

[文章编号] 1007-385X(2007)01-0002-05

· 院士论坛 ·

## 肿瘤生长与转移中的免疫学问题

### Growth and metastasis of tumors: Forum on immunological perspective

曹雪涛(上海第二军医大学免疫学研究所、医学免疫学国家重点实验室,上海 200433)



肿瘤免疫逃逸是指肿瘤细胞通过某种机制逃避机体免疫系统对其的监视与杀伤,从而导致肿瘤的发生、发展、转移和复发的现象。迄今已发现多种机制参与肿瘤的免疫逃逸,可概括为两个方面:一是来自肿瘤细胞及肿瘤抗原本身的改变,如肿瘤细胞 MHC 或共刺激分子缺如、肿瘤抗原的免疫原性减低、抗原提呈相关基因(TAP、LMP 等)表达的下调等;二是来自机体免疫系统功能的变化,如在肿瘤发生的早期免疫系统不能识别低水平的肿瘤相关抗原、由髓样抑制性细胞(myeloid suppressor cells, MSC)及调节性 T 细胞(Treg)导致的 T 细胞对肿瘤相关抗原的耐受及功能的抑制、专职性抗原提呈细胞功能缺失等。本文将主要讨论来自机体免疫系统功能的变化在免疫逃逸中的作用。

在机体免疫系统与肿瘤细胞相互作用的过程中,机体的免疫系统会发生怎样的变化,这些变化是如何发生的呢?近年来,在有关肿瘤细胞发生发展与机体免疫系统相互作用的假说中,肿瘤免疫编辑(cancer immunoediting)假说引起了人们的关注。该假说将肿瘤与免疫细胞相互作用的过程大致分为三个阶段,分别称为消除阶段(elimination)、相持阶段(equilibrium)和逃逸阶段(escape)。即在肿瘤发生的早期,机体调动先天性免疫和获得性免疫系统对肿瘤细胞进行攻击,此阶段免疫系统占主导地位,能够有效控制肿瘤的生长和杀伤肿瘤细胞。但随着时间的推移,肿瘤细胞在与免疫系统的较量中,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。在这一阶段,肿瘤细胞可以通过自分泌的形式分泌大量免疫抑制因子,如 TGF- $\beta$ 、VEGF、IL-10、IL-6、PGE<sub>2</sub>、M-CSF 等,抑制免疫细胞如 DC、T 细胞、NK 细胞的功能,使肿瘤灶成为抗原特异性 T 细胞不能到达的免疫赦免样区域,从而最终导致肿瘤的免疫逃逸的发生。下面,将重点介绍 MSC 和肿瘤自分泌的免疫抑制因子对免疫细胞功能的抑制作用。

### 1 髓样抑制性细胞(myeloid suppressor cells, MSC)

髓样细胞和免疫抑制之间的相关性研究始与 19 世纪 80 年代,几个研究小组发现一群细胞命名为自然抑制细胞(natural suppressor cells),这群细胞不同于 T 淋巴细胞和 NK 细胞,能够抑制荷瘤小鼠或新生儿骨髓组织的成熟早期及成年小鼠骨髓组织手术后的免疫反应性。在肿瘤患者或荷瘤小鼠的骨髓、血液、淋巴器官和肿瘤浸润部位累积着大量的 Gr1<sup>+</sup>/CD11b<sup>+</sup> 髓样细胞,这群细胞与肿瘤的发展密切相关,能够诱导肿瘤特异性和非特异性的 T 细胞的失能,称为 MSC。高水平的 MSC 广泛分布在各种肿瘤中,具有很强的免疫抑制作用<sup>[1-5]</sup>。MSC 数量的增加与肿瘤的负荷并行,可以作为肿瘤发展的一个间接指标。

