国 审校

【关键词】脑胶质瘤;免疫治疗;CD70;CD27
【文章编号】1009-153X(2022)03-0229-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 739.41; Q 786

脑胶质瘤是中枢神经系统最为常见的恶性肿瘤,即使采用显微手术切除并辅以放、化疗,中位生存期仍只有 14.6 个月。近年来,随着免疫疗法在血液系统肿瘤中研究的不断深入,免疫疗法逐渐成为实体肿瘤综合治疗方案的研究热点。CD70 在多种肿瘤组织中高表达,并调控机体对肿瘤的免疫应答。本文就 CD70 生物学功能及其在胶质瘤中最新研究进展作一综述。

1 CD70 及其受体 CD27 结构与功能

CD70 是肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)超家族典型代表,是一种分子量约为 50 kDa 的 II 型跨膜糖蛋白,主要由胞外结合区、跨膜区及胞浆区组成,由于其与 TNF-α 在结构上具有同源性,因此也是以三聚体形式存在^[1]。早期研究认为,CD70 的表达仅限于在抗原诱导下高度活化的 T 细胞/B 细胞,并且随着抗原刺激的减少而表达下调。另外,在 CD40 及 Toll 样受体信号转导通路的诱导下,一小部分成熟的树突状细胞也能够表达 CD70。而血液恶性肿瘤和相当一部分实体瘤,如鼻咽癌、胸腺癌和脑肿瘤也表达 CD70^[2]。

CD70 的受体为 CD27,是一种分子量为 120 kDa 的 I 型跨膜糖蛋白,是由两个相对分子质量为 55 kDa 单体通过二硫键连接构成的二聚体,属于 TNF 受体超家族(tumor necrosis factor receptor super family, TNFRSF)成员之一^[3]。CD27 广泛表达于 T 细胞、NK 细胞和 B 细胞。CD27 不仅以膜型形式存在,还可以从细胞膜表面脱落,形成分子量在 28~32 kDa

可溶性 CD27(soluble CD27, sCD27)。

CD70/CD27 在淋巴细胞活化及免疫应答维持中具有重要作用。CD70 与 CD27 结合后,使 TNF 受体(TNF receptor, TNFR)相关分子(TNFR associated factor, TRAF)-2、TRAF-5 泛素化,激活 NF-κB/JNK 通路,影响细胞增殖、分化及生存。在体液免疫中,CD70/CD27 激活可促进 B 细胞分化,促进形成生发中心,进而诱导抗体分泌。对 NK 细胞,CD70/CD27 激活,促进 NK 细胞活化、增殖,增强 NK 细胞杀伤活性,并诱导分泌干扰素-γ。在细胞免疫中,CD70/CD27 激活后,促进 T 细胞激活、增殖,使其分化为效应 T 细胞及记忆 T 细胞,从而维持并促进免疫应答^[5]。此外,CD70/CD27 还参与机体抗病毒过程^[6]。然而,CD70/CD27 介导的并非都是正向调节,在树突状细胞诱导的增强 T 细胞抗肿瘤免疫中,如果肿瘤细胞没有提供足够的 T 细胞受体信号,CD27/CD70 不仅不会引起强烈的免疫反应,反而会使 T 细胞功能失调,促进细胞凋亡^[7]。

2 CD70 与脑胶质瘤

2.1 CD70 与脑胶质瘤预后 脑胶质瘤是常见的中枢神经系统恶性肿瘤,胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)是成人最常见的恶性脑肿瘤,占原发性恶性脑肿瘤的 47.7%,预后不良,5 年总生存率仅为 5.6%^[8]。CD70 阳性表达是低级别胶质瘤(low grade glioma, LGG)和 GBM 总体预后不良的独立危险因素^[9]。CD70 只在胶质瘤细胞表达,而正常脑组织没有表达。CD70 基因表达主要见于异柠檬酸脱氢酶野生型 LGG,包括 1p/19q 染色体编码缺失和非编码缺失的 LGG,原发性 LGG 和 GBM 呈过表达;CD70 表达水平与 LGG 和 GBM 生存率呈负相关^[9]。

