

# CD247 与免疫相关疾病的研究进展

叶文凤<sup>1, 3</sup>, 徐永娟<sup>2</sup>, 蒋敬庭<sup>3</sup>

(1. 苏州大学附属第三医院 妇产科; 2. 常州市妇幼保健院; 3. 苏州大学附属第三医院 肿瘤生物诊疗中心; 江苏省肿瘤免疫治疗工程技术研究中心; 苏州大学细胞治疗研究院, 常州 213003)

**摘要:** 肿瘤和自身免疫性疾病是当前的研究热点, 其中免疫分子在疾病发生发展中起到了重要的作用。研究发现 CD247 分子在慢性炎症、自身免疫性疾病和肿瘤发展过程中发挥重要作用。CD247 的表达和功能改变与 T 淋巴细胞异常活化相关, CD247 基因表达水平的降低使 TCR 信号转导及细胞内信号转换异常, 导致 T 淋巴细胞活化异常, 进而引起免疫功能的缺失, 导致慢性感染、免疫性疾病以及肿瘤的发生。CD247 在免疫系统疾病及肿瘤组织中异常表达, 可用于疾病监控、疗效评价、预后及复发的预测。

**关键词:** CD247; 免疫系统疾病; 炎症; 肿瘤

**中图分类号:** R392.12

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1001-2478(2018)02-0072-04

肿瘤和自身免疫性疾病的发生与感染、基因突变和环境刺激等多种因素有关<sup>[1]</sup>。研究发现, CD247 分子在慢性炎症、自身免疫性疾病和肿瘤发展过程中发挥重要作用<sup>[2]</sup>。CD247 (又称 CD3Z 或 TCRZ) 基因位于人染色体 1q24.2, 属于 CD3Z/FCERIG 家族。CD247 基因编码产物为 CD3 分子的两条  $\zeta$  链, 与 T 细胞抗原受体  $\alpha\beta$  (也称 TCR $\alpha\beta$ ) 或  $\gamma\delta$  (也称 TCR $\gamma\delta$ ) 和 CD3 $\gamma$ 、 $\epsilon$ 、 $\delta$  链以非共价键共同组成 TCR/CD3 复合物。TCR 主要功能是识别与结合 MHC 抗原肽复合物, CD3 则进一步将 TCR 识别的信号转入 T 淋巴细胞, 诱导 T 淋巴细胞活化, TCR/CD3 膜表达水平决定了 T 淋巴细胞活化的启动。CD3 分子亚单位的胞内段含有一个共同的序列, 即免疫受体酪氨酸活化基序 (immunoreceptor tyrosine-based activation motif, ITAM)。该序列与抗原识别后淋巴细胞的活化及信号转导关系密切, 其中 CD3 $\gamma$ 、 $\epsilon$ 、 $\delta$  链各含 1 个 ITAM, 而  $\zeta$  链含 3 个 ITAM<sup>[3]</sup>。CD3- $\zeta$  链是 1 种高度保守的结构, 由 164 个氨基酸组成, 其主要功

能是参与 TCR/CD3 复合物的装配、表达以及信号转导<sup>[4]</sup>。

CD247 参与 TCR/CD3 复合体装配、细胞膜表面表达和信号传递级联放大。CD247 的表达和功能改变可影响 T 细胞发育并导致 T 淋巴细胞异常活化。CD247 的低表达可引起免疫系统的损伤, 包括对淋巴细胞增殖和细胞因子产生的影响<sup>[5]</sup>。对 CD247 分子特征、效应机制及其在免疫性疾病和肿瘤发生发展中作用的研究可为临床治疗提供新思路。机体的免疫系统对抗感染和抗肿瘤起到了重要作用。利用 CD247 功能缺陷可异常活化机体 T 淋巴细胞的特性, 进而监测机体的预防感染能力, 可预测自身免疫性疾病、慢性炎症及肿瘤的发生和预后。

## 1 CD247 与自身免疫性疾病

SLE 是一种自身免疫性疾病, 主要表现为大量自身抗体和免疫复合物形成, 进而出现组织损伤, 临床可表现为面部蝴蝶状红斑。其致病机制涉及多方面因素且较复杂, 如浆细胞和树突状细胞激活所产生的高水平的 I 型 IFN (包括 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\beta$ ), I 型 IFN 影响髓样树突状细胞, 产生促炎性细胞因子, 导致 T、B 淋巴细胞的异常激活。T 淋巴细胞在适应性免疫反应和免疫耐受中起着重要的作用, 与各种免疫异常和功能障碍有关<sup>[6]</sup>。功能性的 T 淋巴细胞激活依赖于 TCR-CD3 复合体的膜表达。CD247 在连接抗原识别和 T 淋巴细胞胞内信

