

IgE 与肿瘤的相关性研究

杨哲 牟思玉 陈艺 王祖森 吴力群

【摘要】 IgE 在自身免疫中发挥着重要作用, 一般认为与 I 型变态反应相关。目前越来越多的研究证实, IgE 在肿瘤增殖、迁移、侵袭中也发挥作用。该文对近年相关文献进行综述, 分析 IgE 在肿瘤疾病中可能发挥的作用进行分析, 为临床疾病的诊治提供理论基础。

【关键词】 免疫球蛋白 E; 过敏; 肿瘤

Correlation analysis between immunoglobulin E and tumors Yang Zhe, Mu Siyu, Chen Yi, Wang Zusen, Wu Liqun. Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China

Corresponding author, Wu Liqun, E-mail: wulq5810@126.com

【Abstract】 Immunoglobulin E (IgE) plays a pivotal role in autoimmunity. It is widely recognized that IgE is correlated with type I hypersensitivity reactions. Currently, more and more evidence has demonstrated that IgE also plays a role in the proliferation, migration and invasion of tumors. In this article, recent relevant literatures were summarized to analyze the potential role of IgE in tumor diseases, aiming to provide theoretical basis for clinical diagnosis and treatment of autoimmune diseases.

【Key words】 Immunoglobulin E; Allergy; Tumor

Ig 是一组具有抗体功能且多样性的蛋白质, 是机体免疫功能的重要指标。IgE 为 Ig 中血清含量最低的一种, 仅占血清 Ig 的 0.002%^[1]。过敏反应、真菌感染、寄生虫感染和某些金黄色葡萄球菌感染均会引起 IgE 水平上升^[2-3]。血清 IgE 含量已经成为监测人体免疫状态的常规指标。近年来, 随着肿瘤免疫学的发展, IgE 与肿瘤的相关性研究已经成为免疫学研究的热点, 对 IgE 的深入研究可能为肿瘤的治疗提供新的诊疗思路, 以下就 IgE 与免疫反应以及肿瘤的相关性做一综述。

一、IgE 与过敏反应

1. IgE 的发现

作为过敏反应(I 型变态反应)的重要载体, IgE 的发现与过敏反应的相关性研究密不可分。最早的过敏反应是由 Portier 等(1902 年)研究发现的——注射马的血清进入人的体内时, 能起到“治疗”(被动免疫)破伤风和白喉的效果。他们认为, 该反应并不是将有毒物质直接注入体内才会引起, 而是当其作为抗原再次进入以前的致敏动物体内时才会起作用。Arthus 等(1906 年)也对免疫和过敏反

应进行了深入研究。Von Pirquet 等(1906 年)预测, 免疫和过敏反应取决于外来物质和免疫系统之间的相互作用, 免疫和超敏反应有相似的免疫学机制。与此同时, Nicolle 等(1907 年)发现了将过敏因子在致敏动物之间被动转让的可能性。随后, Prausnitz 等(1921 年)发现了血清途径是速发型超敏反应(I 型变态反应或过敏反应)的传播转移途径, 后人将这一速发过敏反应定义为 Prausnitz-Küstner 反应。

Ishikaka 等(1967 年)首先发现并命名了 IgE, 他们对豚草花粉高度过敏患者的血清中分离出一种未知的 Ig, 并实验性地将人的这种 Ig 提取物注射到兔体内, 最终发现这种特殊类型的 Ig 有提高实验动物的抗血清能力。当这种抗血清能力被 IgG、IgM、IgA 和 IgD 消耗中和以后, 更易发生 Prausnitz-Küstner 反应; 而当含有丰富反应素的血清变性产生沉淀以后, 其上清液无皮肤致敏活性。进一步研究, 这是一种区别于之前已知 Ig 的新亚类, 最终 Ishikaka 等将其命名为为红斑(erythema-E)诱导的丙种球蛋白。

2. IgE 与过敏反应的关系

过敏反应通常是人体的免疫功能对环境物质中的一个过度特异性反应。对于过敏反应目前存在很大的误区,过敏反应与 IgE 并非单纯的正比例关系,尽管在高血清 IgE 水平的人群中更容易出现过敏症状,但这种相关性并不是绝对的:部分人血清 IgE 升高但不会出现过敏症状,称为无症状的过敏反应,而部分人有过敏症状,但是没有血清 IgE 水平的升高,称为非特异性过敏^[4]。有过敏倾向的个体对于机体产生的 IgE 对抗常见的过敏原有较高的遗传易感性。

