

病毒致癌蛋白对肿瘤微环境的改造*

何骏驹 李 智 付淑君 孙仑泉**

(中南大学湘雅医院分子医学研究中心; 湖南省分子放射肿瘤学重点实验室, 长沙 410008)

摘要 致癌病毒感染宿主后, 相关的病毒蛋白通过“劫持”宿主细胞的生命机器, 经历多阶段和涉及多因子的一系列复杂的转化和演变, 最终导致细胞的癌变。在这一过程中, 病毒因素始终与感染细胞微环境发生互作(包括细胞成分如免疫细胞、成纤维细胞等, 以及非细胞成分如细胞因子等), 从而促进感染细胞的免疫逃逸和肿瘤细胞的发生发展。本文以 HPV、EBV、HBV 为例, 综述病毒蛋白影响肿瘤微环境的具体机制和最新研究进展, 分析该领域面临的问题和前景。

关键词 致癌病毒, 病毒蛋白, 肿瘤微环境, 免疫抑制

学科分类号 R73

DOI: 10.16476/j.pibb.2017.0269

病毒是由 DNA 或者 RNA 与蛋白质构成的非细胞形态, 以寄生方式生活介于生命体与非生命体之间的有机物种。病毒是一种广泛存在的病原体, 通过不同的传播途径感染机体。并非所有病毒感染都会导致疾病, 机体的免疫系统和病毒之间可以长期共存。但部分病毒感染人体细胞后, 可引起组织细胞向肿瘤转化。据世界卫生组织国际癌症研究机构统计, 感染可以造成 17.8% 肿瘤事件, 人类肿瘤约 11.9% 是由致癌病毒引起的, 例如乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)和丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染与肝癌相关、人乳头状瘤病毒(human papillomavirus, HPV)主要与宫颈癌相关, EB 病毒(Epstein-barr virus, EBV)则与淋巴瘤和鼻咽癌密切相关^[1]。病毒感染宿主后经历的多个阶段, 部分感染细胞发生一系列复杂的转化和演变并与其周围生存的微环境相互作用, 最终演变成为肿瘤。

肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)是肿瘤细胞赖以生存的复杂系统, 其中包括细胞成分(例如血管内皮细胞、免疫细胞、成纤维细胞、炎性细胞)和非细胞成分。肿瘤细胞和周围的环境之间存在动态平衡, 两者相互影响, 相互作用。大量研究证明肿瘤微环境在肿瘤发生、分化、侵袭和转移等过程中发挥着极为重要的作用^[2-4]。肿瘤早期

发生和演变, 及中后期增殖、侵袭和转移的过程中对微环境的改造, 是促进肿瘤进一步发展的重要事件(图 1)。特别在与病毒密切相关的肿瘤中, 病毒因素(包括致癌蛋白和病毒非编码 RNA 等)对微环境的改造正日益受到关注。本文将 HBV、HPV 和 EBV 三种病毒为主要代表, 综述近年来病毒蛋白对肿瘤微环境影响的研究以及对该领域的展望。

1 HBV

乙型肝炎是由 HBV 感染后引起的肝脏急性或慢性炎症性疾病。大多数人初次感染没有症状, 而少数人会有急性症状如呕吐、黄疸、疲倦、茶色尿以及腹痛等, 通常持续数周后即会消退, 极少数会造成死亡或严重的并发症。部分感染者会发展为慢性肝炎。虽然大部分慢性肝炎患者没有症状, 却有机会进展为肝硬化甚至发展为肝癌^[5-6]。肝癌在全球范围内发病率仍持续增加, 全球每年新增的肝癌病例约为 750 000 例^[7]。

* 国家重点基础研究发展计划(973)(2013CB967203)和国家自然科学基金(81530084)资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 0731-84327212, E-mail: lunquansun@csu.edu.cn

收稿日期: 2017-07-10, 接受日期: 2017-07-12

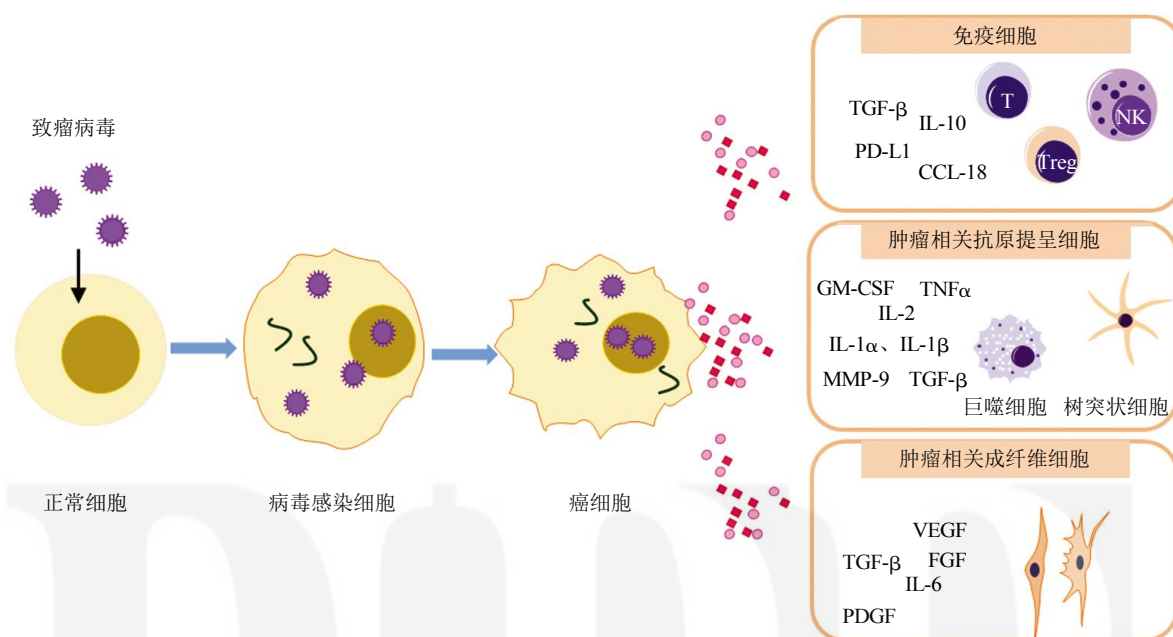


Fig. 1 Oncogenic process caused by DNA onco-viruses and interaction between viral onco-proteins and tumor microenvironment