收稿日期: 2017-07-10

基金项目: 国家自然科学基金项目 (31570877; 31570908); 江苏省条件建设与民生科技专项资金项目 (BL2014034); 江苏省重点研发计划基金项目 (BE2015633; BE2015634); 常州市社会发展项目 (CE20165051); 常州市应用基础研究项目 (CJ20159018; CJ20159021; CJ20160021)

作者简介: 叶文凤 (1970—), 女, 博士生, 主任医师。主要从事肿瘤学与产科学研究

通信作者: 蒋敬庭 (E-mail: jiangjingting@suda.edu.cn)

号转导中发挥着重要的作用。Takeuchi 等<sup>[7]</sup>研究发现,使用 Western blotting 分析 SLE 患者与正常对照组 CD247 表达,结果显示 SLE 患者 CD247 表达减弱或者缺失。研究还发现,尽管 CD247 表达水平可能表现为疾病特异性,在疾病治疗过程中,其水平呈下降趋势,但是差异无统计学意义。CD247 表达在其他 T 淋巴细胞亚群如 CD4<sup>+</sup> T 细胞、CD8<sup>+</sup> T 细胞中也表现为下降趋势。对 SLE 患者外周血 T 淋巴细胞的研究表明 TCR 引起的酪氨酸磷酸化作用下降<sup>[8]</sup>。这些结果表明 CD247 表达缺陷和酪氨酸磷酸化作用为 CD247 功能缺陷的主要表型。另有研究发现,CD247 的异常表达与患者年龄、种族和性别无关<sup>[9]</sup>。CD247 表达缺陷除导致异常信号传递,还可引起 IL-2 分泌下降,导致免疫耐受失效。最新研究发现,CD247 表达谱的异常变化与基因核酸多态性相关<sup>[7, 10]</sup>。另外在 SLE 患者中发现了 T 淋巴细胞 CD247 转录异常,包括剪接突变缺失 7 号外显子和 3'UTR 缩短。全基因组关联研究表明,SLE 患者存在新的 CD247 基因单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)。

除 SLE 患者,在系统性硬皮病、类风湿疾病和重症肌无力等自身免疫性疾病中同样出现 CD247 表达减少甚至缺失,T 细胞功能异常除与 CD247 缺陷有关,亦与 CD247 基因 SNP 相关<sup>[11-12]</sup>。

2 CD247 与慢性炎症性疾病

研究证明慢性炎症与 T 淋巴细胞的 CD247 表达下降相关,可导致免疫抑制,而在急性炎症中无类似现象。Eldor 等<sup>[13]</sup>研究发现,与健康对照者相

比,在 2 型糖尿病患者外周血淋巴细胞中 CD247 的表达水平显著下降,且 CD247 的下调与疾病的严重程度、并发症及潜在心血管病发生相关。CD247 可作为一种新的生物学标志物,评价该疾病发病率和死亡率。另有研究发现,在乳糜泻、慢性阻塞性肺病等慢性病患者外周血中 CD247 同样表达下调。在慢性丙肝患者中,病毒感染维持与髓源抑制性细胞相关,与 CD8<sup>+</sup> T 细胞的 CD247 下调有关<sup>[14]</sup>。同时对乙肝阳性孕妇分娩进行主动和被动免疫研究时发现新生儿对免疫敏感性高低与 CD247 的 SNP 相关<sup>[15]</sup>。

3 CD247 与肿瘤相关疾病

肿瘤的发病与其微环境免疫抑制有关,研究发现,CD247 功能异常与多种肿瘤相关。Upreti 等<sup>[16]</sup>研究头颈部鳞状细胞癌与 CD247 的关系,在这项前瞻性研究中,47 例患者的外周血淋巴细胞和肿瘤浸润淋巴细胞中 CD247 的表达水平均显著下降。所有患者术后进行至少 3 年的随访,每半年检测一次 CD247 的水平。将术后 CD247 水平上升 12% 作为截点,发现术后 CD247 上升大于 12% 的头颈部肿瘤患者,其生存率明显改善。CD247 可以作为预测头颈部肿瘤复发和病灶残余的指标。

