

Foxp3与恶性肿瘤治疗关系的研究进展

薛强 综述 郝继辉 审校

摘要 叉头型转录因子3(forkhead box protein 3, Foxp3)被认为是来源于胸腺以及外周的调节性T细胞的标志性分子。Foxp3虽然在除胸腺和脾以外的组织中有较少程度的表达,最新发现Foxp3可以表达于多种肿瘤细胞,并且与恶性肿瘤的发生、发展以及预后具有一定的关系。Foxp3已经成为近来恶性肿瘤治疗研究的热点之一,以期能够为恶性肿瘤的治疗带来新的契机。

关键词 叉头样转录因子3 调节性T细胞 恶性肿瘤 治疗

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.20121656

Progress on the relationship between Foxp3 and malignant tumor treatment

Qiang XUE, Jihui HUI

Correspondence to: Jihui HAO; E-mail: xueq2012@126.com

Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center of Cancer, Tianjin 300060, China.

Abstract The expression of transcription factor forkhead box protein 3 (Foxp3) is predominantly restricted to the CD25⁺CD4⁺ population in both the thymus and periphery. Limited evidence indicated that Foxp3 is also expressed, albeit to a lesser extent, in the tissues outside of the thymus and spleen. However, recent studies showed that Foxp3 is expressed in many tumor cells, and has a definite relation with the occurrence, progress, and prognosis of malignant tumors. Foxp3 has become a popular topic in research on malignant tumor treatment, thereby bringing a new turning point for malignant tumor therapy.

Keywords: Foxp3, Regulatory T cells, malignant tumor, therapy

机体为了保持免疫系统的稳定状态,防止免疫系统过度激活导致的自身免疫性损害,进化了一套较为完备的免疫调控系统。调节性T细胞(Regulatory T cells, Treg)是参与免疫抑制机制的重要T细胞亚群。近年研究^[1]表明,叉头样转录因子3(forkhead box protein 3, Foxp3)是目前唯一确定的Treg细胞的标志性转录因子,与Treg细胞发育和免疫抑制功能的发挥密切相关,Foxp3基因突变可引起机体严重的自身免疫系统紊乱^[2]。尽管Treg细胞对于防止自身免疫性炎症损害的发生起着积极作用,但是从肿瘤免疫角度而言,Treg细胞可以抵消抗肿瘤免疫应答,促进肿瘤的进展。但近年有研究提示,Foxp3在某些肿瘤细胞中可以通过抑制原癌基因促进抑癌基因生长而抑制肿瘤。本文对Foxp3与肿瘤治疗关系研究进展进行综述。

1 Foxp3的简介

Foxp3属于脊椎动物叉头样转录因子家族,由Bennett等^[2]在2001年首次发现并报道。叉头样转录因子家族是一个以具有插头螺旋结构为特征、功能

各异的大家族,主要成员包括Foxp1、Foxp2、Foxp3和Foxp4。而Foxp3首次发现于Scurfy突变小鼠,cDNA全长为3 739 bp^[3]。

人类Foxp3基因定位于Xp11.23,包含11个外显子和10个内含子,cDNA全长为1 869 bp,其可编码产生全长亚型和缺少第3外显子亚型($\Delta 3$ 亚型)的2种mRNA亚型^[4]。其编码的蛋白产物称为Scurfin蛋白,由431个氨基酸组成,N端含有一个锌指结构和亮氨酸拉链是其转录抑制区域,C端是一个叉头螺旋样结构。Scurfin蛋白通过Rorkhead区域与DNA相结合,从而调节目的基因的活化和表达。Foxp3主要定位于细胞核内表达,但细胞质以及细胞膜也可见少量表达^[5-6]。

2 Foxp3在肿瘤细胞中的表达

在多种不同组织起源的肿瘤细胞,如乳腺癌^[7]、胰腺癌^[8]、结直肠癌^[7-8]等,以及胸腺、脾脏等造血组织以外的正常组织细胞中,如乳腺上皮细胞、结直肠黏膜上皮细胞等,均有不同程度的Foxp3 mRNA和蛋白的表达,但在正常胰腺导管上皮细胞中未发现

