

疱疹病毒侵入介体在免疫应答及抗肿瘤免疫中的研究进展

林建波,李俊,卫立辛,沈锋*

(第二军医大学东方肝胆外科医院综合治疗一科,上海 200438)

[摘要] T细胞以及抗原提呈细胞上的受体和它们的配体所传递的激活或抑制信号,对于免疫细胞的有效激活或保持休眠状态极其重要。肿瘤坏死因子受体超家族和 CD28-B7 家族就包含了很多这样的调节分子。疱疹病毒侵入介体(HVEM)能在其配体肿瘤坏死因子超家族成员 14(LIGHT)的作用下参与细胞免疫应答的激活;同时 HVEM 作为 B 和 T 淋巴细胞衰减子(BTLA)的配体,使其转导共抑制信号。本文介绍 HVEM 精细调节免疫的功能并讨论其在抗肿瘤免疫中的新进展。

[关键词] 疱疹病毒侵入介体;免疫应答;抗肿瘤免疫

[中图分类号] R 392.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2007)09-1003-05

Herpesvirus entry mediator: a switch in immune response and its role in anti-tumor immunity

LIN Jian-bo, LI Jun, WEI Li-xin, SHEN Feng* (Department One of Systematic Treatment, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China)

[ABSTRACT] The interaction between co-stimulatory ligands and their receptors of T cells and antigen presenting cells is crucial for the activation or resting of the immune cells. The tumor necrosis factor receptor superfamily and CD28-B7 family contain many such regulatory molecules. Herpesvirus entry mediator (HVEM), also named as tumor necrosis factor superfamily member 14, is noted for its pivotal role in regulating immune responses through binding LIGHT as a ligand to develop T-cell immunity, and in interacting with B and T lymphocyte attenuator(BTLA) as a receptor to negatively regulate T-cell responses. In antitumor immunity, increasing amount of evidence demonstrates that HVEM is an indispensable receptor on lymphocyte for LIGHT to co-stimulate tumor antigen-specific CTL. This article discusses the role of HVEM in regulating immune response and antitumor-immunity.

[KEY WORDS] herpesvirus entry mediator; immune response; anti-tumor immunity

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2007, 28(9): 1003-1007]

疱疹病毒侵入介体 (herpesvirus entry mediator, HVEM) 属于肿瘤坏死因子受体超家族成员, 又名 TNFRSF14, 其在免疫应答中的特殊作用备受人们关注, 并被称为“调节免疫反应的开关”。从疱疹病毒 (herpesvirus, HSV) 进入细胞的介体到肿瘤坏死因子的受体, 以及发现其另外 2 个配体——LIGHT (TNFSF14) 和 LT α 3 (lymphotoxin alpha3), 再到 B 和 T 淋巴细胞衰减子 (B and T lymphocyte attenuator, BTLA) 的配体^[1-3], HVEM 在不断给人们带来意外之时, 也有很多启示, 如病毒感染与免疫系统的关系、免疫应答的精细调节或是抗肿瘤免疫等^[4-5]。

Montgomery 等^[1]通过筛选能介导单纯疱疹病毒进入中国仓鼠卵巢 (Chinese hamster ovary, CHO)-K1 细胞的基因, 发现了编码 HVEM 的 cDNA, 并归入肿瘤坏死因子受体超家族 (TNFRSF), 预测该蛋白含有 283 个氨基酸, 为 I 型膜糖蛋白, 含有 1 个穿膜区域和 2 个 N 连接型糖基化位点, 其信号肽位于 N 端。和其他 TNFR 家族的成员相比, HVEM 也包含了多个富含半胱氨酸的结构域 (cysteine rich domain, CRD), 并与其成员在氨基酸序列上具有 17%~25% 的相似性。另外, Kwon 等^[6]也独立克隆了编码 HVEM 的 cDNA, 并命名为 TR2, Northern 印迹法在多类组织中检测到 1.7 kb 的 mRNA, 以肺、脾和胸腺表达最高, 在别的组织中还能检测