在胃癌患者的调查中发现,相对于表达较低水平 CD247 的患者,CD247 表达正常的患者发生淋巴转移的概率及其肿瘤的浸润程度均显著减低<sup>[16]</sup>。CD247 表达正常的胃癌患者 5 年生存率为 72%,而 CD247 水平降低的患者仅为 55%。另外在黑色素瘤及卵巢癌<sup>[17]</sup>等多种肿瘤中均检测到 CD247 表达下降甚至缺乏,在卵巢癌患者腹水中也呈下降表达。

表 1 CD247 在免疫系统疾病中的表达及机制

疾病类型	CD247 变化	作用机制	病种	参考文献
自身免疫性疾病	CD247 下降或者缺乏	CD247 基因 SNP 相关、CD247 基因 exon7 缺失、3'UTR 缩短	SLE、类风湿疾病、系统性硬皮病、重症肌无力	[8-9, 18-20]
慢性炎症性疾病	CD247 下降或者缺乏	CD247 下调导致 T 淋巴细胞活化异常	慢性乙肝、丙肝、慢阻肺	[13-14, 21]
肿瘤相关疾病	CD247 下降或者缺乏	CD247 下调导致 T 淋巴细胞活化异常	胃癌、鼻咽癌、口腔癌、卵巢癌	[16-17, 22-25]

4 讨论

近年来,大量资料证明肿瘤微环境的免疫抑制与 CD247 降调有关。与此同时,相似的 CD247 降

调现象出现在病因和生理上不同的自身免疫性疾病和炎症,暗示着这种现象有着共同的特征,自身免疫性疾病和肿瘤的发生与慢性炎症有关<sup>[1]</sup>。CD247 对于维持 T 淋巴细胞稳态、抗原识别和正常功能的

维持是极其重要的, CD247 降调与免疫系统受损有关。

利用 CD247 基因 SNP, 监测乙肝阳性孕妇分娩新生儿主动免疫和被动免疫敏感性, 可早期发现免疫敏感性差患者, 可为免疫强化治疗做准备。肿瘤患者在手术、化疗或放疗后, 可利用 CD247 表达水平监控治疗效果, 为预防疾病复发及治疗提供新手段。在针对自身免疫性疾病 SLE 的研究中, 发现 Caspase-3 可裂解 CD247 链, 使用 Caspase-3 抑制剂可以减弱这一过程, 增强 CD247 的表达, 缓解异常 TCR 介导的反应。利用此特性可为自身免疫性疾病的治疗提供新手段。利用 CD247 阳性的 CAR-T 治疗肿瘤的动物实验正在进行中, CD16<sup>+</sup>CD247<sup>+</sup> T 细胞和 Mogamulizumab(CCR4 抗体)耦合的 CAR-T 治疗急性淋巴细胞性白血病的基础研究已经取得了良好的治疗效果, 其可增加机体的免疫活性, 为肿瘤的治疗提供新策略。

