

[文章编号] 1007-385X(2006)04-0315-03

## 肿瘤的免疫逃逸

### Immune escape of tumor

张金叶<sup>1</sup>综述;郭振红<sup>2</sup>审阅(1. 第二军医大学学员队,上海 200433;2. 第二军医大学免疫学研究所,上海 200433)

**[摘要]** 肿瘤在人体免疫监视功能作用下仍能发生、发展、转移,表明肿瘤具有逃避机体免疫监视的功能。肿瘤自身释放的抑制因子起到重要作用。肿瘤细胞本身会释放 VEGF、IL-10、TGF- $\beta$ 、PEG2、IL-6、趋化因子、NO 等抑制因子使 DC 分子表面 MHC 分子或共刺激分子 CD80/86 表达改变;或是肿瘤细胞表面的标志物 Fas、CD44、TAA、MHC 分子、B7 分子、MCRP 在肿瘤表面表达改变,影响 DC 的抗原提呈过程,致使肿瘤无法被正常识别和杀伤。另外,T 细胞应答能力的下降,在肿瘤细胞数量极少时造成漏逸,以及血清中封闭因子的存在,也会造成机体在抗肿瘤方面受到抑制。

**[关键词]** 肿瘤;免疫逃逸;抑制因子;树突状细胞;淋巴细胞

**[中图分类号]** R730.5 **[文献标识码]** A

肿瘤免疫一直是肿瘤学和免疫学者致力研究的内容。肿瘤细胞在其发生发展的过程中,由于细胞基因的突变等原因,表达一些新的抗原。这些新抗原作为“非己”物质,可以被机体的免疫系统识别和杀伤,机体可以通过天然和获得性免疫抵抗肿瘤。然而肿瘤在人体免疫功能作用下仍能发展、转移,表明肿瘤也有自己的保护机制。肿瘤细胞可以通过对自身表面抗原的修饰及改变肿瘤组织周围的微环境来逃避机体的免疫识别与攻击,这就是肿瘤的免疫逃逸<sup>[1]</sup>。了解肿瘤免疫逃逸的机制可为肿瘤治疗提供很好的切入点,因此肿瘤免疫逃逸成了目前基础研究的热点。

### 1 肿瘤细胞在免疫逃逸中的作用

#### 1.1 肿瘤来源的可溶性免疫抑制因子

肿瘤来源的可溶性免疫抑制因子,以影响树突状细胞(DC)以及淋巴 T 细胞的功能为主。这些因子致使髓样细胞的不正常分化,导致全身性成熟 DC 数量下降、不成熟 DC(iDC)数量增加及不成熟髓样细胞(iMCs)的增加<sup>[2]</sup>。全身性成熟 DC 数量下降使得 DC 表面很难产生 MHC-II、CD80 及 CD86,影响肿瘤抗原的提呈。iDC 的数量增加,不仅不能活化 T 细胞,而且能诱导 T 细胞免疫耐受<sup>[3]</sup>。有些 iMCs 能够抑制自身的 CD8<sup>+</sup> T 细胞产生干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ ),以此证明了 iMCs 在 MHC-I 分子限制性 T 细胞反应中的作用<sup>[2]</sup>;这些因子影响作用还表现在体内肿瘤相关 CTL 的产生下降及抗肿瘤的 Th1 细胞活性降低,使直接识别和杀伤肿瘤抗原的能力及辅助或直接抗肿瘤能力减弱。

1.1.1 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) 大多数肿瘤细胞都可以产生 VEGF,它可以促进瘤体内新血管形成并且抑制 DC 分化发育,在体外可以阻止造血前体细胞向 DC 的分化<sup>[2]</sup>。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<sup>[4]</sup>。

1.1.2 白细胞介素-10(IL-10) Th2 型细胞因子 IL-10 在肿瘤免疫中具有双向调节作用。一方面,IL-10 可以促进抗肿瘤免疫反应的产生,IL-10 转基因荷瘤小鼠肿瘤虽然在早期生长较快,但是最终却能够排斥肿瘤。另一方面,它可以拮抗 IL-2、IFN- $\gamma$  等 Th1 型细胞因子的作用,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<sup>[5]</sup>,IL-10 可抑制 Th1 应答,促进 Th1/Th2 平衡向 Th2 漂移<sup>[6]</sup>;IL-10 可能通过降低共刺激分子表达将 iDC 转换为耐受性的抗原提呈细胞(antigen-presenting cell, APC),或者通过促进 DC 凋亡减少 DC 数量;其还能降低 DC 的表面分子如 MHC-II、CD80 及 CD86 等的表达,使抗原刺激后的特异性 DC 成熟功能障碍。肿瘤细胞还分泌 TNF- $\beta$ , TNF- $\beta$  的存在可显著促进 IL-10 的分泌<sup>[7]</sup>。

