

MHC在肿瘤中的研究进展

李君娜, 崔文丽*

新疆医科大学第一附属医院病理科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年3月25日; 录用日期: 2024年4月19日; 发布日期: 2024年4月26日

摘要

弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)是非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)中最常见的类型, 个体间有很强的异质性, 1/3患者在治疗中出现耐药, 转变为复发/难治型, 预后较差, 给临床治疗带来了极大的挑战。主要组织相容性(major histocompatibility, MHC)复合体在肿瘤免疫逃逸过程中扮演着重要的角色, 肿瘤细胞可通过调节MHC的表达发生免疫逃逸, 促进其发生发展。深入探讨MHC在肿瘤发生发展中的作用, 对于发现新的治疗靶点以及开发更有效的免疫治疗策略, 改善肿瘤患者的生存率具有重要意义。

关键词

弥漫大B细胞淋巴瘤, 主要组织相容性复合体, 免疫逃逸, CD8+ T细胞

Research Progress of MHC in Tumors

Junna Li, Wenli Cui*

Department of Pathology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Mar. 25th, 2024; accepted: Apr. 19th, 2024; published: Apr. 26th, 2024

Abstract

Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) is the most common type of non Hodgkin lymphoma (NHL), with strong heterogeneity between individuals. One third of patients develop drug resistance during treatment, leading to refractory relapse and poor prognosis, posing great challenges to clinical treatment. The major histocompatibility complex (MHC) plays an important role in tumor immune escape, and tumor cells can induce immune escape by regulating the expression of MHC, promoting its occurrence and development. Exploring the role of MHC in tumor occurrence and development is of great significance for discovering new therapeutic targets, developing more effective immunotherapy strategies, and improving the survival rate of cancer patients.

*通讯作者。

Keywords

Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Main Tissue Compatibility Complex, Immune Escape, CD8+ T Cells

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)是一种常见且具有高度异质性的非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)亚型,其发病率约占非霍奇金淋巴瘤的 30%~40%。每年全球新发 DLBCL 病例数量达到数十万例。按照细胞起源(COO)主要分为生发中心 B 细胞样亚型(germinal center B-cell-like, GCB)、活化 B 细胞样亚型(activated B-cell-like, ABC) [1]。目前,化疗是 DLBCL 主要的治疗方法,通常采用 R-CHOP (利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松)方案,大部分的患者可以从中受益,但部分患者疗效不佳,进而转变为复发/难治型[2]。近年来,免疫治疗作为一种新兴疗法,在 DLBCL 的治疗中显示出巨大的潜力,如免疫检查点抑制剂抗 PD-1/PD-L1 已经成为一种很有前途的免疫治疗策略[3]。然而,仅有少部分患者从中获益,因此需要进一步的探究肿瘤免疫逃逸来揭示其中复杂的机制,寻找相对可靠的生物标志物及潜在的治疗靶点对于提高 DLBCL 患者的生存和预后至关重要。

主要组织相容性(major histocompatibility, MHC)复合体又被称为人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)复合体,由一组基因组成,其相应的分子在针对不同细胞内病原体的免疫应答中发挥着关键作用[4]。MHC 主要分为两种类型: MHC I 类和 II 类。I 类 MHC 分子几乎发布在所有体细胞表面,表达由病毒感染或其他原因所致的内源性抗原,从而引起自身免疫细胞的杀伤效应。II 类 MHC 分子则主要分布在特定的抗原提呈细胞(APCs)如树突状细胞, B 细胞及巨噬细胞表面。多项研究表明, MHC 在肿瘤免疫逃逸中起着重要作用,如弥漫大 B 细胞淋巴瘤、胆管癌、胰腺导管癌等[5] [6] [7],本文就 MHC 在肿瘤发生发展中的作用及调控机制研究进展做一综述。