图 1 DNA 致癌病毒的致癌过程及其与微环境的交互

1.1 HBV 与 T 淋巴细胞

目前认为肿瘤微环境中的淋巴细胞是宿主对抗肿瘤反应中主要的免疫细胞之一。在 T 细胞介导的适应性免疫过程中, 幼稚的 CD4⁺ T 细胞分化为 Th1 型细胞并开始分泌 γ 干扰素(interferon gamma, IFN- γ), 从而促进 CD8⁺ T 细胞的免疫监视功能^[8-9]。目前研究发现, HBV 感染的肝脏细胞主要通过两个途径抑制微环境中 CD8⁺ T 细胞的功能, 包括上调细胞表面的免疫检查点 PD-L1 促进 CD8⁺ T 细胞的耗竭^[10], 和通过 Treg 细胞介导免疫抑制功能。在大多数情况下, 肝癌组织中 Treg 细胞较 CD8⁺ T 细胞更常见, Treg 细胞干扰 CD8⁺ T 细胞的功能包括增殖、活化、脱颗粒、生成颗粒酶 A-B 和穿孔素, 从而促进肿瘤免疫逃逸^[11]。在一项利用 HBV 感染的大鼠模型的研究中发现, HBV 抗原蛋白和 HBx 病毒蛋白可以上调肝癌细胞表面的 PD-L1, 其与活化后的 T 细胞表面的 PD-1 结合传递共抑制信号, 导致 PD-1 的细胞质结构域酪氨酸磷酸化并招募磷酸酶 SHP2^[12], 结果造成 TCR 近端信号分子如 ZAP70、PKC θ 和 CD3 ζ 去磷酸化, TCR/CD28 信号衰减, 从而抑制 T 细胞的功能^[13]。与此同时受感染的肝脏组织分泌 TGF- β 大量招募 Treg 细胞至微环境内。这一过程是病毒蛋白 HBx 与 Egr 家族

蛋白结合(主要是 Egr-1), 之后 HBx/Egr-1 复合体入核与 TGF- β 基因的顺式作用元件结合, 从而促进 TGF- β 的转录, TGF- β 分泌至微环境后招募 Treg 细胞发挥作用^[14]。因此针对 Treg 细胞的治疗可以有效地降低肝癌复发转移, 改善肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的预后。在体外实验中, 通过重组杆状病毒感染原代肝细胞, 使之表达 HBx, 并与 CD8⁺ T 细胞共培养, 结果显示培养基中 IFN- γ 水平明显下降, 同时 CD8⁺ T 细胞凋亡比例升高^[15]。

1.2 HBV 与抗原提呈细胞

肝脏中抗原提呈细胞主要包括树突状细胞和巨噬细胞, 巨噬细胞又分为血液单核细胞来源的巨噬细胞和肝脏固有巨噬细胞(kupffer cell, 枯否细胞), 其中枯否细胞是肝脏中数量最多的适应性免疫细胞^[16]。从 HBV 初次感染到 HCC 发生和进展的整个过程中, 枯否细胞均起重要作用。HBV 感染早期, 枯否细胞参与了炎症反应和免疫耐受过程^[17-21]。已有的研究发现, 在肝脏慢性纤维化进程中, 枯否细胞生成活性氧、炎症因子和生长因子如 IL-6、TNF- α 、IL-1 α 、IL-1 β 、PDGF 和 TGF- β , 进一步激活肝星状细胞或者通过 TRAIL、FasL、穿孔素和颗粒酶杀伤受感染的肝细胞和周围健康的肝脏

组织^[22-24]。Bility 等^[25]研究者利用 A2/NSG-hu HSC/Hep 的 HBV 人源化鼠模型证明, 感染组织微环境中 M2 型巨噬细胞水平明显升高, 这表明了 HBV 诱导的免疫损伤和病理过程促进了巨噬细胞的极化。其主要分子机制为 HBsAg 与单核细胞 / 巨噬细胞表面的 CD14 结合^[26], 可能通过抑制 JNK、ERK 和 NF- κ B 信号转导, 导致部分炎症因子如 IL-12、IL-18、IL-1 β 和 IL-6 降低, 而 IL-10 和 TGF- β 分泌增多, 促进巨噬细胞的极化^[25-32]。这些肿瘤相关巨噬细胞逐渐累积, 又提供正反馈信号, 导致更多的巨噬细胞向 M2 型分化, 从而进一步促进肿瘤的发展^[33-35]。目前的临床数据也证实肿瘤周围巨噬细胞的丰度越高, HCC 患者总体生存率较差和复发率升高^[36]。

1.3 HBV 与肝星状细胞

肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)又称为肝贮脂细胞, 主要位于肝细胞和肝窦之间。正常情况下 HSCs 处于静止状态, 其主要功能是储存少量维生素 A 及合成细胞外基质的组分。当肝脏受到机械刺激或炎症等损伤的时候, HSCs 被激活, 转化肌成纤维样细胞, 表现出增殖、迁移、收缩和蛋白质合成加快等特性。HSCs 在肝损伤和肝纤维化病理过程中起重要作用, 并有研究显示激活的 HSCs 促进 HCC 侵袭和转移^[37-38]。目前研究发现, HBV 激活 HSCs 的途径有两种: 其一, HBx 通过激活转录因子 Egr, 促进 TGF- β 转录, 并增加 TGF- β 的翻译效率, 最终使 TGF- β 的表达量增加, 分泌至肝细胞微环境中激活了 HSCs。其二, 在体外实验中证实 HBcAg 和 HBx 蛋白可以通过 PDGF-B/PDGFR- β 信号通路激活肝形星状细胞。活化的 HSCs 分泌 α 平滑肌肌动蛋白和基质金属蛋白酶促进肝脏结构的紊乱, 细胞外基质胶原异常沉积, 导致一系列病理过程发生包括细胞外基质的重塑、纤维化、血管生成、HCC 侵袭和转移^[39-40]。

1.4 HBV 与微环境细胞因子

TGF- β 属于 TGF 超家族的炎症相关细胞因子, 主要由肿瘤细胞、肿瘤相关巨噬细胞和 Treg 细胞分泌。TGF- β 信号涉及肿瘤抑制和肿瘤发生, 其主要信号通路为 TGF- β 激活细胞表面 TGF- β 受体(TGF β R I)和 c-Jun 氨基端激酶(JNK), 后者将信号分子 Smad3 差异磷酸化为 pSmad3C 和 pSmad3L。在表达 HBx 的肝细胞中, Smad3 不同磷酸化状态之间切换可介导肿瘤抑制或发生。在 HBV 慢性感染阶段, HBx 将肝细胞 TGF- β 信号从肿瘤抑制性

pSmad3C 途径转化为致癌性途径 pSmad3L 途径, 从而直接促进肿瘤发生^[41]。如前所述, HBx 可以促进 TGF- β 的转录和翻译, 并通过旁分泌的形式释放至微环境中。TGF- β 除了参与肝星状细胞活化外, TGF- β 也同时参与细胞干性相关的途径, 如 Wnt 和 Ras 信号通路激活下游 EMT 信号等, 使肿瘤细胞获得侵袭、迁移和干细胞特性, 更易向远处播散和治疗抗性^[42-43]。

白介素是一种具有广泛功能的细胞因子, 由各种不同的细胞分泌, 其在免疫细胞成熟、激活和调节中起着重要的作用。在肝脏慢性炎症过程中, 大量的炎性细胞因子被释放, 促进慢性炎症进展和肝脏损伤, 因此炎性因子在微环境中的稳定和平衡决定了炎症反应的结局^[44]。HBx 通过 Toll 样受体结合蛋白髓样分化因子 88 激活 NF- κ B 和 MAPKs, 促进 IL-6 合成和分泌^[45]。此外, HBx 还上调了 IL-1 的转录水平。IL-1 和 IL-6 是参与 HCC 进展的主要促炎细胞因子, HCC 患者中表达量较高。它们对肿瘤微环境中的不同类型细胞有不同的作用, 其中 IL-6/JAK 途径激活肿瘤细胞转录因子 STAT3, 可以促进肿瘤侵袭和转移^[45-46]。此外 HBx 有选择性地上调其他的促炎性因子, 包括 IL-8、IL-18 和 IL-23^[47]。这些细胞因子均参与 HCC 发展的病理过程, 其中 IL-8 调节肿瘤的生长和恶性转化, 血清 IL-18 水平可以作为 HBV-HCC 患者的预后指标等^[48]。

