

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.09.047

· 专论与综述 ·

CD147 在调节性 T 细胞中作用的研究进展 *

韩 飞^{1,2} 武圣达² 尉 丁¹ 廖成功^{3Δ} 陈志南¹ 孔令敏^{1Δ}

(1 第四军医大学细胞生物学教研室 肿瘤生物学国家重点实验室 陕西 西安 710032;

2 第四军医大学学员旅 陕西 西安 710032; 3 新疆军区乌鲁木齐总医院肿瘤科 新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要: CD147 是一种免疫球蛋白超家族, 它与肿瘤侵袭和转染, 类风湿性关节炎, 病毒入侵, 淋巴细胞的迁移和活化, 老年痴呆症, 疟原虫入侵等病理过程密切相关, 已成为癌症等疾病的新靶标分子。作为一个单次跨膜蛋白, CD147 的多功能性依赖于它的胞外结构域以及细胞膜和细胞外多种分子的相互作用。有研究发现 CD147 可作为细胞膜受体并且在上皮细胞, 肿瘤细胞和免疫 T 细胞中均有表达。其可作为 T 细胞亲环素受体并具有趋化 T 细胞的功能。近几年研究发现, CD147 在调节性 T 细胞高表达并且具有标志性意义。该文就以作为活性调节性 T 细胞标志的 CD147 的潜在作用进展综述如下。

关键词: 调节性 T 细胞; CD147; FoxP3; 亲环素 A

中图分类号: Q591; Q75 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2017)09-1773-03

Advance of CD147 in Regulatory T Cells*

HAN Fei^{1,2}, WU Sheng-da², WEI Ding¹, LIAO Cheng-gong^{3Δ}, CHEN Zhi-nan¹, KONG Ling-min^{1Δ}

(1 Department of Cell Biology, State Key Laboratory of Cancer Biology, Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China; 2 Cadet Brigade of Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China; 3 Department of Oncology, Urumqi General Hospital of Xinjiang Military Command of PLA, Urumqi, Xinjiang, 830000, China)

ABSTRACT: CD147 belongs to the immunoglobulin superfamily of membrane receptors and is expressed in epithelial cells, cancer cells and T cells of the immune system. In T cells CD147 functions as a receptor for soluble cyclophilins and is involved in chemotaxis. We recently reported its expression to high levels and association with suppressive function in regulatory T cells. Here, we discuss its potential application as a marker of activated regulatory T cells.

Key words: Regulatory T cells; CD147; FoxP3; CyPA

Chinese Library Classification(CLC): Q591; Q75 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)09-1773-03

前言

CD147 作为 I 型跨膜的免疫球蛋白超家族成员, 广泛表达于多种组织细胞并且在肿瘤和炎症中具有重要作用, 但有研究发现在调节性 T 细胞表面有 CD147 的表达, 而且为调节性 T 细胞的亚群分类提供了新的方法, 并且可保持 T 细胞的活性, 为研究不同亚群调节性 T 细胞的功能提供了有效的方法。

CD147 分子属于免疫球蛋白超家族成员(IgSF), 最初是作为细胞外基质金属蛋白酶(MMP)诱导剂被发现的, 曾被给予多种命名, 包括肿瘤细胞来源的胶原酶刺激因子(TCSF), 细胞外基质金属蛋白酶诱导因子(EMMPRIN), M6 抗原(人白细胞活化抗原), 肝癌相关抗原 HAb18G 等。CD147 这些不同的命名源于它具有多种不同的生理病理功能, 研究指出 CD147 广泛表达于体内多种组织细胞, 参与诸如精子生成、T 细胞分化、

胚胎发育、神经系统成熟、组织修复、视网膜形成等生理过程中。同时 CD147 在肿瘤的侵袭和转移、阿尔兹海默病、动脉粥样硬化、类风湿性关节炎、病毒入侵、疟疾等多种疾病中扮演着重要的角色^[1]。