2. MHC 在肿瘤细胞中的作用

MHC 分子是机体免疫反应的重要组成部分,主要参与免疫细胞的识别及抗原呈递过程。MHC 分子参与了免疫细胞的识别和响应过程,与 CD4+ T 细胞和 CD8+ T 细胞的应答密切相关[4]。CD8+ T 细胞是体内主要的肿瘤特异性杀伤 T 细胞,通过识别和结合 MHC 分子上呈递的肿瘤抗原,实现对肿瘤的免疫杀伤。正常情况下,当肿瘤抗原被呈递到 MHC-I 分子上, CD8+ T 细胞通过 T 细胞受体(TCR)识别并结合 MHC-I 分子上的抗原呈递复合物,启动一系列免疫反应,包括释放细胞毒素(如穿孔素、颗粒酶等),诱导凋亡和溶酶体介导的细胞杀伤等,杀伤肿瘤细胞[8]。肿瘤细胞上 MHC-II 类抗原复合物则呈递给 CD4+ T 细胞增加其抗原识别和呈递[4],激活的 CD4+ T 细胞分泌多种细胞因子(如干扰素- γ 、肿瘤坏死因子等),可促进肿瘤特异性 CD8+ T 细胞和 B 细胞的激活,进一步扩大免疫反应规模,提高免疫杀伤效力。此外,其他 APCs 也可以通过 MHC 抗原呈递过程来激活和调节免疫应答。其次, MHC 分子参与的抗原呈递过程在机体维持免疫系统正常功能及抗肿瘤免疫反应中发挥着同样至关重要的作用。在肿瘤细胞中,肿瘤抗原经过内源性修饰加工成小分子肽,装载到 MHC 分子上[9], MHC-I 类分子将其呈递给细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL),从而激活和调节免疫应答[3]。通过抗原呈递功能,机体发动一系列免疫反应来控制

清除肿瘤的发生发展。需要注意的是, MHC 抗原呈递过程是非常复杂的, 受到多个因素的调控。在不同的免疫状态和个体之间可能存在差异, 深入研究 MHC 抗原呈递过程对于充分了解和利用免疫系统的功能, 制定新的免疫治疗策略以提高肿瘤治疗效果具有重要意义。

3. MHC 在肿瘤中的免疫逃逸机制

在癌症进化过程中, 肿瘤细胞为了维持其生长、侵袭和转移能力, 需要不断逃离宿主免疫系统的杀伤, 因此进化出多种复杂的免疫逃逸机制, 避免细胞毒性 CD8⁺ T 细胞引发的细胞依赖性免疫反应杀伤作用, 以促进自身的发展。其中 MHC 的改变在免疫逃逸中就扮演着重要的角色。一方面, 肿瘤细胞通过失去 MHC 分子的膜表达, 逃避 CTL 的识别; 另一方面, 也可通过改变 MHC 的基因或表达异型抗原导致 MHC 分子表达异常, 导致肿瘤细胞具有不同的抗原呈递能力, 影响其抗原结合和呈递, 从而逃避免疫监测。

MHC 分子在正常情况下通过呈递抗原来激活免疫细胞。然而, 在肿瘤细胞中, MHC 分子的表达常常下调或完全丢失, 以此来逃避免疫系统的监测和攻击, 这是肿瘤利用 MHC 发生免疫逃逸最常见的改变之一。多项研究分析表明, 当 MHC 分子表达下降时, 肿瘤细胞能够逃避免疫细胞的识别和攻击, 导致肿瘤生长和扩散, 如前列腺癌, 乳腺癌和黑色素瘤等[10] [11] [12]。MHC 丢失的机制涉及到多个调控因子的失控, 包括 MHC 基因的突变、MHC 下游信号通路的异常等。Ennishi, Daisuke [13]等研究表明, 在 MHC-I 表达缺失的病例中观察到抗原呈递机制调控基因的反复突变, 包括 HLA 基因和 B2M、EZH2、GNA13 和 MEF2B 的突变以及 PTEN 缺失。突变引起的 MHC 分子表达差异也可称为 MHC 异型抗原, 这直接导致肿瘤细胞具有不同的抗原呈递能力, 影响免疫细胞与肿瘤细胞的相互作用, 从而减弱了免疫系统对肿瘤的识别和攻击能力。此外, 在许多 MHC-I 通路缺陷的癌症中, 还存在 MHC-I 通路基因的转录缺失, 影响多个基因的表达, 包括 MHC-I 重链、B2M、TAP、Tapasin、ERAP1 和免疫蛋白酶体亚基等, 以此降低 MHC-I 类分子的表达[14]。总之, 任何影响肿瘤上 MHC-I 类分子表达的改变都有可能影响到免疫细胞对肿瘤抗原肽的识别, 导致肿瘤细胞无法正确的呈递抗原给免疫细胞, 即肿瘤细胞成功逃避免疫系统的攻击, 发生免疫逃逸。