#### 1.1 肿瘤通过释放 TDFs 诱导 MSC 产生并维持其免疫负向调控作用

肿瘤发生发展过程中释放出大量的细胞因子、生长因子和趋化因子,这些生物活性因子通过各自的途径介导了肿瘤的免疫逃逸和肿瘤转移,故有不少细胞因子已经作为肿瘤预后判断的重要指标,比如 VEGF、IL-6、IL-10、G-CSF 等。大多数肿瘤在发生过程中都会产生 VEGF,浓度过高与不良预后密切相关。目前的研究证明 VEGF 广泛参与机体胚胎发育、造血作用和肿瘤新生血管形成等过程。表达大鼠原癌基因 c-erbB-2(HER-2/neu)的转基因雌性小鼠在小鼠乳腺癌病毒启动子的作用下自发形成乳腺癌,其发病过程与人乳腺癌很相似,并且高分泌 VEGF,其分泌量与肿瘤的发展正相关,故而是研究乳腺癌发病机制和 VEGF 作用的理想小鼠模型。研究人员发现荷瘤小鼠外周血和脾脏中 MSC 的数量与小鼠血清中 VEGF 的浓度密切相关。大量临床研究证明淋巴瘤、白血病、黑素瘤以及大多数实质性器官肿瘤如肺癌、乳腺癌、卵巢癌等都能分泌高浓度的

[基金项目] 国家重点基础研究发展计划(973)项目(No. 2001CB51-0002);国家自然科学基金创新团队项目(No. 30121002)

IL-6,而急性原始粒细胞性白血病、肾细胞癌、胆囊腺癌和70%的乳腺癌分泌CSF-1,这两种细胞因子均可调控髓系细胞的分化,抑制巨噬细胞和DC的成熟,CSF-1诱导的人和小鼠的单核细胞都具有抑制抗原特异性和非特异性T细胞增殖的活性。

人类肿瘤细胞株中大约31%到75%分泌GM-CSF,包括乳腺癌、结直肠癌、黑色素瘤、肾癌和前列腺癌等;小鼠鳞状上皮癌、浆细胞癌和乳腺癌也能检测到GM-CSF分泌。然而GM-CSF的免疫调控作用具有双面性:一方面体外实验证明GM-CSF和IL-3可以诱导骨髓造血干细胞向具有抑制功能的MSC方向分化,这两种分子的中和抗体能够阻断上述作用;体内实验表明肿瘤分泌以及重组的GM-CSF体内应用都可以促进MSC在二级淋巴器官聚集并下调抗原特异性CD8<sup>+</sup>T细胞的效应;另外GM-CSF还与小鼠多种肿瘤的转移密切相关。另一方面,GM-CSF作为一种免疫佐剂能够与 $\gamma$ 射线照射过的肿瘤疫苗联合应用激发有效的抗肿瘤免疫反应,上述作用在小鼠模型以及临床实验中已得到证实。进一步实验证明高剂量的GM-CSF能够产生抗肿瘤的免疫佐剂效应,而体内存在的低剂量GM-CSF则通过诱导MSC产生下调机体的免疫反应参与肿瘤的免疫逃逸。GM-CSF的双重作用以及它和MSC的协同效应引起人们对其在机体免疫活化后启动负向免疫调控维持免疫自稳中所扮演的角色产生了无限遐想,而越来越多的试验结果似乎也能证实这一点:在移植抗宿主反应以及内毒素血症中,大量的CD4<sup>+</sup>T细胞活化,机体用来下调免疫反应的重要介质就是MSC,而其中承担信使作用的是IFN- $\gamma$ ,活化的CD4<sup>+</sup>T细胞释放大量的IFN- $\gamma$ ,后者能够刺激MSC释放NO,从而抑制T细胞的进一步增殖活化。Bronte等<sup>[6]</sup>用携带 $\beta$ -半乳糖的重组牛痘病毒刺激小鼠脾脏产生大量的 $\beta$ -半乳糖特异性CD8<sup>+</sup>T细胞,然而用 $\beta$ -半乳糖抗原决定簇再次刺激,不仅不能诱导活化反而促进抗原特异性CD8<sup>+</sup>T细胞活化后的凋亡;实验证明GM-CSF和MSC的协同效应诱导了这种免疫抑制,用GM-CSF的抗体阻断或者提前剔除MSC能够逆转上述反应。

如上所述,目前认为有多种因素参与MSC形成,举例如下:(1)慢性炎症因子(如IL-1 $\beta$ )诱导不成熟Gr1<sup>+</sup>/CD11b<sup>+</sup>MSC的产生。慢性炎症促进肿瘤发生、发展的概念始于18世纪,流行病学的研究为其提供了有利的支持,如慢性炎症患者患大肠癌的发病率显著高于非慢性炎症携带者。对其相关机制的探讨发现,炎症成分可以导致:①诱导DNA的损害,从而

