

[文章编号] 1007-385X(2005)02-0089-05

肿瘤诱导的树突状细胞功能缺陷及其机制

韩超峰, 曹雪涛(浙江大学免疫学研究所, 杭州 310031)

机体的免疫监视功能是防止肿瘤发生的重要机制。除了由 NK 细胞和 NKT 细胞等免疫细胞所介导的天然免疫监视外, 机体可以通过获得性免疫监视功能防止肿瘤细胞的扩增和转移^[1]。转化的肿瘤细胞可以释放细胞因子和热休克蛋白等信号以活化机体的“哨兵”——专职抗原递呈细胞(APC); 一旦活化后, APC 可以识别并且递呈肿瘤相关抗原(TAA), 如黑色素瘤抗原 1(MAGE1) 和 T 细胞识别的黑色素瘤抗原 1(MART1); 然后 APC 迁移入次级淋巴器官(淋巴结和脾脏) 启动获得性免疫反应, 产生抗原特异的效应性 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞, 并且最终由 CTL 裂解肿瘤^[1,2]。然而, 肿瘤细胞可以通过“免疫逃逸”机制避免受到机体免疫系统的攻击^[1,3]。目前的研究显示, 肿瘤免疫逃逸的机制主要有两个方面。一方面是肿瘤细胞和肿瘤抗原相关的机制: 由于肿瘤细胞通常不表达或者低表达 MHC- I、共刺激分子和抗原递呈相关的分子(如抗原加工相关转运体 TAP、低分子量多肽 LMP 和 $\beta 2$ 巨球蛋白等), 或者由于肿瘤相关抗原的低表达、肿瘤抗原表位缺失、自身抗原耐受和机体天然屏障(如血脑屏障), 致使机体 APC 无法有效识别肿瘤抗原或者杀伤肿瘤细胞^[1]。另一方面是机体免疫系统相关的机制: 由于肿瘤早期低表达肿瘤相关抗原造成机体对肿瘤抗原的“免疫忽略”, 或者由于 T 细胞无反应或删除引起的免疫耐受, 或者由于肿瘤来源的免疫抑制因子、抑制性 T 细胞引起的效应性 T 细胞功能抑制, 或者由于抗原递呈细胞的功能异常等, 造成机体免疫系统缺陷而丧失有效的免疫监视功能^[1,3]。明确免疫抑制的生物学机制及重建完善的机体免疫监视功能是肿瘤免疫治疗的关键, 也是目前基础研究的热点。

DC 是专职抗原递呈细胞, 通过其独特的摄取、加工并向初始型 T 细胞提呈抗原的能力来调控免疫应答反应, 是沟通天然免疫和获得性免疫的桥梁, 对于免疫反应的启动、进展以及免疫耐受的诱导至关重要^[2,5]。正常 DC 可以摄取、加工并向 T 细胞递呈肿瘤抗原从而诱导抗原特异性 CTL 的产生, 参与抗肿瘤免疫反应的诱导和维持, 是机体免疫监视功能的重要组成部分^[1]。很多学者应用体外大量扩增 DC, 然后用肿瘤抗原冲击后回输患者治疗肿瘤, 取得一定效果^[6]。然而在大多数肿瘤患者中, 往往并不能出现 DC 介导的有

效的抗原递呈, 反而出现 DC 功能抑制^[1]。研究表明, 肿瘤诱导的 DC 功能异常主要表现为功能完善的成熟 DC(mature DC, mDC) 的减少以及不成熟 DC(immature DC, iDC) 在肿瘤局部的聚集, 引起机体对肿瘤抗原的免疫耐受并促进肿瘤生长, 是肿瘤逃逸的主要机制之一。本文将对肿瘤诱导的 DC 功能异常及其相关机制进行深入的综述, 对于肿瘤细胞造成的肿瘤局部微环境和全身性的免疫抑制的信号机制进行探讨。

1 肿瘤局部 DC 的浸润、迁移和功能状态的异常

大量的实验证明有效的免疫应答取决于肿瘤抗原能否到达次级淋巴器官以及在次级淋巴器官中肿瘤抗原出现的数量和时间长短^[1,5]。DC 在抗肿瘤免疫反应的诱导过程中发挥着中枢性的作用, 但是其作用的发挥依赖于四个环节: DC 浸润入肿瘤组织; DC 对肿瘤抗原的摄取、加工和呈递; DC 的活化以及迁移进入次级淋巴器官诱导 T 细胞活化。在肿瘤局部可以形成影响 DC 浸润、迁移和活化的局部微环境, 可以导致 DC 不能进入肿瘤组织, 不能有效识别肿瘤提供的“危险”信号, 抑制 DC 迁出肿瘤组织进入引流淋巴结, 抑制 DC 表型和功能的成熟, 从而抑制免疫反应的产生。

