[文章编号] 1007-385X(2007)05-0497-04

·综述·

ERK/MAPK 信号传导途径在乳腺肿瘤治疗中的意义

Role of ERK/MAPK pathway in treatment of breast tumors

张 丰 综述;李 楠 审阅(1. 第二军医大学 学员队;2. 第二军医大学 免疫学研究所,上海 200433)

[摘 要] ERK/MAPK 途径在乳腺癌的发生和发展中起着重要的作用,该通路有3个关键靶分子:小G蛋白 Ras 及其下游的 Raf 激酶、MEK1/2 和 ERK1/2。ERK/MAPK 信号转导途径的激活将促进乳腺肿瘤细胞的增殖,因此阻断该信号转导途径就可以干预肿瘤的进程,这为乳腺癌的治疗提供了一种新的策略。目前主要有3种抑制 ERK/MAPK 信号转导途径的方法:(1)利用抑制剂破坏主要靶蛋白的结构和功能;(2)抑制靶蛋白之间的相互作用,阻止信号转导;(3)利用反义核苷酸技术使靶分子功能缺失从而阻断级联反应。这些方法为乳腺肿瘤的治疗提供了新的思路,相信它们将对乳腺肿瘤的治疗做出重要的贡献。

[关键词] ERK/MAPK;抑制剂;乳腺癌;治疗
[中图分类号] R734 [文献标志码] A

乳腺癌的发生发展涉及到一系列信号转导分子活性的改变。研究[1]表明,丝裂原活化蛋白激酶通路之一的细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase,ERK)/丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号传导途径在乳腺癌的发生和发展中起着重要的作用。ERK/ MAPK 信号转导通路的异常活化能够导致细胞丧失凋亡和分化的能力,促使细胞恶性转化,异常增殖,产生肿瘤,并能进一步促进肿瘤细胞的增殖。因此阻断该信号途径的转导对于乳腺癌等一些肿瘤的治疗具有重大的意义。ERK/ MAPK 信号转导通路中有3个重要的靶分子:Ras,Raf 和 MEK。而将这些蛋白分子作为靶标,利用各种手段使其失活可以干预肿瘤的进程从而达到治疗的目的。因此,ERK/ MAPK 途径中某些关键激酶的抑制剂成为了近年来乳腺癌治疗研究中的热点。

1 ERK/MAPK 信号传导通路的组成及其活化特点

ERK/MAPK 信号途径分子主要包括小G蛋白 Ras 和下游的 Raf 激酶、MEK1/2 和 ERK1/2。*ras* 癌基因是目前所知最保守的一类癌基因,包括 *K-Ras*、*H-Ras*、*N-Ras*、*R-Ras*、*TC*21 等,编码产物为一类结构相似,相对分子质量为 21 000 的小G蛋白;Raf/MAPKKK 是 40 000~75 000 的 Ser/Thr 蛋白激酶;在人类有3种 *raf* 癌基因产物:Raf-1(C-Raf)、A-Raf 和 B-Raf,其中 Raf-1 研究得最为广泛;ERK 激酶(MEK)/MAPKK 有分子质量为44 000~45 000 的 MEK1 和 MEK2 两种,属于少有的双重特异性蛋白激酶,既为 Tyr 蛋白激酶,又为 Ser/Thr 蛋白激酶;ERK/MAPK 是一种 Ser/Thr 蛋白激酶,有 ERK1 和 ERK2 两个亚族。参与 ERK 信号通路的各级联激酶包括 c-Raf 和 MEK1/2。细胞受到刺激后通过受体或非受体的酪氨酸激酶以及接头蛋白 Grb2 使 GTP-GDP 交换因子 SOS 转位到膜内侧,催化 Ras 蛋白的活化;活化的 Ras 蛋白激活 c-Raf,再进一步通过磷酸化 MEK1/2 的第 217 和 221 位的丝氨酸而激活 MEK1/2。活化的 MEK1/2 可以磷酸化 ERK1/2 "TEY"基序中的酪氨酸和苏氨酸而激活 ERK1/2。ERK1/2 活化后进入细胞核内磷酸化多种转录因子,调节基因的表达。细胞膜、细胞核、细胞骨架及内膜系统的多种功能都受其影响。因此,ERK/MAPK 通路中有3个关键的靶分子:Ras,Raf 和 MEK。