在长期慢性炎症的发生和发展中, 一旦肝脏炎症被诱发, 炎性细胞则被招募至炎症微环境中, 释放大量的炎性因子和趋化因子。作为经典的促炎性细胞因子, TNF- α 主要由炎性细胞分泌, 参与调节细胞存活、增殖、分化和免疫反应。因此, 通常认为 TNF- α 是参与 HCC 病理过程中重要的细胞因子之一。体内体外实验均证实 TNF- α 在肿瘤发生和发展过程中发挥功能^[49]。HBx 和 TNF- α 之间的联系首次于 1988 年报道, HBx 可上调 TNF- α 的表达, 介导肝脏炎症的进展^[50]。TNF- α 的上调可同时激活微环境中血管内皮生长因子、MMPs 和细胞存活信号通路, 从而促进肿瘤发育和血管生成^[51]。

2 HPV

HPV 是一种 DNA 病毒, 目前已经发现的 HPV 有 180 多种亚型, 约有 40 种亚型 HPV 感染人皮肤鳞状上皮和肛门生殖器区域的黏膜上皮, 大部分感染者自身的免疫系统可以有效清除 HPV, 但仍有 10% 变成慢性感染患者, 其中极少数(1%)

会发展为宫颈上皮内瘤变和宫颈癌^[52]。迄今为止, 在已知的多种 HPV 亚型中, HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68 和 69 被归类为长期高危人乳头状瘤病毒(long-term high-risk human papillomavirus, hrHPV), 而 HPV6、11、40、42、54、55、61、62、64、71、72、81、83 和 84 归类为低危型 HPV。HPV16 和 18 是最常见的类型, 约 70% 宫颈癌患者为携带者^[53-55]。

2.1 HPV 与 T 淋巴细胞

HPV 感染后诱导 T 细胞的活化, 并参与抑制病毒感染和肿瘤发生的病理过程。据报道在感染艾滋病毒的患者中, CD4⁺ T 细胞功能受损与 HPV 相关癌症的发生有关。对于 HPV 感染的患者来说, 通过 hrHPV 感染上皮细胞灭活 CD4⁺ T/CD8⁺ T 细胞, 促进宫颈上皮内瘤变进展^[56]。T 细胞是癌症特异性免疫的主要效应细胞, 在 MHC/HLA I 蛋白的帮助下识别 HPV 抗原, HPV16 病毒蛋白 E5 可通过干扰 MHC/HLA I 的表达抑制 T 细胞的活化。抗原转运体 1(TAP-1)可以增强 MHC-I 与抗原结合的能力, 然而 HPV E7 蛋白可以降低 TAP-1 的表达, 使其逃避宿主的免疫反应^[57]。

自然杀伤性 T 细胞(natural killer T cells, NKT)兼具 T 细胞和 NK 细胞的部分特性, 参与对病原体的适应性免疫反应。NKT 细胞依赖于细胞表面 CD1d 提呈抗原, 因此具有 CD1 限制性是 NKT 细胞重要的特征。体内外实验均证实 HPV 阳性细胞可下调 CD1d 表达水平。其主要机制是 HPV16 病毒蛋白 E5 与内质网附近的钙连接蛋白(内质网内一种磷酸化钙结合蛋白)发生互作, 在内质网调控 CD1d 折叠, CD1d 折叠失败后通过蛋白酶体途径降解, 可以使用蛋白酶体抑制剂挽救 CD1d 的表达。因此 HPV E5 蛋白引起 CD1d 表达降低有助于 HPV 感染的细胞逃避保护性免疫监视^[58]。

上述已知, Treg 细胞在适应性免疫中起重要作用, 其也参与调控 HPV 感染肿瘤细胞的免疫监视。从 HPV⁺ 高度鳞状上皮瘤变的肿瘤组织中, 可以检测到 E6 和 E7 蛋白特异性的 Treg 细胞^[59]。目前认为, HPV 感染的组织中存在几种募集和产生 Treg 细胞的方式: 首先, 由 hrHPV 感染引起紊乱免疫应答反应, 造成 T 细胞产生耐受。其次, 受感染的上皮细胞抑制了固有免疫功能产生免疫抑制的微环境, 促进了 HPV 特异性的 Treg 扩增^[60]。再者, hrHPV 感染的细胞内, E2 蛋白与 IL-10 基因

(-2054 nt)的调节区结合, 从而诱导 IL-10 表达水平升高。高水平 IL-10 可以招募 Fox3⁺Treg 细胞至肿瘤微环境, 同时降低 CD8⁺ T 细胞的浸润。Treg 细胞的累积后分泌 TGF- β 和 IL-10, 抑制 CD8⁺ T 细胞的活化, 并促进巨噬细胞的极化^[61-62]。

自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)是机体重要的免疫细胞, 可分泌多种杀伤介质如穿孔素、NK 细胞毒性因子和 TNF 等进行免疫监控。NK 细胞在 HPV 感染的初始阶段和低度病变阶段占主导地位, 同时 hrHPV 感染可抑制 NK 细胞的活化。目前发现 HPV16 宫颈癌的微环境中 NK 细胞表面的激活受体(NKp30、NKp45、NKp46、NKG2D 和 NKp80)水平显著降低, 导致 NK 细胞毒性下降, hrHPV 感染的组织或宫颈癌细胞更容易获得免疫逃避的能力^[63-64]。

2.2 HPV 与抗原提呈细胞

树突状细胞(dendritic cell, DC)作为重要的专职抗原提呈细胞参与适应性免疫反应, 其通过 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)识别病原体, 并通过 MHC/HLA 分子将抗原呈递给 T 细胞诱发抗原特异性免疫应答。肿瘤基质中 DC 细胞水平往往与 HPV 病原感染的频率相关。但是随着 hrHPV 感染上皮组织, 未成熟的 DC 却阻止针对宫颈上皮瘤变的免疫应答, 并促进肿瘤发展^[65]。相关研究证明, 在 hrHPV⁺ 患者中 DC 细胞 CD80 和 CD86 表达水平与子宫内上皮瘤变恶性程度呈负相关^[66]。上皮细胞表达 hrHPV E6 或者 hrHPV⁺ 癌细胞可以抑制外周血来源的单核细胞分化为功能完全的 DCs。此外细胞慢性感染 HPV⁺ 刺激 DC 细胞 PD-1/PD-L1 和 CD279/CD274 通路激活, 从而介导 T 细胞免疫失活, 导致对 HPV 持续感染和子宫内上皮瘤变产生免疫耐受^[66]。尽管目前 HPV 蛋白通过何种途径调控 DC 细胞表面的 PD-L1 表达仍不清楚, 但有证实 HPV E6/E7 免疫疗法联合 PD-1 受体抑制剂可以有效地降低 PD-L1 的表达, 从而间接证实 E6/E7 影响 PD-L1 的表达水平^[67]。

巨噬细胞来源于外周血单核细胞, 在机体不同组织环境的影响下发生形态和功能的变化, 具有高度的异质性和可塑性。在肿瘤细胞、肿瘤间质细胞和免疫细胞分泌的趋化因子和细胞因子作用下募集到肿瘤周围, 成为肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated-macrophage, TAMs)。研究发现 HPV 感染的肿瘤可以分泌大量的 GM-CSF 和 IL-2 从而促进巨噬细胞主要向 M2 型转变。M2 型巨噬细胞可

以分泌多种 IL-4、IL-10、VEGF、TGF- β 和基质金属蛋白酶等, 招募 Treg 细胞抑制细胞免疫, 促进血管生成, 并破坏基底膜促进细胞的生长和转移^[68-69].