引起基因的不稳定性和转化细胞的增殖;②促进肿瘤形成,加速肿瘤的生长和转移;③抑制骨髓组织和造血组织的形成,进而导致免疫失能和免疫监视的抑制。虽然炎症促进肿瘤生长的概念已经被广泛接受,但其相关机制尚不清楚。2006年,Bunt等<sup>[7]</sup>建立肿瘤持续性表达IL-1 $\beta$ 的实验体系(将IL-1 $\beta$ 转染4T1肿瘤),营造肿瘤周围慢性炎症的微环境,以此研究慢性炎症导致肿瘤发生和发展的相关机制。实验结果除了进一步验证了慢性炎症能够促进肿瘤发展的概念外,还发现肿瘤细胞产生的IL-1 $\beta$ 能够强烈诱导不成熟Gr1<sup>+</sup>/CD11b<sup>+</sup>MSC的产生,MSC可抑制CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>T细胞的活化。该结果表明,炎症可以通过炎症性细胞因子,如IL-1 $\beta$ 通过诱导MSC的产生,进而抑制机体的免疫系统,从而提高肿瘤的发生和发展。(2)VEGF诱导MSC的产生。1998年,Gabrilovich等<sup>[8]</sup>利用体内灌输重组VEGF,发现能显著抑制DC的分化和发育,并伴随着B细胞和Gr-1<sup>+</sup>髓细胞数量的增多。进一步研究发现,VEGF的体内灌输能够抑制骨髓祖细胞核因子NF-kappaB活性的抑制;体外实验也证实此现象不是由VEGF激活内皮细胞释放的其他因子引起的,而是VEGF本身的作用。此结果说明体内病理学浓度的VEGF可以抑制多能干细胞的分化,从而阻断DC和其他许多造血系细胞的发育。

## 1.2 MSC是具有分化潜能和免疫调节功能的髓系细胞亚群

CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>的细胞亚群所包涵的细胞种类相当繁杂,包括成熟粒细胞、单核细胞以及各种未成熟的髓系细胞。在健康的成年小鼠,CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>主要存在于骨髓造血细胞中,在外周血和脾脏中所占比例很低;该亚群具与髓系前体细胞相似的特征,在琼脂糖中能够形成不同的集落,与不同的细胞因子体外共培养或者纯化后体内回输能够发育为成熟的粒细胞、巨噬细胞和DC。除了肿瘤发生外,细菌、病毒、真菌和寄生虫感染、移植抗宿主反应、应激反应等均可在小鼠体内诱导该细胞亚群产生,推测可能参与炎症反应和应激条件下机体免疫反应下调和髓系细胞库的扩增。与肿瘤环境中MSC不同之处在于,上述条件下该细胞亚群大多会在2~3周内回落至正常水平,而肿瘤细胞则会通过释放TDFs诱导骨髓造血干细胞不断分化发育成MSC,并能抑制其向成熟的髓系细胞分化,维持其免疫负向调控功能,以及长期保持其在脾脏、淋巴结及其他外周组织中较高的比例。另外,MSC的免疫调控功能与其所在的环境密切相关,具有可塑性:从荷瘤小鼠体内提纯的MSC,在含有

Th2 类细胞因子 IL-10 或 IL-4 的环境下培养可以提高其免疫抑制活性;而换成含有 Th1 类细胞因子的培养环境, MSC 则能够提高抗原特异性 T 细胞的杀伤活性;同时,如果在体外用含有 GM-CSF 和 IL-4 的培养液孵育,则能够诱导 MSC 向成熟的 DC 方向分化;体内实验也能获得类似结果,从荷瘤小鼠体内获取的 MSC 回输给正常小鼠能诱导产生成熟的 DC,而回输给荷瘤小鼠则继续维持其免疫抑制功能,说明肿瘤所营造的微环境控制着这群造血前体细胞的分化方向和免疫调控功能,同时也起到下调成熟髓系细胞库,破坏机体免疫稳态的作用。