1 CD147 与调节性 T 细胞的生理特性

CD147 是一种高度糖基化的单体跨膜蛋白质, 隶属于免疫球蛋白超家族^[2]。从其 N 端到 C 端, 依次是由 21 个氨基酸构成的信号肽, 186 个氨基酸构成的胞外区, 21 个氨基酸构成的跨膜区和 41 个氨基酸构成的胞内区, 其中胞外区有两个免疫球蛋白结构域组成, 分子一共 269 个氨基酸^[3,4]。胞外区的晶体结构是: N 端为 IgC2 型结构域, C 端为 IgI 型结构域, 而且两个结构域由 5 个氨基酸残基组成的 linker 相联^[4]。

CD147 具有很多生理病理功能, 尤其在肿瘤细胞中高表

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81472632)

作者简介: 韩飞(1994-), 男, 本科生, 主要研究方向: 肿瘤免疫, 电话: 17791379297, E-mail: 893089700@qq.com

Δ 通讯作者: 廖成功(1980-), 男, 博士, 主要研究方向: 肿瘤治疗, 电话: 18609001124, E-mail: liaochengcong@163.com;

孔令敏(1981-), 女, 博士, 主要研究方向: 肿瘤表观遗传, 电话: 18681853636, E-mail: konglingmin81@163.com

(收稿日期: 2016-04-30 接受日期: 2016-05-23)

达。目前,CD147 在肿瘤细胞中的表达是研究的热点,但是其与各种蛋白质作用的分子机制还不是很清楚,也是研究治疗肿瘤的重要药物靶点之一。

CD147 表达于 T 细胞^[5],并在 T 细胞在胸腺中发育其重要作用。有关研究实验测到 CD147 在 CN4 胸腺细胞高表达,并用 CD147 封闭抗体可以阻止 T 细胞进一步的发育^[6]。同时研究发现,CD147 可以作为循环系统中的 T 细胞受体并通过其第 180 位脯氨酸 181 位甘氨酸和与 CyPA(亲环素 A)和 CyPC(亲环素 C)结合并达到诱导 MAPK 胞外蛋白激酶 12 的磷酸化作用^[7-9]。CyPA 在触发细胞趋药性和激活胞外蛋白激酶之后可增强 CD147 的表达水平^[10],但是其增强的程度又受亲环素 60 的限制^[11]。有研究发现 CD147-CyPA 复合物在 HIV-1 感染中发挥了关键的作用,其中病毒相关的 CyPA 与宿主细胞上 CD147 的结合是宿主细胞被感染所必需的一步^[12],但是这种感染是一种独立的过程而且不受下游抑制性信号分子的影响^[13]。CyPB 对于细胞外蛋白激酶的激活作用类似于 CyPA 对其的作用^[14]。

有研究表明,T 细胞 CD147 分子在 T 细胞激活过程中具有关键作用并且在休眠 T 细胞可低表达^[15]。CD147 单克隆抗体可以阻止 TCR 的刺激激活作用和 CD25 在细胞表面的高表达现象^[15,16]。虽然 CD147 不在脂筏中表达,但是用 CD147 封闭抗体替代脂筏的 CD48 和 CD59 可以直接阻止下游信号 Vav1/Rzcl 从而阻止活化 T 细胞的相关细胞因子的激活^[17]。而且 CD147 也广泛的表达于人类淋巴瘤 T 细胞中^[18]。

调节性 T 细胞即 CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺T 细胞,对于维持自身免疫耐受和免疫能力至关重要^[19]。CD25 可在 Tregs 中高表达并作为其标志性分子^[7]。转录因子 FoxP3 可在 Tregs 中稳定表达也可作为其标志,若 FoxP3 缺陷会导致 Treg 减少或缺如,从而导致人,小鼠发生严重的免疫缺陷^[20]。可将 Treg 分为自然调节性 T 细胞和诱导调节性 T 细胞,分别具有抑制自身反应性 T 细胞介导的病理性应答功能和抑制自身损伤性炎症反应和移植排斥反应,利于肿瘤生长的功能。CD4⁺FoxP3⁺ 细胞根据功能可分为静息 Treg 细胞(rTreg),活化调节性 T 细胞(aTreg)和分泌细胞因子的非抑制性的 FoxP3⁺ 细胞。在表型上,可根据其 CD45RA 和 FoxP3 的丰度将其分为 CD45RA⁺FoxP3⁺rTreg,细胞因子分泌性 CD45RA-FoxP3⁺ 细胞和 CD45RA-FoxP3⁺aTreg。

