

人乳头瘤病毒免疫逃避研究进展

田恬, 蔡爱杰, 黄冰雪, 戴江红

【摘要】 人乳头瘤病毒感染后可引起感染部位疣、癌等病变。绝大多数感染者会在 4~20 个月内清除体内的人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV), 少部分感染者体内将会有病毒持续存在并可能导致癌前损伤及癌变。机体不能成功清除 HPV 及感染的细胞, 是宿主和病毒等多因素共同作用的结果, 其中宿主免疫状态对于 HPV 转归结局的影响尤为重要。HPV 逃避宿主免疫攻击引发的病毒清除障碍是 HPV 持续感染的关键。

【关键词】 乳头状瘤病毒科; 免疫系统; 感染

【中图分类号】 R730.261; R392.11

【文献标识码】 A

【文章编号】 1674-3679(2016)11-1172-04

DOI: 10.16462/j.cnki.zbjkz.2016.11.024

Research progress of human papilloma virus immune evasion mechanisms TIAN Tian, CAI Ai-jie, HUANG Bing-xue, DAI Jiang-hong. *Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China*

【Abstract】 Human papilloma virus infection can cause warts at infected site, cancer and other pathological changes. Most people can eliminate the virus in 4-20 months after exposure to HPV, however, the virus may continue existing in the body and lead to precancerous lesions and cancer in a small number of people. The discrepant outcomes of HPV infection depend on multiple factors, especially the interactions between host defense and virus, whereby an effective host immune response is particularly important. HPV escape from the host immune system is the key point of HPV persistence. In this review, we summarize relevant mechanisms of the evasion of the host immune system after HPV virus infection.

【Key words】 Papillomaviridae; Immune system; Infection

(Chin J Dis Control Prev 2016 20(11): 1172-1175)

人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)是一种双链环状 DNA 病毒, 病毒基因组分为 3 个功能区, 即早期转录区(E 区)、晚期转录区(L 区)和长调控区(upstream regulatory region, URR 区)。E 区编码的蛋白有 E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8 蛋白, E 区蛋白的主要功能为参与病毒 DNA 的复制、调控等。L 区含有 L1、L2 两个基因, 前者编码的蛋白为病毒的主要衣壳蛋白, 高度保守; 后者编码的蛋白为次要成分, 具有可变性。URR 区调节 E 区基因的转录, 参与病毒复制、转录的调节^[1-3]。通过对 HPV L1 区的 DNA 进行杂交及酶谱分析, 将 DNA 同源性小于 50% 的病毒定义为新亚型, 到目前为止, 已经确定了超过 200 种亚型的 HPV^[4]。根据其亚型可分为五个属: α 、 β 、 γ 、 δ 、 ϵ ^[5], HPV 多数属于 α 、 β 、 γ 属; α 属的 HPV 根据病毒与恶性病变发生之间的关系可分为高危型和低危型。国际癌症研究组织将高危

型 HPV 中的 HPV16、18、45、33、58、31、52、35、39、59、51 和 56 定义为人类致癌物, 剩余类型的高危型 HPV 为可能致癌物^[6]。高危型 HPV 感染可导致生殖器肿瘤如宫颈癌、肛门癌等, 也能够导致口咽部位癌症^[7]。低危型 HPV 持续感染能够引起生殖器疣和复发性呼吸道乳头瘤。

HPV 感染后, 最早出现的免疫应答是大量多功能细胞因子如干扰素(interferons, IFNs)、白细胞介素(interleukins, ILs)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factors, TNFs)等的释放, 而后机体自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)裂解 HPV 感染的细胞, 杀伤性 T 细胞(cytotoxic T cell, CTL)通过各种途径发挥对 HPV 感染细胞的杀伤作用; 此外, 感染局部 CD4⁺T 细胞不同亚群之间的比例保持恒定是机体能够顺利清除 HPV 的关键点。通过以上机制, 绝大多数感染者会在 4~20 个月内清除体内的 HPV 病毒, 10% 的感染者体内将会有病毒持续存在并可能导致癌前损伤及癌变^[8]。高危型、高负荷量、多重 HPV 感染者体内 HPV 较不易清除, 宿主年龄较大、吸烟、性行为较为频繁、不使用安全套者 HPV 自然清除率较低或清除时间较长^[9]。