#### 参考文献

- [1] Baniyash M, Sade-Feldman M, Kanterman J. Chronic inflammation and cancer: suppressing the suppressors[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2014, 63(1): 11-20.
- [2] Takeuchi T, Suzuki K, Kondo T, *et al*. CD3 zeta defects in systemic lupus erythematosus[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(Suppl 2): 78-81.
- [3] Appleby LJ, Nausch N, Heard F, *et al*. Down regulation of the TCR complex CD3zeta-chain on CD3<sup>+</sup> T cells: A potential mechanism for helminth-mediated immune modulation[J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 51.
- [3] Irving BA, Weiss A. The cytoplasmic domain of the T cell receptor zeta chain is sufficient to couple to receptor-associated signal transduction pathways[J]. *Cell*, 1991, 64(5): 891-901.
- [4] Gorman CL, Russell AI, Zhang Z, *et al*. Polymorphisms in the CD3Z gene influence TCR expression in systemic lupus erythematosus patients and healthy controls[J]. *J Immunol*, 2008, 180(2): 1060-1070.
- [5] Appleby LJ, Nausch N, Heard F, *et al*. Down regulation of the TCR complex CD3zeta-chain on CD3<sup>+</sup> T cells: A potential mechanism for helminth-mediated immune modulation[J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 51.
- [6] Takeuchi T, Tsuzaka K, Abe T, *et al*. T cell abnormalities in systemic lupus erythematosus[J]. *Autoimmunity*, 2005, 38(5): 339-346.
- [7] Takeuchi T, Suzuki K. CD247 variants and single-nucleotide polymorphisms observed in systemic lupus erythematosus patients[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2013, 52(9): 1551-1555.
- [8] Pang M, Setoyama Y, Tsuzaka K, *et al*. Defective expression and tyrosine phosphorylation of the T cell receptor zeta chain in peripheral blood T cells from systemic lupus erythematosus patients[J]. *Clin Exp Immunol*, 2002, 129(1): 160-168.
- [9] Nambiar MP, Mitchell JP, Ceruti RP, *et al*. Prevalence of T cell receptor zeta chain deficiency in systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2003, 12(1): 46-51.
- [10] Martins M, Williams AH, Comeau M, *et al*. Genetic association of CD247(CD3zeta) with SLE in a large-scale multiethnic study[J]. *Genes Immun*, 2015, 16(2): 142-150.
- [11] Radstake TR, Gorlova O, Rueda B, *et al*. Genome-wide association study of systemic sclerosis identifies CD247 as a new susceptibility locus[J]. *Nat Genet*, 2010, 42(5): 426-429.
- [12] Teruel M, McKinney C, Balsa A, *et al*. Association of CD247 polymorphisms with rheumatoid arthritis: a replication study and a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e68295.
- [13] Eldor R, Klieger Y, Sade-Feldman M, *et al*. CD247, a novel T cell-derived diagnostic and prognostic biomarker for detecting disease progression and severity in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(1): 113-118.
- [14] Zeng QL, Yang B, Sun HQ, *et al*. Myeloid-derived suppressor cells are associated with viral persistence and downregulation of TCR zeta chain expression on CD8(+) T cells in chronic hepatitis C patients[J]. *Mol Cells*, 2014, 37(1): 66-73.
- [15] Pan LP, Zhang W, Zhang L, *et al*. CD3Z genetic polymorphism in immune response to hepatitis B vaccination in two independent Chinese populations[J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e35303.
- [16] Upreti D, Zhang ML, Bykova E, *et al*. Change in CD3zeta-chain expression is an independent predictor of disease status in head and neck cancer patients[J]. *Int J Cancer*, 2016, 139(1): 122-129.
- [17] Ishigami S, Natsugoe S, Tokuda K, *et al*. CD3-zetachain expression of intratumoral lymphocytes is closely related to survival in gastric carcinoma patients[J]. *Cancer*, 2002, 94(5): 1437-1442.
- [18] Pappas J, Wolfson AD, Jung WJ, *et al*. Differential expression of CD3zeta message and protein in tumor infiltrating lymphocytes from solid tumor specimens and malignant ascites from patients with ovarian carcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(11): 4673-4682.
- [19] Jin J, Chou C, Lima M, *et al*. Systemic sclerosis is a complex disease associated mainly with immune regulatory and inflammatory genes[J]. *Open Rheumatol J*, 2014, 8: 29-42.
- [20] Lundholm M, Mayans S, Motta V, *et al*. Variation in the Cd3 zeta(Cd247) gene correlates with altered T cell activation and is associated with autoimmune diabetes[J]. *J Immunol*, 2010, 184(10): 5537-5544.
- [21] Berg L, Ronnelid J, Klareskog L, *et al*. Down-regulation of

- the T cell receptor CD3 zeta chain in rheumatoid arthritis (RA) and its influence on T cell responsiveness[J]. Clin Exp Immunol, 2000, 120(1): 174-182.
- [22] Grundy S, Plumb J, Lea S, *et al.* Down regulation of T cell receptor expression in COPD pulmonary CD8 cells[J]. PLoS One, 2013, 8(8): e71629.
- [23] Upreti D, Pathak A, Kung SK. Development of a standardized flow cytometric method to conduct longitudinal analyses of intracellular CD3zeta expression in patients with head and neck cancer[J]. Oncol Lett, 2016, 11(3): 2199-2206.
- [24] Christopoulos P, Dopfer EP, Malkovsky M, *et al.* A novel thymoma-associated immunodeficiency with increased naive T cells and reduced CD247 expression[J]. J Immunol, 2015, 194(7): 3045-3053.
- [25] Yip WK, Abdullah MA, Yusoff SM, *et al.* Increase in tumour-infiltrating lymphocytes with regulatory T cell immunophenotypes and reduced zeta-chain expression in nasopharyngeal carcinoma patients[J]. Clin Exp Immunol, 2009, 155(3): 412-422.