到相对分子质量更大的 mRNA, 一些 cDNA 还于编码区包含了插入序列, 因此能在 mRNA 水平调控 HVEM 的表达。他们通过 SDS-PAGE 测得其体内翻译产物的相对分子质量为 32 000, 还以 HVEM 为 TNFR 家族的新成员, 它们与 Montgomery 等^[1]在氨基酸序列上的不同形成了该分子的多态性。

Hsu 等^[7]克隆了鼠 HVEM 同源体 cDNA, 并命名为又一肿瘤坏死因子受体相关因子 (TRAF) 相关受体 (another TRAF-associated receptor, ATAR)。预测该蛋白含 276 个氨基酸, 与人 HVEM 只有 45% 的相似性。

1 HVEM 基因及分子特点

1.1 人类 HVEM 的基因组信息及分子构成 HVEM 在以下生物信息数据中的 ID 分别是: HGNC 11912、Entrez Gene 8764、UniProt Q92956 和 Ensembl ENSG00000157873, 其他的命名还有 TNFRSF14、ATAR、HVEA、LIGHTR 和 TR2。

[基金项目] 国家自然科学基金 (30540068)。Supported by National Natural Science Foundation of China (30540068)。

[作者简介] 林建波, 硕士生。

* Corresponding author. E-mail: shenfeng@yahoo.com

HVEM的染色体定位在1p36.2-3^[6],两侧有TNFRSF的6个成员CD30、OX40、4-1BB、DR3、AITR和TNFR2。这些受体大多在淋巴细胞表达,传递的信号用来维持外周T细胞的稳态,可以看出这些功能类似的受体在选择压力的驱使下使得TNFR超家族通过基因副本不断扩张。

HVEM DNA大小为7.46 kb,mRNA大小为1704 bp,含8个外显子。其蛋白胞外段含3个CRD,胞内区含有50个残基,无死亡域,含有1个简短的肽链结构PXQT,它们能在配体诱导的受体集合后结合TRAF接头蛋白^[8]。

1.2 HVEM与相互作用分子结合的结构特点 HVEM有3类配体:LIGHT、LT α 3和HSV表面糖蛋白gD^[1-2],同时HVEM又是BTLA的配体^[3]。晶体仪分析显示HSV gD-HVEM复合物中gD结合了HVEM的N端第一个CRD的一个不连续区域,而LIGHT或LT α 的结合区域正好位于对面。虽然如此,gD还是能与膜表面的LIGHT竞争HVEM^[8]。通过四聚体分析,Sedy等^[3]发现BTLA的胞外免疫球蛋白区域能与HVEM胞外最远端的第3个CRD结合。通过表面等离子体谐振(surface plasmon resonance, SPR)生化分析仪分析分泌蛋白库,Gonzalez等^[9]发现HVEM为BTLA具有特异性及高度亲和性的共受体。HVEM结合LIGHT的位点与结合BTLA的不同,3个蛋白能形成三重复合物。但与Sedy等不同的是,他们发现BTLA和HSV gD在HVEM上的结合位点有重叠,提示BTLA结合HVEM的第一个CRD。

1.3 HVEM的表达分布 HVEM mRNA在多种器官和组织都有发现,在脾脏和胸腺等淋巴细胞丰富的器官水平更高。HVEM mRNA在新鲜分离的外周血T细胞、B细胞、单核细胞以及部分未成熟的DC上组成性表达。相反,其配体LIGHT的表达具有细胞特异性和诱导性,表达LIGHT的细胞包括激活的淋巴细胞、NK和未成熟树突状细胞(DC)^[2,10-11]。

利用流式细胞仪和RT-PCR,Morel等^[12]发现在T细胞,尤其是激活CD8⁺T细胞能上调HVEM的配体LIGHT(TNFSF14)的表达,而HVEM则下调。LIGHT和HVEM在T淋巴细胞上能交互表达逐渐被人们认识,它们在T淋巴细胞表面的表达时相不同,用T细胞受体(TCR)或佛波酯和钙离子载体激活T细胞后LIGHT转录增加,细胞表面的LIGHT在T细胞激活4h后就能测到,在24~48h达到峰值,并逐渐在5d内减少。相反,HVEM水平在未激活的T细胞中较高,并在T细胞激活后快速下降,这样当LIGHT上升时HVEM就以同样的速度下降,当5d后LIGHT降到基线水平,HVEM又出现在细胞表面,在6~7d之后升到静止水平。因此这种时间上的交错使得激活的T细胞之间无法通过LIGHT-HVEM进行信号转导。另外,LIGHT可能直接参与了HVEM在细胞表面的下调。推测这种LIGHT和HVEM之间存在的负反馈环路在LIGHT-HVEM介导的T细胞激活中起重要作用。