4. MHC 在不同肿瘤中的研究现状

4.1. MHC 与黑色素瘤

黑色素瘤是一种致命的皮肤恶性肿瘤, 目前缺乏有效的治疗方法。最近研究发现部分晚期转移性黑色素瘤患者可以从针对 T 细胞抑制性受体——程序性细胞死亡 1 (PD-1)免疫疗法中获益, 但黑色素瘤细胞上 MHC-I 类分子的转录下调会使其对抗 PD-1 单一疗法产生耐药, 并且 MHC-I 的表达下调与 MHC-II 和 PD-L1 表达低以及浸润肿瘤 T 细胞不良有关[15]。PD-1 阻断旨在恢复肿瘤对免疫细胞的抑制, 重启免疫反应, 而免疫杀伤效应依赖于 CTL 对肿瘤表面 MHC-I 呈递的肿瘤抗原的识别和结合。研究证实了肿瘤细胞上 MHC-I 和 MHC-II 分子的完整表达与抗 PD-1 单一疗法的反应密切相关, MHC-I 下调是抗 PD-1 单一疗法耐药的常见机制, 但对于联合免疫疗法产生反应却不是必需的。在对联合免疫疗法(如抗 PD-1 与抗 CTLA-4)有反应的患者中, 大约 60%患者在黑色素瘤细胞上表现出低 MHC-I 和 MHC-II 表达, 并且与不良基线预后特征相关, 如 LDH 水平[15]。这表明肿瘤细胞上 MHC-I 表达低的黑色素瘤患者可能会优先受益于一线联合用药。但是, 关于黑色素瘤细胞上的 MHC-I 表达作为抗 PD-1 单一疗法反应的潜在预测因子存在一些争议。Liu, David 等[16]通过基因表达分析发现 MHC-I 特征蛋白的表达是抗 PD-1 反应的强有力预测因子, 并且仅在抗 PD-1 单一疗法的反应者中观察到 MHC-I 相关基因的扩增。Hugo, Willy 等[17]探讨了多种生物标志物对 PD-1 抗体治疗反应的预测作用, 表明 MHC-I 表达水平与 PD-1 治疗的疗

效有关, 但并非唯一的预测因子。这些结果证实了肿瘤细胞上 MHC-I 和 PD-L1 蛋白之间紧密的相关性, 对于免疫检查点封锁免疫治疗提供了理论支持。因此, 增强 MHC-I 的表达和功能可能是治疗黑色素瘤的潜在策略之一。

4.2. MHC 与胆管癌

肝内胆管癌(ICC)是原发性肝癌中第二常见的恶性肿瘤, 全球的发病率有着逐年上升的趋势。手术是目前治疗的主要手段, 患者预后较差[18]。在 ICC 抗免疫检查点治疗中, 只有不到三分之一的患者受益于这种新型免疫治疗策略的疗效。由此激发了人们对机体免疫反应特征及肿瘤免疫逃逸潜在机制的兴趣。MHC 分子在胆管癌中的研究发现[6], ICC 细胞中 MHC-I 类抗原表达与 PD-L1 表达相结合的缺陷为它们提供了一种免疫逃逸机制。在 PD-L1 阴性/罕见表达和 MHC-I 类抗原阳性表达的肿瘤中, CD8+肿瘤浸润 T 细胞的平均数量显著高于 PD-L1 高表达的病变和/或 MHC-I 类抗原阴性表达/缺失的病变。此外, MHC-I 类抗原阳性表达和 PD-L1 阴性/罕见表达与该疾病良好的临床病程相关。这可能预示着 MHC-I 类抗原表达缺陷的 ICC 肿瘤患者, 使用检查点分子特异性单抗的免疫治疗可能无法受益。因此, 增强 MHC-I 的表达和功能, 开发相关的靶向药物可能有助于提高胆管癌患者使用免疫检查点抑制剂的治疗效果。