2.3 HPV 与肿瘤相关成纤维细胞

肿瘤微环境中的肿瘤相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblasts, CAFs) 主要来源于上皮和内皮细胞间质转化, 间充质干细胞的募集和肿瘤周围组织中静息态的成纤维细胞激活. 成纤维细胞在肿瘤微环境中会丧失原有的梭形, 细胞内骨架重塑, 分泌大量的生长因子, 如血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、TGF- β 等. CAFs 可与肿瘤微环境中许多成分发生相互作用. 受 HPV16 或 18 感染的细胞, 早期蛋白 E6 过表达可以激活 STAT3, 同时 IL-6 信号转导蛋白激活, 共同促进 IL-6 表达, 通过自分泌和旁分泌的方式释放到肿瘤微环境中. 高浓度的 IL-6 可以诱导 CAFs 衰老, 促进宫颈癌细胞的生长和转移^[70].

2.4 HPV 与细胞因子

HPV 感染上皮组织后, 在肿瘤发生过程中可以通过自分泌或旁分泌方式分泌大量的细胞因子到微环境中. 据报道 HPV+ 宫颈癌患者血清中 TNF- α 、TGF- β 、VEGF、IFN- γ 、IL-2、IL-6、IL-10 等水平明显升高. 辅助 T 细胞 (T helper cells, TH) 的可分为 Th1 和 Th2 型, 当外界病原体入侵机体时, 引起 Th1 激活, 促进细胞免疫, 正常情况下人体中 Th1 和 Th2 的比例保持平衡. HPV+ 患者分泌的细胞因子可以抑制 Th1 募集和生成, 从而打破两种表型的平衡^[71]. Th1 水平下降导致免疫应答受到抑制, 促进病变的发展. 此外研究发现 HPV+ 病灶内 Th1 和 Th2 都受到抑制, 只是 Th1 下降幅度更加明显^[72].

3 EB 病毒

EBV 病毒 (Epstein-barr virus) 也被称为人类疱疹病毒 4, 是疱疹病毒家族中第 8 种已知的病毒, 也是人类最早发现的致癌病毒. EBV 病毒感染后最常见的症状是传染性单核细胞增多症. 目前已知 EBV 与多种癌症的发生发展密切相关, 如霍奇金淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、鼻咽癌和胃癌等^[73-74]. EBV 可感染免疫系统的 B 细胞和上皮细胞, 大多数人 EBV 感染后可获得适应性免疫. 据调查约 20% 的儿童和超过 90% 成年人感染过 EBV 病毒^[75]. EBV 感染可分为两个阶段包括裂解复制期和潜伏期. EBV 裂解复制期可分为早、中、晚三个时期,

研究显示, EBV 从潜伏期再次激活的时候, 可表达超过 80 个病毒蛋白, 早期的 BZLF1 和 BRLF1 分子可作为反式激活因子上调 30 多个早期裂解复制基因的表达. 晚期基因编码的蛋白形成感染性的病毒颗粒. 一般认为 EBV 潜伏感染分为三个类型包括潜伏感染 I 型、潜伏感染 II 型和潜伏感染 III 型. 在潜伏感染期间 EBV 限制病毒蛋白的表达, 以此规避宿主免疫系统的识别. 细胞潜伏期通常由 III 期过渡到 II 期, 最后到 I 期, 每个潜伏期可表达不同的病毒蛋白, 反映了病毒初次感染细胞到转化的过程. 潜伏感染 III 期中表达 EBNA1-6 和 LMP1-2, II 期表达 EBNA1 和 LMP1-2, I 期仅表达 EBNA1. 在此之外还存在一个潜伏感染 0 期, 此期间所有病毒蛋白均不表达^[76].

3.1 EBV 与 T 淋巴细胞

T 淋巴细胞激活需要双信号, 除了抗原直接刺激淋巴细胞外, 还需要感染细胞表面的人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 蛋白提供共刺激信号. 病毒蛋白靶向 HLA 分子的表达, 从而阻断 T 细胞识别 EBV 感染的细胞. 目前已知在 EBV 裂解复制期有 3 种蛋白参与调控 HLA I 表达: 首先, BGLF1 通过降解 HLA I 的 mRNA, 从而降低细胞表面的 HLA I 水平^[77]. 据报道, 当检测到 BGLF5 蛋白表达时, T 细胞活化率下降了 90%. 细胞处于复制裂解期时采用 shRNA 方法沉默 BGLF5, 使其表达量下降 75%, 但不完全阻断时, HLA I 表达可恢复^[78]. 其次, 研究发现, 病毒蛋白 BNLF2a 整合后进入内质网, 通过破坏肽链和 ATP 与 TAP 复合物相结合, 从而抑制 TAP 的转运功能, 干扰 HLA 与肽链结合, 最终影响 HLA I 在细胞膜表面提呈抗原^[79-80]. 最后, 病毒蛋白 BILF1 通过影响反式高尔基网向细胞膜转运 HLA I, 并通过加快 HLA I 从蛋白酶体途径降解的速率^[81]. 影响 HLA I 的 3 种蛋白在 EBV 裂解复制期表达的时间不尽相同, 可能存在一定的协同作用, 但最终的结局均影响了 HLA I 提供第二刺激信号, 从而降低 CD8⁺ T 细胞水平, 促进 EBV 的免疫逃逸. EBV 潜伏期 EBNA1 蛋白选择性地通过甘氨酸-丙氨酸重复性的长肽链抑制 EBNA1 翻译, 并干扰 19S 蛋白酶体亚基. 这一策略确保有足够的 EBNA1 以维持病毒基因组, 同时降低蛋白质降解将抗原提呈功能最小化^[82].