### 1.3 MSC 通过直接和间接作用抑制 T 细胞活化增殖,参与肿瘤免疫逃逸和肿瘤转移

MSC 能够通过产生和分泌大量转录生长因子- $\beta$ ( TGF- $\beta$  )、一氧化氮( NO )和精氨酸酶( ARG )等发挥间接作用,以及通过细胞间直接的相互作用促进 T 细胞凋亡,抑制 T 细胞增殖活化,维持机体的免疫自稳。因而不不管是急慢性炎症还是寄生虫感染过程中,人们都能检测到 MSC 的免疫抑制功能,同时也观察到不同环境中其具体的机制也略有不同。肿瘤发生与炎症反应之间的关系一直是人们关注的焦点,因为长期的观察证明,在肿瘤免疫逃逸和肿瘤转移中起到关键作用的因素在炎症反应中也有相似的作用,而且慢性炎症可以诱导细胞转化和肿瘤发生,而 MSC 在肿瘤免疫和炎症反应中作用的不同之处可能在于其在肿瘤免疫中存在时间更持久、免疫抑制作用更强。Yang 等<sup>[9]</sup>在 2004 年《Cancer Cell》中发表文章以直接证据证明, MSC 能够诱导肿瘤血管形成参与肿瘤转移。以上的种种研究结果也引发了我们的思索:是肿瘤诱导 MSC 产生还是 MSC 诱导肿瘤发生? Kusmartsev 等<sup>[10]</sup>研究表明,来源于荷瘤小鼠骨髓和脾脏的 Gr1<sup>+</sup> 的髓样细胞,能够通过 NO 的产生抑制 CD3/CD28 介导的 T 细胞的增殖和激活,抑制肿瘤特异性的 T 细胞反应。该研究小组的另一项研究结果表明,可以通过促进 MSC 的分化成熟和删除 F4/80<sup>+</sup> 细胞,来逆转 MSC 的免疫抑制作用。该小组研究人员采用瘤体内导入 GM-CSF 基因,不仅能够使不成熟的 MSC 分化为高表达 CD80, I-A/I-E 的成熟的 CD11<sup>+</sup> 细胞与 IL-12 和 anti-4-1BB 联合治疗还能提高 NK 和 CTL 的活性;更重要的是瘤体内导入 GM-CSF 和 IL-12 基因,并联合 anti-4-1BB 治疗显著提高荷瘤小鼠的生存率,抑制肿瘤细胞的生长<sup>[11]</sup>。精氨酸酶是 L-精氨酸代谢通路中的关键酶之一,能催化 L-精氨酸转化为 L-鸟氨酸,后者是多氨生成的关键成分,而多氨在肿瘤细胞转化

和肿瘤增殖中发挥重要作用。故而大量肿瘤患者的血清和肿瘤微环境中都能检测到精氨酸酶,肿瘤细胞和 MSC 是产生和分泌精氨酸酶的主要细胞。精氨酸酶根据其分布和存在方式可以分为精氨酸酶 1 ( ARG1 )和精氨酸酶 2( ARG2 ): ARG1 为诱导产生,分布在细胞质内; ARG2 是组成性表达,分布在线粒体内。 ARG1 或者通过下调 T 细胞共刺激分子 CD3 的  $\zeta$  链的表达,或者通过促进过氧化物的产生抑制 T 细胞的活化和增殖参与肿瘤的免疫逃逸;另外有文献<sup>[12]</sup>报道在小鼠乳腺癌模型中发现肿瘤相关的巨噬细胞通过表达 ARG1 直接诱导了肿瘤血管形成。一氧化氮( NO )属于多效性调节因子,广泛地参与血管扩张、神经传递和巨噬细胞介导的炎症反应等多种生理病理反应。一氧化氮合酶( NOS )包括诱导型 NOS( iNOS )、内皮型 NOS( eNOS )和神经元型 NOS( nNOS ) 3 种<sup>[13]</sup>。 VEGF、GM-CSF 和 IL-6 能够诱导髓系细胞表达 iNOS; MSC 通过表达 iNOS 产生 NO,促进 T 细胞凋亡,阻断 IL-2 的信号传导途径从而抑制 T 细胞增殖活化;另外这种抑制作用并不影响 IL-2 的产生以及 T 细胞表面活化分子 CD25 和 CD69 的表达。除了上述两种主要的作用因素之外, MSC 还可以通过细胞间直接的相互作用下调 T 细胞和 B 细胞的免疫功能,诱导抑制性 T 细胞亚群产生,但这方面的具体机制有待进一步研究。