1.4 HVEM介导的信号通路 利用表位标记的HVEM,Marsters等^[15]发现体内HVEM能与多个TRAF作用,包括TRAF1、TRAF2、TRAF3和TRAF5。HVEM的表达能激活JNK1、NF- κ B和AP1,进而调节细胞处于炎症反应和应激时表达的多个基因。他们认为HVEM通过TRAF连接激活免疫应答的信号通路。

目前认为HVEM能结合TRAF2和TRAF5^[7],再通过NF- κ B或者c-Jun N-terminal kinase (JNK)/AP-1来激活转录,导致细胞存活、细胞因子产生或细胞的增殖^[7,13,15-16]。用重组LIGHT处理静止的T细胞能激活NF- κ B并能与TCR一起增加NF- κ B的活性。在该信号通路中,TRAF2是通过结合NF- κ B诱导激酶(NF- κ B-inducing kinase,NIK)实现HVEM到NF- κ B的活化。NIK能使IKK-1和IKK-2磷酸化I κ B/NF- κ B复合物中的I κ B亚基。I κ B磷酸化后释放的活性NF- κ B可进入核内促进相关基因的转录。TRAF2还能结合一类MAP3激酶——凋亡信号调节激酶1(ASK-1),而ASK-1能激活JNK依赖的级联反应,最后激活AP-1。

2 HVEM的生物学功能

Montgomery等^[1]认为HVEM在HSV的发病机制中起重要作用,因为HVEM能介导血清阴性或阳性的野生型HSV进入CHO细胞,并能介导HSV进入人T细胞。但真正使得HVEM名声大噪的是其在免疫学中的双重身份。

2.1 作为LIGHT的受体参与T细胞免疫共刺激 为了最大化抗原受体介导的T细胞激活,除了TCR和抗原负荷的MHC结合之外,还需有第二类信号中的共刺激信号。转导共刺激信号的受体-配体组合有B7/CD28、LFA-3/CD2和ICAM-1/LFA-1,还有TNF受体超家族成员CD40-CD40L、OX40-OX40L、4-1BB-4-1BBL和LIGHT-HVEM^[4]。LIGHT的发现紧随HVEM之后^[2],它在免疫共刺激中的强大作用远远超过了其作为肿瘤坏死因子超家族成员所具有的促凋亡作用,其共刺激信号由HVEM受体转导,而不是它的另外2个受体淋巴毒素 β 受体(lymphotoxin- β receptor,LT β R)和凋亡诱骗受体3(death decoy receptor 3,DcR3)^[11]。

早期的实验发现HVEM抗体能减弱CD3/CD28对T的增殖活化和细胞因子的分泌,提示HVEM的信号可能参与了T细胞的活化。进一步的淋巴细胞混合反应实验(MLRs)证明可溶性LIGHT能强化T细胞的增殖^[17]。另外有人也发现可溶性HVEM-Fc诱骗受体能减弱T细胞的活化^[6]。其他很多研究^[18-20]也证实LIGHT-HVEM在TCR介导的T细胞增殖中扮演了共激活的角色。

由LIGHT-HVEM共激活的T细胞产生的细胞因子,包括IFN γ 和GM-CSF,对1型T辅助细胞(TH1)参与的免疫应答很关键。IL-4也能被轻微上调,而IL-10无影响^[11,20]。当小鼠的LIGHT基因敲除之后,IFN γ 的水平就下降了^[21]。另外,LIGHT转基因小鼠出现明显过强的炎症表现,在黏膜T细胞中TH1细胞因子活性增强,这与