干扰 CD4⁺ T 细胞激活同样是 EBV 逃避免疫监视过程的重要组成部分. 特别是对 EBV 感染的 B

淋巴细胞, HLA II 高表达激活 EBV 特异性 CD4⁺ T 细胞, 通过细胞毒性作用直接清除感染细胞, 或间接激活 CD8⁺ T 细胞和 B 细胞对抗 EBV 感染. 临床结果显示 CD4⁺ T 细胞在控制 EBV 感染的病理过程中发挥重要的作用, 此外在 EBV 相关的恶性肿瘤病例中, CD4⁺ T 细胞功能往往存在缺陷. 因此 EBV 病毒采取多种策略干扰 CD4⁺ T 细胞免疫. EBV 还可以通过 gp42/gH/gL 干扰 HLA II 抗原呈递过程^[83]. gp42 最早被认为是 EBV 进入细胞的受体蛋白, 其通过与细胞表面的 HLA II 结合阻断其与 T 细胞受体的互作, 抑制 CD4⁺ T 细胞活化^[84]. 此外有研究组发现 gp42、gH 和 gL 相互协同干扰 HLA II 抗原提呈过程. 裂解复制早期 BGLF5 蛋白可以降解细胞内 HLA II 的 mRNA, 直接影响 HLA II 的表达^[85]. 除了这些直接影响 HLA II 的蛋白外, 其他的 EBV 蛋白可间接地干扰 CD4⁺ T 细胞免疫. 据报道裂解复制早期 BZLF1 会抑制 IFN γ 信号转导, 从而抑制 CIITA 启动子的活性, 导致 HLA II 表达的降低^[86]. 最近研究发现 BZLF1 可以通过干扰恒定链的功能影响 HLA II 的表达^[87]. EBV 还可以编码 IL-10 的同源蛋白 BCRF1, 已知 IL-10 作为抗炎因子可抑制和调节 CD4⁺ T 细胞的功能, BCRF1 也可发挥类似的抗炎效应^[88].

3.2 EBV 与细胞因子

细胞表达多种模式识别受体, 包括膜表面和核内的 Toll 样受体、胞质内的 IFI16、cGAS 和 RLRs 等. 这些受体检测病毒或受感染细胞来源的病原体相关分子模式, 并启动联级信号, 最终导致转录因子干扰素因子 IRF3 或 IRF7 和 NF- κ B 激活, 产生下游的炎症、抗凋亡等分子效应. 上述分子激活产生多种效应, 其中包括自分泌和旁分泌形式释放促炎细胞因子和干扰素, 从而影响肿瘤微环境. 部分 EBV 蛋白产物可以中和部分细胞因子的作用, 如宿主细胞分泌的 CSF-1, 其可刺激巨噬细胞分化和分泌 IFN- α . EBV⁺ 细胞可分泌可溶性的 CSF-1 受体 (BARF1). 在体外实验中发现, BARF1 可与 CSF-1 结合导致 IFN- α 水平显著下降^[89-90]. 在恒河猴感染模型中, 将 BARF1 突变后, 显著降低初次感染病毒的复制能力^[91]. 病毒蛋白 BZLF1 通过诱导 SOCS3 抑制因子的表达, 影响 JAK/STAT 信号转导, 降低单核细胞生成 IFN- α . 此外 BZLF1 通过抑制 IRF7 转录, 从而影响 IFN- α 和 IFN- β 的表达^[92]. 并通过抑制 NF- κ B 的表达减少 TGF- β 生成, TGF- β 合成减少破坏了 PML 小体的形成, 从而进

一步影响细胞抗病毒的功能^[93]. 分裂早期 BLLF3 编码的 dUTP 酶蛋白可以抑制淋巴细胞的增殖, 并诱导产生促炎性细胞因子和 IL-10 发挥功能^[94]. 潜伏期蛋白 LMP-1 可模拟 CD40 信号激活 NF- κ B、JNK、MAPK、JAK/STAT 和 PI3K 信号通路, 这些途径可影响许多细胞因子合成和分泌. 其中最重要的是 LMP-1 介导 NF- κ B 活化, 刺激 STAT1 表达从而产生 IFN^[95]. 潜伏蛋白 LMP-2a 可抑制 NF- κ B 活性, 减弱 JAK/STAT 信号转导, 减少分泌 IL-6. 此外 LMP-2a 和 LMP-2b 可加速 IFN 受体的降解, 降低细胞对 IFN- α 和 IFN- γ 的反应性^[96-97].

4 展 望

致癌病毒蛋白对肿瘤微环境影响的研究仍处于相对初步阶段, 但其重要的生物学和临床意义正日益受到密切关注. 展望该领域, 以下科学问题尚待深入探讨和亟待解答:

- 在肿瘤微环境中, 代谢环境的改变是肿瘤发生发展的重要因素. 在这一过程中, 病毒致癌蛋白是如何参与对肿瘤代谢微环境的改造的?
- 肿瘤免疫治疗的疗效已在多种肿瘤中验证. 鉴于肿瘤免疫和病毒免疫既共享部分细胞机制, 又各有独特的方式, 那么病毒相关肿瘤和非相关肿瘤免疫逃逸机制的差异是什么?
- 肿瘤干细胞在肿瘤的复发转移中起着重要作用. 病毒致癌蛋白是如何影响肿瘤干细胞的干性维持和通过改变细胞极性促进肿瘤转移的?
- 细胞外泌体已被认为是重要的肿瘤微环境因素之一. 病毒蛋白是否通过外泌体与微环境发生互作? 外泌体与微环境细胞互作的机制是什么?
- 肿瘤的治疗抵抗往往与肿瘤微环境的改变密切相关. 病毒致癌蛋白通过微环境影响肿瘤治疗反应的作用方式和分子机理如何?

深入探讨以上问题将有助于发现并阐明病毒蛋白对肿瘤微环境的改造机制, 进一步了解微环境与肿瘤相互作用和促进肿瘤发生发展的内在规律. 从而, 为病毒相关肿瘤的诊断和治疗提供新的生物学标志物和治疗靶点.

参 考 文 献

- [1] Parkin D M. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *International Journal of Cancer*, 2006, **118**(12): 3030-3044
- [2] Friedl P, Alexander S. Cancer invasion and the microenvironment: plasticity and reciprocity. *Cell*, 2011, **147**(5): 992-1009