肿瘤局部 DC 的数量和功能状态与肿瘤的进展和预后明显相关^[7,9]。在大多数肿瘤中, DC 的数量明显减少。研究显示, 在乳头状瘤病毒转化的人皮肤角质细胞中由于表达的 GM-CSF 水平较低可以引起肿瘤局部 LCs 的数量减少, 在瘤体内注射重组 GM-CSF 后肿瘤内部 LCs 明显增多并且显著抑制肿瘤生长和促进患者的预后。获得性免疫缺陷综合征(AIDS) 相关的卡波济氏肉瘤中浸润的 LCs 较正常皮肤组织显著减少。在黑色素痣发展到黑色素瘤的过程中, LCs 的含量随着病情的进展逐渐减少。临床上大多数的肾癌患者也表现为肿瘤内部 DC 浸润的减少。肿瘤局部 DC 的缺乏可能是由于肿瘤自身缺乏引起 DC 浸润的因子或者全身性的 DC 发育异常^[8]。

[作者简介] 韩超峰(1978-), 男, 浙江人, 硕士, 主要从事分子免疫学的研究

[通讯作者] 曹雪涛(1964-), 男, 山东济南人, 博士生导师, 主要从事分子免疫学的研究

然而,一些研究也发现在人类的某些肿瘤,包括鼻咽癌、甲状腺癌、乳腺癌、肺癌、胃癌和前列腺癌中发现有大量 DC 的聚集,但是这些 DC 的数量与癌旁组织以及良性的肿瘤相比仍然较少,而且其功能状态大都异常,主要表现为活化受到抑制、不能有效迁移进入次级淋巴器官以及异质性 DC 亚群的出现^[5]。研究发现在前列腺癌、基底细胞腺癌、结肠直肠癌等肿瘤的局部有 DC 的浸润,但是 DC 的 CD80 和 CD86 表达水平很低,而且 DC 抗原递呈能力低下^[5]。进展期的肺癌转移灶中 DC 低表达 CD80,低分泌 IL-12,而且分泌 IL-10 的水平升高;在大鼠结肠腺癌模型中,缓解期肿瘤中 DC 的成熟水平较进展期肿瘤明显改善^[10];小鼠 C26 结肠腺癌高表达 GM-CSF 和 CD40L 后,肿瘤进展明显受到抑制,而且浸润的 DC 数量和成熟状态显著提高。某些肿瘤可以分泌趋化因子,诱导 iDC 的聚集。在鼻咽血管纤维瘤、肺癌和黑色素瘤中,肿瘤细胞表达 CCL2/MCP-1, CCL5/RANTES, CCL3/MIP-1 α 或者 CCL20/MIP-3 α ,趋化并且聚集 iDC。肿瘤内注射表达 CCR7 的 DC 或者 CCL21/6CKine/SLC 蛋白或者基因可以诱导有效的抗肿瘤免疫反应^[11],提示在肿瘤内部存在 DC 不能正常进入次级淋巴器官的缺陷^[12]。

肿瘤局部 DC 的功能异常还体现为异质性 DC (主要是 pDC) 的聚集。在卵巢癌、黑色素瘤和头颈部鳞状细胞腺癌中,研究发现有大量的 pDC 的聚集^[5]。肿瘤细胞可以分泌 CXCL12/SDF-1 α ,而 pDC 表达 CXCL12 的受体 CXCR4,因此肿瘤来源的 CXCL12 可以介导 pDC 浸润进入肿瘤组织,并且可以保护 pDC 免于凋亡^[5]。虽然在体外活化的外周血 pDC 可以诱导黑色素瘤患者的抗原特异性 T 细胞分泌 IFN- γ ,但是肿瘤局部的 pDC 缺乏 TLR9 的表达,引起局部 IFN- α 的低水平,导致不能有效活化介导天然免疫的 NK 细胞和介导获得性免疫的 Th1 型 T 细胞免疫反应。而且 pDC 诱导 T 细胞分泌高水平的 IL-10 抑制肿瘤抗原特异性的效应 T 细胞的功能。最新的研究还发现,pDC 可以促进 IL-10⁺CCR7⁺CD8⁺ 的 T 细胞回流入淋巴结不能在肿瘤局部发挥效应,而且可以诱导 CD4⁺ 和 CD8⁺ 的调控性 T 细胞(Treg)的产生^[8]。髓系 DC 是体内 IL-12 的主要来源,参与抑制肿瘤血管的形成,但是 pDC 自发性分泌 TNF- α 和 IL-8,显著促进肿瘤内部血管的形成^[7];因此,肿瘤局部 pDC 的大量浸润并取代成熟髓系 DC 的聚集也是肿瘤生长和转移的重要因素。