2 ERK/MAPK 与乳腺肿瘤的关系

ERK/ MAPK 信号转导途径在乳腺癌发生和发展中起重要作用。例如,雌激素促进乳腺肿瘤细胞的增生和迁移涉及到 ERK 的持续活化。雌激素诱导乳腺肿瘤细胞高表达 HRG(heregulin)蛋白,后者与 HRFR 结合后可以活化 PKC-δ,PKC-δ 再通过 Ras 或直接活化 Raf 引起 ERK 信号通路的活化,从而促进乳腺肿瘤细胞的增殖[1]。在临床乳腺肿瘤的化疗中,有许多化疗药物是通过抑制 ERK 的活化来抑制肿瘤的生长。如用全反式维甲酸(all-trans retinoic acid/ATRA)处理乳腺癌细胞系 SKBR-3 后,ERK 的磷酸化水平降低,导致 SKBR-3 细胞的细胞周期阻滞在 G_0/G_1 期,从而抑制了 SKBR-3 乳腺癌细胞的生长。ERK/MAPK 的上游调节分子,例如小G-蛋白 Ras、Raf-1 及蛋白激酶C,均与乳腺癌的发生有关。体内外动物实验表明,ERK 的过度激活与乳腺癌细胞在小鼠体内成瘤、转移、侵袭力密切相关。Spencer 等[2]发现在表皮生长因子刺激 MCF-7

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 30570370). Surpported by the National Natural Science Foundation of China(No. 30570370)
[作者简介] 张 丰(1986-)女,上海金山人,本科生,主要从事生物技术方面的研究
* Corresponding author. E-mail:linan@immunol.org

细胞向外侵袭的过程中,细胞内 ERK-1 与 ERK-2 的活性增高。Lee 等[3]证实了 ERK 信号途径的过度活化时导致乳腺肿瘤细胞 TRAIL 抗性的产生。这些研究结果进一步明确了 ERK 途径在人乳腺癌发生发展及转移中的意义,并为乳腺癌患者的预后提供有益的参考指标。

3 ERK/MAPK 与乳腺肿瘤治疗

3.1 破坏靶蛋白的结构和(或)功能

持续激活的 ERK 通路可促进正常细胞向肿瘤表型转化,而抑制 ERK 信号传导通路,在体外能使肿瘤细胞恢复到非转化的表型,体内则能抑制肿瘤的生长。理论上,干预 Ras/Raf/MEK/ERK 任何一种激酶都有可能阻止肿瘤的生长。因此,参与 ERK 信号通道的各级分子都有可能成为治疗乳腺癌的潜在靶分子。目前已有许多针对这些靶分子的药物用于临床试验,这些药物在肿瘤细胞增殖和凋亡中起重要的调节作用,具有很高的特异性,而毒性反应相对较小。因此,它们在乳腺癌发生发展及防治中的作用日益受到重视。

3.1.1 RAS 蛋白　Ras 蛋白合成后需要经过翻译后修饰,在羧基端增加疏水性以便与细胞膜发生结合,该过程中最重要的是异戊二烯化反应。该反应依赖 3 种酶:法尼基转移酶(farnesyl transferase,FTase)、香叶香叶基转移酶Ⅰ(geranyl transferase Ⅰ,GGT Ⅰ)和香叶香叶基转移酶Ⅱ(geranyl transferase Ⅱ,GGT Ⅱ)。抑制 Ras 蛋白法尼基化可使 Ras 蛋白无法定位于细胞膜,从而阻断 Ras 蛋白对 MAPK 途径的激活作用。因而,这 3 种酶成了开发新型抗癌药物的靶点。法尼基转移酶抑制剂(farnesyl transferase inhibitor, FTI)由于没有明显的细胞毒性,成为此类药物中研究较多的一种。目前有 R115777(Zarnestra)、SCH66336(Sarasar)、BMS-214662 三种 FTI 在进行临床试验。其中 R115777 是法尼基焦磷酸酯(farnesyl pyrophosphate, FPP)类似物,可与 FPP 竞争性结合 FTase,特异性强且毒性低,是第一个口服使用并进入 I 期临床试验的 FTI。研究表明, R115777 在 Ras 突变率很低(不足 2%)的乳腺癌治疗中有一定的效果[4]。Kelland 等[5]发现 R115777 在亚微摩尔浓度就可抑制乳腺癌细胞 MCF-7 在体外和体内的生长,R115777 作用于乳腺癌细胞的 IC_{50} 为(0.31 ±0.25)mol/L,与其他人类肿瘤细胞系相比处于中等水平。这些临床资料为评价低 Ras 突变率乳腺癌的 FTI 治疗提供了合理的依据。进一步研究[6]发现,FTI 的抗肿瘤活性不仅依赖于 Ras 的活化状态,还取决于 Ras 突变体的类型;在 H-ras 突变体中,FTI 的抗肿瘤活性最强,其次为 N-ras,在 K-ras 中最弱。因为 K-ras 也是一种 GGT 抑制剂的相关底物,FTI 和 GGTI 的结合可有力阻止 K-ras 的膜定位。但由于部分香叶香叶基化的蛋白为正常细胞生理所必需,因此需要考虑 GGTI 的细胞毒性。