2.2 CD70 在脑胶质瘤中的作用机制 CD70 在胶质瘤中过度表达,具有抗肿瘤及促肿瘤作用,既可以通过介导免疫细胞激活、增强免疫细胞杀伤作用发挥抗

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2022.03.026
基金项目:国家自然科学基金(81772678)
作者单位:150001 哈尔滨,哈尔滨医科大学附属第一医院神经外科(刘斌超、林志国)
通讯作者:林志国, E-mail:linzhiguo@hotmail.com

肿瘤作用;又可以通过促进肿瘤细胞生长、介导趋化因子产生、诱导淋巴细胞凋亡及吸引肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophage, TAM)等参与免疫抑制,促进肿瘤发展。

2.2.1 CD70 抗胶质瘤的作用机制 Steffen 等^[10]发现,在体外实验中,CD70 通过刺激 NK 细胞产生杀伤作用,从而促进胶质瘤细胞溶解、死亡;在无胸腺的 CD1 nu/nu 荷瘤鼠中, NK 细胞可以抑制胶质瘤细胞生长,使实验鼠中位生存期从 25 d 提升至 29 d。因此,胶质瘤表达的 CD70 可以介导免疫细胞的激活。有研究发现原发性 GBM 中 CD70 与肿瘤浸润性 CD3⁺ T 细胞有中度相关性。这表明胶质瘤细胞表达的 CD70 可能有助于 T 细胞向肿瘤内募集。另有研究发现,在肿瘤微环境中,CD70 与免疫细胞浸润有关,包括 T 细胞^[11];且在同基因小鼠模型中, sCD70 可刺激 CD8⁺ T 细胞依赖的抗胶质瘤反应^[12]。

2.2.2 CD70 促进胶质瘤进展的机制 Haitao 等^[11]发现,体外培养的 CD70⁺ 的原代 GBM 细胞中,过表达或敲除 CD70 可使胶质瘤细胞形态发生明显的变化; CD70 高表达肿瘤细胞与其亲本相似,表现出更多的间充质细胞表型,以及相对较高的迁移/侵袭能力;下调 CD70 的表达,可导致 CD44 和 SOX2 表达减少,而这些基因与肿瘤上皮-间质转化和进展相关^[13]。

Linchun 等^[9]使用 TCGA 数据库 RNA-Seq 数据进行功能富集分析,发现 CD70 参与趋化因子/细胞因子信号通路;CD70⁺ 原代 GBM 细胞可诱导产生趋化因子,包括白细胞介素(interleukin, IL)-8、CC 家族趋化因子配体-20,而当 CD70 基因被沉默时, IL-8 蛋白表达水平显著降低。表明 CD70 直接诱导趋化因子的产生,参与趋化因子/细胞因子信号通路。而这些趋化因子可能是 GBM 中招募和激活免疫抑制细胞群的关键介质。

Wischhusen 等^[14]发现 CD70⁺ 神经胶质细胞瘤细胞株 U138MG 及 U373MG 与外周血淋巴细胞共培养时,淋巴细胞发生凋亡;而当加入 CD70 抗体后淋巴细胞凋亡效应被阻断;在异基因外周血单核细胞与表达不同水平 CD70 的 GBM 系共培养中,沉默 CD70 显著降低 CD8⁺ T 细胞死亡。研究表明,CD70 选择性诱导 CD8⁺ T 细胞死亡参与免疫抑制并促进肿瘤进展^[9]。另外,CD70⁺ GBM 中 CD163⁺ TAM 的数量明显增多,而正常脑组织和低级别胶质瘤中其数量缺乏。由于在肿瘤微环境 TAM 有助于肿瘤的生长^[11],因此认为 CD70 可能通过诱导 CD163⁺ TAM 向瘤内浸润而发挥促肿瘤进展的作用。