2 肿瘤诱导的全身性 DC 分化发育和功能异常

最初对于 DC 功能研究集中于肿瘤局部 DC 表面 MHC II 类分子和共刺激分子的表达以及 DC 与 T 细胞

形成突触从而激活特异性的 T 细胞增殖。现在发现肿瘤发生中 DC 功能缺陷并不是局限于肿瘤局部,而是全身性的、广泛的^[7]。DC 缺陷根源于髓样细胞的不正常分化。这些不正常的分化至少导致 3 个结果:成熟 DC 数量下降,不能上调 MHC II 类分子、共刺激分子和相应细胞因子的 iDC 数量增加以及不成熟髓样细胞的增加。

有证据表明,在肿瘤病人中髓系来源的 DC 随着肿瘤的进展程度加深而进一步减少,手术切除瘤体后髓系 DC 增加^[13]。在头颈部鳞状细胞腺癌患者中,疾病早期外周血中 DC 的数量比正常人外周血 DC 的数量低两倍,随着疾病进展 DC 数目进一步减少,疾病晚期 DC 的数量不到正常人 DC 数目的 1/4,但是淋巴系 DC 的发育不受影响^[13]。类似的结果在乳腺癌和前列腺癌中也有报道。从结肠癌瘤体中分离的 DC,在 TNF- α ,CD40L,GM-CSF 的作用下,都不能诱导 CD80 的表达,提示缺乏 CD80/CD86 的表达不仅仅是因为在肿瘤局部微环境缺乏活化 DC 的因素,而是源于全身性的 DC 分化缺陷^[7]。

全身性的 DC 分化发育缺陷不仅表现为 DC 数量的异常,而且表现为 iDC 的增加。肿瘤局部分离的 DC 多数为 iDC,iDC 不能活化 T 细胞,而且能诱导 T 细胞免疫耐受^[7]。给予未活化 DC 抗原刺激,在体内能够诱导 CD8⁺T 细胞免疫耐受。从结肠癌和黑色素瘤中分离出来的 DC 诱导 T 细胞增殖的能力非常弱,但是却能诱导 T 细胞克隆失能。这些未活化 DC 在表型上和 iDC 有些相似,所以在肿瘤发生过程中,可能存在相同的机制。但是到目前为止,没有直接证据表明 iDC 能够直接诱导荷瘤小鼠免疫耐受。需要建立特异的小鼠荷瘤模型,用来在体内证实这个问题。

肿瘤诱导的 DC 发育异常还表现为不成熟髓系细胞(imature myeloid cells, iMCs)的增加^[7]。iMCs 是一群异质性的细胞,包括不成熟巨噬细胞、粒细胞、DC 前体细胞^[4]。在小鼠体内,iMCs 的标志被定义为 GR1⁺CD11b⁺细胞。iMCs 出现在正常小鼠的骨髓和脾脏内,并在其中分化为成熟髓系细胞,包括粒细胞、巨噬细胞和 DC。iMCs 也能在荷瘤小鼠的脾脏和淋巴结中积聚,表达 MHC-I 类分子,但是缺乏 MHC-II 分子和共刺激分子^[7]。iMCs 在体内体外都能够抑制 CD8⁺T 细胞产生 IFN- γ ,该作用依赖于 MHC I 分子的表达,需要 iMCs 和 T 细胞的直接接触,通过活性氧簇(如过氧化氢)抑制 CD8⁺T 细胞 CD3 ζ 的表达^[14]。新鲜分离的 iMCs 不能抑制 CD4⁺T 细胞,但是体外共孵育几天后,iMCs 可以通过诱导 CD4⁺凋亡而抑制其辅助性功能。在人体中,iMCs 被定义为表达普遍髓系标志

