

着丝粒蛋白塑造免疫抑制性肿瘤微环境 促进免疫逃逸的研究进展

王凤琴, 谭嘉彦 综述 李 娅 审校

(云南大学附属医院检验科, 昆明 650000)

摘要 肿瘤免疫逃逸是癌症免疫治疗失败的关键因素, 其机制与免疫抑制性肿瘤微环境 (TME) 的形成密切相关。TME 是由肿瘤细胞、免疫细胞、基质细胞及细胞外基质等共同构成的复杂系统, 其通过多种机制抑制抗肿瘤免疫应答, 促进肿瘤免疫逃逸。着丝粒蛋白 (CENPs) 作为染色体稳定性的重要调控因子, 其异常表达可通过多种机制重塑 TME, 促进免疫逃逸。本综述系统总结了 CENPs 调控肿瘤免疫逃逸的最新研究进展, 旨在为临床肿瘤的诊断和免疫治疗提供新思路。

关键词 癌症; 着丝粒蛋白; 肿瘤微环境; 免疫逃逸; 免疫抑制; 代谢重编程

中图分类号 R 730

文献标志码 A **文章编号** 1000 - 1492 (2025) 10 - 1975 - 05

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.10.027

肿瘤免疫逃逸作为癌症治疗的主要障碍, 其发生机制与肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 的免疫抑制特性密切相关^[1]。研究^[2]表明, 着丝粒蛋白 (centromere proteins, CENPs) 的异常表达与免疫抑制性 TME 显著相关。作为染色体分离的核心调控蛋白, CENPs 功能异常导致染色体不稳定性及非整倍体形成^[3], 其通过多种机制促进肿瘤免疫逃逸。研究^[4]表明, CENPs 家族基因在多种肿瘤中异常高表达, 并与患者不良预后以及肿瘤免疫显著相关。这一研究提示 CENPs 可能成为潜在的干预靶点, 然而目前尚无靶向 CENPs 与现有免疫疗法联合应用的临床转化研究。因此, 本综述将总结 CENPs 调控代谢重编程、免疫细胞的浸润水平、免疫检查点分子的表达、表观遗传修饰和代谢-免疫串扰机制重塑免疫抑制性 TME 促进肿瘤免疫逃逸的分子机制 (图 1), 为开发基于 CENPs 分子的联合免疫治疗策略提供理论依据。

1 CENPs 调控代谢重编程促进肿瘤免疫逃逸

代谢重编程主要包括糖代谢、氨基酸代谢和脂质代谢等, 其特征是细胞代谢改变以支持恶性细胞的快速增殖和存活。葡萄糖和谷氨酰胺作为核心代

谢底物, 为细胞提供能量和生物合成所需原料。癌细胞通过竞争葡萄糖和谷氨酰胺, 改变代谢以构建免疫抑制性 TME, 从而逃避免疫监视。而这一过程受到癌基因的直接调控, 在胃癌中着丝粒蛋白 U (centromere proteins U, CENPU) 作为癌基因上调 GC、LDH、ATP、HK 和 PK 糖酵解酶的表达, 促进胃癌细胞有氧糖酵解^[5-6]。在鼻咽癌细胞中 IRF2 通过结合着丝粒蛋白 N (centromere proteins N, CENPN) 启动子促进其转录, 进而增强 CENPN 与 AKT 的相互作用, AKT S473 磷酸化, 促进有氧糖酵解^[7]。当葡萄糖代谢受限时, 谷氨酰胺则作为关键替代碳源维持癌细胞的能量和生物供应。着丝粒蛋白 A (centromere proteins A, CENPA) 通过调节 SLC38A1 转录活性, 增强癌细胞对谷氨酰胺的摄取和代谢^[8]。而谷氨酰胺作为 T 细胞线粒体代谢和核苷酸合成的必需底物, 其缺乏会抑制效应 T 细胞的功能, 从而发生免疫逃逸^[9]。

CENPs 通过调控糖酵解或谷氨酰胺代谢通路促进肿瘤进展。尽管已明确肿瘤代谢重编程与免疫逃逸相关^[10], 但 CENPs 在此过程中的直接调控机制尚不明确。并且临床数据显示, 单一靶向葡萄糖或谷氨酰胺代谢的癌症治疗效果不佳。但有研究^[11]同时靶向 Kras 和 GLS1 的表达抑制葡萄糖和谷氨酰胺代谢提高了胰腺癌的治疗效果。因此, 深入研究 CENPs 调控代谢重编程促进免疫逃逸的机制, 并开发联合靶向糖酵解和谷氨酰胺代谢可能是癌症免疫治疗的新方法。