1.1.3 转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) TGF- $\beta$  也具有双向调控作用,它可以抑制肿瘤细胞的生长和分化,同时 TGF- $\beta$  可降低肿瘤细胞表面 MHC-II 类分子的表达而使肿瘤逃避识别和杀伤。张毅等<sup>[8]</sup>研究表明 TGF- $\beta$ 1 可显著抑制 C II TA 基因的转录。而 Chang 等<sup>[9]</sup>发现 C II TA 基因缺陷型小鼠体内免疫细胞表面的 MHC-II 类抗原缺陷,证实 C II TA 是调控 MHC-II 类抗原不可缺少的核蛋白转录因子。由此推测 TGF- $\beta$ 1 是通过抑制 C II TA 基因的转录来调控 MHC-II 抗原在肿瘤细胞表面的表达。TGF- $\beta$  能有效抑制 CTL 的增殖和分化,影响体内肿瘤相关 CTL 的产生。研究表明,TGF- $\beta$ 1 可对 IL-1、IL-2 诱导的 T 细胞增殖、活化发挥有效的负性调控作用<sup>[10]</sup>。对于髓系 DC,TGF- $\beta$  可以抑制 DC 的成熟和分化,从而在肿瘤的免疫逃逸中发挥作用。

1.1.4 前列腺素 E2(PGE2) PGE2 是一种广泛的前炎性因子,其作用主要是促进 DC IL-10 的产生来直接或者间接发

[作者简介] 张金叶(1986-),女,上海松江人,本科,主要从事生物技术方面的研究

[通讯作者] 郭振红, E-mail: zhenhongguo@yahoo.com

挥抑制 DC 功能的效应。PGE2 可以抑制 DC 表达共刺激分子 CD80/CD86,抑制 DC 的吞噬和抗原提呈功能<sup>[11]</sup>;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<sup>[12]</sup>。

1.1.5 白细胞介素-6(IL-6) IL-6 是单核巨噬细胞等多种细胞产生的细胞因子,它有增强免疫、促进造血、增强神经内分泌功能、诱导急性期蛋白参与炎症反应、调节肿瘤细胞生长等功能,主要参与体液免疫反应。肿瘤细胞能促进基质细胞及淋巴细胞产生 IL-6<sup>[13]</sup>,有报道<sup>[14]</sup>称其升高与抗肿瘤的 Th1 细胞活性降低有关。

1.1.6 趋化因子 鼻咽血管纤维瘤、肺癌和黑色素瘤可以分泌趋化因子 CCL2/MCP-1、CCL5/RANTES、CCL3/MIP-1 $\alpha$  和 CCL20/MIP-3 $\alpha$ ,趋化并且聚集 iDC,诱导 iDC 的聚集,使 T 细胞活化受阻,诱导 T 细胞免疫耐受。卵巢癌、黑色素瘤和头颈部鳞状细胞腺癌等的肿瘤细胞可以分泌 CXCL12/SDF-10,吸引具有 CXCL12 受体的异质性 DC(主要是 pDC)的聚集,处于肿瘤微环境中的 pDC 缺乏 TLR9 的表达,不能产生高水平的 IFN- $\alpha$ ,且其诱导 T 细胞分泌高水平的 IL-10 抑制 CTL 的功能<sup>[2]</sup>。

1.1.7 一氧化氮(NO) 有些肿瘤可产生 NO,其存在会抑制淋巴细胞的功能。鼠转移性黑色素瘤 B16-BL6 细胞和淋巴细胞分别在两个以微筛相隔的小室共培养发现,B16-BL6 细胞的培养悬液具有较高的 NO 活性,且可明显抑制刀豆球蛋白和脂多糖诱导的淋巴细胞扩增。进一步研究发现,B16-BL6 细胞诱导性 NO 合成酶(iNOS)表达明显升高,当给予 iNOS 抑制剂和过氧化物歧化酶可明显拮抗 B16-BL6 细胞对淋巴细胞的抑制作用。相反给以 NO 前体可明显增强 B16-BL6 细胞对淋巴细胞的抑制作用<sup>[15]</sup>。