2 CD147 和 Treg 之间的作用关系

Terg 表面的标志性分子可以促进 Treg 发育并且促进 T 细胞的成熟,而且在一些 CD4⁺CD25⁺T 细胞表面有 CD147 的高表达^[15]。CD4⁺CD147 高表达细胞的表型表明了 CD147 的表达水平与 CD45RO、CD25、CTLA-4 和 ICOS 有关。进一步研究发现,CD4⁺CD25⁺CD147 高表达 T 细胞的功能分析表明了 Treg 具有强大的抑制细胞的能力。通过深度分析 T 细胞表型和评估 CD4,CD45RA,CD147 和 FoxP3 的多色流式细胞术,表明 CD147 在 CD4⁺T 细胞高表达并且表明 CD4⁺CD25⁺CD147 高表达 T 细胞与 CD45RA-FoxP⁺aTreg 在功能和表型上十分相似^[16]。在细胞 FoxP3⁺的前提下,不同 CD147 亚群的细胞表达的细胞因子具有不同的功能。不论高表达或低表达 CD147 的 FoxP3⁺ 细胞,其表达的 IL-2,IFN γ ,TNF α 和 IL-17 水平较低,而中表达 CD147 的 FoxP3⁺ 细胞对于上述因子具有高表达能力。

因此,中表达 CD147 的 FoxP3⁺ 细胞就是具有意义的细胞亚群^[15,16]。

3 CD147 可作为区分 aTreg 和 rTreg 的标志

标志分子可用来鉴定同种 Treg 的不同亚群,不同的细胞亚群具有不同的功能和治疗方案。由于细胞内高浓度 FoxP3 蛋白和其伴随的 TSDR(其在 Treg 细胞内特异性去甲基化的部位),转录因子 FoxP3 可做为 Treg 的标志分子^[17]。但是无法在活细胞中对 FoxP3 蛋白和 TSDR 均无法再活细胞中检测。调节性 T 细胞的功能研究需要保证细胞活性不受影响,因此仅限于使用表面荧光标记的细胞分选术。联合 D25 和 CD127 或 CD49d 是常用用于纯化的人 Treg 细胞的方法,但是这种方法不能够区分不同的 Treg 亚群^[21]。然而联合 CD125 和 CD147 则可以通过细胞表面分子来区分 Treg 的亚群,保证了细胞的活性不受影响。CD25⁺CD147⁺ 可认为其是 aTerg,而 CD25⁺CD147⁻ 可认为其是 rTreg。

4 小结与展望

调节性 T 细胞在维持自身免疫耐受和免疫能力具有重要作用^[17],在研究人类活细胞时可利用其表面的 CD147 区分不同的 Terg 亚群并不影响细胞的活性,为研究 Treg 的功能提供了很大的技术支持。由此可研究不同 Treg 亚群细胞是否在调节机体免疫时的具有不同的功能以及人类免疫系统中 aTreg 和 rTreg 的各自功能和肿瘤细胞之间的关系,是否能为肿瘤治疗提出新的药物靶点做出了技术支持。

参考文献(References)

