VSIG4 在恶性肿瘤诊治中的研究进展

许世莹¹, 黄煜庆², 郑国湾³, 王佳峰³, 蒋烈浩³, 葛明华³

(1. 浙江中医药大学第二临床医学院, 浙江 杭州 310053; 2. 杭州市萧山区第一人民医院, 浙江 杭州 311200; 3. 浙江省人民医院, 浙江 杭州 310014)

摘要: VSIG4 (the protein V-set and immune globulin domain-containing 4) 是一种与巨噬细胞蛋白质相关的新的 B7 相关免疫球蛋白的 I 型跨膜蛋白, 具有抑制 T 细胞活化的能力, 也被称为 CR1g (免疫球蛋白超家族) 和 Z391g, 在病原体识别和清除中起关键作用。恶性肿瘤中, VSIG4 的表达及 VSIG4 阳性 T 细胞的增加可能预示更高的侵袭性和复发风险。全文就 VSIG4 与各肿瘤间的关系作一简要概述, 为 VSIG4 与恶性肿瘤诊治提供参考。

关键词: VSIG4; 新型 B7 相关免疫球蛋白; 恶性肿瘤; 治疗靶点

中图分类号: R73 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2021)02-0148-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.02.B011

Research Progress of VSIG4 in Diagnosis and Treatment of Malignant Tumors

XU Shi-ying¹, HUANG Yu-qing², ZHENG Guo-wan³, WANG Jia-feng³, JIANG Lie-hao³, GE Ming-hua³

(1. Second Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 2. The First People's Hospital of Xiaoshan District, Hangzhou 311200, China; 3. Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310014, China)

Abstract: The protein V-set and immunoglobulin domain containing protein 4 (VSIG4), also known as CR1g and Z391g, is a novel type I transmembrane protein of B7-related immunoglobulin superfamily and a negative regulator of T cell activation, which plays a key role in pathogen identification and clearance. In malignant tumors, the expression of VSIG4 and the increase of VSIG4 positive T cells may indicate higher aggressiveness and greater risk of recurrence. This article gives a brief overview of the relationship between VSIG4 and various cancer, and provides references for application of VSIG4 in the diagnosis and treatment of malignant tumors.

Subject words: VSIG4; novel B7 family-related immune globulin; malignant tumor; therapeutic target

近年来,恶性肿瘤发病率逐年上升,为全球死亡的主要原因,已成为一个重要的公共卫生问题。目前,肿瘤患者可从综合治疗中获益,如:外科手术、放疗、化疗、靶向治疗、内分泌治疗等,但仍有部分肿瘤因早期诊断困难,缺乏有效的靶向治疗药物等导致临床治疗效果及预后较差。因此,发现并确定新型肿瘤标志物来指导其早期诊断及相关新型药物的研发是至关重要的。VSIG4 作为一种与巨噬细胞蛋白质相关的新型 B7 相关免疫球蛋白,其在肿瘤中的作用为:①可作为免疫检查点分子,也可以用于肿瘤独立预后因素或免疫治疗的潜在靶点;②可以调节肿

瘤微环境,与肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移、复发相关;③可作为一种协同抑制配体,通过 G₀/G₁ 期细胞周期阻滞抑制 T 细胞活化和细胞因子的产生,并诱导 T 细胞无能,在肿瘤先天免疫中发挥作用。研究证实,VSIG4 基因作为致癌基因在肝癌、肺癌、卵巢癌、乳腺癌、胶质母细胞瘤和多发性骨髓瘤等几种癌细胞中过表达,诱导细胞免疫并促进肿瘤发展^[1-6]。本文就 VSIG4 与各恶性肿瘤发生发展的关系做一阐述。

1 VSIG4 与胶质细胞瘤

胶质母细胞瘤 (glioblastoma, GBM) 是成人最具

通信作者: 葛明华, 院长, 教授, 博士, 浙江省人民医院头颈外科, 浙江省杭州市下城区上塘路 158 号 (310014); E-mail: gemingh@163.com
收稿日期: 2020-08-26; **修回日期:** 2020-10-31