【基金项目】 国家自然科学基金(81560539)

【作者单位】 新疆医科大学公共卫生学院流行病学与卫生统计学教研室, 新疆 乌鲁木齐 830011

【作者简介】 田恬(1991-), 女, 新疆伊犁人, 在读硕士研究生。主要研究方向: 男男性行为人群 HPV 感染状况及其影响因素。

【通讯作者】 戴江红, E-mail: epil02@sina.com

HPV 在体内持续存在,这种病毒可以对抗宿主免疫系统的攻击、逃避宿主的免疫清除,处于一种潜在感染的状态称为免疫逃避^[10]。免疫逃避可以通过各种途径实现,包括病毒的变异、干扰机体免疫细胞功能、抑制免疫效应分子等。现就 HPV 感染后,逃避宿主免疫系统的两种学说及相关免疫细胞及细胞因子综述如下。

1 “病毒基因低表达”学说

该学说是指 HPV 感染后,病毒只能存在于免疫效应因子分泌较为缺乏的特定组织细胞内,病毒基因的表达受到严格控制,表达量十分有限,病毒不能被机体免疫系统有效清除^[11]。

大部分情况下,HPV 只能在鳞状上皮基底膜损伤后感染上皮细胞的基底层^[3]。HPV 感染最初,病毒在未分化的上皮细胞基底层以游离体的形式存在,并且病毒量维持在非常低的水平;随后,病毒侵入上皮细胞基底层中的角质形成细胞,随着生长过程中角质形成细胞的分化、自然脱落,病毒蛋白在基底细胞的最上层大量产生、释放,最终导致被 HPV 感染的上皮细胞脱落、死亡。HPV E2 蛋白可抑制 HPV 其他基因片段的表达,同时,病毒所使用的密码子与被感染细胞使用的密码子不同,病毒无法利用宿主氨基酸来组装病毒自身蛋白^[12],HPV 通过以上两种机制确保病毒蛋白的低表达,同时,病毒编码的蛋白大多都是位于角质形成细胞细胞核内的非分泌性蛋白,隐藏于角质形成细胞内的 HPV 蛋白不能作为靶抗原被识别,无法激活抗原提呈细胞,进而不能启动适应性免疫。

HPV 逃避宿主免疫的关键策略是保持低调:HPV 只能感染上皮细胞,整个病毒复制过程都发生在真皮细胞层之外,远离真皮细胞层内的各种免疫因子;感染过程不出现病毒血症,没有细胞死亡,病毒随着被感染细胞的自然生长过程脱落,不产生细胞溶解现象,不释放任何对于激活抗原提呈细胞、产生细胞炎症因子及启动适应性免疫都非常关键的危险信号,宿主的免疫清除反应难以发挥效应。

2 “病毒调控宿主细胞凋亡”学说

该学说是指 HPV 能够通过调控宿主细胞的凋亡来达到逃避宿主免疫的目的^[13]。细胞凋亡是由基因控制的细胞程序性死亡,病毒感染宿主细胞后,通过表达抗凋亡蛋白或者下调、修饰凋亡蛋白前体来下调宿主细胞凋亡,达到在宿主体内持续存在的目的。早期感染 HPV 以游离体形式存在时,E5 蛋

白可以阻碍凋亡诱导细胞功能的表达^[14],下调宿主细胞表面 CD95 的表达,从而改变凋亡诱导信号复合物的形式^[14-16],使凋亡不能被正常诱导;而 E6 蛋白则可通过 ATP 依赖途径抑制凋亡蛋白前体的功能来阻止细胞凋亡^[16]。通过以上机制,HPV 调控宿主细胞凋亡,获得免疫逃避^[17]。