LIGHT 信号所产生的促炎细胞因子的表现一致^[22-23]。T 细胞的转基因表达实验还发现淋巴组织结构的异常和淋巴细胞亚群分布的异常,这些动物还有肠道慢性炎症的表现,所以,黏膜 T 细胞 LIGHT 的表达还能调节肠道的免疫。

另一个 LIGHT-HVEM 信号与临床相关的免疫学作用就是促进移植抗宿主反应(GVHD)。主要由异源 T 细胞介导的 GVHD 是器官和骨髓移植中的一大难题。现在的治疗手段是使用免疫抑制药物,但也带来了免疫抑制、易于感染等不良反应。一些研究表明干扰 T 细胞共激活信号能使 T 细胞选择性耐受,从而抑制 GVHD,增加受者的生存率^[24-28]。体外实验证明,通过可溶性 HVEM-Fc、LT β R-Fc 融合蛋白^[20]或 HVEM^[17]的抗体来阻断 LIGHT-HVEM 能有效减低异源 T 细胞的反应。当在小鼠 GVHD 模型中使用 LTBR-Fc 时,宿主特异的 CTL 反应也同样减退^[21]。现在更多的研究^[20,29]表明,LIGHT-HVEM 信号的抑制和其他手段,如免疫抑制药物(CsA)或干扰 CD40 共激活信号的抗体,能防止 GVHD 和心脏移植排异。事实上,当 CD40L 抗体和阻断 LIGHT 的 LT β R-Fc 融合蛋白共同使用的时候,能完全抑制小鼠骨髓移植模型的 GVHD^[29]。

LIGHT-HVEM 信号还能介导同种移植排异。抑制同种移植排异模型内的 LIGHT-HVEM 信号转导显示同种异源的混合淋巴细胞的培养数目能通过阻断 HVEM 信号来降低^[6,13],而 LIGHT 的共激活信号对 DC 诱导的有效同种 T 细胞反应是必需的^[11]。抑制 LIGHT-HVEM 信号通路对提高移植耐受具有潜在的治疗价值。

还有研究认为 HVEM 与动脉粥样硬化关系密切^[30]。人颈动脉的粥样斑块免疫组化染色显示巨噬细胞/泡沫细胞聚集的区域 HVEM 表达很高。通过分析人外周血单核细胞或巨噬细胞样细胞系 THP-1 在刺激 HVEM 后出现的细胞事件和 HVEM 表达的改变,将进一步说明 HVEM 在促粥样硬化中的作用——不仅能诱导致粥样变细胞因子的表达,还能通过诱导 ECM 酶使斑块稳定性减低。

2.2 作为 BTLA 的配体参与免疫共抑制 参与淋巴细胞活化的第二信号除了共刺激信号还有共抑制信号。对 T 细胞来讲,已知的参与共抑制的配体-受体组合有 CD80、CD86-CTLA4、PDL1-PD1 和 HVEM-BTLA^[4]。

直到 2005 年 Sedy 等^[3]才发现 BTLA 不是结合 B7x,而是 HVEM。HVEM 能使 BTLA 酪氨酸磷酸化并结合酪氨酸磷酸酶 SHP-2,进而抑制抗原驱动的 T 细胞增殖。

大多数 BTLA 生物活性的分析都建立在 T 细胞之上,BTLA 的单抗能抑制 T 细胞活化,并且利用抗原特异的致敏系统来研究表达 HVEM 的 CHO 细胞和表达 BTLA 的 T 细胞,显示 T 细胞的增殖同样被抑制^[9]。

Wang 等^[14]的研究惊奇地发现了与以往认为 HVEM 是 T 细胞共刺激受体不一致的结果。HVEM^{-/-} T 细胞在体外受到刀豆素 A(ConA)刺激时出现比 WT T 细胞更强的反应,而且在 ConA 诱导的 T 细胞依赖自身免疫性肝炎模型

中,HVEM^{-/-}小鼠出现比 WT 小鼠更高的发病率和死亡率。他们也考虑了 Murphy 团队^[3]的发现,推测 HVEM 除了结果 LIGHT 来参与 T 细胞的激活外还能结合其他蛋白如 BTLA 来传递负反馈信号。