2025-06-21 接收

基金项目: 国家自然科学基金项目 (编号: 82160696); 云南省科技厅科技计划项目 (编号: 202401AY070001-033)

作者简介: 王凤琴, 女, 硕士研究生;

李 娅, 女, 主任技师, 博士生导师, 通信作者, E-mail:

13708710060@139.com

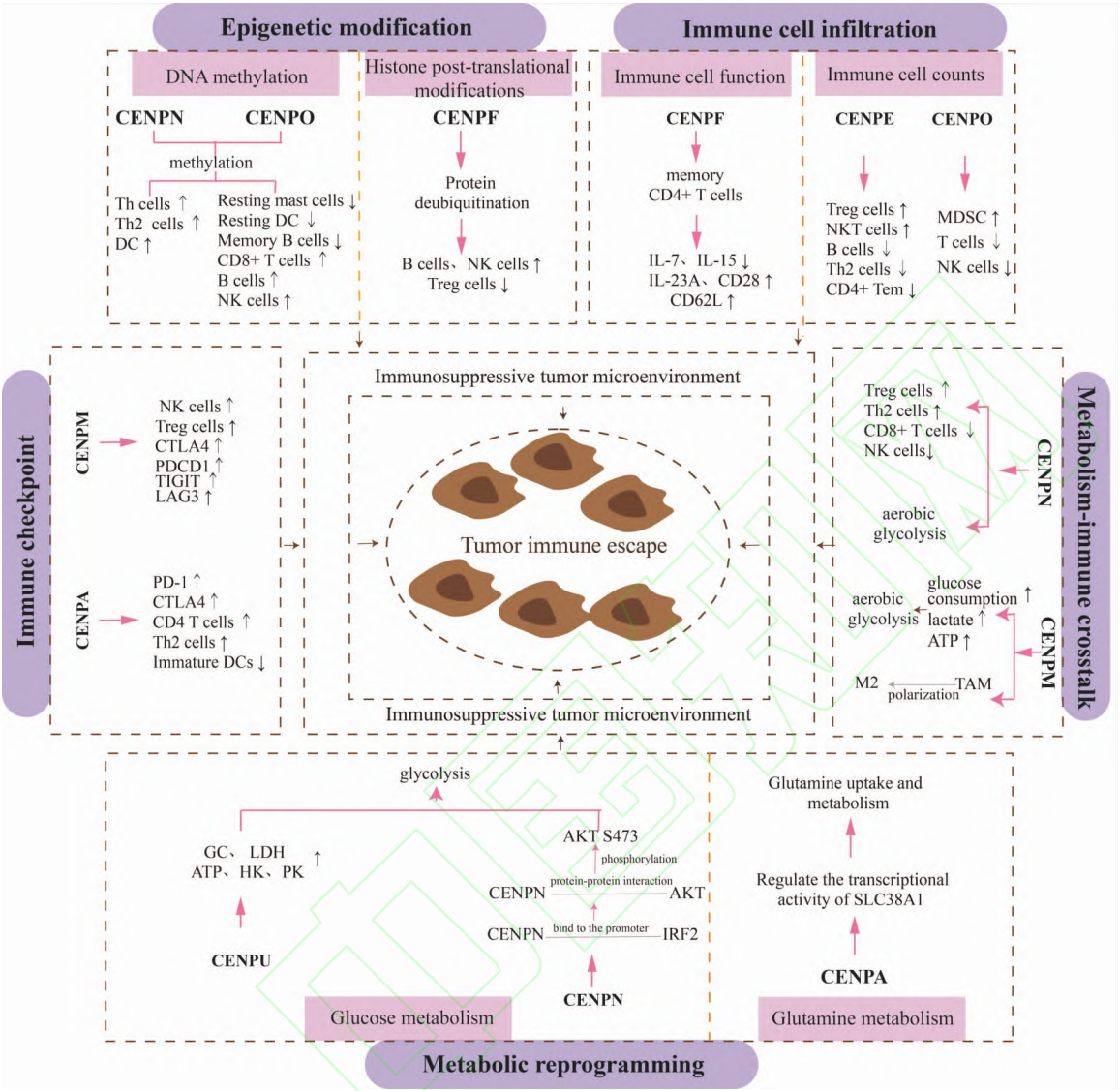


图1 CENPs 塑造免疫抑制性 TME 促进免疫逃逸

Fig.1 Centomere proteins shape the immunosuppressive tumor microenvironment to promote immune escape

