肿瘤的免疫学

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001251

犬尿氨酸途径代谢酶与肿瘤的研究进展

倪晓琳[1],胡润晖[1],贺　晨[1],徐一清[1],喻程鹏[1],朱正明[2]
(1.南昌大学第二临床医学院,南昌 330000;2.南昌大学第二附属医院胃肠外科,南昌　330000)

【摘　要】犬尿氨酸途径代谢酶是一类含亚铁血红素的蛋白酶,能够将色氨酸催化成犬尿氨酸,造成色氨酸的减少和犬尿氨酸及其下游代谢产物大量累积,从而抑制 T 细胞增殖。越来越多的研究表明,这条途径在肿瘤的转移过程中扮演了重要的角色,然而目前关于这条途径与肿瘤关系的综述却很少,因此将回顾犬尿氨酸途径代谢酶与肿瘤的研究进展进行综述。此综述将阐述 3 种犬尿氨酸途径代谢酶的生物功能及其与肿瘤的关系,并且提供关于这个领域的未来发展方向,尤其是 3 种犬尿氨酸途径代谢酶抑制剂的研究发展及应用。

【关键词】肿瘤;色氨酸代谢;吲哚胺-2,3-加氧酶 1;吲哚胺-2,3-加氧酶 2;色氨酸-2,3-双加氧酶
【中图分类号】R730.231　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2016-12-31

Research progresses of the relationship between dioxygenases in kynurenine pathway and tumor

Ni Xiaolin[1], *Hu Runhui*[1], *He Chen*[1], *Xu Yiqing*[1], *Yu Chengpeng*[1], *Zhu Zhengming*[2]
(*1. the Second Affiliated Medical College of Nanchang University; 2. Department of Gastrointestinal Surgery, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University*)

【Abstract】Dioxygenases in kynurenine pathway are heme-protein enzymes. These enzemyes could catalyze tryptophan into kynurenine, resulting in the decrease of tryptophan and the increase of kynurenine and its downstream products, which could inhibit the proliferation of T cells. Nowadays, increasing evidence demonstrate kynurenine pathwway plays an important role in the metastasis of tumor. However, there is little reviews about it. Hence, we will review the researches about the relationship between dioxygenases in kynurenine pathway and tumor. This paper will illustrate the biologic function of these enzymes and their relationship with tumor, providing an opinion regarding the future developmental directions of this region, especially the development and applications of these enzymes inhibitors as treatments.

【Key words】tumor; tryptophan metabolism; indoleamine 2,3-dioxygenase 1; indoleamine 2,3-dioxygenase 2; tryptophan-2,3-dioxygenase

色氨酸是人体的一种必需氨基酸,主要有 2 条代谢途径,一条是经过色氨酸羟化酶催化生成 5-羟色氨酸,另一条是经过犬尿氨酸途径生成犬尿氨酸,90%以上的色氨酸是经过犬尿氨酸途径代谢的(图 1)。T 细胞发育的过程中存在一个对色氨酸敏感的调控点,在色氨酸缺乏的环境下,T 细胞增殖滞留于 G_1 期的中期,无法正常增殖[1]。犬尿氨酸途径代谢酶,包括吲哚胺-2,3-加氧酶 1(indoleamine 2,3-dioxygenase 1,IDO1)、吲哚胺-2,3-加氧酶 2(indoleamine 2,3-dioxygenase 2,IDO2)、色氨酸-2,3-双加氧酶(tryptophan-2,3-dioxygenase,TDO),这些酶的活性增强能够使色氨酸过度生成犬尿氨酸,造成色氨酸缺乏的同时生成大量犬尿氨酸,从而抑制免疫系统。由于犬尿氨酸是内源的促肿瘤增殖配体,其能与芳烃受体结合,并激活芳烃受体发挥生物效应,其两者共同促成了肿瘤的发生和发展[2]。

作者介绍:倪晓琳,Email:1048355311@qq.com,
研究方向:肿瘤信号通路。
通信作者:朱正明,Email:zzm8654@163.com。
基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81560389)。
优先出版:http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20170426.1820.056.html
(2017-04-26)