- [3] Mbeunkui F, Johann D J. Cancer and the tumor microenvironment: a review of an essential relationship. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2009, **63**(4): 571–582
- [4] Lorusso G, Rüegg C. The tumor microenvironment and its contribution to tumor evolution toward metastasis. *Histochemistry and Cell Biology*, 2008, **130**(6): 1091–1103
- [5] Trépo C, Chan H L Y, Lok A. Hepatitis B virus infection. *The Lancet*, 2014, **384**(9959): 2053–2063
- [6] Dienstag J L. Hepatitis B virus infection. *New England Journal of Medicine*, 2008, **359**(14): 1486–1500
- [7] Yang J D, Roberts L R. Hepatocellular carcinoma: a global view. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 2010, **7**(8): 448–458
- [8] Szabo S J, Sullivan B M, Peng S L, *et al.* Molecular mechanisms regulating Th1 immune responses. *Annual Review of Immunology*, 2003, **21**(1): 713–758
- [9] Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, *et al.* Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science*, 2006, **313**(5795): 1960–1964
- [10] Tzeng H T, Tsai H F, Liao H J, *et al.* PD-1 blockage reverses immune dysfunction and hepatitis B viral persistence in a mouse animal model. *PloS One*, 2012, **7**(6): e39179
- [11] Fu J, Xu D, Liu Z, *et al.* Increased regulatory T cells correlate with CD8 T-cell impairment and poor survival in hepatocellular carcinoma patients. *Gastroenterology*, 2007, **132**(7): 2328–2339
- [12] Freeman G J. Structures of PD-1 with its ligands: sideways and dancing cheek to cheek. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, **105**(30): 10275–10276
- [13] Chemnitz J M, Parry R V, Nichols K E, *et al.* SHP-1 and SHP-2 associate with immunoreceptor tyrosine-based switch motif of programmed death 1 upon primary human T cell stimulation, but only receptor ligation prevents T cell activation. *The Journal of Immunology*, 2004, **173**(2): 945–954
- [14] Yoo Y D, Ueda H, Park K, *et al.* Regulation of transforming growth factor-beta 1 expression by the hepatitis B virus (HBV) X transactivator. Role in HBV pathogenesis. *Journal of Clinical Investigation*, 1996, **97**(2): 388
- [15] Lee M J, Jin Y, Kim K, *et al.* Expression of hepatitis B virus x protein in hepatocytes suppresses CD8⁺ T cell activity. *Immune Network*, 2010, **10**(4): 126–134
- [16] Jenne C N, Kubes P. Immune surveillance by the liver. *Nature Immunology*, 2013, **14**(10): 996–1006
- [17] Iwai Y, Terawaki S, Ikegawa M, *et al.* PD-1 inhibits antiviral immunity at the effector phase in the liver. *Journal of Experimental Medicine*, 2003, **198**(1): 39–50
- [18] You Q, Cheng L, Kedl R M, *et al.* Mechanism of T cell tolerance induction by murine hepatic Kupffer cells. *Hepatology*, 2008, **48**(3): 978–990
- [19] H?sel M, Quasdorff M, Wiegmann K, *et al.* Not interferon, but interleukin-6 controls early gene expression in hepatitis B virus infection. *Hepatology*, 2009, **50**(6): 1773–1782
- [20] Li H, Zheng H W, Chen H, *et al.* Hepatitis B virus particles preferably induce Kupffer cells to produce TGF- β 1 over pro-inflammatory cytokines. *Digestive and Liver Disease*, 2012, **44**(4): 328–333
- [21] Boltjes A, Movita D, Boonstra A, *et al.* The role of Kupffer cells in hepatitis B and hepatitis C virus infections. *Journal of Hepatology*, 2014, **61**(3): 660–671
- [22] Tordjmann T, Soulie A, Guettier C, *et al.* Perforin and granzyme B lytic protein expression during chronic viral and autoimmune hepatitis. *Liver International*, 1998, **18**(6): 391–397
- [23] Tang T J, Kwekkeboom J, Laman J D, *et al.* The role of intrahepatic immune effector cells in inflammatory liver injury and viral control during chronic hepatitis B infection. *Journal of Viral Hepatitis*, 2003, **10**(3): 159–167
- [24] Kolios G, Valatas V, Kouroumalis E. Role of Kupffer cells in the pathogenesis of liver disease. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 2006, **12**(46): 7413–7420
- [25] Bility M T, Cheng L, Zhang Z, *et al.* Hepatitis B virus infection and immunopathogenesis in a humanized mouse model: induction of human-specific liver fibrosis and M2-like macrophages. *PLoS Pathogens*, 2014, **10**(3): e1004032
- [26] Vanlandschoot P, Van Houtte F, Roobrouck A, *et al.* Hepatitis B virus surface antigen suppresses the activation of monocytes through interaction with a serum protein and a monocyte-specific receptor. *Journal of General Virology*, 2002, **83**(6): 1281–1289
- [27] Oquendo J, Dubanchet S, Capel F, *et al.* Suppressive effect of hepatitis B virus on the induction of interleukin-1 beta and interleukin-6 gene expression in the THP-1 human monocytic cell line. *European Cytokine Network*, 1996, **7**(4): 793–800
- [28] Roth S, Gong W R, Gressner A M. Expression of different isoforms of TGF- β and the latent TGF- β binding protein (LTBP) by rat Kupffer cells. *Journal of Hepatology*, 1998, **29**(6): 915–922
- [29] Vanlandschoot P, Roobrouck A, Van Houtte F, *et al.* Recombinant HBsAg, an apoptotic-like lipoprotein, interferes with the LPS-induced activation of ERK-1/2 and JNK-1/2 in monocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2002, **297**(3): 486–491
- [30] Cheng J, Imanishi H, Morisaki H, *et al.* Recombinant HBsAg inhibits LPS-induced COX-2 expression and IL-18 production by interfering with the NF κ B pathway in a human monocytic cell line, THP-1. *Journal of Hepatology*, 2005, **43**(3): 465–471
- [31] Shi B, Ren G, Hu Y, *et al.* HBsAg inhibits IFN- α production in plasmacytoid dendritic cells through TNF- α and IL-10 induction in monocytes. *PloS One*, 2012, **7**(9): e44900
- [32] Wang S, Chen Z, Hu C, *et al.* Hepatitis B virus surface antigen selectively inhibits TLR2 ligand-induced IL-12 production in monocytes/macrophages by interfering with JNK activation. *The Journal of Immunology*, 2013, **190**(10): 5142–5151
- [33] Shirabe K, Mano Y, Muto J, *et al.* Role of tumor-associated macrophages in the progression of hepatocellular carcinoma. *Surgery Today*, 2012, **42**(1): 1–7
- [34] Kuang D M, Zhao Q, Peng C, *et al.* Activated monocytes in peritumoral stroma of hepatocellular carcinoma foster immune