二、IgE 与肿瘤的相关性研究

随着 IgE 相关研究的深入, IgE 已不再是局限于过敏反应的相关指标,其与肿瘤的相关性也日益成为研究热点。对于人体而言,肿瘤致病因子和肿瘤细胞作为一种异物抗原或致敏原,不断刺激机体产生抗体,包括 IgE 类抗体,形成一种类似于过敏反应的征状。

1. IgE 与肿瘤的关系

目前,对于过敏(IgE)与肿瘤的相关性存在不同的争论。一种观点认为过敏可以降低肿瘤发生的风险,另一种观点认为过敏可以增加肿瘤发生的风险。

对于过敏可以降低肿瘤发生风险这一观点存在 2 种假说:免疫监视假说和预防假说。Burnet 等(1959 年)提出了免疫监视假说,该假说认为免疫系统能够识别并清除恶性肿瘤,从而抑制了肿瘤的发生、发展。根据免疫监视假说,过敏并不是直接参与预防恶性肿瘤的发展,而只是通过活跃免疫功能来发现并根除癌细胞。根据预防假说,过敏反应是清除致癌物质本身,因此,过敏在降低肿瘤发生风险中起直接作用。

对于过敏可以增加肿瘤发生风险这一观点,Josephs 等^[5]提出了以辅助性 T 细胞 2(Th2)免疫偏移为中心的免疫学假说。Th2 主要为对抗细胞外多细胞寄生虫的免疫反应,由 IL-4 驱动诱发,主要执行的细胞因子是 IL-4、IL-5 和 IL-13,其最重要的执行细胞为肥大细胞、嗜酸性粒细胞及嗜碱性粒细胞,另外还有产生 IgE 的 B 细胞以及分泌 IL-4、IL-5 的 CD4⁺ T 细胞等。该假说认为血清中 IgE 含量升高可以看作是不适当的重定向 Th2 型免疫应答,机体在转移免疫细胞离开潜在的肿瘤细胞的同时抑制 Th1 型反应。通过分泌 Th2 细胞因子(如 IL-4),部分肿瘤细胞可能会产生有利于 IgE 的炎性反

应。因为一些典型的 Th2 细胞(如活化的巨噬细胞和肥大细胞)具有抑制 Th1 细胞产生及细胞毒性反应的能力,在这种情况下过敏可能会增加患癌的风险。

2. IgE 与肿瘤的流行病学研究

目前对于 IgE 与肿瘤的流行病学研究,有学者认为,与外部环境相沟通的组织或器官(如神经胶质、口腔和咽喉、结肠和直肠、胰腺、皮肤、子宫和子宫颈、肺、膀胱和胃肠道等)比那些不与外部环境相沟通的组织或器官(如卵巢、前列腺、脑膜、血细胞等)更容易出现过敏(IgE)与恶性肿瘤之间的这种反向变化^[6]。Olson 等(2010 年)分析 475 例胰腺癌患者发现,有过敏史的患者相对于无过敏史的患者在未行胰腺恶性肿瘤外科手术的情况下有更长的生存期;Wigertz 等(2007 年)在一项病例对照研究中发现那些既往患有哮喘、花粉过敏及湿疹等过敏性疾病的患者患神经胶质瘤的风险低于正常人。Liao 等^[7]通过荟萃分析研究发现,有过敏症状的患者患头颈部肿瘤的风险较无过敏症状的患者要低,免疫反应在头颈部肿瘤的发病中起了重要的作用。Zhang 等^[8]报道, IgE 是乳腺癌的其中一个保护性因子,对乳腺癌的诊治有一定的价值,并且发现当患者血清 IgE 的含量较低时更容易患乳腺癌。Ye 等^[9]也发现 IgE 可能在抑制结肠癌的发病过程中发挥作用——结肠癌在发病的时候表达 CD23,而 IgE 通过表达 CYP27B1 抑制 CD23 的表达,进而促进 VD3 转化为骨化三醇,骨化三醇又可以增加结肠癌细胞 FasL 的表达诱导结肠癌细胞的凋亡,从而降低结肠癌的发生风险。对于其中的过敏反应与恶性肿瘤发生的反向变化如果进一步探讨血清 IgE 对其产生的影响,这种反向变化也是成立的。但是,这一假设基于的重点是引起 IgE 水平变化的根源来自于肿瘤抗原或致癌分子的效应功能,而不是机体已知的过敏反应或寄生虫等原因引起的血清 IgE 升高。