侵袭性和致死性的恶性脑肿瘤,占颅内肿瘤的30%以上^[7-8]。目前恶性胶质瘤的标准治疗方法是多模式的,包括手术切除、术后放疗和替莫唑胺联合化疗^[7,9]。由于恶性神经胶质瘤的侵袭性生长和复发的特征,恶性神经胶质瘤患者的预后仍然非常差,新诊断患者的中位生存期接近15个月^[10]。因此,需要更具体、更安全、更有效的治疗策略。

Zhang等^[11]研究发现:与邻近正常组织比较,在癌组织中VSIG4蛋白显著增加,提示VSIG4可能是胶质母细胞瘤的癌基因,过度表达VSIG4可诱导胶质母细胞瘤U-87MG细胞发生上皮-间质转化(epithelial to mesenchymal transition, EMT),可促进U-87MG细胞的胶质瘤干细胞(glioma stem cells, GSCs)表型一致,并显著促进其侵袭和迁移。在U-87MG细胞中,VSIG4可抑制上皮标志物(E-cadherin)表达,诱导间充质标志物(TGFβ1、Vimentin、SNAIL、ZEB1和Notch1)表达,Notch1和Notch2可促进GSCs的放射抵抗^[12],V-AMP8可促进人脑胶质瘤细胞对TMZ的耐药^[13],作者发现VSIG4能明显促进Notch1蛋白的表达,上调胶质母细胞瘤细胞中V-AMP8蛋白的表达,表明VSIG4是预防放射治疗耐药的潜在候选药物,其可能在抗辐射中起重要作用,但VSIG4在胶质母细胞瘤放疗反应中的作用有待进一步研究。综上所述,VSIG4在胶质母细胞瘤放疗抗辐射中起重要作用,但具体预防放射治疗耐药的通路尚不明晰,仍需广大研究者的广泛探索。

Xu等^[5]分析了251例胶质瘤患者的临床资料,结果表明:VSIG4在胶质母细胞瘤中高表达,与高级别胶质瘤(high-grade glioma, HGG)患者预后不良相关。作者假设:HGG能够建立一个抗免疫的微环境,由于高表达的HGG的存活率明显低于低级别胶质瘤(low-grade glioma, LGG),必须有其他抑制因子与VSIG4协同作用才能引起胶质瘤的免疫逃逸,并提出了胶质瘤细胞免疫逃逸的一个可能机制:VSIG4可能通过T淋巴细胞无能引起免疫逃逸。作者研究表明,胶质瘤细胞过度表达VSIG4,从而抑制招募的T淋巴细胞的活化。由于肿瘤抗原特异性辅助因子和细胞毒性T淋巴细胞与胶质瘤^[14]的更好生存相关,它们的抑制导致胶质瘤的进展和预后较差。综上所述,VSIG4过度表达可致免疫逃逸,与高级别胶质瘤患者肿瘤进展及预后密切相关。

补体沉积的增加与通过诱导血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达加速新生血管形成过程密切相关^[15],因为VSIG4是C3b/iC3b的补体受体,随着VSIG4在胶质瘤中的增加,这可能导致胶质瘤中C3b沉淀的增加,从而促进胶质瘤新生血管的形成,这可能需要进一步研究来支持这一推测。综上所述,VSIG4可能是调节免疫系统的一种机制,它使胶质瘤细胞抑制宿主免疫系统从而逃避免疫攻击,VSIG4也可能促进胶质瘤新生血管形成,从而促进胶质瘤的进展,因此,VSIG4可能是胶质瘤的一个较有研究意义的预后因子,与胶质瘤进展及预后不良相关,也可能是胶质瘤免疫治疗的潜在靶点。