## 1.2 肿瘤细胞表面标志物表达的改变

1.2.1 肿瘤表面 Fas 的表达异常 恶变后正常组织上皮细胞常伴随 Fas 蛋白的下调<sup>[16]</sup>。如在人类乳腺等部位的恶性肿瘤和部分白血病细胞,Fas 的转录水平下调,Fas 表达下调使机体内以 Fas 介导的 CTL 失去杀伤性识别功能,导致癌细胞获得异常增生能力,故 Fas 低表达有利于癌细胞增生。癌细胞通过抑制 Fas 表达而逃逸自身免疫细胞的攻击,使癌细胞更具侵袭力,更易发生转移<sup>[17]</sup>。

1.2.2 CD44 的表达上调或构型发生改变 CD44 是细胞表面的一种跨膜糖蛋白,主要参与细胞与细胞、细胞与基质之间的黏附作用,发挥广泛的生物学功能<sup>[18]</sup>。在肿瘤细胞表面表达的是结构异常、数量增加的 CD44。Yasuda 等<sup>[19]</sup>认为某些肿瘤通过肿瘤细胞表面 CD44 与细胞周围的细胞间基质成分如透明质酸(HA)的相互作用,肿瘤细胞 Fas 的表达和 Fas 介导的凋亡受到抑制,通过 Fas-FasL 途径降低肿瘤细胞对 CTL 的敏感性,进而使肿瘤逃脱 Fas 介导的 CTL 杀伤,并且可以降低自身 CTL 细胞干扰素- $\gamma$  的产生。Fas 的降低并不是由于 Fas 基因的转录及转录后的过程受到抑制引起的,其机制主要是 CD44 和其配体 HA 的结合,抑制肿瘤细胞的凋亡。

1.2.3 肿瘤相关抗原表达异常 Gutzmer 等<sup>[20]</sup>研究证实结

肠癌、乳癌及肺癌肿瘤细胞高表达肿瘤相关抗原 GA733-2,影响局部浸润的 DC 表面 MHC-II 类分子的表达,从而影响 DC 对 T 细胞抗原的提呈和激活。但也有表达减少的,如在黑色素瘤中,黑色素瘤相关抗原(MAA)表达下降,这是为了降低肿瘤的免疫原性以避免免疫杀伤<sup>[21]</sup>。

1.2.4 肿瘤细胞表面 MHC 表达异常 利用免疫组化技术得到的结果认为,25%~75%的肿瘤细胞有不同形式的人白细胞抗原(HLA)表型改变,常表达非经典的 HLA-I 类分子,对以 CTL 和 NK 细胞为基础的肿瘤免疫十分不利。肿瘤 MHC-I 类分子类型改变,导致免疫应答刺激信号产生障碍,主要影响 MHC-抗原肽-TCR 三元体结构的形成,MHC-I 类分子以及 LMP-TAP 等抗原加工提呈相关分子的改变,对肿瘤免疫应答第一信号的产生有直接影响<sup>[14]</sup>。Dmitry<sup>[22]</sup>从 32 例乳腺癌患者外周血直接分离得到的 DC 中发现:MHC-I 类分子表达水平与对照组无差异,而 MHC-II 类分子的表达水平比正常对照组明显下降,这样会影响对外源性抗原的正常提呈。

1.2.5 肿瘤细胞 B7 分子的表达异常 B7 家族成员及其相应受体分子是 T 细胞活化过程中最重要的共刺激分子对,家族中各成员分子与其相应的受体结合对 T 细胞的活化起到至关重要的作用。目前已知的有 B7-1、B7-2,还有最新发现的 B7-H4 分子,肿瘤细胞通过减少 B7-1、B7-2 的表达,使得 T 细胞克隆无能。然而肿瘤通过上调抑制性 B7-H4 分子的表达,诱导肿瘤的免疫逃逸<sup>[18]</sup>。