CD33,但是缺乏髓样和淋巴样细胞标志和 MHC II 分子 HLA-DR。在头颈部肿瘤、肺癌和乳腺癌患者外周血中,DC 数量的下降伴随着 iMCs 的积聚,在晚期病人中更加明显,手术切除瘤体使 iMCs 数量减少。为了证明 iMCs 在 MHC-I 分子限制性 T 细胞反应中的作用,用来源于流感病毒的 HLA-A2⁺ 限制性的抗原表位冲击从 HLA-A2⁺ 阳性的荷瘤病人外周血分离出来的 iMCs 后,这些 iMCs 能够抑制自体的 CD8⁺ T 细胞产生 IFN- γ 。通常从荷瘤病人外周血中能和外周血单个核细胞一起分离到大量的具有粒细胞表型的髓系细胞,可能与 T 细胞表面 CD3 ζ 表达减少和细胞因子分泌减少有关。肿瘤细胞通过可溶性因子刺激 iMCs 产生活性氧簇来抑制 CD8⁺ T 细胞功能,该抑制效应也需要 MHC 分子与抗原分子复合物来稳定细胞之间的直接接触。新鲜分离的 iMCs 并不表达 MHC II 类分子,但表达 I 类分子,所以不抑制 CD4⁺ T 细胞的作用^[14]。

3 肿瘤抑制 DC 活化和功能

通常情况下,活化 DC 的因素主要有三类:病原体相关的分子模式(PAMP)、病理性细胞死亡以及活化的 T 细胞(主要是 CD4⁺ T 细胞)。DC 表达 PAMP 受体分子 TLR,DC 受到 PAMP 的刺激后可以活化 TLR 信号通路,共刺激分子 CD40、CD80/CD86 的表达升高,分泌 IL-12 和 IFN- α 的水平增加^[2,4]。DC 对于活化的 CD4⁺ T 细胞来源的活化信号(如 CD40L 和 RANKL)非常敏感,DC 活化后分泌高水平的 IL-12,可以促进 CTL 细胞的产生和杀伤活性。然而机体内缺乏天然的 PAMP,肿瘤局部 T 细胞的浸润数量和活化也受到抑制,因此肿瘤局部的 DC 不能有效活化。荷瘤机体活化 DC 的信号主要来源于病理性细胞死亡。当瘤体增大到一定的体积出现供血不足时,肿瘤细胞出现坏死。坏死的肿瘤细胞一方面提供丰富的能够被 DC 摄取的肿瘤相关抗原,另一方面提供大量的热休克蛋白。目前的研究发现热休克蛋白可以活化 DC,促进 DC 表型的成熟和抗原递呈功能,增加 DC 细胞因子和趋化因子的分泌,加速 DC 迁移进入次级淋巴器官,诱导 Th1 型 T 细胞免疫反应的产生^[8]。因此,细胞死亡介导的活化信号在抗肿瘤免疫反应的产生中起着重要的作用。

虽然肿瘤可以为免疫系统提供可识别的活化信号,但是在机体整体水平上却表现为免疫抑制,包括 DC 的分化发育异常和功能异常。DC 分化缺陷是全身性的,提示可溶性因子可能在这里起作用。当外科切除肿瘤后,DC 分化正常化,iMCs 消失,肿瘤细胞培养上清可以抑制 DC 前体细胞的正常分化,从荷瘤机体

分离的 DC 前体细胞在没有肿瘤细胞出现的情况下培养,可以正常分化^[7]。因此,肿瘤来源的可溶性免疫抑制因子是肿瘤诱导的 DC 功能异常的重要负调节因素。

血管内皮生长因子(VEGF)是第一个被发现的肿瘤细胞来源的促进瘤体内新血管形成并且抑制 DC 分化发育的因子。大多数肿瘤细胞都可以产生 VEGF,包括血液系统恶性肿瘤以及结肠癌、直肠癌、肝癌、肺癌、甲状腺癌、乳腺癌、胃肠道癌、肾癌、卵巢癌和膀胱癌等,有证据表明血浆中 VEGF 水平增高和这些肿瘤的不良预后相关。用特异性抗体阻断肿瘤细胞培养上清中的 VEGF 可以消除肿瘤细胞培养上清对 DC 分化的负向调节作用^[15]。VEGF 在体外可以阻止造血前体细胞向 DC 的分化;小鼠体内注射 VEGF 可以导致体内 DC 数量的减少,使 GR1⁺ 的 iMCs 增加,并使 FLT3L 对 DC 的刺激作用消失;而注射特异性抗 VEGF 抗体来中和 VEGF 就能促进 DC 的分化和增加成熟 DC 的数量^[15]。