2 VSIG4与肝癌

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是全球第六常见癌症,也是癌症相关死亡的主要原因^[16]。近年来,肝癌的治疗取得了明显进展,但HCC的5年生存率仍然很低,主要原因是发病隐匿,肿瘤复发率和转移率高^[17]。因此,进一步研究HCC发病机制和预后预测的认识,是提高肝癌患者预后的迫切需要。

Zhu等^[1]通过生物信息学分析显示:肝细胞癌组织中VSIG4表达下调,其表达水平与血清α-胎蛋白(alpha fetal protein, AFP)水平及肿瘤远处转移呈负相关。TCGA中所有肝癌患者的生存分析表明,总生存率和无病生存率与VSIG4的表达无显著相关性。但亚组分析显示,在乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)相关肝癌患者中,低VSIG4表达组的总生存期(overall survival, OS)和无病生存期(disease-free survival, DFS)都较短。作者检测了4株HCC细胞系和36对组织标本中VSIG4的表达,PCR结果与生物信息学分析结果一致,进一步证实了VSIG4在肝癌组织和肝癌细胞系中的表达显著降低,低VSIG4表达的HBV相关肝癌患者的无病生存期短于高VSIG4表达的患者。综上所述,HCC患者中VSIG4表达下调,但在HBV相关的HCC患者中,VSIG4低表达与预后不良有关,这也进一步说明VSIG4基因有望成为HBV相关肝癌的潜在抑癌基因和新的生物标志物,为HCC的后期治疗提高新的

潜在靶点及治疗方向。

3 VSIG4 与肺癌

肺癌是全球癌症相关死亡的主要原因,肺癌患者仅从标准的外科治疗、放疗、化疗或辅助激素治疗中获益有限,且诊断后5年生存率仍低于15%^[18]。最近,已有多种新型疗法提出,旨在招募宿主免疫系统来识别和破坏异常肿瘤细胞的方法已获得了极大的关注。

Liao等^[2]在通过构建Lewis肺癌细胞株诱导的小鼠肿瘤模型中,发现肿瘤生长在VSIG4缺陷(VSIG4^{-/-})小白鼠明显小于野生型幼鼠。研究收集了10例人非小细胞肺癌标本,用免疫组化方法检测VSIG4的表达,结果表明,VSIG4⁺细胞大量浸润,免疫荧光双重染色显示,VSIG4存在于CD68⁺巨噬细胞中,但在CD3⁺T细胞、CD31⁺内皮细胞和CK-18⁺上皮细胞中不存在。而且,在这些肿瘤标本中,VSIG4在B7-H1⁺和B7-H3⁺细胞中共表达。将VSIG4基因转染293FT细胞,发现VSIG4通过连接T细胞上未知的受体,可抑制CD4⁺和CD8⁺T细胞增殖和细胞因子(IL-2和IFN- γ)的产生。目前研究表明,肺癌细胞抑制细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTL)的免疫反应,VSIG4阳性肿瘤相关巨噬细胞可促进肺癌的发展,提示VSIG4阳性肿瘤相关巨噬细胞可参与肿瘤的病理过程,但其作用机制尚待阐明。作者认为使用靶向破坏方法(敲除基因表达)来破坏负性T细胞免疫调节途径,并用单克隆抗体或可溶性受体来中和共抑制信号,可克服T细胞耐受,产生有效抗肿瘤反应。综上所述,巨噬细胞相关的VSIG4是促进肺癌发展的活化因子,VSIG4的特异性靶向治疗可能是一种新的、有效的治疗癌症的方法,其具体作用机制有待进一步探索。

4 VSIG4 与卵巢癌

卵巢癌(ovarian cancer, OC)是女性诊断的主要癌症之一,是生殖系统最危险的女性癌症^[19],其诊断和治疗比其他类型的女性生殖系统恶性肿瘤更困难。卵巢癌的5年生存率低于45%,而且病例数量还在增加^[20]。所以,早期诊断对提高卵巢癌预后至关重要