BTLA 表达于各种淋巴细胞的某些时段,如胸腺内处于阳性选择时的 T 细胞,在骨髓中前 B 细胞表达较低,在非成熟 B 细胞期表达上升。BTLA 还表达于淋巴细胞和髓样细胞,在外周血 B 细胞中表达较高,CD11c⁺ DC 和幼稚 T 细胞中表达较低^[31-32]。TCR 与配体结合能增加 BTLA 的表达,以 LPS 刺激骨髓来源的 DC 也是如此。BTLA 在 T 细胞中的表达有些争议^[32-34]。BTLA 的胞内区含有 3 个酪氨酸结构,该结构在小鼠、老鼠、狗、黑猩猩和人中高度保守^[35],提示该通路在淋巴细胞活化或免疫稳态中具有重要调节作用。离膜最远的酪氨酸估计为生长因子受体结合蛋白 2(GRB2)的结合位点,而第 2 和第 3 个酪氨酸也都出现在免疫受体酪氨酸抑制基序(immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif,ITIM)序列内。BTLA 与配体的结合能使各结构中的酪氨酸磷酸化,而 2 个 ITIM 能招募酪氨酸磷酸酶 SHP1 和 SHP2^[31,36-37]。但是目前还未知 SHP1 和 SHP2 的下游分子,虽然在 PD1 中它们能干扰淋巴细胞抗原受体下游的去磷酸化信号,或更精确地说是导向磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)-蛋白激酶 B(PKB)通路。

3 HVEM 在抗肿瘤免疫中的作用

HVEM 在抗肿瘤中的作用研究开始于对其配体 LIGHT 的抗肿瘤研究,在肯定其参与抗肿瘤的同时对其具体机制曾有过很多争论。

3.1 促进肿瘤凋亡的机制研究 Zhai 等^[10]首次研究了 LIGHT 的抗肿瘤机制,并认为 HVEM 和 LT β R 一样是 LIGHT 促进肿瘤细胞凋亡的必要受体。他们研究了乳腺癌、结肠癌、前列腺癌的细胞株,以及 T 细胞淋巴瘤 Jurkat 细胞,发现只有同时表达 HVEM 和 LT β R 的肿瘤细胞的生长才能被可溶的 LIGHT 抑制。但 Rooney 等^[38]在两年后提出,LIGHT 诱导肿瘤细胞只需要 LT β R,无须 HVEM 的参与。进一步的凋亡机制研究认为,HVEM 的胞内段无法像 LT β R 能结合 TRAF3,进而通过激活 caspase 诱导细胞凋亡^[38]。

3.2 通过免疫机制抗肿瘤 Zhai 等^[10]初步研究了 LIGHT 的体内抗瘤机制。他们利用裸鼠和重度联合免疫缺陷(SCID)小鼠作为实验动物,发现 LIGHT 基因转染的乳腺癌细胞无法在这些动物体内生长,并认为由于这些动物缺乏宿主 T 细胞免疫功能和成瘤性,T 细胞介导的肿瘤特异反应可能无法作为这些异种移植瘤模型内肿瘤灶被排异的核心因素。然而在免疫健全小鼠中的实验结果也是如此,故他们认为 LIGHT 基因治疗的体内抗瘤机制可能既有肿瘤特异的又有肿瘤非特异的反应^[38]。

2000 年 Tamada 等^[20]提出,HVEM 对 LIGHT 调节 T

细胞介导的肿瘤免疫具有极其关键的作用。他们实验中使用的 P815 鼠肥大细胞瘤既无 HVEM 受体,也无 LT β R 受体,基因转染后表达 LIGHT 的 P815 也未在培养中出现凋亡现象。然而,在体内实验中通过肿瘤灶局部注射 LIGHT DNA, P815 在小鼠体内无法继续生长,并且,该作用能通过剔除 CD8⁺ 的 T 细胞而受到破坏。该结果无疑证实了免疫应答在抗肿瘤中发挥的主要作用。LIGHT 转染的 P815 的成瘤性减退提示了肿瘤细胞共激活能力的增加。当然由于其转染是通过质粒的局部注射进行的,故无法排除 LIGHT DNA 整合到抗原提呈细胞并表达的可能。值得注意的是, HVEM 的单抗能有效阻断体外的同种混合淋巴细胞反应实验中的 T 细胞增殖,提示 LIGHT 和 HVEM 的结合是诱导同种 T 细胞所必需的^[20]。