2 CENPs 调控免疫细胞浸润促进肿瘤免疫逃逸

免疫细胞在 TME 中的数量、活性及功能状态是影响癌症免疫治疗效果的关键因素。目前研究显示 CENPs 主要通过调控免疫细胞的数量与功能增加 TME 免疫抑制特性。在免疫细胞数量调控层面:促进抑制性细胞积累(如 Treg)和诱导效应细胞功能耗竭(如 T 细胞耗竭)。例如,着丝粒蛋白 E(centromere proteins E,CENPE)增加 Treg 细胞和 NKT 细胞浸润水平,减少 B 细胞、Th2 细胞和 CD4⁺ Tem 细胞等浸润水平^[12],而着丝粒蛋白 O(centromere proteins O,CENPO)增加骨髓源性抑制细胞的浸润水平,降低 T 细胞 NK 浸润水平^[13]。在免疫细胞功能调控层面:着丝粒蛋白 F(centromere proteins F,

CENPF)促进 CD4⁺ 记忆 T 细胞分泌 IL-23A、CD28 和 CD62L,抑制 IL-7 和 IL-15 分泌^[14]。而 IL-7 和 IL-15 作为抗肿瘤细胞因子,其分泌减少可能会增加 TME 的免疫抑制性,促进免疫逃逸。

目前对于 CENPs 调控免疫细胞的具体分子机制仍不清楚。未来研究可聚焦于其下游通路及其他作用机制,通过靶向 CENPs 或调控其下游通路以逆转 TME 的免疫抑制,从而为开发新型治疗策略提供潜在靶点。

3 CENPs 调控表观遗传重编程促进肿瘤免疫逃逸

研究^[15]表明,肿瘤通过表观遗传重编程(如 DNA 甲基化/组蛋白修饰)逃避免疫监视。CENPs 家族成员通过特异性表观遗传机制调控肿瘤-免疫

互作。其可能通过以下表观遗传途径调控肿瘤-免疫互作。DNA 甲基化调控方面, CENPN 通过降低其 DNA 甲基化水平, 并增加 T 辅助细胞、抗原呈递树突状细胞和 Th2 细胞浸润^[16]。在肺腺癌中 CENPO 的表达水平与 DNA 甲基化水平呈负相关, 与 CD8⁺ T 细胞、幼稚 B 细胞和静息 NK 细胞等呈正相关, 与静息肥大细胞、静息树突状细胞和记忆 B 细胞呈负相关^[17]。此外, 组蛋白翻译后修饰作为表观遗传调控的重要形式, CENPF 高表达导致弥漫性大 B 细胞淋巴瘤细胞中的组蛋白去泛素化, 且伴有 B 细胞和 NK 细胞增多和 Treg 细胞减少^[18]。

上述研究揭示了 CENPs 家族通过特异性表观遗传机制调控肿瘤-免疫互作。未来靶向 CENPs 联合表观遗传药物, 可能成为克服免疫治疗耐药的新策略。

4 CENPs 调控免疫检查点表达水平促进肿瘤免疫逃逸

免疫检查点(如 PD-1、CTLA4)是肿瘤免疫逃逸的核心介质, 而 CENPs 可通过调控这些检查点促进免疫抑制。研究表明, 在 CENPA 高表达的乳头状肾细胞癌和着丝粒蛋白 M (centromere proteins M, CENPM) 高表达的透明细胞肾细胞癌中免疫检查点表达水平升高。具体如下, CENPA 与免疫检查点 PD-1 和 CTLA4 的表达水平呈正相关, 与活化的 CD4 T 细胞和 Th2 细胞水平呈正相关, 与未成熟树突状细胞水平呈负相关^[19]。CENPM 与免疫检查点 CTLA4、PDCD1、TIGIT 和 LAG3 呈正相关, 与免疫抑制细胞 Treg 呈正相关^[20]。免疫检查点表达升高和免疫抑制细胞积累, 进一步促进免疫抑制性 TME 的建立, 促进免疫逃逸。尽管 CENPs 驱动免疫检查点表达升高, 但临床数据提示这类肿瘤对 ICB 响应更佳, 且靶向这些检查点的抑制剂能够重塑 TME, 从而增强抗肿瘤免疫应答^[21]。