Th2 型细胞因子 IL-10 可以拮抗 IL-2、IFN- γ 等 Th1 型细胞因子的作用,是抑制 DC 功能的强效因子。小鼠脾脏分离的 DC 加入 IL-10 可以显著抑制其分泌 IL-2 和诱导 Th1 型 T 细胞免疫反应的能力。从 IL-10 转基因小鼠分离的 DC 可以显著抑制同种异体 T 细胞增殖反应、CTL 反应和 IL-12 产生^[16]。IL-10 可能通过降低共刺激分子表达将 iDC 转换为耐受性的 APC,或者通过促进 DC 凋亡减少 DC 数量。多种肿瘤细胞可以分泌 IL-10,但是目前还没有证据表明血清中 IL-10 水平和 DC 分化缺陷有联系。尽管荷瘤机体造血细胞可以分泌 IL-10,注射 IL-10 和 DC 生长因子 FLT3L 到小鼠体内,并没有改变 DC 的分化^[16]。在一个小鼠肿瘤模型中,肿瘤细胞分泌的 IL-10 与抗原刺激后的特异性 DC 成熟功能障碍有关。然而,也有研究显示,小鼠 IL-10 可以促进抗肿瘤免疫反应的产生,IL-10 转基因荷瘤小鼠虽然肿瘤在早期生长较快,但是最终却能够排斥肿瘤,提示 IL-10 在抗肿瘤免疫反应中潜在的双向作用^[16]。转化生长因子 β (TGF- β)是一种多功能的细胞因子,参与调控多种细胞的增殖、分化、迁移和存活,可以抑制上皮细胞、内皮细胞和造血系细胞的增殖^[17]。多数的肿瘤细胞均可以产生高水平的 TGF- β ,而且血清中 TGF- β 的水平与肿瘤的预后密切相关。TGF- β 对于肿瘤细胞自身具有双向的调控作用,可以同时抑制肿瘤细胞的生长和分化,但是由于肿瘤细胞内 TGF- β 信号通路的缺陷可以使肿瘤细胞自身逃避 TGF- β 的效应^[17]。在结肠癌、胃癌、结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌以及头颈部鳞状细胞癌等肿瘤细胞都

具有 TGF- β 受体 I、TGF- β 受体 II、Smad4 或者 Smad2 的缺陷^[17]。正常情况下, TGF- β 对于体内 LCs 细胞的发育非常重要, TGF- $\beta^{-/-}$ 小鼠表现出真皮 LCs 的缺乏, 但是并不影响 LCs 前体细胞的发育; 另外, TGF- β 可以通过抑制造血前体细胞凋亡而促进 DC 的发育。对于髓系 DC, TGF- β 可以抑制 DC 的成熟和分化。研究发现, CD34⁺ 造血祖细胞来源的 DC 在 TGF- β 存在下低表达 CD80/CD86, 具有 LCs 样的标志, 表达 CD1a 和 Birbeck 颗粒相关分子 Lag, 发育阻滞于不成熟状态; 体外培养体系中加入 TGF- β 抗体可以逆转 TGF- β 的该效应, 同时如果在培养体系中去除 FcR⁺ 的巨噬细胞则 TGF- β 的抑制效应消失, 提示 TGF- β 对髓系 DC 的抑制效应依赖于细胞间的相互接触。在 GM-CSF 和 TGF- β 的培养体系中, DC 表面 CD80、CD86 和 CD40 的表达比 GM-CSF + IL-4 培养的 DC 低, 而且可以在体内诱导抗原特异性的免疫耐受。