3 相关的免疫细胞及细胞因子

HPV 还能够通过影响 NK 细胞、CTL 细胞等免疫细胞及干扰素、白细胞介素、肿瘤坏死因子等细胞因子的功能来达到逃避宿主免疫的目的。

3.1 自然杀伤细胞 NK 细胞对被感染细胞的直接裂解在 HPV 感染早期起着重要的防御作用,HPV 感染后,病毒可通过减弱 NK 细胞毒性来逃避 NK 细胞的裂解作用^[18]。NK 细胞表面表达两类受体,一类为杀伤细胞活化受体如: NKp30, NKp44, NKp46 和 NKG2D 等,另一类为杀伤细胞抑制受体,杀伤细胞活化受体与被感染细胞表面相应配体结合后,可激发 NK 细胞产生裂解作用。HPV 感染后,可下调 NK 细胞表面杀伤活化受体的表达,使 NK 细胞的裂解效应不能被激活,被感染细胞在体内持续存在。有研究表明,被 HPV 感染的细胞与 NK 细胞接触后,NK 细胞表面受体 NKG2D 表达下调,NK 细胞毒性减弱^[19]。另有研究表明,宫颈癌患者体内 NK 细胞表面的 NKp30 及 NKp46 受体的表达下调^[20]。

3.2 朗格罕氏细胞 HPV 能够影响朗格罕氏细胞对 T 细胞的活化^[21]。朗格罕氏细胞是一种抗原提呈细胞,主要功能为捕获和处理病毒感染后产生的抗原,并将其传递给 T 细胞,启动 T 细胞活化程序。除了 β 属外的大多数 HPV 均能导致感染位点的朗格罕氏细胞清除,另外 HPV 感染时,由于基因低表达,病毒抗原的数量较少,不足以被朗格罕氏细胞捕获,二者协同作用影响了 T 细胞活化程序的正常启动。Lucs^[22]等研究表明,HPV 相关癌症患者感染部位的朗格罕氏细胞数量较正常人显著减少。

3.3 CD4⁺ T 细胞 HPV 感染会引起 T 细胞亚群之间平衡失调^[23]。证据^[24-26]表明,细胞免疫介导的涉及 Th1 细胞和 CTLs 的免疫反应,是清除 HPV 感染的必要条件。在 HPV 相关损伤的发生过程中,E5 蛋白能抑制 Th1 细胞分化诱导因子 IL-12 的生产^[27],从而抑制效应 T 细胞分化为 Th1 细胞,减弱 Th1 细胞对病毒的杀伤效能,Th2 细胞分泌的抑制性免疫因子(如 IL-10)的效应相对增加^[28,29],这种 Th1 细胞与 Th2 细胞数量比例及效应的相对失衡过

程称为 CD4⁺ T 细胞极化。

具有免疫抑制功能的调节性 T 细胞(regulatory T cells ,Treg) 能够分泌抑制性细胞因子如 TGF- β 、IL-10 等 ,抑制 Th1 细胞分化 ,降低 Th1 细胞对感染细胞的毒性。在 HPV 持续感染者体内 ,Treg 细胞数量增加 ,可能是由于 HPV 感染诱导了 Treg 细胞的产生 ,再通过分泌 IL-10 等抑制性细胞因子发挥免疫抑制作用 ,最终导致病毒的持续感染及癌变的发生^[30]。Cao 等^[31]通过一项病例对照研究发现 ,HPV 感染引起的尖锐湿疣患者中 ,疣体较大者 Treg 量较大 ,而疣体较小者 Treg 数量较少。