3. 肿瘤相关的免疫治疗

随着肿瘤免疫学研究的深入,免疫治疗已经成为现今肿瘤治疗的热点和新的研究方向,而肿瘤分子生物学以及肿瘤微环境研究的迅速发展也为抗体的研发明确了一系列新的靶点。1987 年,有报道首次提出应用抗 IgE 抗体治疗 IgE 介导的过敏性疾病,并描述了具有特异性结合能力的抗 IgE 单克隆抗体。1995 年, Kolbinger 等报道了一株鼠源性单抗(MaE11)的人源化过程,该抗体又称为奥马珠单

抗,这其中包括大约 5% 的鼠源序列和 95% 的人源序列。奥马珠单抗作用机制主要是与 IgE 结合,阻断 IgE 与 FcεR I 和 FcεR II 的结合,减少了过敏性介质的释放^[10]。经过十多年的临床应用和实验室分析,奥马珠单抗在难治性哮喘的治疗方面可以获得很好的临床疗效和较高的安全性。Normansell 等^[11]分析 3 143 例患者发现,在以吸入糖皮质激素(激素)治疗哮喘为主要治疗药物的背景下,奥马珠单抗作为一种全新的治疗方法,可以减少 50% 的哮喘发病率,同时可以有效改善哮喘发作症状,减少哮喘急性发作的频率,还可以减少激素的吸入量,甚至有些患者能够完全停止吸入激素治疗。奥马珠单抗也是第一个治疗哮喘的生物靶向性药物。

具体到 IgE 相关的肿瘤免疫治疗,由于 IgE 与 Fcε 受体有较高的亲和力,信号传导通路更加明确^[12]。IgE 在外周血中含量极低,进而减少了受体的竞争^[13]。这些优势使 IgE 作为肿瘤免疫治疗的新靶点更受关注^[14]。近年来,以 IgE 为基础的肿瘤免疫治疗也有新的发现。Daniels 等^[15]通过构建小鼠模型发现对于 HER2/neu 过度表达的乳腺癌和卵巢癌的患者,IgE 可以提高人树突状细胞的抗原呈递效率,促进交叉启动,从而刺激继发性 T 细胞起到抗肿瘤的目的。Nigro 等^[16]研究显示,小鼠和人类的 IgE 在抗肿瘤疫苗中起到很强的佐剂作用,而与 IgE 高亲和的 FcεR I 受体通路在这其中起到至关重要的作用,这也从侧面反映了 IgE 的抗肿瘤作用。Daniels-Wells 等^[17]对抗前列腺特异性抗原的 IgE 抗体研究发现,该抗体能够触发免疫激活和抗肿瘤保护,从而为前列腺癌的治疗提供新思路。截至 2013 年,已经有 15 种抗体药物获得 FDA 批准,用于治疗恶性肿瘤,还有更多的新型抗体正在临床试验评估阶段^[18-20]。以上几种针对不同肿瘤抗原的抗体的研究模型表明,IgE 具有良好的抗肿瘤活性,同时耐受性良好。与 IgG 相比,IgE 为基础的免疫治疗可以进一步补充或增强现有的基于 IgG 的抗肿瘤免疫治疗方法。

三、IgE 相关研究的展望

IgE 的相关研究近年来取得了很大进展,也引起国内外许多学者的关注,但涉及 IgE 与肿瘤的相关性研究仍显不足,还仅仅停留在初级阶段。IgE 的表达与肿瘤发生、发展相关的可能机制尚不完全清楚,有必要从基因重组及重组发生机制方面进行大量深入研究;同时,由于肿瘤的复杂环境,不同

器官肿瘤既具有一定的相似性,又具有一定的差异性,这也对肿瘤的免疫学研究增加了困难。相信通过对 IgE 的深入研究,必将会为肿瘤的主动免疫与被动免疫的生物学研究提供新思路,也将会为肿瘤生物学治疗提供新的靶点和方向。