前列腺素 E2 (PGE2) 是一种广泛的前炎性因子, 可以抑制单核细胞和 DC IL-2 的产生, 但是并不影响 DC 的抗原递呈功能以及促进 T 细胞增殖的能力。PGE2 的作用主要是通过促进 DC IL-10 的产生来直接或者间接发挥抑制 DC 功能的效应。在结直肠癌、乳腺癌、肝癌、肺癌、胃癌、膀胱癌和胰腺癌等肿瘤中, PGE2 合成酶 COX-2 的表达明显升高, 与肿瘤的分化程度、血管形成和转移密切相关。特异性阻断 COX2 或者 PGE2 都可以通过 IL-10 和 IL-12 之间的平衡而恢复对于肿瘤的免疫反应。PGE2 可以抑制 DC 表达共刺激分子 CD80/CD86, 抑制 DC 的吞噬功能; PGE2 还可以抑制金属蛋白酶组织抑制因子 1 (TIMP1) 的分泌从而抑制 DC 的迁移功能^[18]。但是, 研究发现 PGE2 对于单核细胞来源的 DC 的最终成熟和 CCR7 的表达至关重要, 提示 PGE2 在 DC 发育成熟的终末阶段以及 DC 前已进入次级淋巴器官的过程中可能也有一定的作用^[19]。

其他的一些可溶性因子还有巨噬细胞集落刺激因子 (M-CSF), IL-6, GM-CSF, 神经节苷脂等。巨噬细胞集落刺激因子 (M-CSF) 和 IL-6 都被报道与肿瘤细胞抑制 DC 分化有关。肾癌细胞株能分泌可溶性因子来抑制 CD34⁺ 祖细胞向 DC 分化, 中和 IL-6 和 M-CSF 能取消其作用, 重组的 IL-6 和 M-CSF 蛋白具有抑制 DC 分化的功能; IL-4 和 IL-13 都能反转 IL-6 和 M-CSF 对 CD34⁺ 祖细胞向 DC 分化的抑制作用^[20]。30% 的被检测的肿瘤细胞株都分泌 GM-CSF。注射抗 GM-CSF 和 IL-3 的抗体到荷 Lewis 肺癌的小鼠体内可以取消肿瘤细胞诱导的 iMCs 的积累; 注射 GM-CSF 可以使小鼠体内产生一群表达粒细胞和单核细胞标志 GR1 和

CD11b 的细胞群, 然而这群 GR1⁺ CD11b⁺ 的细胞能在体外在 IL-4 和 GM-CSF 的作用下被诱导成熟, 并作为功能完全的抗原递呈细胞^[20]。GM-CSF 曾经用来作为疫苗用来治疗肿瘤, 但是肿瘤细胞分泌大量的 GM-CSF 却可以诱导 GR1⁺ 的免疫抑制性的 iMCs。神经节苷脂是含硅酸的鞘糖脂, 被认为参与细胞增殖和分化。目前有 100 多种不同的神经节苷脂在不同组织中被发现, 包括 GD2, GD3 和 GM3, 都被认为与肿瘤进展有关。用小鼠和人的神经母细胞瘤细胞株来源的神经节苷脂能够抑制小鼠骨髓细胞和人 CD34⁺ 前体细胞向 DC 分化, 纯化出来的神经节苷脂在体外也有同样的功能。

4 肿瘤抑制 DC 分化发育和功能的主要信号机制

肿瘤细胞来源的调控 DC 的不正常分化的因子都需要结合到其相应的受体上, 这就表明为了产生相同的效应, 细胞在面对不同的因子刺激时需要在信号传导通路上进行整合。

最近研究发现一条可能的通路: Janus 活化激酶 2 (JAK) 和信号传导与转录活化因子 3 (STAT3)。STAT3 持续活化抑制肿瘤细胞前炎性因子的释放, 比如 TNF、IFN- β 和 CCL5; 使用功能域缺陷的 STAT3 转染肿瘤细胞能够增加前炎性因子和趋化因子的释放^[21]。STAT3 持续活化肿瘤细胞的培养上清可以抑制 DC 分化, 而阻断 STAT3 的活化则不能阻断造血祖细胞分化为 DC, 这可能是由于阻断 STAT3 活性促进了前炎性因子的释放或者抑制了免疫抑制因子的产生^[21]。正常情况下造血细胞的分化发育需要 JAK2 和 STAT3 的活化, 但是在 iDC 分化为成熟 DC 的过程中, JAK2 和 STAT3 的活化逐渐下降, 并且在完全分化成熟的 DC 中达到最低^[22]。肿瘤细胞培养上清培养出来的 iMCs 则具有持续活化的 STAT3, 这导致具有高度增殖潜能的 iMCs 的积累, 这些细胞即使在相应的生长因子刺激下也不能分化为成熟 DC; 而当肿瘤细胞培养上清被移除后, 正常 DC 的分化可以被恢复; 抑制 iMCs 中 STAT3 活性, 正常 DC 的分化也能被恢复^[22]。体内实验也证实了 STAT3 对 DC 分化的抑制作用^[23]。另一方面, 大多数的免疫抑制因子, 包括 VEGF, IL-10, IL-6, GM-CSF, G-CSF 等, 都可以活化 JAK2-STAT3 信号通路, 导致 DC 的发育和活化异常。以上现象说明 STAT3 的持续活化可能是导致 iMCs 和 iDC 在荷瘤机体内聚集的机制之一。