3.1.2 Raf 抑制剂的应用　Raf 在信号转导中对 MEK 存在非依赖性,不需激活 ERK 通路就可直接产生生物学效应。因此,Raf 抑制剂比 MEK 抑制剂有更广的抗肿瘤谱。Raf 家族的所有蛋白均参与 Raf/MEK/ERK 级联反应,但是它们的活性不同,受调控的方式也不同。目前研究较多的是 Raf-1。Lee 等[7]发现 Raf-1 表达的下调与人乳腺癌细胞株 MCF-7/Adr 对于紫杉醇的抗药性产生直接相关。许多 Raf-1 的抑制剂与 ATP 竞争目标激酶的 ATP 结合位点,最近从组合化学库中筛选出来的 Raf-1 抑制剂 GW5074 和双芳香基脲 BAY43-9006 最具发展潜力,在体外实验中 GW5074 抑制 Raf-1 激酶活性的 IC_{50} 值是 9 nmol/L, BAY43-9006 的 IC_{50} 值为 12 nmol/L[8]。BAY43-9006 是第 1 个口服使用并已进入Ⅰ、Ⅱ期临床试验的 Raf-1 抑制剂,它可直接作用于 Raf,从而特异性地阻断 Ras 通路的信号传导,对于乳腺癌等 Ras 突变为持续活化状态或生长因子受体高表达的肿瘤均有抑制效应 。通常情况下 Raf 可受到 Ras 蛋白激酶而活化,还可由 PKC 介导,也可通过自身位点的磷酸化作用而激活。此外,Raf 活性受到二聚体作用的调节,陪伴蛋白如 14-3-3 和 Hsp90 等也可以影响 Raf 蛋白的表达。由于 Raf 具有这些生化特性,一些作用于蛋白之间的药物可以调节 Raf 活性,例如库马霉素可以抑制 Raf 形成二聚体,格尔德霉素可以阻止 Raf 与 14-3-3 蛋白的相互作用,从而抑制 Raf 活性。格尔德霉素的类似物 17-烯丙胺-17-脱甲氧格尔德霉素(17-AAG)特异性结合 Hsp90,破坏 Hsp90-Raf-1 复合物,促进 Raf-1 降解,抑制肿瘤细胞增殖和促进肿瘤细胞凋亡[9]。体外实验证实 17-AAG 对于抗他莫昔芬的乳腺癌细胞有显著的抑制生长作用[10]。Zsebik 等[11]将 17-AAG 用于对群司珠单抗(trastuzumab)产生抗药性的乳腺癌 JIMT-1 细胞株,发现肿瘤细胞的 ErbB2 表达水平明显降低,增殖被抑制。

3.1.3 MEK 1/2 抑制剂的应用　MEK 抑制剂的结合部位在其他激酶上没有同源序列,是所有激酶抑制剂中特异性最强的。人类 MEK 1 和 MEK 2 有 80% 氨基酸序列同源, 使得小分子 MEK 抑制剂常同时靶向这两个同系物。从组合化学库中筛选出来的第一代小分子抑制剂有 PD98059 和 U0126,此类 MEK 抑制剂不与 ATP 竞争目标激酶的 ATP 结合位点,亦不与 ERK1/2 竞争 MEK1/2 结合位点。以 U0126 处理乳腺癌细胞株 MDA-MB-468 后,发现该抑制剂有明显促进 ERK 磷酸化的作用,但是它并不诱导乳腺癌细胞的凋亡[12]。但很多此类 MEK 抑制剂的作用是可逆的,停用后激酶可