3.4 干扰素 HPV 能够直接调节干扰素信号级联反应 ,影响干扰素合成。干扰素分为两型 ,I 型干扰素包括 IFN- α 和 IFN- β ,是抗病毒免疫反应的第一道屏障 ,Janus 激酶信号转导与转录激活因子(Janus kinase-signal transducer and activator of transcription , JAK-STAT) 信号途径是干扰素发挥其生物学效应的经典信号途径; II 型干扰素又称 IFN- γ 或免疫干扰素 ,由有丝分裂原刺激 T 淋巴细胞产生。机体清除 HPV 过程中 ,涉及酪氨酸激酶 2(tyrosine kinase 2 , Tyk2) 和 Janus 激酶 1(Janus kinase 1 ,JAK1) 的 JAK-STAT 信号转导途径被激活 ,信号转导及转录激活因子 1(signal transducer and activator of transcription1 , STAT1) 、信号转导及转录激活因子 2 (signal transducer and activator of transcription2 ,STAT2) 和干扰素调节因子 9(interferon regulatory factor-9 ,IRF-9) 组成转录因子复合物 ,在 IRF-3 和 IRF-7 的调节下 ,启动干扰素的转录 ,合成大量 IFN- α 和 IFN- β ^[32]。

高危型 HPV 的 E6 蛋白能抑制 IRF3 的激活 ,阻止其诱导产生 IFN- β ^[33] ,E6 蛋白还能妨碍 Tyk2 的激活 ,Tyk2 功能障碍后会影响到 STAT1 和 STAT2 及 Tyk2 的磷酸化 ,使 JAK-STAT 信号激活失调^[34] ,阻碍转录因子复合物形成 ,进而使 IFN- α ,IFN- β 无法正常合成。综上所述 ,HPV E6 蛋白能够通过影响干扰素表达的各个环节抑制 IFNs 的合成、阻碍 IFNs 发挥生物学功效 ,最终逃避宿主免疫^[35]。

HPV 型别繁多 ,感染及致病的免疫学机制异常复杂 ,病毒在宿主免疫系统中保持低调 ,并通过抵抗免疫介导的细胞凋亡 ,减弱 NK 细胞的毒性 ,减少感染部位朗格罕氏细胞的数量 ,促使 CD4⁺ T 细胞发生极化 ,抑制 IFNs 生成等机制逃避宿主的免疫清除 ,在宿主体内持续存在。宿主免疫系统是一个整体 ,各个免疫细胞及细胞因子发挥免疫效应时并不独立 ,相应的 ,HPV 逃避宿主免疫的机制也并不是单一或独立的作用于某一细胞或某一细胞因子 ,而是

在在宿主发挥免疫效应的各个环节中交叉的产生作用 ,最终产生逃避宿主免疫的结果。

人群 HPV 感染状况较为严峻 ,接种 HPV 疫苗是预防 HPV 感染 ,降低 HPV 感染率的有效途径 ,HPV 疫苗的保护作用主要是通过预防 HPV 持续感染而实现^[36]。目前已有三种 HPV 疫苗 ,HPV 9 价疫苗可预防 HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58 型感染 ,HPV 4 价疫苗可预防 HPV6/11/16、18 型感染 ,HPV 2 价疫苗可预防 HPV16/18 型感染。截止到 2013 年 ,已有 45 个国家在年轻女性中实施 HPV 疫苗免费接种项目^[37] ,我国于 2016 年批准 HPV 2 价疫苗上市。了解 HPV 逃避宿主免疫系统在机体内持续存在的免疫机制有助于明确机体免疫状态对 HPV 疫苗有效性的影响 ,帮助决策者根据接种目标人群的不同探索更为特异的疫苗接种策略 ,实现对不同免疫状态人群 HPV 感染的精准预防。

HPV 感染后虽然大部分感染者病毒能自主清除 ,但清除速率受到病毒和宿主两方面因素影响 ,如何在已有认知基础上干预人群行为 ,降低感染率 ,提高清除率显得尤为重要。HPV 免疫逃避机制的认知有助于相应的治疗药物的研发及有关策略的制定。