另外一个对于免疫反应和 DC 分化极为重要的转录因子是 NF- κ B。使用功能域缺陷型 I κ B α 阻断 NF- κ B 的活化可以在体外阻止造血祖细胞向 DC 的分化^[24]。VEGF 和肿瘤细胞培养上清在体内和体外都可

以抑制造血祖细胞中 NF- κ B 的活化。在体外, VEGF 在 2 h 左右就可以通过抑制 IKK 催化的 I κ B α 磷酸化而抑制 NF- κ B 的活化;体内使用 VEGF7 天后就可以观察到小鼠造血祖细胞 NF- κ B 的抑制^[24]。因为 VEGF 通过 STAT3 发挥作用,所以 STAT3 可能通过直接抑制 I κ B α 的磷酸化而抑制 NF- κ B 的活性。活化的、活化缺陷的和突变的 STAT3 都可以结合 NF- κ B 的 p65 亚基。因此 NF- κ B 和 STAT3 信号通路间存在着相互作用,肿瘤细胞可能通过二者的共同作用造成 DC 分化发育和功能异常。

5 结 语

肿瘤微环境导致的 DC 分化成熟缺陷是肿瘤逃避免疫监视的一个重要机制。有充分的证据表明这种缺陷是由于髓样细胞的不正常分化,从而导致 iDC 和 iMCs 的积聚。iDC 和 iMCs 都能够直接抑制抗原特异性的 T 细胞反应。肿瘤细胞分泌的细胞因子和趋化因子可能在这里起主要作用。其中的机制可能在于 STAT3 信号通路在髓样细胞中的持续活化,导致了 iMCs 的持续增殖和积聚,同时 STAT3 还可能直接或者间接的抑制 NF- κ B 的活化,从而阻止 DC 前体的分化和成熟。这些过程与肿瘤抗原特异性的免疫反应被抑制有重要联系,最终结果就是肿瘤细胞逃避免疫监视而不断生长进展。DC 分化发育缺陷可以作为新的治疗肿瘤的靶点。比如阻断 VEGF 等可溶性因子,阻断 STAT3 通路的小分子化合物,用全反式维甲酸来分化 iMCs。但是 DC 分化在肿瘤中的机理还是需要继续深入研究。比如骨髓基质细胞和 HPCs 之间的直接作用是否会影响 DC 的分化,哪条信号通路会参与。这些问题都需要深入的研究。

[关键词] 树突状细胞; 肿瘤免疫; 免疫抑制; 免疫逃逸

[中图分类号] R730.3 [文献标识码] C

[参 考 文 献]