1　IDO1 与肿瘤

1967 年,Yamamoto 和 Hayaishi 首次在兔的肠黏膜组织中发现了 IDO1,是肝外色氨酸-犬尿氨酸途径的起始酶。人体 IDO1 包含 403 个氨基酸,由第 8 号染色体上 ido1 基因编码,该基因全长 15 kb,含 10 个外显子和 9 个内含子,启动子区域包含 IFN-γ 结合元件。人体内 IDO1 主要表达于小肠、胃、大脑和肝外抗原提呈细胞如单核细胞、树突状细胞和巨

噬细胞等，在人体其他组织中表达较低。IDO1 可以代谢吲哚胺的衍生物如色氨酸、色胺、5-甲基色氨酸、5-羟色胺等，但药物动力学研究表明，IOD1 最适合的底物是 L-色氨酸。IDO1 能将色氨酸催化生成犬尿氨酸，最终生成喹啉酸。IDO1 的表达受 γ 干扰素调控，同时脂多糖、细胞因子如肿瘤坏死因子、白细胞介素-1、白细胞介素-6 等均可诱导其表达[3]。目前已有研究表明 IDO1 在宫颈癌、胃癌、结肠癌和胰腺癌等肿瘤中高表达，并且发现 IDO1 的表达量与患者的临床预后密切相关。但是 IDO1 在不同肿瘤中表达的特点并不一样，例如在肺癌中，IDO1 主要在浸润肺癌细胞周围的嗜酸性粒细胞中表达；而在乳腺癌中，IDO1 在雌激素受体阳性的乳腺癌细胞中的表达比雌激素受体阴性的肿瘤细胞中的表达要高[4]，表明 IDO1 的表达情况因肿瘤的种类不同而有所不同。

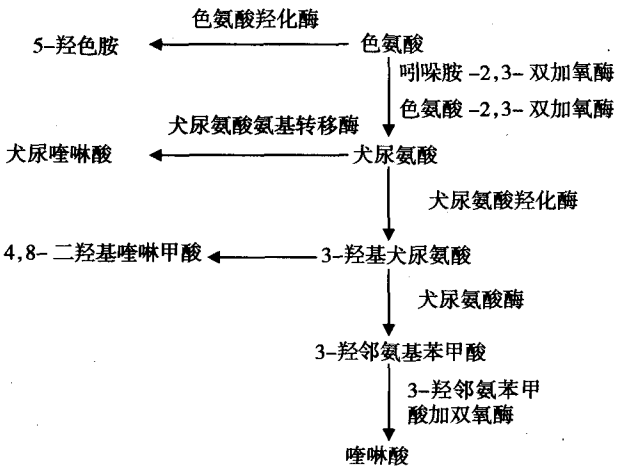


图 1 色氨酸代谢通路

Fig.1 Tryptophan metabolic pathway

2 IDO2 与肿瘤

IDO2 又称类 IDO1，与 IDO1 在氨基酸水平上有很大的相似性。IDO2 包含 420 个氨基酸，由位于第 8 号染色体上的 ido2 基因表达，该基因与 ido1 基因相隔不远。ido2 基因全长 81 437 bp，包含了 10 个外显子和 9 个内含子，有多种选择性剪切转录产物。同时 ido2 基因有 2 个碱基突变造成的单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphism，SNP），分别为 R248W 和 Y359STOP[5]。已有研究证明，这 2 个碱基突变均可导致 IDO2 的活性消失。相对于 IDO1，IDO2 的表达并不广泛。在小鼠中，主要表达在肾、肝脏、睾丸、附睾等组织内[6]。在一些组织中 IDO1 和 IDO2 都有表达，但表达的部位并不相同。例如，在肾中，IDO1 在肾血管中表达，而 IDO2 在肾小管内表达，表明 IDO1 和 IDO2 的生物学功能并不相同。IDO1 和 IDO2 的调控机制也并不完全一致。在人类和鼠的干细胞中，IFN-γ 可以上调 IDO2 的表达，而在疟原虫感染时，循环中的 IFN-γ 水平增高，IDO1 在各组织的内皮细胞中的表达也被大量诱导，然而，IDO2 在这些内皮细胞内却很少被诱导表达。2009 年，Löb 等[7]发现 IDO2 在结肠癌、胃癌、肾癌都有过度表达的现象。并且在人类的胰腺癌中，IDO2 不仅在肿瘤内表达，而且在淋巴结也有表达。目前的研究发现，IDO1 与肿瘤的免疫逃逸关系密切，但 IDO2 与肿瘤的免疫逃逸依然需要未来更多的研究去阐明。