Fan 等^[39]的研究进一步明确了参与抗肿瘤免疫的各种免疫细胞。文中指出 LIGHT 能通过结合 NK 细胞上的 HVEM 受体激活 NK 细胞,活化的 NK 细胞又能激发有效 CTL 反应,而且无须 DC 的参与,并认为由于肿瘤的免疫耐受,使得肿瘤抗原无法有效激活肿瘤内浸润的 T 细胞,而 NK 细胞对防止肿瘤内 T 细胞耐受有重要作用。

3.3 在血液性肿瘤中的研究 HVEM 在实质肿瘤上未见表达,而在血液源性肿瘤有表达,并在佛波酯的作用下表达上调^[6]。非霍奇金淋巴瘤的免疫治疗中,通过 HVEM 能激活有效的抗肿瘤免疫而无 CD40 所带来的促进肿瘤生长的作用^[40]。通过 HVEM 激活淋巴瘤细胞能促使其表达 CD86 (B7-2)^[40], CD86 具有比 CD80 (B7-1)更强的免疫激活能力^[41]。通过 HVEM 还能使淋巴瘤细胞表达 Fas,并增进其对 Fas 诱导的凋亡的敏感性^[40]。

综上所述, HVEM 在抗肿瘤方面的作用主要依赖于其能活化淋巴细胞的共刺激功能,增强了肿瘤的抗原性,从而能被免疫系统识别并得到有效的清除。但由于目前的荷瘤动物模型多利用肿瘤细胞株通过同种肿瘤移植而建立,与自然发生的肿瘤在免疫应答上可能还有区别,通过改进实验方法,能使 HVEM 在抗肿瘤免疫中的机制更加确切。随着对 HVEM 功能研究的不断深入, HVEM 在细胞和体液免疫中参与调节免疫应答的作用越来越重要,将来有可能被应用到自身免疫性疾病、移植抗排斥、心脑血管疾病及恶性肿瘤等多个临床领域。

[参考文献]