- [1] Polette M, Gilles C, Marchand V, et al. Tumor collagenase stimulatory factor (TCSF)expression and localization in human lung and breast cancers[J]. J Histochem Cytochem, 1997, 45: 703-709
- [2] T Solstad, S J Bains, J Landskron, et al. CD147 (Basigin/Emmprin) identifies FoxP3⁺CD45RO⁺CTLA4⁺-activated human regulatory T cells[J]. Blood, 2011, 118: 5141-5151
- [3] Bukrinsky M. Extracellular cyclophilins in health and disease [J]. Biochimica et biophysicaata-gegeral subjects, 2015, 10: 2087-2095
- [4] Dang Baoq-i, Li Hai-ying, Xu Xiang, et al. Cyclophilin A/Cluster of Differentiation 147 Interactions Participate in Early Brain Injury After Subarachnoid Hemorrhage in Rats [J]. Critical care medicine, 2015, 43: 369-381
- [5] Hahn JN, Kaushik DK, Yong VW, et al. The role of EMMPRIN in T cell biology and immunological diseases[J]. Journal of ILeukocyte biology, 2015, 98: 33-48
- [6] Zhu Di, Wang Zhong-qiu, Zhao Jian-Jun, et al. The Cyclophilin A-CD 147 complex promotes the proliferation and homing of multiple myeloma cells[J]. Nature medicinr, 2015, 21: 572-580
- [7] Kaltenmeier Christof, Gawanbacht Ali, Beyer Thamara, et al. CD4(+) T Cell-Derived IL-21 and Deprivation of CD40 Signaling Favor the In Vivo Development of Granzyme B-Expressing Regulatory B Cells in HIV Patients[J]. Journal of immunology, 2015, 194: 3768-3777
- [8] McNally Amy K, Anderson James M. Phenotypic expression in human monocyte-derived interleukin-4-induced foreign body giant cells and macrophages in vitro: Dependence on material surface properties[J].

- Journal of biomedical materials research part, 2015, 103: 1380-1390
- [9] Landskron Johannes, Helland Oystein, Torgersen Knut Martin, et al. Activated regulatory and memory T-cells accumulate in malignant ascites from ovarian carcinoma patients [J]. Cancer immunology immunotherapy, 2015, 64: 337-347
- [10] Feruglio S L, Tonby K, Kvale D, et al. Early dynamics of T helper cell cytokines and T regulatory cells in response to treatment of active Mycobacterium tuberculosis infection [J]. Clinical and experimental immunology, 2015, 179: 454-465
- [11] Xie Shuang-Lun, Chen Vu-Yang, Zhang Hai-Feng, et al. Interleukin 18 and extracellular matrix metalloproteinase inducer cross-regulation: implications in acute myocardial infarction [J]. Translational research, 2015, 165: 387-395
- [12] M Miyara, Y Yoshioka, A Kitoh, et al. Functional delineation and differentiation dynamics of human CD4⁺T cells expressing the FoxP3 transcription factor[J]. Immunity, 2009, 30: 899-911
- [13] Maeda Kayaho, Kosug, Tomoki, et al. CD147/Basigin Limits Lupus Nephritis and Th17 Cell Differentiation in Mice by Inhibiting the Interleukin-6/STAT-3 Pathway[J]. Arthritis & Rheumatology, 2015, 67: 2185-2195
- [14] Kong LM, Liao CG, Zhang Y, et al. A regulatory loop involving miR-22, Sp1, and c-Myc modulates CD147 expression in breast cancer invasion and metastasis[J]. Cancer research, 2014, 74: 3764-3778
- [15] Lindner Stefanie, Dahlke Karen, Sontheimer Kai, et al. Interleukin 21-Induced Granzyme B-Expressing B Cells Infiltrate Tumors and Regulate T Cells[J]. Cancer research, 2015, 73: 2468-2479
- [16] Landskron, Johannes, Tasken, et al. CD147 in regulatory T cells[J]. Cellular immunology, 2013, 282: 17-20
- [17] Zheng Ming, Zhang Xin, Guo Huifang, et al. Highly expressed CD147 on CD4⁺ tumor infiltrating lymphocytes promotes the progress of breast cancer [J]. Chinese journal of cellular and molecular immunology, 2015, 31: 961-964
- [18] J D Fontenot, M A Gavin, A Y Rudensky. Foxp3 programs the development and function of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells [J]. Nat Immunol, 2003, 4: 330-336
- [19] M Miyara, Y Yoshioka, A Kitoh, et al. Functional delineation and differentiation dynamics of human CD4⁺T cells expressing the FoxP3 transcription factor[J]. Immunity, 2009, 30: 899-911
- [20] U Baron, S Floess, G Wieczorek, et al. DNA demethylation in the human FOXP3 locus discriminates regulatory T cells from activated FOXP3⁺ conventional T cells [J]. Eur J Immunol, 2007, 37: 2378-2389
- [21] Zhang Zheng, Zhang Yang, Sun Qian, et al. Preclinical Pharmacokinetics, Tolerability, and Pharmacodynamics of Metuzumab, a Novel CD147 Human-Mouse Chimeric and Glycoengineered Antibody [J]. Molecular cancer therapeutics, 2015, 14: 162-173