上述看似矛盾的现象提示, CENPs 调控的免疫检查点表达反映了 TME 中特定的免疫特征。因此, 明确 CENPs 与免疫检查点之间的调控机制实现联合靶向, 将成为癌症治疗的重要突破。

5 CENPs 调控代谢-免疫串扰网络促进肿瘤免疫逃逸

代谢重编程是肿瘤细胞对低氧条件进行快速适应性的反应, 其通过重塑肿瘤微环境, 进而抑制免疫细胞的功能^[22-23]。Yi et al^[24] 研究表明, 在胶质母

细胞瘤中 CENPM 表达上调导致癌细胞发生有氧糖酵解, 主要表现为葡萄糖消耗增加、乳酸产生增多和 ATP 生成增加。而有氧糖酵解增强既能支持免疫抑制细胞的分化和功能, 又能抑制免疫效应细胞的功能。加之乳酸代谢产物的积累促进免疫抑制细胞群的招募和激活, 从而形成免疫抑制性 TME, 促进免疫逃逸。Tong et al^[25] 在 CENPM 高表达的乳腺癌中观察到 TAM 向 M2 型极化明显, 进一步支持上述研究。这可能揭示了 CENPM 异常表达调控代谢-免疫网络。除 CENPM 外, CENPN 可能也参与此网络的调控。例如, Qi et al^[7] 在鼻咽癌研究中发现 CENPN 促进癌细胞有氧糖酵解。同时, Gui et al^[26] 在乳腺癌研究中发现 CENPN 增加 Treg 和 Th2 细胞的积累, 减少 CD8⁺ T 细胞和 NK 细胞浸润。

CENPM 和 CENPN 在不同癌症中调控癌细胞代谢重编程和免疫反应, 这揭示了 CENPs 的异常表达影响代谢和免疫, 二者之间可能存在相互作用。然而, 目前尚未有研究表明 CENPs 通过代谢-免疫串扰网络介导免疫逃逸的具体机制。因此, 深入研究这一机制将为开发靶向 CENPs 的联合免疫治疗提供新思路。

6 结语

CENPs 参与免疫逃逸的调控机制涉及代谢重编程、表观遗传重编程和免疫检查点的上调等, 从而导致免疫逃逸和治疗失败。然而, 目前对其研究多聚焦单一成员或单一通路, 缺乏整体调控网络的系统研究。CENPs 高表达上调免疫检查点分子的表达, 这为联合免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 治疗提供了理论依据。加之目前应用于 ICIs 具有低反应率耐药性免疫相关不良反应等局限性。有研究^[27] 显示, 靶向代谢重编程与 ICIs 联合治疗可以增强免疫细胞的抗肿瘤能力, 克服耐药性并延长癌症患者总体生存期。同时, 表观遗传药物与 ICIs 联合可显著改善单独 ICIs 治疗的结果^[28]。因此, 开发针对 CENPs 与这些机制的多靶点联合疗法, 有望为特定分子分型的癌症患者带来显著临床获益。

参考文献

- [1] Patel C H, Powell J D. Immune cell metabolism and immuno-oncology[J]. Annu Rev Cancer Biol, 2023, 7: 93-110. doi:10.1146/annurev-cancerbio-061421-042605.
- [2] Nassar R, Thompson L, Fouquerel E. Molecular mechanisms protecting centromeres from self-sabotage and implications for cancer