- privilege and disease progression through PD-L1. *Journal of Experimental Medicine*, 2009, **206**(6): 1327–1337
- [35] Li H, Wu K, Tao K, *et al.* Tim-3/galectin-9 signaling pathway mediates T-cell dysfunction and predicts poor prognosis in patients with hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2012, **56**(4): 1342–1351
- [36] Zhu W, Guo L, Zhang B, *et al.* Combination of osteopontin with peritumoral infiltrating macrophages is associated with poor prognosis of early-stage hepatocellular carcinoma after curative resection. *Annals of Surgical Oncology*, 2014, **21**(4): 1304–1313
- [37] Zhang D Y, Friedman S L. Fibrosis-dependent mechanisms of hepatocarcinogenesis. *Hepatology*, 2012, **56**(2): 769–775
- [38] Vidal-Vanaclocha F. The prometastatic microenvironment of the liver. *Cancer Microenvironment*, 2008, **1**(1): 113–129
- [39] Martí n-Vílchez S, Sanz-Cameno P, Rodrí guez-Muñoz Y, *et al.* The hepatitis B virus X protein induces paracrine activation of human hepatic stellate cells. *Hepatology*, 2008, **47**(6): 1872–1883
- [40] Bai Q, An J, Wu X, *et al.* HBV promotes the proliferation of hepatic stellate cells *via* the PDGF-B/PDGFR- β signaling pathway *in vitro*. *International Journal of Molecular Medicine*, 2012, **30**(6): 1443–1450
- [41] Murata M, Matsuzaki K, Yoshida K, *et al.* Hepatitis B virus X protein shifts human hepatic transforming growth factor (TGF)- β signaling from tumor suppression to oncogenesis in early chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2009, **49**(4): 1203–1217
- [42] Chen H Y, Chen Z X, Huang R F, *et al.* Hepatitis B virus X protein activates human hepatic stellate cells through upregulating TGF β 1. *Genet Mol Res*, 2014, **13**(4): 8645–8656
- [43] Murata M, Matsuzaki K, Yoshida K, *et al.* Hepatitis B virus X protein shifts human hepatic transforming growth factor (TGF)- β signaling from tumor suppression to oncogenesis in early chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2009, **49**(4): 1203–1217
- [44] Massagué J. TGF β in cancer. *Cell*, 2008, **134**(2): 215–230
- [45] Xiang W Q, Feng W F, Ke W, *et al.* Hepatitis B virus X protein stimulates IL-6 expression in hepatocytes *via* a MyD88-dependent pathway. *Journal of Hepatology*, 2011, **54**(1): 26–33
- [46] Chang Q, Bournazou E, Sansone P, *et al.* The IL-6/JAK/Stat3 feed-forward loop drives tumorigenesis and metastasis. *Neoplasia*, 2013, **15**(7): 848IN40–862IN45
- [47] Xia L, Tian D, Huang W, *et al.* Upregulation of IL-23 expression in patients with chronic hepatitis B is mediated by the HBx/ERK/NF- κ B pathway. *The Journal of Immunology*, 2012, **188**(2): 753–764
- [48] Tangkijvanich P, Thong-Ngam D, Mahachai V, *et al.* Role of serum interleukin-18 as a prognostic factor in patients with hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 2007, **13**(32): 4345
- [49] Tangkijvanich P, Thong-Ngam D, Mahachai V, *et al.* Role of serum interleukin-18 as a prognostic factor in patients with hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 2007, **13**(32): 4345
- [50] Lara-Pezzi E, Majano P L, Gómez-Gonzalo M, *et al.* The hepatitis B virus X protein up-regulates tumor necrosis factor α gene expression in hepatocytes. *Hepatology*, 1998, **28**(4): 1013–1021
- [51] van Horssen R, ten Hagen T L M, Eggermont A M M. TNF- α in cancer treatment: molecular insights, antitumor effects, and clinical utility. *The Oncologist*, 2006, **11**(4): 397–408
- [52] Walboomers J M M, Jacobs M V, Manos M M, *et al.* Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *The Journal of Pathology*, 1999, **189**(1): 12–19
- [53] Bouvard V, Baan R, Straif K, *et al.* A review of human carcinogens—Part B: Biological Agents. 2009, **10**(4): 321–322
- [54] Coutlée F, Rouleau D, Petignat P, *et al.* Enhanced detection and typing of human papillomavirus (HPV) DNA in anogenital samples with PGMY primers and the Linear array HPV genotyping test. *Journal of Clinical Microbiology*, 2006, **44**(6): 1998–2006
- [55] Smith J S, Lindsay L, Hoots B, *et al.* Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *International Journal of Cancer*, 2007, **121**(3): 621–632
- [56] Kobayashi A, Weinberg V, Darragh T, *et al.* Evolving immunosuppressive microenvironment during human cervical carcinogenesis. *Mucosal Immunology*, 2008, **1**(5): 412–420
- [57] Deligeoroglou E, Giannouli A, Athanasopoulos N, *et al.* HPV infection: immunological aspects and their utility in future therapy. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, 2013, **2013**: 540850
- [58] Miura S, Kawana K, Schust D J, *et al.* CD1d, a sentinel molecule bridging innate and adaptive immunity, is downregulated by the human papillomavirus (HPV) E5 protein: a possible mechanism for immune evasion by HPV. *Journal of Virology*, 2010, **84** (22): 11614–11623
- [59] van Steenwijk P J V, Piersma S J, Welters M J P, *et al.* Surgery followed by persistence of high-grade squamous intraepithelial lesions is associated with the induction of a dysfunctional HPV16-specific T-cell response. *Clinical Cancer Research*, 2008, **14**(22): 7188–7195
- [60] Piersma S J. Immunosuppressive tumor microenvironment in cervical cancer patients. *Cancer Microenvironment*, 2011, **4** (3): 361–375
- [61] Bolpetti A, Silva J S, Villa L L, *et al.* Interleukin-10 production by tumor infiltrating macrophages plays a role in Human Papillomavirus 16 tumor growth. *BMC Immunology*, 2010, **11**(1): 27–39
- [62] Bermúdez-Morales V H, Peralta-Zaragoza O, Alcocer González J M, *et al.* IL-10 expression is regulated by HPV E2 protein in cervical cancer cells. *Molecular Medicine Reports*, 2011, **4** (2): 369–375
- [63] Garcia-Iglesias T, del Toro-Arreola A, Albarrañ-Somoza B, *et al.* Low NKp30, NKp46 and NKG2D expression and reduced cytotoxic activity on NK cells in cervical cancer and precursor lesions. *BMC Cancer*, 2009, **9**(1): 186–193
- [64] Jimenez-Perez M I, Jave-Suarez L F, Ortiz-Lazareno P C, *et al.* Cervical cancer cell lines expressing NKG2D-ligands are able to