参 考 文 献

- [1] Doorbar J , Egawa N , Griffin H , et al. Human papillomavirus molecular biology and disease association [J]. Rev Med Virol , 2015 25 Suppl 1: 2-23.
- [2] Kajitani N , Satsuka A , Kawate A , et al. Productive lifecycle of human papillomaviruses that depends upon squamous epithelial differentiation [J]. Front Microbiol , 2012 3: 152.
- [3] Tommasino M. The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis [J]. Semin Cancer Biol , 2014 26: 13-21.
- [4] Burk RD , Harari A , Chen Z. Human papillomavirus genome variants [J]. Virology , 2013 445(1-2) : 232-243.
- [5] Bernard HU , Burk RD , Chen Z , et al. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments [J]. Virology , 2010 401(1) : 70-79.
- [6] Doorbar J , Quint W , Banks L , et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses [J]. Vaccine , 2012 30 Suppl 5: F55-F70.
- [7] 李霓 ,代敏. 中国妇女人乳头状瘤病毒感染的多中心横断面研究 [J]. 中华疾病控制杂志 , 2008 12(5) : 411-415.
- [8] van Rijn VM , Mooij SH , Mollers M , et al. Anal , penile , and oral high-risk HPV infections and HPV seropositivity in HIV-positive and HIV-negative men who have sex with men [J]. PLoS One , 2014 9(3) : e92208.
- [9] 崔丽阳 ,岳天孚. 高危型 HPV 持续感染的影响因素探讨 [J]. 天津医科大学学报 , 2014 20(3) : 209-212.
- [10] Senba M , Mori N. Mechanisms of virus immune evasion lead to