被重新激活。人工合成的第二代小分子抑制剂有 PD184352(CI-1040)、ARRY-142886 和 PD0325901。最早用于临床疗效评估的是 PD184352,这是一种口服制剂,通过抑制 MEK1/2,特异性抑制 MEK1/2 磷酸化[13]。因为没有达到预期效果,终止于Ⅱ期临床试验,但显示了较好的剂量耐受和明显的 ERK 活性抑制;PD0325901 在结构上与 PD184352 高度相似,作用时效长,对 MEK 抑制更有力且有更高的溶解性和代谢稳定性,因而具有更高的抗肿瘤效应,现主要用于Ⅰ期临床试验的实体瘤患者,获得了很好的效果。该抑制剂对于 ERK 活性的抑制作用有望应用于乳腺癌的治疗。

3.2 破坏蛋白与蛋白之间的相互作用

Raf-1 的活化需要 Ras 效应子结构域和 Raf-1 的 Ras 结合结构域,以及 Raf-1 半胱氨酸富集区和 Ras 的另外一个区域(可能是一个法尼基团)的相互作用。人工合成的 sulindac 衍生物、肽、高亲合力的抗体和 RNA aptamer(一类由核糖核酸组成的化合物,可以直接与目标蛋白结合并抑制该蛋白的活性)作用于这些部位,可阻止 Ras 和 Raf 的相互作用;亦可人工合成一段肽,竞争结合 ERK 在 MEK 上的结合位点,抑制 ERK 的活化[14]。研究[15]表明 Raf 激酶抑制蛋白(RKIP)通过与 Raf 或 MEK 结合,从而破坏 Raf-MEK 相互作用,抑制 MEK 的活化,而且磷酸化的 MEK 仍可与 RKIP 结合,显示了 RKIP 使 MEK 失活的巨大潜力。最近发现 RKIP 与乳腺癌的发生、转移相关。Hagan 等[16]对 103 名乳腺癌患者的肿瘤切片进行免疫组化分析,发现 RKIP 表达水平低的患者淋巴结转移高,说明 RKIP 对乳腺癌的转移能力有抑制作用。此外,Chatterjee 等[17]还发现 RKIP 可增强乳腺癌细胞对化疗制剂的易感性,提高了治疗效果。表明抑制 ERK/MAPK 途径中各分子间相互作用的制剂可应用于乳腺癌的治疗。

3.3 功能缺失(loss of function,LOF)策略

人类所有癌症中约有 30% 发现 Ras 突变,其大多数的点突变存在于 Ras 与鸟苷酸发生相互作用的结构域。突变型 Ras 蛋白对抗 GAP 对其内源活性的负调节,在失控细胞中连续产生活跃的有丝分裂信号。利用反义核苷酸技术阻断突变的 Ras 蛋白与其信号分子 GEF、Grb2-SOS 等的相互作用,增加 GAP 的活性,使 Ras 与 GAP 的结合中止,从而阻断该信号转导途径,抑制肿瘤细胞的生长。Ras 的 3 种突变体 H-ras、N-ras 和 K-ras 的特异性核酶能有效降解目标 Ras mRNA[18]。用反义寡核苷酸(ASO)第一代 ISIS 5 132 和第二代 ISIS 13 650 与 c-raf-1 mRNA 3′端非翻译序列杂交,实验显示不同类型的卵巢癌细胞对 ASO 的敏感性不同,生长抑制的程度为 10% ~90% ,同时伴有细胞凋亡的增加和在 G_2-M、S 期的积聚[19]。针对 B-Raf 的小分子干扰 RNA(siRNA)能有效破坏靶标 RNA;其与单克隆抗体技术结合,展示出一种突破性方法——“基因组手术”[20]。但是,这种手段还不够成熟,在运用时会存在脱靶的非特异性问题,因此设计 siRNA 时应考虑到 siRNA 和 dsRNA 的长度及位置、染色体位置、基因密度等影响其特异性的因素,研究者须设法找到高度特异和有效的 siRNA[21]。脱靶问题一旦解决,该技术必将有更广阔的应用前景,有望为乳腺癌提供一条极有价值的治疗思路。

4 展 望

ERK /MAPK 信号转导通路的持续活化是人类许多肿瘤的一个显著标志,靶向破坏该通路中的任何一个环节就能阻断该信号途径,抑制肿瘤细胞的增殖。因此深入研究这个通路将为乳腺肿瘤的治疗开辟新的道路。但目前这种方法还面临很多挑战,例如确定最佳剂量和给药方案,如何选择合适的受试者,怎样确定恰当的临床用药的终止点等。此外,乳腺癌患者不同的分子表型也是影响靶向抗癌治疗的一个重要因素。临床发现将 ERK 抑制剂与其他治疗方式联合使用疗效较好,但是联合用药的试验有可能混淆分子靶向治疗的相对效果。尽管如此,ERK 途径信号传递抑制剂和其他治疗方式联合应用仍然是将来的发展趋势。

[参 考 文 献]

[1] Adeyinka A, Nui Y, Cherlet T, *et al.* Activated mitogen-activated protein kinase expression during human breast tumorigenesis and breast cancer progression[J]. Clin Cancer Res, 2002, 8(6): 1747-1753.