要,卵巢癌早期检测是成功治疗并降低死亡率的主要方式。

Jung等^[4]通过检测22例卵巢癌和10例卵巢良性肿瘤组织及血浆中VSIG4的表达,发现:与卵巢良性肿瘤患者相比,VSIG4在卵巢癌组织中过度表达,抑制了招募的T淋巴细胞的激活,提示VSIG4可能是卵巢癌潜在的治疗靶点。根据VSIG4的表达水平分析卵巢癌的进展和复发,发现与血浆VSIG4表达相比,晚期和复发性卵巢癌组织中VSIG4表达较低,作者认为,卵巢癌中可溶性VSIG4的增加可能导致C3b沉积增加,从而促进卵巢癌新生血管的形成,促进卵巢癌的进展。VSIG4也可使卵巢癌细胞抑制宿主免疫系统,从而逃避免疫攻击。在癌组织中高表达的VSIG4和血浆中低表达的VSIG4(可溶性VSIG4)与更长的DFS相关,这表明VSIG4可能是预测卵巢癌预后的潜在生物标志物,也是卵巢癌免疫治疗的一个潜在靶点。综上所述,VSIG4有望成为卵巢癌免疫治疗的潜在靶点,并预测卵巢癌的预后,为卵巢癌的治疗提高新方法。

5 VSIG4 与多发性骨髓瘤

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是第二常见的血液系统恶性肿瘤,其终末分化的浆细胞克隆性扩增,MM约占血液肿瘤的10%^[21]。虽然近10年来,随着新药的不断研发和干细胞移植的发展,MM患者的总体生存时间和生活质量都有了很大的提高,但MM仍然是一种不治之症^[22]。由于缺乏组织学标志物以准确预测预后,所以目前急需新的靶向分子,以更好的对疾病进行危险分层并找到新的治疗方法。

Roh等^[6]分析了81例MM患者的骨髓和66例骨髓外活检标本,研究表明:高VSIG4表达组OS明显低于低VSIG4表达组,作者假设VSIG4在MM的晚期对预后更大的影响,使用VSIG4表达对MM高危患者进行分层,发现VSIG4表达是OS预后不良的独立预测因子,也可能是MM抗癌免疫治疗候选靶点。蛋白激酶C α (PKC α)可控制VSIG4的表达^[23],PKC信号通路也与MM的细胞增殖、存活和迁移有关^[24]。PKC信号通路异常可能是MM中VSIG4过表达的原因,细胞因子(如肿瘤坏死因子 α)参与PKC

信号通路可能是 VSIG4 过表达的原因,此外,包括 MM 突变或易位在内的基因改变可诱导 VSIG4 的本构表达,这充分说明进一步研究 VSIG4 在 MM 中的诱导机制是十分必要的。VSIG4 位于 X 染色体的长臂上^[25],VSIG4 高表达组中女性患者明显多于男性患者,这表明患者的性别可能影响抗癌免疫。X 连锁基因是造成男性和女性免疫反应差异的原因^[26],但目前仍需进一步研究来明确男性和女性在癌症免疫学上的生物学差异。综上所述,相关研究评估了 VSIG4 在 MM 患者中的表达,并评估了其对于预后的影响,发现 VSIG4 的高表达与低生存率显著相关,这可以帮助 MM 患者预测预后和分层,VSIG4 可能是 MM 免疫治疗的新型靶点。

6 VSIG4 与淋巴瘤

成人的噬血细胞淋巴组织细胞增多症(HLH)或噬血细胞综合征(HPS)是一种罕见且危及生命的综合征,其特征是多器官衰竭和严重炎症,通常是由于巨噬细胞和 CTL 的过度活化和膨胀而形成的获得性形式^[27-28]。成人 HLH 的总体预后不佳,早期死亡率极高^[29]。尤其是血液恶性肿瘤相关的 HLH(haematological malignancy-associated HLH,hM-HLH)患者的预后比其他潜在疾病患者差^[30]。因此,改善血液恶性肿瘤相关的 HLH 的早期诊断和初步治疗,对于改善患者的预后至关重要^[30]。