- therapy[J]. *NAR Cancer*, 2023, 5(2): zcad019. doi:10.1093/narcan/zcad019.
- [3] Al-Rawi D H, Lettera E, Li J, et al. Targeting chromosomal instability in patients with cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2024, 21(9): 645–59. doi:10.1038/s41571-024-00923-w.
- [4] Shi Y X, Dai P H, Jiang Y F, et al. A pan-cancer landscape of centromere proteins in tumorigenesis and anticancer drug sensitivity [J]. *Transl Oncol*, 2023, 31: 101658. doi:10.1016/j.tranon.2023.101658.
- [5] Aden D, Sureka N, Zaheer S, et al. Metabolic reprogramming in cancer: implications for immunosuppressive microenvironment[J]. *Immunology*, 2025, 174(1): 30–72. doi:10.1111/imm.13871.
- [6] Deng T, Jiang X, He Z, et al. Centromere protein U (CENPU) promotes gastric cancer cell proliferation and glycolysis by regulating high mobility group box 2 (HMGB2) [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(2): 10194–202. doi:10.1080/21655979.2021.2002018.
- [7] Qi C L, Huang M L, Zou Y, et al. The IRF2/CENP-N/AKT signaling axis promotes proliferation, cell cycling and apoptosis resistance in nasopharyngeal carcinoma cells by increasing aerobic glycolysis[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 390. doi:10.1186/s13046-021-02191-3.
- [8] Li S, Zhang Z, Li Z, et al. CENPA promotes glutamine metabolism and tumor progression by up-regulating SLC38A1 in endometrial cancer[J]. *Cell Signal*, 2024, 117: 111110. doi:10.1016/j.cellsig.2024.111110.
- [9] Rennert C, Hofmann M. The Q for immune evasion in HCC: ER stress in myeloid cells[J]. *Gut*, 2025, 74(2): e333249. doi:10.1136/gutjnl-2024-333249.
- [10] Zhang H, Li S, Wang D, et al. Metabolic reprogramming and immune evasion: the interplay in the tumor microenvironment[J]. *Biomark Res*, 2024, 12(1): 96. doi:10.1186/s40364-024-00646-1.
- [11] Xu Y, Yu Z, Fu H, et al. Dual inhibitions on glucose/glutamine metabolisms for nontoxic pancreatic cancer therapy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14(19): 21836–47. doi:10.1021/ac-sami.2c00111.
- [12] Fang H, Zhang Y, Lin C, et al. Primary microcephaly gene CENPE is a novel biomarker and potential therapeutic target for non-WNT/non-SHH medulloblastoma[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1227143. doi:10.3389/fimmu.2023.1227143.
- [13] Shi T, Hu Z, Tian L, et al. Pan-cancer landscape of CENPO and its underlying mechanism in LUAD [J]. *Respir Res*, 2023, 24(1): 113. doi:10.1186/s12931-023-02408-3.
- [14] Li M, Zhao J, Yang R, et al. CENPF as an independent prognostic and metastasis biomarker corresponding to CD4⁺ memory T cells in cutaneous melanoma[J]. *Cancer Sci*, 2022, 113(4): 1220–34. doi:10.1111/cas.15303.
- [15] Qin S, Xie B, Wang Q, et al. New insights into immune cells in cancer immunotherapy: from epigenetic modification, metabolic modulation to cell communication[J]. *MedComm*, 2024, 5(6): e551. doi:10.1002/mco2.551.
- [16] Zhang N, He Z, Qin X, et al. Pan-cancer analysis and single-cell analysis identifies the CENPN as a biomarker for survival prognosis and immunotherapy[J]. *Discov Oncol*, 2025, 16(1): 55. doi:10.1007/s12672-025-01801-2.
- [17] Wang Y, Ye D, Li Y, et al. Prognostic and immune infiltrative biomarkers of CENPO in pan-cancer and its relationship with lung adenocarcinoma cell proliferation and metastasis [J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 735. doi:10.1186/s12885-023-11233-2.
- [18] Yang D, Wang J, Hu M, et al. Combined multiomics analysis reveals the mechanism of CENPF overexpression-mediated immune dysfunction in diffuse large B-cell lymphoma *in vitro* [J]. *Front Genet*, 2022, 13: 1072689. doi:10.3389/fgene.2022.1072689.
- [19] Li X, Liu Y, Zhou L, et al. Construction and validation of a mutation-related model in papillary renal cell carcinoma and associated immune infiltration [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2024, 49(1): 355–67. doi:10.1159/000539096.
- [20] Zhang Z C, Liu Y F, Xi P, et al. Upregulation of CENPM is associated with poor clinical outcome and suppression of immune profile in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Hereditas*, 2023, 160(1): 1. doi:10.1186/s41065-023-00262-3.
- [21] Karlsen W, Akily L, Mierzejewska M, et al. Is 18F-FDG-PET/CT an optimal imaging modality for detecting immune-related adverse events after immune-checkpoint inhibitor therapy? Pros and cons[J]. *Cancers*, 2024, 16(11): 1990. doi:10.3390/cancers16111990.
- [22] Yang L, Xiong J, Li S, et al. Mitochondrial metabolic reprogramming-mediated immunogenic cell death reveals immune and prognostic features of clear cell renal cell carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1146657. doi:10.3389/fonc.2023.1146657.
- [23] Abou Khouzam R, Zaarour R F, Brodaczevska K, et al. The effect of hypoxia and hypoxia-associated pathways in the regulation of antitumor response: friends or foes? [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 828875. doi:10.3389/fimmu.2022.828875.
- [24] Yi Z, Jia Y, Lu R, et al. E2F1-driven CENPM expression promotes glycolytic reprogramming and tumorigenicity in glioblastoma [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2024, 41(1): 4. doi:10.1007/s10565-024-09945-7.
- [25] Tong Y, Zhou T, Wang X, et al. Upregulation of CENPM promotes breast carcinogenesis by altering immune infiltration [J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 54. doi:10.1186/s12885-023-11808-z.
- [26] Gui Z, Tian Y, Yu T, et al. Clinical implications and immune features of CENPN in breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 851. doi:10.1186/s12885-023-11376-2.
- [27] Xu Y, He L, Fu Q, et al. Metabolic reprogramming in the tumor microenvironment with immunocytes and immune checkpoints[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 759015. doi:10.3389/fonc.2021.759015.
- [28] Kong Y, Yu J, Ge S, et al. Novel insight into RNA modifications in tumor immunity: promising targets to prevent tumor immune escape[J]. *Innovation*, 2023, 4(4): 100452. doi:10.1016/j.xinn.2023.100452.