- development from chronic inflammation to cancer formation associated with human papillomavirus infection [J]. *Oncol Rev*, 2012, 6(2): e17.
- [11] Nakahara T, Kiyono T. Regulation of human papillomavirus (HPV) genome replication in the viral life cycle and its association with the viral persistence and cancer development [J]. *Uirusu*, 2014, 64(1): 57-66.
- [12] Zhao KN, Chen J. Codon usage roles in human papillomavirus [J]. *Rev Med Virol*, 2011, 21(6): 397-411.
- [13] Lagunas-Martinez A, Madrid-Marina V, Gariglio P. Modulation of apoptosis by early human papillomavirus proteins in cervical cancer [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1805(1): 6-16.
- [14] Venuti A, Paolini F, Nasir L, et al. Papillomavirus E5: the smallest oncoprotein with many functions [J]. *Mol Cancer*, 2011, 10: 140.
- [15] Lagunas-Martinez A, Madrid-Marina V, Gariglio P. Modulation of apoptosis by early human papillomavirus proteins in cervical cancer [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1805(1): 6-16.
- [16] Jiang P, Yue Y. Human papillomavirus oncoproteins and apoptosis (Review) [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7(1): 3-7.
- [17] Garnett TO, Duerksen-Hughes PJ. Modulation of apoptosis by human papillomavirus (HPV) oncoproteins [J]. *Arch Virol*, 2006, 151(12): 2321-2335.
- [18] Song D, Li H, Li H, et al. Effect of human papillomavirus infection on the immune system and its role in the course of cervical cancer [J]. *Oncol Lett*, 2015, 10(2): 600-606.
- [19] Epling-Burnette PK, Bai F, Painter JS, et al. Reduced natural killer (NK) function associated with high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) and reduced expression of activating NK receptors [J]. *Blood*, 2007, 109(11): 4816-4824.
- [20] Garcia-Iglesias T, Del Toro-Arreola A, Albarran-Somoza B, et al. Low Nkp30, Nkp46 and NKG2D expression and reduced cytotoxic activity on NK cells in cervical cancer and precursor lesions [J]. *BMC Cancer*, 2009, 9: 186.
- [21] Amador-Molina A, Hernandez-Valencia JF, Lamoyi E, et al. Role of innate immunity against human papillomavirus (HPV) infections and effect of adjuvants in promoting specific immune response [J]. *Viruses*, 2013, 5(11): 2624-2642.
- [22] Lucs AV, DeVoti JA, Hatam L, et al. Immune dysregulation in patients persistently infected with human papillomaviruses 6 and 11 [J]. *J Clin Med*, 2015, 4(3): 375-388.
- [23] Bais AG, Beckmann I, Lindemans J, et al. A shift to a peripheral Th2-type cytokine pattern during the carcinogenesis of cervical cancer becomes manifest in CIN III lesions [J]. *J Clin Pathol*, 2005, 58(10): 1096-1100.
- [24] Seresini S, Orioni M, Caputo L, et al. CD4⁺ T cells against human papillomavirus-18 E7 in patients with high-grade cervical lesions associate with the absence of the virus in the cervix [J]. *Immunology*, 2010, 131(1): 89-98.
- [25] Welters MJ, Kenter GG, de Vos van Steenwijk PJ, et al. Success or failure of vaccination for HPV16-positive vulvar lesions correlates with kinetics and phenotype of induced T-cell responses [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(26): 11895-11899.
- [26] Serrano ML, Sanchez-Gomez M, Bravo MM. Cervical scrapes levels of insulin-like growth factor-II and insulin-like growth factor binding protein 3 in women with squamous intraepithelial lesions and cervical cancer [J]. *Horm Metab Res*, 2010, 42(13): 977-981.
- [27] Miura S, Kawana K, Schust DJ, 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 [J]. *J Virol*, 2010, 84(22): 11614-11623.
- [28] Prata TT, Bonin CM, Ferreira AM, et al. Local immunosuppression induced by high viral load of human papillomavirus: characterization of cellular phenotypes producing interleukin-10 in cervical neoplastic lesions [J]. *Immunology*, 2015, 146(1): 113-121.
- [29] de Jong A, van Poelgeest MI, van der Hulst JM, et al. Human papillomavirus type 16-positive cervical cancer is associated with impaired CD4⁺ T-cell immunity against early antigens E2 and E6 [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(15): 5449-5455.
- [30] Visser J, Nijman HW, Hoogenboom BN, et al. Frequencies and role of regulatory T cells in patients with (pre) malignant cervical neoplasia [J]. *Clin Exp Immunol*, 2007, 150(2): 199-209.
- [31] Cao Y, Zhao J, Lei Z, et al. Local accumulation of FOXP3⁺ regulatory T cells: evidence for an immune evasion mechanism in patients with large condylomata acuminata [J]. *J Immunol*, 2008, 180(11): 7681-7686.
- [32] López de Padilla CM, Niewold TB. The type I interferons: Basic concepts and clinical relevance in immune-mediated inflammatory diseases [J]. *Gene*, 2016, 576(1 Pt 1): 14-21.
- [33] Ronco LV, Karpova AY, Vidal M, et al. Human papillomavirus 16 E6 oncoprotein binds to interferon regulatory factor-3 and inhibits its transcriptional activity [J]. *Genes Dev*, 1998, 12(13): 2061-2072.
- [34] Li S, Labrecque S, Gauzzi MC, et al. The human papilloma virus (HPV)-18 E6 oncoprotein physically associates with Tyk2 and impairs Jak-STAT activation by interferon-alpha [J]. *Oncogene*, 1999, 18(42): 5727-5737.
- [35] Senba M, Mori N. Mechanisms of virus immune evasion lead to development from chronic inflammation to cancer formation associated with human papillomavirus infection [J]. *Oncol Rev*, 2012, 6(2): e17.
- [36] 人乳头瘤病毒预防性疫苗临床试验有效性评估专家组. 有关人乳头瘤病毒预防性疫苗临床试验有效性评估的专家共识 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2013, 35(7): 552-554.
- [37] Newman PA, Logie CH, Doukas N, et al. HPV vaccine acceptability among men: a systematic review and meta-analysis [J]. *Sex Transm Infect*, 2013, 89(7): 568-574.

(收稿日期: 2016-03-08)

(修回日期: 2016-05-16)

(本文编辑: 汪洁冰)