3 CD70 与脑胶质瘤的免疫治疗

胶质瘤预后差,现有治疗方案只能有限地延长生存期。近年来,随着研究的不断深入,胶质瘤的免疫治疗被认为是继手术治疗及放化疗后的一种有潜力的治疗方法。实体肿瘤 CD70 靶向性应用包含两个方面:首先,可以利用 CD70 在肿瘤细胞特异性过度表达,将抗体依赖性细胞毒性(antibody dependent cellular cytotoxicity, ADCC)诱导的抗体或抗体药物偶联物(antibody-drug conjugates, ADCs)应用于肿瘤细胞;其次,阻断 CD70 可以消除其在肿瘤微环境中的免疫抑制作用^[15]。然而,目前胶质瘤靶向 CD70 的免疫治疗研究相当有限。

早期研究发现,在具有 sCD70 分泌功能的 SMA-560 细胞与脾细胞共培养体系中,可以诱导脾细胞高度活化、增殖,而 sCD70 抗体可阻止这一效应。在胶质瘤模型中, sCD70 可以促进外周血 CD8⁺ T 细胞向肿瘤细胞浸润^[12],因此,其可能是通过 CD8⁺ T 细胞介导免疫激活作用。因为,可溶性分子具有全身性应用的特性,因此, sCD70 可能用于临床治疗。

近年来,为了实现对 CD70⁺ 胶质瘤精准高效的治疗,引入了构建特异性针对 T 细胞的抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)的方法。研究表明,过继转移 CD70-CAR-T 细胞可在异种移植和同基因模型中诱导有效的抗肿瘤反应,而无不良反应^[9]。这提示 CD70 是胶质瘤的有效肿瘤免疫治疗靶点。

目前已报道的靶向 CD70 的胶质瘤免疫治疗方案均基于 CD70 的抗肿瘤作用,然而 CD70 在促进胶质瘤进展过程中所起的作用要大于其抗肿瘤作用。因此,阻断 CD70 发挥其促肿瘤作用可能对限制肿瘤进展及肿瘤的消除具有更加积极的意义。在靶向 CD70 的胶质瘤免疫治疗方案的研究中,基于 CD70 促胶质瘤作用方面还有更大的探索空间,包括研发 CD70 结合抗体及阻断 CD70 促肿瘤通路等。当然,这些观点是建立在在目前关于 CD70 对胶质瘤作用及机制研究结果基础之上的。随着胶质瘤 CD70 作用研究的进一步加深及完善,这些观点可能随时发生变化。

总之,CD70 是一种属于 TNF 超家族的 II 型跨膜糖蛋白,在胶质瘤中高表达及在胶质瘤免疫调控中的重要作用,使其成为理想的免疫治疗靶点。然而,基于作用更强的 CD70 促肿瘤作用方面的治疗方案却鲜有报道,这可能与 CD70 促肿瘤作用机制较复杂有关。但基于 CD70 促肿瘤作用的治疗方案的探索

仍不失为靶向 CD70 胶质瘤免疫治疗的一个重要方向。此外,虽然目前关于 CD70 在血液恶性肿瘤及实体肿瘤中的作用机制已经比较明确,较成熟的靶向 CD70 的免疫疗法也已进入临床前研究阶段。然而,由于中枢神经系统的特殊性 & 胶质瘤的特性,胶质瘤靶向 CD70 的免疫疗法仍存在诸多问题亟待解决^[16]:如何突破血脑屏障提高靶向 CD70 的 CAR-T 细胞向瘤内浸润效率及提高其在瘤内增殖分化效率;CD70 在胶质瘤进展中的作用及其机制等仍需进一步明确;基于 CD70 抗肿瘤及促肿瘤作用的免疫治疗方案仍需不断探索等。因此,通过靶向 CD70 的免疫治疗方案治疗胶质瘤、改善胶质瘤病人预后的路仍然很长,困难很多。

【参考文献】

[1] Liu N, Sheng X, Liu Y, *et al.* Increased CD70 expression is associated with clinical resistance to cisplatin-based chemotherapy and poor survival in advanced ovarian carcinomas [J]. *Onco Tar Ther*, 2013, 6: 615-619.