- [1] Smyth MJ, Godfrey DI, Trapani JA. A fresh look at tumor immunosurveillance and immunotherapy[J]. *Nat Immunol*, 2002, 2 (4): 293-299.
- [2] Steinman RM. The dendritic cell system and its role in immunogenicity[J]. *Annu Rev Immunol* 1991, 9: 271-296.
- [3] 张焯, 曹雪涛. 肿瘤免疫逃逸机制研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2001, 8(1): 72-74.
- [4] Lipscomb MF, Masten BJ. Dendritic cells: Immune regulators in health and disease[J]. *Physiol Rev*, 2002, 82(1): 97-130.
- [5] Zou W. Immunosuppressive networks in the tumour environment and their therapeutic relevance[J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5 (4): 263-274.
- [6] 王宝成, 郭军, 曹雪涛. 树突状细胞肿瘤免疫治疗临床应用进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2002, 9(1): 68-71.
- [7] Gabrilovich D. Mechanisms and functional significance of tumour-induced dendritic-cell defects. [J] *Nat Rev Immunol*, 2004, 4 (12): 941-952.
- [8] Gunzer M, Janich S, Varga G, *et al.* Dendritic cells and tumor immunity[J]. *Semin Immunol*, 2001, 13(5): 291-302.
- [9] 张彩, 田志刚. NKG2 与肿瘤的免疫逃逸. [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*. 2004, 11(1): 1-4.
- [10] Chiodoni C, Paglia P, Stoppacciaro A, *et al.* Dendritic cells infiltrating tumors cotransduced with granulocyte/macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and CD40 ligand genes take up and present endogenous tumor-associated antigens, and prime naive mice for a cytotoxic T lymphocyte response[J]. *J Exp Med*, 1999, 190(1): 125-133.
- [11] Hirao M, Onai N, Hiroishi K, *et al.* CC chemokine receptor-7 on dendritic cells is induced after interaction with apoptotic tumor cells: Critical role in migration from the tumor site to draining lymph nodes[J]. *Cancer Res*, 2000, 60(8): 2209-2217.
- [12] Hirao M, Onai N, Hiroishi K, *et al.* CC chemokine receptor-7 on dendritic cells is induced after interaction with apoptotic tumor cells: Critical role in migration from the tumor site to draining lymph nodes[J]. *Cancer Res*, 2000, 60(8): 2209-2217.
- [13] Almand B, Resser JR, Lindman B, *et al.* Clinical significance of defective dendritic cell differentiation in cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(5): 1755-1766.
- [14] Kusmartsev S, Nefedova Y, Yoder D, *et al.* Antigen-specific inhibition of CD8⁺ T cell response by immature myeloid cells in cancer is mediated by reactive oxygen species[J]. *J Immunol*, 2004, 172 (2): 989-999.
- [15] Gabrilovich DI, Chen HL, Girgis KR, *et al.* Production of vascular endothelial growth factor by human tumors inhibits the functional maturation of dendritic cells[J]. *Nat Med*, 1996, 2(10): 1096-1103.
- [16] Groux H, Cottrez F, Rouleau M, *et al.* A transgenic model to analyze the immunoregulatory role of IL-10 secreted by antigen-presenting cells[J]. *J Immunol*, 1999, 162(3): 1723-1729.
- [17] Yingling JM, Blanchard KL, Sawyer JS. Development of TGF-beta signalling inhibitors for cancer therapy[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3(12): 1011-1022.
- [18] Baratelli FE, Heuze-Vourc'h N, Krysan K, *et al.* Prostaglandin E2-dependent enhancement of tissue inhibitors of metalloproteinases-1 production limits dendritic cell migration through extracellular matrix[J]. *J Immunol*, 2004, 173(9): 5458-5466.
- [19] Chen T, Guo J, Yang M, *et al.* Cyclosporin A impairs dendritic cell migration by regulating chemokine receptor expression and inhibiting cyclooxygenase-2 expression[J]. *Blood*, 2004, 103(2): 413-421.
- [20] Menetrier-Caux C, Thomachot MC, Alberti L, *et al.* IL-4 prevents the blockade of dendritic cell differentiation induced by tumor cells [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(7): 3096-3104.
- [21] Wang T, Niu G, Kortylewski M, *et al.* Regulation of the innate and adaptive immune responses by Stat-3 signaling in tumor cells [J]. *Nat Med*, 2004, 10(1): 48-54.
- [22] Nefedova Y, Huang M, Kusmartsev S, *et al.* Hyperactivation of STAT3 is involved in abnormal differentiation of dendritic cells in cancer[J]. *J Immunol*, 2004, 172(1): 464-474.
- [23] Park SJ, Nakagawa T, Kitamura H, *et al.* IL-6 regulates *in vivo* dendritic cell differentiation through STAT3 activation[J]. *J Immunol*, 2004, 173(6): 3844-3854.
- [24] Oyama T, Ran S, Ishida T, *et al.* Vascular endothelial growth factor affects dendritic cell maturation through the inhibition of nuclear factor-kappa B activation in hemopoietic progenitor cells[J]. *J Immunol*, 1998, 160(3): 1224-1232.

[收稿日期] 2005 - 04 - 10

[修回日期] 2005 - 06 - 10

[本文编辑] 王莹