[2] Spencer KS, Graus-Porta D, Leng J, *et al.* ErbB2 is necessary for induction of carcinoma cell invasion by ErbB family receptor tyrosine kinases[J]. J Cell Biol, 2000, 148(2): 385-397.

[3] Lee TJ, Lee JT, Park JW, *et al.* Acquired TRAIL resistance in human breast cancer cells are caused by the sustained cFLIP(L) and XIAP protein levels and ERK activation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006,351(4):1024-1030.

[4] Johnston SR, Hickish T, Ellis P, *et al.* Phase Ⅱ study of the efficacy and tolerability of two dosing regimens of the farnesyl transferase inhibitor, R115777, in advanced breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2003,21(13):2492-2499.

[5] Kelland LR, Smith V, Valenti M, *et al.* Preclinical antitumor activity and pharmacodynamic studies with the farnesyl protein transferase inhibitor R115777 in human breast cancer[J]. Clin Cancer Res, 2001,7(11):3544-3550.

[6] End DW, Smets G, Todd AV, *et al.* Characterization of the antitumor effects of the selective farnesyl protein transferase inhibitor R115777 *in vivo* and *in vitro*[J]. Cancer Res, 2001,61(1):131-137.

[7] Lee M, Koh WS, Han SS. Down-regulation of Raf-1 kinase is associated with paclitaxel resistance in human breast cancer MCF-7/Adr cells[J]. Cancer Lett, 2003,193(1):57-64.

[8] Lyons JF, Wilhelm S, Hibner B, *et al.* Discovery of a novel Raf kinase inhibitor[J]. Endocr Relat Cancer, 2001, 8(3): 219-225.

[9] Ochel HJ, Eichhorn K, Gademann G. Geldanamycin: the prototype of a class of antitumor drugs targeting the heat shock protein 90 family of molecular chaperones[J]. Cell Stress Chaperones, 2001,6(2):105-112.

[10] Beliakoff J, Bagatell R, Paine-Murrieta G, *et al.* Hormone-refractory breast cancer remains sensitive to the antitumor activity of heat shock protein 90 inhibitors[J]. Clin Cancer Res, 2003,9(13): 4961-4971.

[11] Zsebik B, Citri A, Isola J, *et al.* Hsp90 inhibitor 17-AAG reduces ErbB2 levels and inhibits proliferation of the trastuzumab resistant breast tumor cell line JIMT-1[J]. Immunol Lett, 2006,104(1-2):146-155.

[12] Squires MS, Hudson EA, Howells L, *et al.* Relevance of mitogen activated protein kinase (MAPK) and phosphotidylinositol-3-kinase/protein kinase B (PI3K/PKB) pathways to induction of apoptosis by curcumin in breast cells[J]. Biochem Pharmacol, 2003, 65(3):361-376.

[13] Allen LF, Sebolt-Leopold J, Meyer MB. CI-1040 (PD184352), a targeted signal transduction inhibitor of MEK (MAPKK)[J]. Semin Oncol, 2003, 30(5 Suppl 16): 105-116.

[14] Kelemen BR, Hsiao K, Goueli SA. Selective *in vivo* inhibition of mitogen-activated protein kinase activation using cell-permeable peptides[J]. J Biol Chem, 2002, 277(10): 8741-8748.

[15] Yeung K, Janosch P, McFerran B, *et al.* Mechanism of suppression of the Raf/MEK/extracellular signal-regulated kinase pathway by the raf kinase inhibitor protein[J]. Mol Cell Biol, 2000, 20 (9): 3079-3085.

[16] Hagan S, Al-Mulla F, Mallon E, *et al.* Reduction of Raf-1 kinase inhibitor protein expression correlates with breast cancer metastasis [J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(20):7392-7397.