3 TDO 与肿瘤

1936 年，TDO 在兔的肝脏中首次被提取发现。除了兔，TDO 也在哺乳动物和低等脊椎动物中广泛分布。在果蝇中，tdo 基因也被称为红眼基因。此外，在细菌中也发现了 tdo 基因，然而在真菌中并没有发现 tdo 基因。细菌的 tdo 基因序列跟人类的 tdo 基因序列有较高的同源性。人类的 TDO 蛋白包含 406 个氨基酸，由位于第 4 号染色体上的 tdo2 基因编码。tdo2 基因全长 65 669 bp，包含 12 外显子和 11 个内含子。tdo2 基因的调节区含有 2 个糖皮质激素的结合元件，并且 tdo2 基因的内含子和外显子的碱基突变造成的基因多态性与多种精神疾病有关[8]。TDO 在人体中主要在肝内表达，而在一定的刺激情况下，可以在其他的组织中表达，如附睾、胎盘、脑以及妊娠的子宫。TDO 并不像 IDO1 一样受 IFN-γ 调控，而是受糖皮质激素调控，并且相对于 IDO1 来讲，TDO 能够代谢的底物范围更小，仅能代谢 L-色氨酸。因为 IDO 和 TDO 都能分解色氨酸使其变为犬尿氨酸，TDO 与肿瘤的关系也吸引了越来越多学者的注意。2011 年，Christiane 等[9]首次报道 TDO 在神经胶质瘤高表达，并且 TDO 表达高的部位，$CD8^+$细胞浸润更少。此外，近年来许多研究报道 TDO 在乳腺癌、直肠癌、肺癌[10-11]中均有表达，并且与患者预后有密切关系。综上所述，TDO 可以像 IDO1 一样作为肿瘤治疗的一个新的靶点。IDO1、IDO2、TDO 的比较见表 1。

表 1 IDO1、IDO2、TDO 的比较

Tab.1 Comparison of IDO1, IDO2 and TDO

比较项目	IDO1	IDO2	TDO
正常人体表达部位	小肠、胃、免疫细胞	肾、肝脏、睾丸	肝脏
位于人体染色体编号	8号染色体	8号染色体	4号染色体
肿瘤中表达情况	宫颈癌、胃癌、结肠癌、胰腺癌、乳腺癌等	结肠癌、胃癌、肾癌等	神经胶质瘤、乳腺癌、直肠癌、肺癌等
调控因子	IFN-γ 等	IFN-γ 等	糖皮质激素
最适抑制剂	1-MT	D-1-MT	LM10

4 展 望

虽然目前研究表明，IDO1、IDO2 和 TDO 都参与肿瘤的发生发展，但是这 3 种酶却有着不同的表达特点。例如，在神经胶质瘤中，TDO 高度表达，而 IDO1 和 IDO2 的表达却没有上调；在乳腺癌中，TDO 主要在三阴乳腺癌中表达，而 IDO1/2 主要在雌激素受体阳性乳腺癌中表达，表明 3 种酶在肿瘤中发挥着不同的生物学作用。只有同时有效地抑制这 3 种酶的活性，阻断犬尿氨酸途径才能更好地防治肿瘤。目前 IDO1 的抑制剂 1-甲基-色氨酸已经展现出良好的抗肿瘤能力，并且已经作为 IDO 的特异性抑制剂运用于临床[12]。而 TDO 目前还没有被大家公认的抑制剂。1995 年，Salter 等[13]发现 2 种新的抑制剂（680C91 和 709 W92）能有效抑制 TDO的活性。然而 709W92 在抑制 TDO 的同时也抑制 5-羟色胺再摄取，故它不是 TDO 合适的抑制剂。680C91 不仅能有效地抑制 TDO，而且不会抑制 5-HT 的再摄取，但 680C91 的溶解性和生物药效率却很低，也无法成为广泛运用的 TDO 抑制剂。2011 年，Dolusić 等[14]通过替换 6-氟吲哚 3 号位的四唑乙烯基侧链发现了 LM10。LM10 不仅有很好的抑制活性、溶解性及生物药效率，并且在前临床研究中还显示出良好的抗肿瘤作用，但离应用于临床仍有距离。同时有研究表明，别嘌呤醇（广泛应用于痛风的治疗）也能抑制 TDO。该研究显示，别嘌呤醇能通过抑制小鼠的 TDO 活性，减少循环中犬尿氨酸浓度，从而减缓由强迫游泳实验所造成的焦虑[15]。但是，别嘌呤醇抑制 TDO 活性的作用仍停留在动物实验阶段，尚缺少在细胞以及人体上的实验研究。近年有研究报道，D-1-MT 能有效抑制 IDO2 活性，能够作为 IDO2 的特异性抑制剂，然而离应用于临床仍有一段距离。关于 IDO1 在肿瘤上的研究较多，而 IDO2 和 TDO 在肿瘤上的研究仍然处于起步阶段，未来仍需要更多的研究去清晰阐明它们与肿瘤发生发展的关系。