[2] Iqbal SG. CD70 as a therapeutic target in human malignancies [J]. *Expert Opin Ther Tar*, 2008, 12: 341-51.

[3] 滕田璐,孔英君,孙文学,等. 肿瘤坏死因子 CD70 在肿瘤发生与治疗中的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(6):971-975.

[4] 唐重阳,葛海涛,林志国,等. 失控的 CD70 在脑胶质瘤的发生与治疗中的潜在作用 [J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(7):1363-1365.

[5] 吴 媛. CD70 在肿瘤治疗中的研究进展[J]. *肿瘤*, 2013, 33(2):197-201.

[6] Emma JG, Simone N, Sneha S, *et al.* The role of CD27 in anti-viral T-cell immunity [J]. *Curr Opin Virol*, 2017, 22: 77-88.

[7] Melanie R, Christiane M, Anna MN, *et al.* pVHL/HIF-regulated CD70 expression is associated with infiltration of

CD27⁺ lymphocytes and increased serum levels of soluble CD27 in clear cell renal cell carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(4): 889-898.

[8] Ostrom QT, Haley G, Gabrielle T, *et al.* CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the united states in 2011-2015 [J]. *Neuro-Oncol*, 2018, 20(s4): 1-86.

[9] Linchun J, Haitao G, Yu L, *et al.* CD70, a novel target of CAR T-cell therapy for gliomas [J]. *Neuro-Oncol*, 2018, 20(1): 55-65.

[10] Steffen A, Jorg W, Manuel F, *et al.* Immune stimulatory effects of CD70 override CD70-mediated immune cell apoptosis in rodent glioma models and confer long-lasting antiglioma immunity in vivo [J]. *Int J Cancer*, 2006, 118(7): 1728-1735.

[11] Haitao G, Luyan M, Linchun J, *et al.* Tumor associated CD70 expression is involved in promoting tumor migration and macrophage infiltration in GBM [J]. *Int J Cancer*, 2017, 141(7): 1434-1444.

[12] Miller JE, Tabatabai G. Soluble CD70: a novel immunotherapeutic agent for experimental glioblastoma: laboratory investigation [J]. *J Neurosurg*, 2010, 113(2): 280-285.

[13] Mario LS, Esther R, Shawn MG, *et al.* Reconstructing and reprogramming the tumor-propagating potential of glioblastoma stem-like cells [J]. *Cell*, 2014, 157(3): 580-594.

[14] Wischhusen JJ, Radovanovic I. Identification of CD70-mediated apoptosis of immune effector cells as a novel immune escape pathway of human glioblastoma [J]. *Cancerres*, 2002, 62(9): 2592-2599.

[15] Jacobs J, Deschoolmeester V, Zwaenepoel K, *et al.* CD70: an emerging target in cancer immunotherapy [J]. *Pharmacol Therapeut*, 2015, 155: 1-10.

[16] 王 镔,赵 刚. 脑胶质瘤免疫治疗的进展与展望[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2018, 23(11): 523-526.

(2019-12-27 收稿, 2020-03-26 修回)

(上接第 228 页)

[13] Lang M, Habboub G, Moore NZ, *et al.* Neuroendoscopic evacuation of intraventricular empyema using a side-cutting aspiration device [J]. *J Clin Neurosci*, 2018, 47: 323-327.

[14] Wei Q, Xu Y, Peng K, *et al.* Value of the application of neuroendoscope in the treatment of ventriculoperitoneal shunt blockage [J]. *World Neurosurg*, 2018, 116: 469-475.

(2020-01-22 收稿, 2020-11-24 修回)