(上接第 1749 页)

- [10] Iciek R, Brazert M, Klejewski A, et al. Ballantyne Syndrome (Mirror Syndrome) associated with severe non-immune fetal hydrops—a case report[J]. Ginekol Pol, 2015, 86(9): 706-711
- [11] Fasano RM. Hemolytic disease of the fetus and newborn in the molecular era[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2016, 21(1): 28-34
- [12] Wu Y, Fan L, Liu M, et al. Anti-Di (b) causing hemolytic disease of the fetus and newborn and the challenges of anti-Di (b) in perinatal management in China[J]. Transfus Med, 2015, 25(6): 428-430
- [13] Kumar R, Saini N, Kaur P, et al. Severe ABO Hemolytic Disease of Newborn with High Maternal Antibody Titres in a Direct Antiglobulin Test Negative Neonate[J]. Indian J Pediatr, 2016, 83(7): 740-741
- [14] Calkins K, Roy D, Molchan L, et al. Predictive value of cord blood bilirubin for hyperbilirubinemia in neonates at risk for maternal-fetal blood group incompatibility and hemolytic disease of the newborn[J]. J Neonatal Perinatal Med, 2015, 8(3): 243-250
- [15] Rieneck K, Clausen FB, Dziegiel MH. Noninvasive Antenatal Determination of Fetal Blood Group Using Next-Generation Sequencing [J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2015, 6(1): a023093
- [16] Macher S, Wagner T, Roskopf K, et al. Severe case of fetal hemolytic disease caused by anti-C (w) requiring serial intrauterine transfusions complicated by pancytopenia and cholestasis [J]. Transfusion, 2016, 56(1): 80-83
- [17] Fujioka K, Kalish F, Wong RJ, et al. Inhibition of heme oxygenase activity using a microparticle formulation of zinc protoporphyrin in an acute hemolytic newborn mouse model [J]. Pediatr Res, 2016, 79(2): 251-257
- [18] 周雄飞, 郑君, 毛开新, 等. ABO 新生儿溶血病与 O 型血孕妇孕中期血清 IgG 抗 A (B) 抗体效价的关系分析 [J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(1): 85-88
- Zhou Xiong-fei, Zheng Jun, Mao Kai-xin, et al. Analysis in relationship between ABO hemolytic disease of the newborn and antibody titer of IgG anti A (B) in the second trimester of the pregnant women with type O blood [J]. Journal of Clinical Medicine in Practice, 2015, 19(1): 85-88
- [19] Li P, Pang LH, Liang HF, et al. Maternal IgG Anti-A and Anti-B Titer Levels Screening in Predicting ABO Hemolytic Disease of the Newborn: A Meta-Analysis [J]. Fetal Pediatr Pathol, 2015, 34(6): 341-350
- [20] Allaf MB, Matha S, Chavez MR, et al. Intracardiac Fetal Transfusion for Parvovirus-Induced Hydrops Fetalis: A Salvage Procedure[J]. J Ultrasound Med, 2015, 34(11): 2107-2109