Yuan 等^[31]采用定量质谱法比较了淋巴瘤患者与非淋巴瘤患者的血清蛋白质组中 VSIG4 表达情况,结果发现,可溶性 V-set 和免疫球蛋白结构域(sVSIG4)仅存在于人和小鼠巨噬细胞表面^[32-33],在淋巴瘤患者血清中高表达,作者进一步证明,血清 sVSIG4 可作为鉴别 L-HLH 和非 HLH 淋巴瘤患者的一种替代性生物标志物,并可改善这些患者的预后。综上所述,VSIG4 有望成为淋巴瘤患者生物标志物,且与患者的预后密切相关。

7 结 语

研究证明 VSIG4 可以作为恶性肿瘤患者风险评估的有效预后标志,但是,VSIG4 在恶性肿瘤中作用的信号通路、机制还需进一步研究探索,以期

VSIG4 可为恶性肿瘤的诊治,尤其是诊断后尚无良好治疗效果、生存期极短的恶性肿瘤的预测、危险分层、免疫治疗、预后提供新的理论依据和方法。

参考文献:

- [1] Zhu S,Tan W,Li W,et al. Low expression of VSIG4 is associated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma patients with hepatitis B infection [J]. *Cancer Manag Res*, 2018,10:3697-3705.
- [2] Liao Y,Guo S,Chen Y,et al. VSIG4 expression on macrophages facilitates lung cancer [J]. *Lab Inves*, 2014,94(7):706-715.
- [3] Sturtz LA,Deyarmin B,van Laar R,et al. Gene expression differences in adipose tissue associated with breast tumorigenesis[J]. *Adipocyte*,2014,3(2):107-114.
- [4] Byun JM,Jeong DH,Choi IH,et al. The significance of VSIG4 expression in ovarian cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*,2017,27(5):872-878.
- [5] Xu T,Jiang Y,Yan Y,et al. VSIG4 is highly expressed and correlated with poor prognosis of high-grade glioma patients[J]. *Am J Transl Res*,2015,7(6):1172-1180.
- [6] Roh J,Jeon Y,Lee AN,et al. The immune checkpoint molecule V-set Ig domain-containing 4 is an independent prognostic factor for multiple myeloma [J]. *Oncotarget*, 2017,8(35):58122-58132.
- [7] Zhang Q,Xiang W,Yi DY,et al. Current status and potential challenges of mesenchymal stem cell-based therapy for malignant gliomas[J]. *Stem Cell Res Ther*,2018,9(1):228.
- [8] Matteoni S,Abbruzzese C,Villani V,et al. The influence of patient sex on clinical approaches to malignant glioma [J]. *Cancer Lett*,2020,468:41-47.
- [9] Jahangiri A,Chin AT,Flanigan PM,et al. Convection-enhanced delivery in glioblastoma:a review of preclinical and clinical studies[J]. *J Neurosurg*,2017,126(1):191-200.
- [10] Mansouri A,Hachem LD,Mansouri S,et al. MGMT promoter methylation status testing to guide therapy for glioblastoma:refining the approach based on emerging evidence and current challenges [J]. *Neuro Oncol*,2019,21(2):167-178.
- [11] Zhang XH,Qian Y,Li Z,et al. Let-7g-5p inhibits epithelial-mesenchymal transition consistent with reduction of glioma stem cell phenotypes by targeting VSIG4 in glioblastoma[J]. *Oncol Rep*,2016,36(5):2967-2975.
- [12] Wang J,Wakeman TP,Lathia JD,et al. Notch promotes radioresistance of glioma stem cells [J]. *Stem Cells*,