1.2.6 肿瘤细胞表达膜结合补体调节蛋白 14(MCRP) 肿瘤细胞可表达 MCRP,保护肿瘤细胞免受补体依赖的细胞毒作用(CDCC),这类蛋白包括 CD35、CD46、CD55 和 CD59 等。CD46 分子能参与 C3b 和 C4b 的降解,CD55 与 C3b 和 C4b 结合,加速 C3 和 C5 的降解,CD59 与 C8、C9 结合,阻止攻膜复合体(MAC)的穿孔作用<sup>[23]</sup>。

## 2 机体免疫系统与肿瘤免疫逃逸

### 2.1 T 细胞的应答能力的下降

T 细胞的应答能力的下降主要表现为肿瘤抗原特异性 T 细胞激发受限和信号传导缺陷的 T 细胞易被破坏。这是由于肿瘤病人或荷瘤动物体内 T 细胞信号传导缺陷所引起的<sup>[3]</sup>。主要表现为 CD4<sup>+</sup> T 细胞的免疫耐受与 CD8<sup>+</sup> T 细胞活化的抑制。CD4<sup>+</sup> T 细胞的免疫耐受:CD4<sup>+</sup> 的 Th 细胞可辅助幼稚 CD8<sup>+</sup> T 细胞的激活和单独对某些 MHC-II 类分子阴性的肿瘤细胞产生杀伤的作用,肿瘤细胞可诱导 CD4<sup>+</sup> T 细胞产生特异性免疫耐受,其机制可能类似于正常外周组织产生免疫耐受的途径<sup>[3]</sup>。CD8<sup>+</sup> T 细胞活化的抑制:在抗肿瘤免疫效应中,CD8<sup>+</sup> T 细胞起主要作用,通过对肿瘤抗原的识别,可以直接杀伤肿瘤细胞,但肿瘤局部的微环境包含大量的细胞因子,这些细胞因子可单独地或协同地影响 CTL 活化或肿瘤细胞对 CTL 杀伤的敏感性<sup>[3]</sup>。

### 2.2 血清中封闭因子的作用

血清中存在封闭因子,可封闭瘤细胞表面的抗原表位或

效应细胞的抗原识别受体,使瘤细胞逃脱效应细胞的识别和杀伤。封闭因子可能是(1)封闭抗体,可与肿瘤细胞膜抗原结合并封闭之;(2)可溶性肿瘤抗原,如肿瘤细胞分泌或脱落形成的可溶性 Fas( sFas)与肿瘤细胞逃逸或抑制免疫有关<sup>[24]</sup>。FasL 会和 sFas 结合,便阻止了 FasL 和 Fas 的正常结合,抑制了由它们介导的凋亡;(3)抗原抗体复合物,其中的抗体组分可与肿瘤抗原结合,而抗原组分可封闭淋巴细胞表面抗原识别受体。并且在肿瘤生长早期,体内仅出现少量肿瘤细胞,机体免疫系统未能对其识别并产生应答。

### 3 结 语

肿瘤的免疫逃逸机制十分复杂。目前对于 DC 功能下降的确切机制了解得较清楚,但是 DC 分化在肿瘤中的机制还是需要继续深入研究;在趋化因子方面研究的虽然比较多,但是对整个趋化因子家族及其受体尚缺乏完整认识,肿瘤微环境中趋化因子之间的相互作用对肿瘤的影响更是知之甚少。了解了导致肿瘤免疫逃逸的一些基本机制之后,研究者也倾力于肿瘤的治疗,如针对 DC 功能的下降,DC 系统及其抗肿瘤疫苗的实验研究取得了显著的进展,但在实际应用中还有待得到完善;如 CD44 分子,通过降低它的表达来协助治疗肿瘤;去除 Fas 通路上的抑制因子,也是有效的治疗方法。

不同的肿瘤其逃避监视机制各不相同,研究这些机制可以为我们在治疗肿瘤时提供一些新颖的思路,为循证医学提供了新的证据。但我们发现许多机制还只是处于推测阶段,尚没有实验证实,这就需要我们做进一步的努力,为肿瘤治疗另辟更佳的途径。

### 【参 考 文 献】

[1] 张 晶. 黏附分子与肿瘤免疫逃逸[J]. 实用肿瘤杂志, 2004, 19(5): 449-452.