骨形态发生蛋白与口腔鳞状细胞癌的研究进展

邢付奥¹, 田发明², 连强强² 综述 范新昊³ 审校

(华北理工大学¹ 口腔医学院、² 公共卫生学院, 唐山 063000;

³ 华北理工大学附属开滦总医院口腔科, 唐山 063000)

摘要 口腔癌是全世界范围内的第六大癌症, 已经成为口腔健康的重要影响因素之一。其中口腔鳞状细胞癌 (OSCC) 的发病率占到口腔癌的 80%, 其发病机制及防治已成为业内关注的热点。以往研究表明骨形态发生蛋白 (BMPs) 可以促进骨癌、胃癌的发展、侵袭和转移, 从而影响癌症患者的预后。有研究表明, BMPs 在 OSCC 发生、发展、转移以及侵袭中同样发挥了关键作用, 因此, 本文就 BMPs 与 OSCC 生物学行为相关性及其分子机制进行综述。

关键词 骨形态发生蛋白; 口腔鳞状细胞癌; 预后; 肿瘤转移; 肿瘤侵袭; 分子机制

中图分类号 R 782

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2025)10-1979-05

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.10.028

近年来, 口腔鳞状细胞癌 (oral squamous cell carcinoma, OSCC) 的发病率在中国乃至世界范围内

均呈现整体上升趋势^[1]。OSCC 是一种高侵袭性和高度恶性的癌症, 发病率和病死率很高^[2], 但其病因尚不明确, OSCC 恶性程度高, 预后差, 复发与远处转移仍是造成 OSCC 患者死亡的主要原因^[3], 骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic proteins, BMPs) 是转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 超家族蛋白的一种, BMPs 主要通过经典的果蝇母源抗皮肤生长因子蛋白 (drosophila mothers against decapentaplegic protein, Smad) 依赖性信号通

2025-07-28 接收

基金项目: 国家自然科学基金项目 (编号: 81874029); 河北省自然科学基金项目 (编号: H2022209054); 河北省卫生健康委医学科学研究课题 (编号: 20231858)

作者简介: 邢付奥, 男, 硕士研究生;

范新昊, 女, 副主任医师, 硕士生导师, 通信作者, E-mail: ricky130701@163.com

Research advances on centromere proteins shaping immunosuppressive tumor microenvironment to promote immune escape

Wang Suqin, Tan Jiayan, Li Ya

(Dept of Laboratory Medicine, The Affiliated Hospital of Yunnan University, Kunming 650000)

Abstract Tumor immune escape represents a pivotal determinant of cancer immunotherapy failure. It's mechanistically linked to immunosuppressive tumor microenvironment (TME). The TME comprises tumor cells, immune cells, stromal components and extracellular matrix. These components interact synergistically to suppress antitumor immunity through multiple pathways, thereby promoting immune evasion. As crucial chromosomal stability regulators, centromere proteins (CENPs) remodel the TME *via* multifaceted mechanisms to potentiate immune evasion. This review synthesizes current knowledge on CENPs' role in tumor immune evasion, offering novel insights for cancer diagnostics and immunotherapy.

Key words cancer; centromere proteins; tumor microenvironment; immune evasion; immunosuppression; metabolic reprogramming

Fund programs National Natural Science Foundation of China (No. 82160696); Science and Technology Plan Project of Yunnan Province Science and Technology Department (No. 202401AY070001-033)

Corresponding author Li Ya, E-mail: 13708710060@139.com