4.3. MHC 与弥漫大 B 细胞淋巴瘤

不同的癌症 MHC 表达缺失的频率有所不同, 在弥漫大 b 细胞淋巴瘤(DLBCL)的研究中发现, MHC 的缺失频率相对较高。研究表明 40%~60%和 20%~40%的 DLBCL 病例中, 分别存在 MHC-I 和 MHC-II 丢失的情况[13][19]。Ennishi, Daisuke 等[13]研究发现这可能与某些突变导致 MHC 分子的异常表达和功能损害有关, 在 MHC-I 和 MHC-II 阴性的原发性淋巴瘤中就检测到了 EZH2 的明显突变。并且在体外实验, 也观察到了相同的结果, 即 EZH2 的突变会引起 MHC 的低表达。为了确定 MHC 丢失的相关机制, Marco Fangazio 等[20]对 74 个 DLBCL 样本进行了全外显子组和靶向 MHC 深度测序, 发现 B2M 和 MHC-I 基因的失活会导致 DLBCL 中 MHC-I 表达的缺失, 证实了 MHC-I 失活在 DLBCL 进化过程中逃避抗肿瘤免疫监视中的作用。此外, Booman Marije 等[21]在发生于免疫豁免部位的 DLBCL 睾丸样本中, 也发现了 MHC-II 低表达的相关基因, 即低水平的 HLA-DR mRNA 与 T 细胞、巨噬细胞、趋化因子及其受体、抗原呈递和处理、淋巴细胞活化以及补体系统的许多免疫相关基因的强烈下调有关。并且低表达 HLA-DR mRNA 的 CD3+ 肿瘤浸润 T 细胞数量也显著减少。这表明 MHC-II 在机体对抗肿瘤的免疫反应中, 联结着多种免疫细胞共同发挥杀伤肿瘤的作用, 其在 DLBCL 中表达的下调是通过多种机制共同作用的。在一项 MHC-II 与临床病理相关性的研究中发现, MHC-II 的表达与 DLBCL 的国际预后指数(IPI)评分和总生存率(OS)相关[22], 证实了 MHC II 类蛋白表达缺失与免疫化疗患者生存率低之间的联系。基于 MHC-II 类分子对 DLBCL 免疫反应至关重要的影响, Brown P J 等[23]研究发现, 抑制 FOXP1 (叉头框蛋白 P1) 转录因子逆转了 ABC-DLBCL 细胞表面 MHC-II 分子的低表达, FOXP1 可以作为由 II 类 MHC 反式激活因子——CIITA 靶向基因的新型调节剂, 改善高危 DLBCL 患者的抗原呈递和免疫监测。这些研究对基于免疫调节分子的治疗策略发展具有指导意义。

5. 总结与展望

MHC 分子通过呈递肿瘤抗原, 充当了肿瘤和免疫系统之间的桥梁, 对于肿瘤的识别和攻击起到至关重要的作用。肿瘤细胞可以通过改变 MHC 分子的表达和功能来逃避免疫系统的攻击, 从而促进肿瘤生长和转移。目前, MHC 在肿瘤中的研究已经取得了一定的进展。未来仍需要进一步的研究来深入理解 MHC 在肿瘤中的作用机制, 以期寻找出通过提高 MHC 的表达和功能来增强免疫治疗效果的策略, 改善