Foxp3 表达。

Karanikas 等^[7]研究 25 个不同组织来源的细胞株,包括肺癌、结肠癌、乳腺癌、黑色素瘤、红白血病、急性 T 细胞白血病等。应用常规 RT-PCR 和实时定量 PCR 对 Foxp3 mRNA 进行检测,同时应用不同的克隆抗体通过免疫细胞化学和流式细胞术对其蛋白的表达进行评估,结果发现 Foxp3 的 mRNA 和蛋白质在所有肿瘤细胞株中均被检测到,仅检测值不同,而与组织来源无关。可证实 Foxp3 的表达,具有各种组织来源的肿瘤细胞特征。Wang 等^[9]对 60 例食管癌患者的组织切片进行染色,发现 29 例患者的组织中 Foxp3 表达结果阳性,而正常食管组织细胞中无 Foxp3 表达。

3 Foxp3 与恶性肿瘤治疗的关系

Foxp3 具有免疫抑制作用,能够增加肿瘤的发病概率,因此通过抑制 Foxp3 的表达,降低其活性成为肿瘤免疫治疗的一个新靶点。目前与 Foxp3 基因相关的肿瘤免疫治疗主要体现在以下几个方面^[10]: 1) 去除 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞或抑制 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞功能,可上调抗肿瘤免疫应答。通过去除 CD4⁺CD25⁺Tregs 可诱导对肿瘤细胞的免疫应答,促进肿瘤病变部位的前炎症反应,进而诱导对多种肿瘤抗原的免疫应答。2) 下调 Foxp3 表达,调控 Treg 的免疫抑制功能,可增强抗肿瘤免疫应答。Foxp3 作为 CD4⁺CD25⁺Treg 的特异标志基因及发育、免疫抑制功能发挥的主要调节基因,能够调控 Treg 的免疫抑制功能^[11]。3) 采用抗细胞因子单抗阻断调节性 T 细胞的免疫抑制功能。Hodi 等^[12]运用抗 CTLA-4 单抗阻断 Treg 细胞,能够对已接种过特异性抑制 Foxp3 菌苗的癌症患者具有显著疗效。Ko 等^[13]认为抗 GITR 单抗对进展期肿瘤患者也有一定疗效。

Foxp3 不仅参与机体的免疫抑制功能调节肿瘤变化,同时其本身也有可能直接参与肿瘤的发生与发展,其可能通过抑制原癌基因转录及激活抑癌基因转录发挥抗肿瘤作用。在乳腺癌中,Foxp3 已经被证实是一种重要的抑癌基因并且能够抑制癌基因 ErbB2 的表达,有研究^[14]发现 Foxp3 通过调节 miR-7 与 miR-155 的表达,从而抑制癌基因 SATB1 的表达,进一步抑制正常乳腺上皮细胞向恶性肿瘤细胞变化,因此通过激活已经沉默的 Foxp3 基因治疗乳腺癌或许能够成为一个新的契机^[15]。

另外 Foxp3 与肿瘤化疗的敏感性以及化疗耐药具有一定的关系,为提高肿瘤化疗疗效带来了新的契机。Liu 等^[16]发现 Foxp3⁺的乳腺癌患者对化疗具有较高的敏感性。Oda 等^[17]通过研究证实了 Foxp3 与 CD8 浸润的乳腺癌患者新辅助化疗达到完全缓解的

程度较高,且对于乳腺癌新辅助化疗的有效率而言,Foxp3 与 Ki-67 是新发现的独立影响因素,这可能是由于化疗不仅降低肿瘤患者体内 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞水平^[18],更重要的是抑制 Foxp3 mRNA 表达,从而实现抗肿瘤的目标。而在关于肺癌实验的研究中发现,Foxp3 过度表达的大鼠 Lewis 肺癌细胞,对于丝裂霉素 C 以及阿霉素的治疗有效率降低,IC₅₀升高,其可能是通过上调多药耐药蛋白 1 以及 P 糖蛋白的表达,从而降低大鼠 Lewis 肺癌细胞对丝裂霉素 C 以及阿霉素的化疗敏感性^[19]。因此,通过调控 Foxp3 来提高肿瘤患者的化疗敏感性及降低耐药性,可能成为肿瘤治疗的一个新靶点。