[17] Chatterjee D, Bai Y, Wang Z, *et al.* RKIP sensitizes prostate and breast cancer cells to drug-induced apoptosis[J]. J Biol Chem, 2004, 279(17): 17515-17523.

[18] Sakuma T, Kijima H, Nishi M, *et al.* An anti-K-ras ribozyme suppresses oncogene expression and cell growth of human pancreatic cancer[J]. Tokai J Exp Clin Med, 2004, 29(2): 35-42.

[19] Mullen P, McPhillips F, MacLeod K, *et al.* Antisense oligonucleotide targeting of Raf-1: importance of raf-1 mRNA expression levels and raf-1-dependent signaling in determining growth response in ovarian cancer[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(6): 2100-2108.

[20] Viti F, Giovannoni L, Neri D. Recombinant antibodies for the selective targeting of tumor neovasculature[J]. Curr Opin Drug Discov Devel, 2002, 5(2): 204-213.

[21] Holen T, Moe SE, Sorbo JG, *et al.* Tolerated wobble mutations in siRNAs decrease specificity, but can enhance activity *in vivo*[J]. Nucleic Acids Res, 2005, 33(15): 4704-4710.

[收稿日期] 2007 – 06 – 12 **[修回日期]** 2007 – 08 – 20
[本文编辑] 郁晓路

· 科技动态 ·

BTLA:与 CTLA-4 和 PD-1 相似的淋巴细胞抑制性受体

T 细胞接受来自抗原提呈细胞阴性的或阳性的共刺激信号。在 naïve T 细胞活化的过程中,CD28 受体介导活化的共刺激信号,而 CTLA-4 则介导活化的抑制性信号。CD28 和 CTLA-4 与表达在 APCs 表面的相同的配体即 B7-1 和 B7-2 相结合。另外的 CD28-B7 家族成员也已经被鉴定,第二个 T 细胞表面的活化性受体是可诱导的共刺激因子(ICOS),及表达在淋巴和非淋巴细胞表面的它的配体 B7H(或称为 B7RP-1,GL50,B7H2,LICOS)。第二个抑制性受体 PD-1,与 B7 相关的配体 PD-L1 相结合。另一个 B7 的同系物 B7-H3,与活化的 T 细胞表面的另一个未知受体相结合。

作者克隆和鉴定了人和鼠的 B 和 T 淋巴细胞弱化子(BTLA),一种 T 淋巴细胞表达的抑制性受体。通过序列比对证实它是一种糖蛋白,其胞内段含有基于的酪氨酸信号转导基序,其预测的结构域显示 BTLA 由信号肽、Ig 区和跨膜区、胞质区组成。Northen blotting 分析显示,BTLA 在活化的 naïve T 细胞中被诱导表达,并且表达在分化过程中的 Th1 和 Th2 细胞中;然而,在高度极化的 Th2 细胞中随后丢失,但在 Th1 细胞中持续表达。Western blotting 证明,BTLA 含有的两个胞质的基于酪氨酸的免疫受体抑制性基序(ITIMs),能发生可诱导的酪氨酸磷酸化,并与酪氨酸激酶 SHP-1 和 SHP-2 相关。交联 BTLA 和 CD3 部分抑制了 CD3 诱导的 IL-2 的分泌,BTLA 缺陷的 T 细胞对 DC 提呈抗原刺激的增殖能力明显增加,提示 BTLA 对 T 细胞执行了抑制性而不是活化性的功能。BTLA 缺陷的小鼠表现出中度的特异性抗体应答增加,以及对肽诱导的实验性自身免疫性脑脊髓炎的敏感性增加,进一步提示了 BTLA 的抑制性功能。因此,BTLA 与表达在 T 淋巴细胞表面的另两个抑制性受体 CTLA-4 和 PD-1 在结构和功能上具有相似性。

该研究通过实验证明了 BTLA 是类似 PD-1 的表达在 T 细胞表面的第三种抑制性受体,由于 BTLA 与 SHP-1 和 SHP-2 相关联,并且当 BTLA 缺失时小鼠对实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)的敏感性增加,及缺失时体外细胞增殖应答的增加,提示 BTLA 可能和 PD-1 及 CTLA-4 一样具有抑制性功能,并且在控制免疫应答晚期相和控制自身免疫性疾病中发挥一定作用。

[吴亚男 摘译,李 楠 审阅. Watanabe N, Gavrieli M, Sedv JR, *et al.* Nat Immunol, 2003, 4(7): 670-679]