参 考 文 献

- [1] Leoh LS, Daniels-Wells TR, Penichet ML. IgE immunotherapy against cancer. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2015, 388: 109-149.
- [2] 朱伟,曹梦姝,周艳君,孟玲,魏继福. IgE 自身抗体在自身免疫性疾病中的作用. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2017, 11 (1): 57-60.
- [3] 薛国昌,任明星,周静月,沈琳娜,宋月娟,夏欢,曹丽. 感染性喉炎和痉挛性喉炎患儿血清中 IL-4、IFN-γ 和 IgE 水平检测的临床意义. *新医学*, 2014, 45 (1): 49-52.
- [4] Hsiao JR, Ou CY, Lo HI, Huang CC, Lee WT, Huang JS, Chen KC, Wong TY, Tsai ST, Yen CJ, Wu YH, Hsueh WT, Yang MW, Wu SY, Chang JY, Chang KY, Lin CL, Wang FT, Wang YH, Weng YL, Yang HC, Chang JS. Allergies and risk of head and neck cancer: an original study plus meta-analysis. *PLoS One*, 2013, 8 (2): e55138.
- [5] Josephs DH, Spicer JF, Corrigan CJ, Gould HJ, Karagiannis SN. Epidemiological associations of allergy, IgE and cancer. *Clin Exp Allergy*, 2013, 43 (10): 1110-1123.
- [6] Sherman PW, Holland E, Sherman JS. Allergies: their role in cancer prevention. *Q Rev Biol*, 2008, 83 (4): 339-362.
- [7] Liao HC, Wu SY, Ou CY, Hsiao JR, Huang JS, Tsai ST, Huang CC, Wong TY, Lee WT, Chen KC, Fang SY, Wu JL, Huang TT, Wu YH, Hsueh WT, Yen CJ, Yang MW, Lin FC, Lai YH, Chang JY, Lin CL, Wang YH, Weng YL, Yang HC, Chen YS, Chang JS. Allergy symptoms, serum total immunoglobulin E, and risk of head and neck cancer. *Cancer Causes Control*, 2016, 27 (9): 1105-1015.
- [8] Zhang H, Guo G, Jianzhong C, Zheng Y. Decreased level of IgE is associated with breast cancer and allergic diseases. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 587-597.
- [9] Ye ZS, Fan LN, Wang L, Yang B, Wang LF, Liu YS, Ji SN, Xu HZ, Xiao CX. Immunoglobulin E induces colon cancer cell apoptosis via enhancing cyp27b1 expression. *Am J Transl Res*, 2016, 8 (12): 5715-5722.
- [10] Pelaia G, Vatrella A, Busceti MT, Gallelli L, Terracciano R, Maselli R. Anti-IgE therapy with omalizumab for severe asthma: current concepts and potential developments. *Curr Drug Targets*, 2015, 16 (2): 171-178.
- [11] Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 1 (1): CD003559.
- [12] Suzuki R. The emerging picture of mast cell activation: the complex regulatory network of high-affinity receptor for immunoglobulin E signaling. *Biol Pharm Bull*, 2017, 40 (11): 1828-

- 1832.
- [13] Karagiannis SN, Josephs DH, Karagiannis P, Gilbert AE, Saul L, Rudman SM, Dodev T, Koers A, Blower PJ, Corrigan C, Beavil AJ, Spicer JF, Nestle FO, Gould HJ. Recombinant IgE antibodies for passive immunotherapy of solid tumours: from concept towards clinical application. *Cancer Immunol Immunother*, 2012, 61 (9): 1547-1564.
- [14] Navinés-Ferrer A, Serrano-Candelas E, Molina-Molina GJ, Martín M. IgE-related chronic diseases and anti-IgE-based treatments. *J Immunol Res*, 2016, 2016: 8163803.
- [15] Daniels TR, Leuchter RK, Quintero R, Helguera G, Rodríguez JA, Martínez-Maza O, Schultes BC, Nicodemus CF, Penichet-ML. Targeting HER2/neu with a fully human IgE to harness the allergic reaction against cancer cells. *Cancer Immunol Immunother*, 2012, 61 (7): 991-1003.
- [16] Nigro EA, Soprana E, Brini AT, Ambrosi A, Yenagi VA, Dombrowicz D, Siccardi AG, Vangelista L. An antitumor cellular vaccine based on a mini-membrane IgE. *J Immunol*, 2012, 188 (1): 103-110.
- [17] Daniels-Wells TR, Helguera G, Leuchter RK, Quintero R, Kozman M, Rodríguez JA, Ortiz-Sánchez E, Martínez-Maza O, Schultes BC, Nicodemus CF, Penichet ML. A novel IgE antibody targeting the prostate-specific antigen as a potential prostate cancer therapy. *BMC Cancer*, 2013, 13: 195.
- [18] Lewin J, Thomas D. Denosumab: a new treatment option for giant cell tumor of bone. *Drugs Today (Barc)*, 2013, 49 (11): 693-700.
- [19] Sliwkowski MX, Mellman I. Antibody therapeutics in cancer. *Science*, 2013, 341 (6151): 1192-1198.
- [20] Cameron F, McCormack PL. Obinutuzumab: first global approval. *Drugs*, 2014, 74 (1): 147-154.

(收稿日期: 2017-12-05)

(本文编辑: 林燕薇)