此外 Foxp3 表达与肿瘤患者预后相关。对非小细胞肺癌患者的组织切片进行免疫组织化学染色,发现 TNM 分期较晚的患者中 Foxp3 表达率较高,且 Foxp3 表达阳性的患者平均生存率仅 24 个月,明显低于阴性组 35.3 个月^[20]。贾慧民等^[21]研究同样证实肺癌中 Foxp3 的表达可升高,并且是影响预后的独立危险因素。乳腺癌浸润淋巴细胞中,Foxp3⁺/CD4⁺比例 >1 的患者具有较长生存期^[22]。霍莉莉等^[23]研究证实 Foxp3 表达与乳腺癌淋巴结转移的发生相关,可作为预测乳腺癌转移可能性的标记物。赵苗青等^[24]发现颈段食管癌实质细胞 Foxp3 表达异常和 Foxp3⁺淋巴细胞浸润可能与颈段食管癌的转移关系密切,能够促进肿瘤免疫逃逸的发生;Foxp3 可作为评估颈段食管癌术后转移的一种潜在标记物。而乳腺癌组织高表达 Foxp3 蛋白可作为一个潜在的乳腺癌生物标记物^[25]。

4 小结

近期 Foxp3 成为新的研究热点,研究者逐渐认识到其在肿瘤中表达与作用。不仅是通过影响 T 细胞调节机体免疫功能,更多关注 Foxp3 本身在肿瘤细胞中的作用,其在胰腺癌等肿瘤患者外周血 T 细胞以及肿瘤细胞内表达作用相互矛盾的情况受到越来越多的重视,抑制还是促进 Foxp3 在肿瘤中的表达以及其在不同的肿瘤中不同的表达途径与作用都将是继续研究的热点。随着研究的深入,Foxp3 在肿瘤发生发展中作用机制的阐明能够为恶性肿瘤的治疗带来新的希望。

参考文献

- 1 Kryczek I, Liu R, Wang G, et al. FOXP3 defines regulatory T cells in human tumor and autoimmune disease[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(9):3995-4000.
- 2 Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3[J]. *Nat Genet*, 2001, 27(1):20-21.