- down-modulate the NKG2D receptor on NK cells with functional implications. *BMC Immunology*, 2012, **13**(1): 7–16
- [65] Sheu B C, Chang W C, Lin H H, *et al.* Immune concept of human papillomaviruses and related antigens in local cancer milieu of human cervical neoplasia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2007, **33**(2): 103–113
- [66] Yang W, Song Y, Lu Y L, *et al.* Increased expression of programmed death (PD)-1 and its ligand PD-L1 correlates with impaired cell-mediated immunity in high-risk human papillomavirus-related cervical intraepithelial neoplasia. *Immunology*, 2013, **139**(4): 513–522
- [67] Rice A E, Latchman Y E, Balint J P, *et al.* An HPV-E6/E7 immunotherapy plus PD-1 checkpoint inhibition results in tumor regression and reduction in PD-L1 expression. *Cancer Gene Therapy*, 2015, **22**(9): 454–462
- [68] Tang X, Mo C, Wang Y, *et al.* Anti-tumour strategies aiming to target tumour-associated macrophages. *Immunology*, 2013, **138**(2): 93–104
- [69] Quatromoni J G, Eruslanov E. Tumor-associated macrophages: function, phenotype, and link to prognosis in human lung cancer. *American Journal of Translational Research*, 2012, **4**(4): 376–389
- [70] Ren C, Cheng X, Lu B, *et al.* Activation of interleukin-6/signal transducer and activator of transcription 3 by human papillomavirus early proteins 6 induces fibroblast senescence to promote cervical tumorigenesis through autocrine and paracrine pathways in tumormicroenvironment. *European Journal of Cancer*, 2013, **49**(18): 3889–3899
- [71] Bais A G, Beckmann I, Ewing P C, *et al.* Cytokine Release in HR-HPV. *Mediators of Inflammation*, 2007, **2007**: 24147
- [72] Lee Y S, Lee C W, Song M J, *et al.* Cell-mediated immune response to human papillomavirus 16 E7 peptide pools in patients with cervical neoplasia. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 2011, **90**(12): 1350–1356
- [73] Maeda E, Akahane M, Kiryu S, *et al.* Spectrum of Epstein-Barr virus-related diseases: a pictorial review. *Japanese Journal of Radiology*, 2009, **27**(1): 4–19
- [74] Cherry-Peppers G, Daniels C O, Meeks V, *et al.* Oral manifestations in the era of HAART. *Journal of the National Medical Association*, 2003, **95**(2 Suppl 2): 21S
- [75] Young L S, Yap L F, Murray P G. Epstein-Barr virus: more than 50 years old and still providing surprises. *Nature Reviews Cancer*, 2016, **16**(12): 789–802
- [76] Odumade O A, Hogquist K A, Balfour H H. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections. *Clinical Microbiology Reviews*, 2011, **24**(1): 193–209
- [77] Rowe M, Glaunsinger B, van Leeuwen D, *et al.* Host shutoff during productive Epstein-Barr virus infection is mediated by BGLF5 and may contribute to immune evasion. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104**(9): 3366–3371
- [78] van Gent M, Braem S G E, de Jong A, *et al.* Epstein-Barr virus large tegument protein BPLF1 contributes to innate immune evasion through interference with toll-like receptor signaling. *PLoS Pathogens*, 2014, **10**(2): e1003960
- [79] Hislop A D, Rensing M E, van Leeuwen D, *et al.* A CD8⁺ T cell immune evasion protein specific to Epstein-Barr virus and its close relatives in Old World primates. *Journal of Experimental Medicine*, 2007, **204**(8): 1863–1873
- [80] Horst D, van Leeuwen D, Croft N P, *et al.* Specific targeting of the EBV lytic phase protein BNLF2a to the transporter associated with antigen processing results in impairment of HLA class I-restricted antigen presentation. *The Journal of Immunology*, 2009, **182**(4): 2313–2324
- [81] Zuo J, Currin A, Griffin B D, *et al.* The Epstein-Barr virus G-protein-coupled receptor contributes to immune evasion by targeting MHC class I molecules for degradation. *PLoS Pathogens*, 2009, **5**(1): e1000255
- [82] Apcher S, Komarova A, Daskalogianni C, *et al.* mRNA translation regulation by the Gly-Ala repeat of Epstein-Barr virus nuclear antigen 1. *Journal of Virology*, 2009, **83**(3): 1289–1298
- [83] Rensing M E, van Leeuwen D, Verreck F A W, *et al.* Interference with T cell receptor-HLA-DR interactions by Epstein-Barr virus gp42 results in reduced T helper cell recognition. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, **100**(20): 11583–11588
- [84] Rensing M E, Van Leeuwen D, Verreck F A W, *et al.* Epstein-Barr virus gp42 is posttranslationally modified to produce soluble gp42 that mediates HLA class II immune evasion. *Journal of Virology*, 2005, **79**(2): 841–852
- [85] Rowe M, Glaunsinger B, van Leeuwen D, *et al.* Host shutoff during productive Epstein-Barr virus infection is mediated by BGLF5 and may contribute to immune evasion. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104**(9): 3366–3371
- [86] Bristol J A, Robinson A R, Barlow E A, *et al.* The Epstein-Barr virus BZLF1 protein inhibits tumor necrosis factor receptor 1 expression through effects on cellular C/EBP proteins. *Journal of Virology*, 2010, **84**(23): 12362–12374
- [87] Zuo J, Thomas W A, Haigh T A, *et al.* Epstein-Barr virus evades CD4⁺ T cell responses in lytic cycle through BZLF1-mediated downregulation of CD74 and the cooperation of vBcl-2. *PLoS Pathogens*, 2011, **7**(12): e1002455
- [88] Brooks D G, Trifilo M J, Edelmann K H, *et al.* Interleukin-10 determines viral clearance or persistence *in vivo*. *Nature Medicine*, 2006, **12**(11): 1301–1309
- [89] Cohen J I, Lekstrom K. Epstein-Barr virus BARF1 protein is dispensable for B-cell transformation and inhibits alpha interferon secretion from mononuclear cells. *Journal of Virology*, 1999, **73**(9): 7627–7632
- [90] Strockbine L D, Cohen J I, Farrah T, *et al.* The Epstein-Barr virus BARF1 gene encodes a novel, soluble colony-stimulating factor-1 receptor. *Journal of Virology*, 1998, **72**(5): 4015–4021
- [91] Ohashi M, Fogg M H, Orlova N, *et al.* An Epstein-Barr virus encoded inhibitor of Colony Stimulating Factor-1 signaling is an important determinant for acute and persistent EBV infection. *PLoS Pathogens*, 2012, **8**(12): e1003095
- [92] Michaud F, Coulombe F, Gaudreault E, *et al.* Epstein-Barr virus

- interferes with the amplification of IFN α secretion by activating suppressor of cytokine signaling 3 in primary human monocytes. *PloS One*, 2010, **5**(7): e11908
- [93] Adamson A L, Kenney S. Epstein-Barr virus immediate-early protein BZLF1 is SUMO-1 modified and disrupts promyelocytic leukemia bodies. *Journal of Virology*, 2001, **75**(5): 2388–2399
- [94] Glaser R, Litsky M L, Padgett D A, *et al.* EBV-encoded dUTPase induces immune dysregulation: Implications for the pathophysiology of EBV-associated disease. *Virology*, 2006, **346**(1): 205–218
- [95] Kieser A. Signal transduction by the Epstein-Barr virus oncogene latent membrane protein 1 (LMP1). *Signal Transduction*, 2007, **7**(1): 20–33
- [96] Stewart S, Dawson C W, Takada K, *et al.* Epstein-Barr virus-encoded LMP2A regulates viral and cellular gene expression by modulation of the NF- κ B transcription factor pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101**(44): 15730–15735
- [97] Shah K M, Stewart S E, Wei W, *et al.* The EBV-encoded latent membrane proteins, LMP2A and LMP2B, limit the actions of interferon by targeting interferon receptors for degradation. *Oncogene*, 2009, **28**(44): 3903–3914

Modifications of Tumor Microenvironment by DNA Virus Onco-Proteins*

HE Jun-Ju, LI Zhi, FU Shu-Jun, SUN Lun-Quan**

(Center of Molecular Medicine, Central South University; Key Laboratory of Molecular Radiation Oncology, Hunan Province, Changsha 410008, China)

Abstract Human viral oncogenesis is a complex process with the multistep nature of oncogenesis. Tumor micro-environmental factors including immune cells and cytokines contribute to the biology of multistep oncogenesis mediated by established human oncoviruses. Interaction between oncoproteins and tumor microenvironment (TME) usually leads to immune suppression, thereby promoting cancer development. In this review, current status and perspectives of the research field in the impact of oncoviral proteins on TME are discussed, including Epstein-Barr virus (EBV), high-risk human papilloma viruses (HPVs), and hepatitis B virus (HBV) respectively.

Key words oncoviruses, viral oncoprotein, tumor microenvironment, immune suppression

DOI: 10.16476/j.pibb.2017.0269

* This work was supported by grants from National Basic Research Program of China (2013CB967203) and The National Natural Science Foundation of China(81530084).

**Corresponding author.

Tel: 86-731-84327212, E-mail: lunquansun@csu.edu.cn

Received: July 10, 2017

Accepted: July 12, 2017