参 考 文 献

[1] Pilotte L, Larrieu P, Stroobant V, et al. Reversal of tumoural immune resistance by inhibition of tryptophan 2,3-dioxygenase[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109 (7): 2497-2502.

[2] Wirthgen E, Hoeflich A. Endotoxin-induced tryptophan degradation along the kynurenine pathway: the role of indolamine 2,3-dioxygenase and aryl hydrocarbon receptor-mediated immunosuppressive effects in endotoxin tolerance and cancer and its implications for immunoparalysis[J]. J Amino Acids, 2015, 2015: 973548.

[3] Gostner JM, Becker K, Überall F, et al. The potential of targeting indoleamine 2,3-dioxygenase for cancer treatment[J]. Expert Opin Ther Targets, 2015, 19(5): 605-615.

[4] Selvan SR, Dowling JP, Kelly WK, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO): biology and target in cancer immunotherapies[J]. Curr Cancer Drug Targets, 2016, 16(9): 755-764.

[5] Prendergast GC, Metz R, Muller AJ, et al. IDO2 in immunomodulation and autoimmune disease[J]. Front Immunol, 2014, 20(5): 585.

[6] Fukunaga M, Yamamoto Y, Kawasoe M, et al. Studies on tissue and cellular distribution of indoleamine 2,3-dioxygenase 2: the absence of IDO1 upregulates IDO2 expression in the epididymis[J]. J Histochem Cytochem, 2012, 60(11): 854-860.

[7] Löb S, Königsrainer A, Zieker D, et al. IDO1 and IDO2 are expressed in human tumors: levo- but not dextro-1-methyl tryptophan inhibits tryptophan catabolism[J]. Cancer Immunol Immunother, 2009, 58 (1): 153-157.

[8] Yu CP, Pan ZZ, Luo DY. TDO as a therapeutic target in brain diseases[J]. Metab Brain Dis, 2016, 31(4): 737-747.

[9] Opitz CA, Litzenburger UM, Sahm F, et al. An endogenous tumour-promting ligand of the human aryl hydrocarbon receptor[J]. Nature, 2011, 478(7368): 197-203.

[10] D'Amato NC, Rogers TJ, Gordon MA, et al. A TDO2-AhR signaling axis facilitates anoikis resistance and metastasis in triple-negative breast cancer[J]. Cancer Res, 75(21): 4651-4664.

[11] Hsu YL, Hung JY, Chiang SY, et al. Lung cancer-derived galectin-1 contributes to cancer associated fibroblast-mediated cancer progression and immune suppression through TDO2/kynurenine axis[J]. Oncotarget, 2016, 7(19): 27584-27598.

[12] Löb S, Königsrainer A, Rammensee HG, et al. Inhibitors of indoleamine-2,3-dioxygenase for cancer therapy: can we see the wood for the trees?[J]. Nat Rev Cancer, 2009, 9(6): 445-452.

[13] Salter M, Hazelwood R, Pogson CI, et al. The effects of a novel and selective inhibitor of tryptophan 2,3-dioxygenase on tryptophan and serotonin metabolism in the rat[J]. Biochem Pharmacol, 1995, 49(10): 1435-1442.

[14] Dolusić E, Larrieu P, Moineaux L, et al. Tryptophan-2,3-dioxygenase (TDO) inhibitors 3-(2-(pyridyl) ethenyl) indoles as potential anticancer immunomodulators[J]. J Med Chem, 2011, 54 (15): 5320-5334.

[15] Gibney SM, Fagan EM, Waldron AM, et al. Inhibition of stress-induced hepatic tryptophan 2,3-dioxygenase exhibits antidepressant activity in an animal model of depressive behavior[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2014, 17(6): 917-928.

（责任编辑：冉明会）