- 3 Bassuny WM, Ihara K, Sasaki Y, et al. A functional polymorphism in the promoter/enhancer region of the FOXP3/Scurfin gene associated with type 1 diabetes[J]. *Immunogenetics*, 2003, 55(3):149–156.
- 4 Ebert LM, Tan BS, Browning J, et al. The regulatory T cell-associated transcription factor FoxP3 is expressed by tumor cells[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(8):3001–3009.
- 5 Mahmoud SM, Paish EC, Powe DG, et al. An evaluation of the clinical significance of FOXP3+ infiltrating cells in human breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 127(1):99–108.
- 6 Ladoire S, Arnould L, Mignot G, et al. Presence of Foxp3 expression in tumor cells predicts better survival in HER2-overexpressing breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 125(2):65–72.
- 7 Karanikas V, Speletas M, Zamanakou M, et al. Foxp3 expression in human cancer cells[J]. *J Transl Med*, 2008, 22(6):19.
- 8 Stanilov N, Miteva L, Mintchev N, et al. High expression of Foxp3, IL-23p19 and survivin mRNA in colorectal carcinoma[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2009, 24(2):151–157.
- 9 Wang G, Liu G, Liu Y, et al. FOXP3 expression in esophageal cancer cells is associated with poor prognosis in esophageal cancer[J]. *Hepatogastroenterology*, 2012, 59(119):2186–2191.
- 10 Guo J, Wang JY, Zheng Z, et al. Progress on the relationship between Foxp3 and malignant tumor[J]. *Cancer Research on Prevention and Treatment*, 2011, 38(7):844–847. [郭净, 王菊勇, 郑展, 等. 转录因子 Foxp3 与恶性肿瘤的研究进展[J]. *肿瘤防治研究*, 2011, 38(7):844–847.]
- 11 Fontenot JD, Rasmussen JP, Williams LM, et al. Regulatory T cell lineage specification by the forkhead transcription factor foxp3[J]. *Immunity*, 2005, 22(3):329–341.
- 12 Hodi FS, Butler M, Oble DA, et al. Immunologic and clinical effects of antibody blockade of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 in previously vaccinated cancer patients[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(8):3005–3010.
- 13 Ko K, Yamazaki S, Nakamura K, et al. Treatment of advanced tumors with agonistic anti-GITR mAb and its effects on tumor-infiltrating Foxp3⁺CD25⁺CD4⁺ regulatory T cells[J]. *J Exp Med*, 2005, 202(7):885–891.
- 14 McInnes N, Sadlon TJ, Brown CY, et al. FOXP3 and FOXP3-regulated microRNAs suppress SATB1 in breast cancer cells[J]. *Oncogene*, 2012, 31(8):1045–1054.
- 15 Katoh H, Zheng P, Liu Y. Signalling through FOXP3 as an X-linked tumor suppressor[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2010, 42(11):1784–1787.
- 16 Liu F, Li Y, Ren M, et al. Peritumoral FOXP3⁺ regulatory T cell is sensitive to chemotherapy while intratumoral FOXP3⁺ regulatory T cell is prognostic predictor of breast cancer patients[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 135(2):459–467.
- 17 Oda N, Shimazu K, Naoi Y, et al. Intratumoral regulatory T cells as an independent predictive factor for pathological complete response to neoadjuvant paclitaxel followed by 5-FU/epirubicin/cyclophosphamide in breast cancer patients[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 136(1):107–116.
- 18 Zhang L, Dermawan KT, Jin ML, et al. Does chemotherapy augment anti-tumor immunotherapy by preferential impairment of regulatory T cells[J]? *Med Hypotheses*, 2008, 71(5):802–804.
- 19 Li C, Yang W, Gai X, et al. Foxp3 overexpression decreases sensitivity to chemotherapy in mouse Lewis lung cancer cells[J]. *Mol Med Rep*, 2012, 6(5):977–982.
- 20 Zhang GQ, Han F, Fang XZ, et al. CD4⁺, IL17 and Foxp3 expression in different pTNM stages of operable non-small cell lung cancer and effects on disease prognosis[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(8):3955–3960.
- 21 Jia HM, Fang XZ, Zhang GQ, et al. Expression of IL-17 and Foxp3 in III A stage lung squamous cell carcinoma and adenocarcinoma and their potential relationship with prognosis of carcinoma [J]. *Chinese General Practice*, 2012, 15(4):1345–1349. [贾慧民, 房新志, 张国庆, 等. 白介素 17 与 Foxp3 在 III A 期肺鳞癌和腺癌中的表达及与预后的关系研究[J]. *中国全科医学*, 2012, 15(4):1345–1349.]
- 22 Droeser R, Zlobec I, Kilic E, et al. Differential pattern and prognostic significance of CD4⁺, FOXP3⁺ and IL-17⁺ tumor infiltrating lymphocytes in ductal and lobular breast cancers[J]. *BMC Cancer*, 2012, 12(3):134.
- 23 Huo LL, Li H, Wei F, et al. Clinical significance of FoxP3 and the correlation of FoxP3 expression with epithelial-mesenchymal transition in breast cancer[J]. *Chin J Clin Oncol*, 2014, 41(3):158–161. [霍莉莉, 李慧, 魏枫, 等. 乳腺癌中 FoxP3 表达与上皮间质转化的相关性及其意义[J]. *中国肿瘤临床*, 2014, 41(3):158–161.]
- 24 Zhao MQ, Xia M, Lin XY, et al. Intratumoral FOXP3 expression and tumor stromal FOXP3-positive lymphocyte invasion in esophagus cancer of the neck and their association with clinicopathologic parameters[J]. *Journal of Shandong University*, 2012, 26(3):20–22. [赵苗青, 夏明, 林晓燕, 等. 颈段食管癌组织中 FOXP3 蛋白表达、肿瘤间质浸润 FOXP3⁺淋巴细胞数量的临床意义[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2012, 26(3):20–22.]
- 25 Zhao WY, Shen KW, Bao JL, et al. Expression and clinical significance of foxp3 in breast carcinoma tissues[J]. *Clin J Cancer Biother*, 2011, 18(5):533–538. [赵纹芸, 沈坤炜, 包家林, 等. Foxp3 在乳腺癌组织中的表达及其临床意义[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2011, 18(5):533–538.]

(2013-03-20 收稿)

(2013-10-31 修回)

(本文编辑:邢颖)



作者简介

薛强 硕士学位, 主治医师。研究方向为腹部肿瘤外科治疗。

E-mail: xuehero126@126.com