[2] 韩超峰, 曹雪涛. 肿瘤诱导的树突状细胞功能缺陷及其机制[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2005, 12(2): 89-93.

[3] Gabrilovich D. Mechanisms and functional significance of tumour-induced dendritic-cell defects[J]. Nat Rev Immunol, 2004, 4(12): 941-952.

[4] 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.

[5] 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.

[6] Salazar-Onfray F. Interleukin-10: A cytokine used by tumors to escape immunosurveillance[J]. Med Oncol, 1999, 16(2): 86-94.

[7] Allavena P, Piemonti L, Longoni D, et al. IL-10 prevents the differentiation of monocytes to dendritic cells but promotes their maturation to macrophages[J]. Eur J Immunol, 1998, 28(1): 359-369.

[8] 张 毅, 陈 磐, 张雁云, 等. 转化生长因子- $\beta$ 1 对鼠造血祖细胞产生树突状细胞的调控作用[J]. 中华医学杂志, 1999, 79(3): 178-180.

[9] Chang CH, Guerder S, Hong SC, et al. Mice lacking the MHC class II transactivator(CIITA) show tissue-specific impairment of MHC class II expression[J]. Immunity, 1996, 4(2): 167-178.

[10] Wahl SM, Hunt DA, Wong HL, et al. Transforming growth factor-beta is a potent immunosuppressive agent that inhibits IL-1 dependent lymphocyte proliferation[J]. J Immunol, 1988, 140(9): 3026-3032.

[11] Zou W. Immunosuppressive networks in the tumour environment and their therapeutic relevance[J]. Nat Rev Cancer, 2005, 5(4): 263-274.

[12] 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.

[13] Frassanito MA, Cusmai A, Dammacco F. Deregulated cytokine network and defective Th1 immune response in multiple myeloma[J]. Clin Exp Immunol, 2001, 125(2): 190-197.

[14] 罗 军, 靳风烁. 肿瘤的免疫逃逸机制研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2004, 31(7): 454-456.

[15] Zhang XM, Xu Q. Metastatic melanoma cells escape from immunosurveillance through the novel mechanism of releasing nitric oxide to induce dysfunction of immunocytes[J]. Melanoma Res, 2001, 11(6): 559-567.

[16] Moller P, Koretz K, Leithauser F, et al. Expression of APO-1(CD95), a member of the NGF/TNF receptor superfamily, in normal and neoplastic colon epithelium[J]. Int J Cancer, 1994, 57(3): 371-377.

[17] Gabrilovich DI, Cheng P, Fan Y, et al. HI(O)histone and differentiation of dendritic cells. A molecular target for tumor-derived factors[J]. J Leukoc Biol, 2002, 72(2): 285-296.

[18] 荆雪宁. CD44 与肿瘤的免疫逃逸[J]. 国外医学: 肿瘤学分册, 2004, 31(3): 186-189.

[19] Yasuda M, Tanaka Y, Fujii K, et al. CD44 stimulation down-regulates Fas expression and Fas-mediated apoptosis of lung cancer cells[J]. Int Immunol, 2001, 13(10): 1309-1319.

[20] Gutzmer R, Li W, Sutterwala S, et al. A tumor-associated glycoprotein that blocks MHC class II-dependent antigen presentation by dendritic cells[J]. J Immunol, 2004, 173(2): 1023-1032.

[21] Cormier JN, Panelli MC, Hackett JA, et al. Natural variation of the expression of HLA and endogenous antigen modulates CTL recognition in an *in vitro* melanoma model[J]. Int J Cancer, 1999, 80(5): 781-790.

[22] Troy A, Avidson P, Atkinson C, et al. Phenotypic characterisation of the dendritic cell infiltrate in prostate cancer[J]. J Urol, 1998, 160(1): 214-219.

[23] Gorter A, Meri S. Immune evasion of tumor cells using membrane-bound complement regulatory proteins[J]. Immunol Today, 1999, 20(12): 576-582.

[24] Midis GP, Shen Y, Owen Schaub LB. Elevated soluble Fas( sFas) levels in nonhematopoietic human malignancy[J]. Cancer Res, 1996, 56(17): 3870-3874.

【收稿日期】 2006-01-09

【修回日期】 2006-05-29

【本文编辑】 王 莹