- 2010,28(1):17–28.
- [13] Chen Y, Meng D, Wang H, et al. VAMP8 facilitates cellular proliferation and temozolomide resistance in human glioma cells[J]. *Neuro Oncol*, 2015, 17(3):407–418.
- [14] Yang I, Tihan T, Han SJ, et al. CD8+ T-cell infiltrate in newly diagnosed glioblastoma is associated with long-term survival[J]. *J Clin Neurosci*, 2010, 17(11):1381–1385.
- [15] Nozaki M, Raisler BJ, Sakurai E, et al. Drusen complement components C3a and C5a promote choroidal neovascularization [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(7):2328–2333.
- [16] Yu WB, Rao A, Vu V, et al. Management of centrally located hepatocellular carcinoma:update 2016[J]. *World J Hepatol*, 2017, 9(13):627–634.
- [17] Schoenberg MB, Bucher JN, Vater A, et al. Resection or transplant in early hepatocellular carcinoma [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2017, 114(31–32):519–526.
- [18] Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer:a systematic review[J]. *JAMA*, 2012, 307(22):2418–2429.
- [19] Bai Z, Wu Y, Bai S, et al. Long non-coding RNA SNGH7 is activated by SP1 and exerts oncogenic properties by interacting with EZH2 in ovarian cancer [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(13):7479–7489.
- [20] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(1):7–30.
- [21] Brigle K, Rogers B. Pathobiology and diagnosis of multiple myeloma[J]. *Semin Oncol Nurs*, 2017, 33(3):225–236.
- [22] Fonseca R, Abouzaid S, Bonafede M, et al. Trends in overall survival and costs of multiple myeloma, 2000–2014[J]. *Leukemia*, 2017, 31(9):1915–1921.
- [23] Ma Y, Usuwanthim K, Munawara U, et al. Protein kinase α regulates the expression of complement receptor Ig in human monocyte-derived macrophages [J]. *J Immunol*, 2015, 194(6):2855–2861.
- [24] Podar K, Raab MS, Zhang J, et al. Targeting PKC in multiple myeloma:in vitro and in vivo effects of the novel, orally available small-molecule inhibitor enzastaurin (LY317615.HCl)[J]. *Blood*, 2007, 109(4):1669–1677.
- [25] Langnaese K, Colleaux L, Kloos DU, et al. Cloning of Z39Ig, a novel gene with immunoglobulin-like domains located on human chromosome X1[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2000, 1492(2–3):522–525.
- [26] Gabriele L, Buoncervello M, Ascione B, et al. The gender perspective in cancer research and therapy: novel insights and on-going hypotheses [J]. *Ann Ist Super Sanita*, 2016, 52(2):213–222.
- [27] Grom AA, Horne A, De Benedetti F. Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(5):259–268.
- [28] Lorenz F, Klimkowska M, Pawłowicz E, et al. Clinical characteristics, therapy response, and outcome of 51 adult patients with hematological malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single institution experience[J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59(8):1840–1850.
- [29] Bigenwald C, Fardet L, Coppo P, et al. A comprehensive analysis of lymphoma-associated haemophagocytic syndrome in a large French multicentre cohort detects some clues to improve prognosis[J]. *Br J Haematol*, 2018, 183(1):68–75.
- [30] Schram AM, Comstock P, Campo M, et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: a multicentre case series over 7 years[J]. *Br J Haematol*, 2016, 172(3):412–419.
- [31] Yuan S, Wang Y, Luo H, et al. Serum soluble VSIG4 as a surrogate marker for the diagnosis of lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Br J Haematol*, 2020, 189(1):72–83.
- [32] Munawara U, Small AG, Quach A, et al. Cytokines regulate complement receptor immunoglobulin expression and phagocytosis of *Candida albicans* in human macrophages: a control point in anti-microbial immunity [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):4050.
- [33] van Lookeren Campagne M, Verschoor A. Pathogen clearance and immune adherence “revisited”: immunoregulatory roles for CR1g[J]. *Semin Immunol*, 2018, 37:4–11.