患者预后。

基金项目

国家自然科学基金地区科学基金项目(82060038, 82360046); 自治区自然科学基金面上项目(2022D01C243)。

参考文献

- [1] Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I., *et al.* (2022) The 5th Edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*, **36**, 1720-1748. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>
- [2] 闫淑芳, 李思静, 刘波, 等. 头颈部结外弥漫大 B 细胞淋巴瘤的临床病理特征及预后分析[J]. 新疆医学, 2021, 51(7): 743-748.
- [3] Zhang, T., Liu, H., Jiao, L., *et al.* (2022) Genetic Characteristics Involving the PD-1/PD-L1/L2 and CD73/A2aR Axes and the Immunosuppressive Microenvironment in DLBCL. *The Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **10**, e004114. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-004114>
- [4] Algarra, I., Garrido, F. and Garcia-Lora, A.M. (2021) MHC Heterogeneity and Response of Metastases to Immunotherapy. *Cancer and Metastasis Reviews*, **40**, 501-517. <https://doi.org/10.1007/s10555-021-09964-4>
- [5] Bourne, C.M., Mun, S.S., Dao, T., *et al.* (2022) Unmasking the Suppressed Immunoepitome of EZH2-Mutated Diffuse Large B-Cell Lymphomas through Combination Drug Treatment. *Blood Advances*, **6**, 4107-4121. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006069>
- [6] Sabbatino, F., Villani, V., Yearley, J.H., *et al.* (2016) PD-L1 and HLA Class I Antigen Expression and Clinical Course of the Disease in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Clinical Cancer Research*, **22**, 470-478. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-0715>
- [7] Imai, D., Yoshizumi, T., Okano, S., *et al.* (2017) The Prognostic Impact of Programmed Cell Death Ligand 1 and Human Leukocyte Antigen Class I in Pancreatic Cancer. *Cancer Medicine*, **6**, 1614-1626. <https://doi.org/10.1002/cam4.1087>
- [8] Raskov, H., Orhan, A., Christensen, J.P., *et al.* (2021) Cytotoxic CD8(+) T Cells in Cancer and Cancer Immunotherapy. *British Journal of Cancer*, **124**, 359-367. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01048-4>
- [9] Blees, A., Janulien, D., Hofmann, T., *et al.* (2017) Structure of the Human MHC-I Peptide-Loading Complex. *Nature*, **551**, 525-528. <https://doi.org/10.1038/nature24627>
- [10] Carretero, F.J., Campo, A.B.D., Flores-Martin, J.F., *et al.* (2016) Frequent HLA Class I Alterations in Human Prostate Cancer: Molecular Mechanisms and Clinical Relevance. *Cancer Immunology Immunotherapy*, **65**, 47-59. <https://doi.org/10.1007/s00262-015-1774-5>
- [11] Pulido, M., Chamorro, V., Romero, I., *et al.* (2020) Restoration of MHC-I on Tumor Cells by Fhit Transfection Promotes Immune Rejection and Acts as an Individualized Immunotherapeutic Vaccine. *Cancers (Basel)*, **12**, Article No. 1563. <https://doi.org/10.3390/cancers12061563>
- [12] Lim, S.Y., Shklovskaya, E., Lee, J.H., *et al.* (2023) The Molecular and Functional Landscape of Resistance to Immune Checkpoint Blockade in Melanoma. *Nature Communications*, **14**, Article No. 1516. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36979-y>
- [13] Ennishi, D., Takata, K., Beguelin, W., *et al.* (2019) Molecular and Genetic Characterization of MHC Deficiency Identifies EZH2 as Therapeutic Target for Enhancing Immune Recognition. *Cancer Discovery*, **9**, 546-563. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-1090>
- [14] Dhatchinamoorthy, K., Colbert, J.D. and Rock, K.L. (2021) Cancer Immune Evasion through Loss of MHC Class I Antigen Presentation. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 636568. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.636568>
- [15] Shklovskaya, E., Lee, J.H., Lim, S.Y., *et al.* (2020) Tumor MHC Expression Guides First-Line Immunotherapy Selection in Melanoma. *Cancers (Basel)*, **12**, Article No. 3374. <https://doi.org/10.3390/cancers12113374>
- [16] Liu, D., Schilling, B., Liu, D., *et al.* (2019) Integrative Molecular and Clinical Modeling of Clinical Outcomes to PD1 Blockade in Patients with Metastatic Melanoma. *Nature Medicine*, **25**, 1916-1927. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0654-5>
- [17] Hugo, W., Zaretsky, J.M., Sun, L., *et al.* (2016) Genomic and Transcriptomic Features of Response to Anti-PD-1 Therapy in Metastatic Melanoma. *Cell*, **165**, 35-44. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.02.065>
- [18] 桑宸, 高强. 肝胆管癌起源细胞的研究进展和临床启示[J]. 中国肿瘤临床, 2023, 50(6): 286-290.

-
- [19] Yoshihama, S., Roszik, J., Downs, I., *et al.* (2016) NLRC5/MHC Class I Transactivator Is a Target for Immune Evasion in Cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **113**, 5999-6004. <https://doi.org/10.1073/pnas.1602069113>
 - [20] Fangazio, M., Ladewig, E., Gomez, K., *et al.* (2021) Genetic Mechanisms of HLA-I Loss and Immune Escape in Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **118**, e2104504118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2104504118>
 - [21] Booman, M., Douwes, J., Glas, A.M., *et al.* (2006) Mechanisms and Effects of Loss of Human Leukocyte Antigen Class II Expression in Immune-Privileged Site-Associated B-Cell Lymphoma. *Clinical Cancer Research*, **12**, 2698-2705. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-2617>
 - [22] Rimsza, L.M., Farinha, P., Fuchs, D.A., *et al.* (2007) HLA-DR Protein Status Predicts Survival in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated on the MACOP-B Chemotherapy Regimen. *Leukemia & Lymphoma*, **48**, 542-546. <https://doi.org/10.1080/10428190601078605>
 - [23] Brown, P.J., Wong, K.K., Felce, S.L., *et al.* (2016) FOXP1 Suppresses Immune Response Signatures and MHC Class II Expression in Activated B-Cell-Like Diffuse Large B-Cell Lymphomas. *Leukemia*, **30**, 605-616. <https://doi.org/10.1038/leu.2015.299>