- [1] Montgomery R I, Warner M S, Lum B J, et al. Herpes simplex virus-1 entry into cells mediated by a novel member of the TNF/NGF receptor family[J]. Cell, 1996, 87: 427-436.
- [2] Mauri D N, Ebner R, Montgomery R I, et al. LIGHT, a new member of the TNF superfamily, and lymphotoxin alpha are ligands for herpesvirus entry mediator[J]. Immunity, 1998, 8: 21-30.
- [3] Sedy J R, Gavrieli M, Potter K G, et al. B and T lymphocyte attenuator regulates T cell activation through interaction with herpesvirus entry mediator[J]. Nat Immun, 2005, 6: 90-98.
- [4] Murphy K M, Nelson C A, Sedy J R. Balancing co-stimulation and inhibition with BTLA and HVEM[J]. Nat Rev Immunol, 2006, 6: 671-681.
- [5] Tamada K, Chen L. Renewed interest in cancer immunotherapy with the tumor necrosis factor superfamily molecules [J]. Cancer Immunol Immunother, 2006, 55: 355-362.
- [6] Kwon B S, Tan K B, Ni J, et al. A newly identified member of the tumor necrosis factor receptor superfamily with a wide tissue distribution and involvement in lymphocyte activation[J]. J Biol Chem, 1997, 272: 14272-14276.
- [7] Hsu H, Solovyev I, Colombero A, et al. ATAR, a novel tumor necrosis factor receptor family member, signals through TRAF2 and TRAF5[J]. J Biol Chem, 1997, 272: 13471-13474.
- [8] Granger S W, Rickert S. LIGHT-HVEM signaling and the regulation of T cell-mediated immunity[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2003, 14: 289-296.
- [9] Gonzalez L C, Loyet K M, Calemine-Fenaux J, et al. A coreceptor interaction between the CD28 and TNF receptor family members B and T lymphocyte attenuator and herpesvirus entry mediator[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102: 1116-1121.
- [10] Zhai Y, Guo R, Hsu T L, et al. LIGHT, a novel ligand for lymphotoxin beta receptor and TR2/HVEM induces apoptosis and suppresses *in vivo* tumor formation *via* gene transfer[J]. J Clin Invest, 1998, 102: 1142-1151.
- [11] Tamada K, Shimozaki K, Chapoval A I, et al. LIGHT, a TNF-like molecule, costimulates T cell proliferation and is required for dendritic cell-mediated allogeneic T cell response[J]. J Immunol, 2000, 164: 4105-4110.
- [12] Morel Y, Schiano de Colella J M, Harrop J, et al. Reciprocal expression of the TNF family receptor herpes virus entry mediator and its ligand LIGHT on activated T cells: LIGHT down-regulates its own receptor[J]. J Immunol, 2000, 165: 4397-4404.
- [13] Harrop J A, McDonnell P C, Brigham-Burke M, et al. Herpesvirus entry mediator ligand (HVEM-L), a novel ligand for HVEM/TR2, stimulates proliferation of T cells and inhibits HT29 cell growth[J]. J Biol Chem, 1998, 273: 27548-27556.
- [14] Wang Y, Subudhi S K, Anders R A, et al. The role of herpesvirus entry mediator as a negative regulator of T cell-mediated responses[J]. J Clin Invest, 2005, 115: 711-717.
- [15] Marsters S A, Ayres T M, Skubatch M, et al. Herpesvirus entry mediator, a member of the tumor necrosis factor receptor (TNFR) family, interacts with members of the TNFR-associated factor family and activates the transcription factors NF-kappaB and AP-1[J]. J Biol Chem, 1997, 272: 14029-14032.
- [16] Arch R H, Gedrich R W, Thompson C B. Tumor necrosis factor receptor-associated factors (TRAFs)—a family of adapter proteins that regulates life and death[J]. Genes Dev, 1998, 12: 2821-2830.
- [17] Harrop J A, Reddy M, Dede K, et al. Antibodies to TR2 (herpesvirus entry mediator), a new member of the TNF receptor superfamily, block T cell proliferation, expression of activation

- markers, and production of cytokines[J]. *J Immunol*, 1998, 161:1786-1794.
- [18] Scheu S, Alferink J, Potzel T, et al. Targeted disruption of LIGHT causes defects in costimulatory T cell activation and reveals cooperation with lymphotoxin beta in mesenteric lymph node genesis[J]. *J Exp Med*, 2002, 195:1613-1624.
- [19] Wang J, Lo J C, Foster A, et al. The regulation of T cell homeostasis and autoimmunity by T cell-derived LIGHT[J]. *J Clin Invest*, 2001, 108:1771-1780.
- [20] Tamada K, Shimozaki K, Chapoval A I, et al. Modulation of T-cell-mediated immunity in tumor and graft-versus-host disease models through the LIGHT co-stimulatory pathway[J]. *Nat Med*, 2000, 6:283-289.
- [21] Ye Q, Fraser C C, Gao W, et al. Modulation of LIGHT-HVEM costimulation prolongs cardiac allograft survival [J]. *J Exp Med*, 2002, 195:795-800.
- [22] Shaikh R B, Santee S, Granger S W, et al. Constitutive expression of LIGHT on T cells leads to lymphocyte activation, inflammation, and tissue destruction[J]. *J Immunol*, 2001, 167:6330-6337.
- [23] Wang J, Chun T, Lo J C, et al. The critical role of LIGHT, a TNF family member, in T cell development[J]. *J Immunol*, 2001, 167:5099-5105.
- [24] Blazar B R, Taylor P A, Linsley P S, et al. *In vivo* blockade of CD28/CTLA4: B7/BB1 interaction with CTLA4-Ig reduces lethal murine graft-versus-host disease across the major histocompatibility complex barrier in mice[J]. *Blood*, 1994, 83:3815-3825.
- [25] Durie F H, Aruffo A, Ledbetter J, et al. Antibody to the ligand of CD40, gp39, blocks the occurrence of the acute and chronic forms of graft-vs-host disease[J]. *J Clin Invest*, 1994, 94:1333-1338.
- [26] Blazar B R, Sharpe A H, Taylor P A, et al. Infusion of anti-B7.1 (CD80) and anti-B7.2 (CD86) monoclonal antibodies inhibits murine graft-versus-host disease lethality in part *via* direct effects on CD4⁺ and CD8⁺ T cells[J]. *J Immunol*, 1996, 157:3250-3259.
- [27] Tsukada N, Akiba H, Kobata T, et al. Blockade of CD134 (OX40)-CD134L interaction ameliorates lethal acute graft-versus-host disease in a murine model of allogeneic bone marrow transplantation[J]. *Blood*, 2000, 95:2434-2439.
- [28] Blazar B R, Kwon B S, Panoskaltsis-Mortari A, et al. Ligation of 4-1BB (CDw137) regulates graft-versus-host disease, graft-versus-leukemia, and graft rejection in allogeneic bone marrow transplant recipients[J]. *J Immunol*, 2001, 166:3174-3183.
- [29] Tamada K, Tamura H, Flies D, et al. Blockade of LIGHT/LT-beta and CD40 signaling induces allospecific T cell anergy, preventing graft-versus-host disease[J]. *J Clin Invest*, 2002, 109:549-557.
- [30] Lee W H, Kim S H, Lee Y, et al. Tumor necrosis factor receptor superfamily 14 is involved in atherogenesis by inducing proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21:2004-2010.
- [31] Han P, Goularte O D, Rufner K, et al. An inhibitory Ig superfamily protein expressed by lymphocytes and APCs is also an early marker of thymocyte positive selection[J]. *J Immunol*, 2004, 172:5931-5939.
- [32] Hurchla M A, Sedy J R, Gavrieli M, et al. B and T lymphocyte attenuator exhibits structural and expression polymorphisms and is highly induced in anergic CD4⁺ T cells[J]. *J Immunol*, 2005, 174:3377-3385.
- [33] Loyet K M, Ouyang W, Eaton D L, et al. Proteomic profiling of surface proteins on Th1 and Th2 cells[J]. *J Proteome Res*, 2005, 4:400-409.
- [34] Otsuki N, Kamimura Y, Hashiguchi M, et al. Expression and function of the B and T lymphocyte attenuator (BTLA/CD272) on human T cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 344:1121-1127.
- [35] Gavrieli M, Murphy K M. Association of Grb-2 and PI3K p85 with phosphotyrosine peptides derived from BTLA[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 345:1440-1445.
- [36] Watanabe N, Gavrieli M, Sedy J R, et al. BTLA is a lymphocyte inhibitory receptor with similarities to CTLA-4 and PD-1 [J]. *Nat Immunol*, 2003, 4:670-679.
- [37] Gavrieli M, Watanabe N, Loftin S K, et al. Characterization of phosphotyrosine binding motifs in the cytoplasmic domain of B and T lymphocyte attenuator required for association with protein tyrosine phosphatases SHP-1 and SHP-2[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 26:312:1236-1243.
- [38] Rooney I A, Butrovich K D, Glass A A, et al. The lymphotoxin-beta receptor is necessary and sufficient for LIGHT-mediated apoptosis of tumor cells[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275:14307-14315.
- [39] Fan Z, Yu P, Wang Y, et al. NK-cell activation by LIGHT triggers tumor-specific CD8⁺ T-cell immunity to reject established tumors[J]. *Blood*, 2006, 107:1342-1351.
- [40] Costello R T, Mallet F, Barbarat B, et al. Stimulation of non-Hodgkin's lymphoma *via* HVEM: an alternate and safe way to increase Fas-induced apoptosis and improve tumor immunogenicity[J]. *Leukemia*, 2003, 17:2500-2507.
- [41] Costello R T, Mallet F, Sainy D, et al. Regulation of CD80/B7-1 and CD86/B7-2 molecule expression in human primary acute myeloid leukemia and their role in allogeneic immune recognition[J]. *Eur J Immunol*, 1998, 28:90-103.
- [收稿日期] 2007-04-18 [修回日期] 2007-07-04
[本文编辑] 尹 茶