## 2 IL-10 和 TGF- $\beta$ 参与肿瘤免疫抑制、免疫逃逸

IL-10 在早期肿瘤中由肿瘤浸润淋巴细胞( TIL )及肿瘤细胞产生,晚期则主要由肿瘤细胞产生。 IL-10 可阻抑抗原提呈细胞( antigen presenting cell, APC )在肿瘤组织的浸润、分化、成熟及对抗原的趋化反应,诱导其表面 HLA-I、II 类分子、B7. 1、B7. 2、CD40 和细胞间黏附分子低表达或不表达;直接或通过功能缺陷型 APC 使 CTL 处于免疫无能状态,而这种无能 T 细胞又能产生 TGF- $\beta$ ,加重免疫抑制状态;直接或通过抑制 APC 的抗原提呈和辅助信号传提功能而间接抑制 Th1、细胞的活化和 Th1 类细胞因子的产生,诱导 Th0 向 Th2 偏移;抑制 JAK3 的表达及 STAT5 的酪氨酸磷酸化,抑制 IL-2R $\beta\gamma$  的表达,进而阻断 IL-2 依赖性信号通路和 JAK/STAT 通路;诱导效应性 T、NK 细胞表面杀伤抑制受体 CD94/NKG2A 的表达,上调肿瘤细胞表面 HLA-G 的表达,从而影响活化和抑制信号的平衡。来源于 IL-10 过表达的转基因小鼠的 DC 显著抑制异基因 T 细胞、CTL 的反应和 IL-12 的产生。 IL-10 可以通过降低 DC 共刺激分子的表达将不成熟 DC 转变为耐受性 DC, IL-10 处理的人源 DC

通过细胞和细胞接触的形式诱导抗原特异性 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup>T 细胞的增殖抑制。IL-10 还表现出阻断单核细胞向 DC 的分化。

TGF- $\beta$  是介导肿瘤免疫逃逸最有效的免疫抑制分子,可抑制各种免疫细胞在瘤组织中的浸润、增殖、分化、活化,并通过下调 Bcl-2 mRNA 表达而诱导免疫活性细胞凋亡;抑制瘤细胞表面靶细胞识别抗原的表达,诱导 HLA-II 类分子、B7-1、细胞间黏附分子低表达或不表达;抑制 Th1 型及炎性细胞因子的产生及活性,促进向 Th2 漂移;封闭由细胞因子启动的信号传导通路;抑制 CTL、NK 细胞 CD3、FcR III 分子中  $\zeta$  链及胞质信号蛋白磷酸化,阻碍转录因子的活化,导致穿孔蛋白、粒酶 B 合成受阻;增强 CD94/NKG2A 在 T、NK 细胞中的表达,明显下调活化受体 NKp30、NKG2D 的表达,影响 T、NK 细胞的活化和抑制信号的平衡;抑制免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)的分泌,减少 B 细胞膜 IgM、IgG 的表达;直接或间接促进肿瘤细胞生长。

### 3 VEGF 与 DC 免疫抑制

VEGF 是第一个发现的肿瘤来源的具有抑制 DC 分化功能的因子,其在胚胎发生期的血管形成和造血作用中具有重要意义。VEGF 可由大多数肿瘤产生并在在肿瘤新生脉管系统的形成中具有至关重要的地位。Gabrilovich 等<sup>[8]</sup>发现,肿瘤患者血浆中 VEGF 的水平与患者的预后成反比。体外实验证实,肿瘤来源的 VEGF 影响 DC 的分化,且中和 VEGF 特异性抗体,能够消除肿瘤细胞介导的 DC 的分化抑制,随后由体内实验进一步验证。重组的 VEGF 处理小鼠致使 DC 的发育受到抑制,并且伴随着 MSC 的增加。近年来临床收集的数据资料显示:VEGF 的表达与肿瘤患者肿瘤组织和外周血中 DC 的数量成反比,胃癌和小细胞肺癌患者中 VEGF 显示出对 DC 的抑制作用,VEGF 通过影响 DC 的分化与成熟,阻碍其抗原提呈功能,进一步影响 CTL 的扩增、活化及瘤细胞对 CTL 杀伤的敏感性;VEGF 还可以通过上调 Bcl-2 而抑制瘤细胞凋亡<sup>[14-16]</sup>。

### 4 结 语

总之,除了肿瘤诱导大量 MSC 产生并抑制免疫功能外,肿瘤细胞来源的免疫抑制因子对 DC 和 T 细胞的抑制作用主要表现在以下两方面:

#### 4.1 DC 方面

(1)抑制 DC 的分化和发育。骨髓祖细胞分化为 DC 受阻,继而产上大量 Gr1<sup>+</sup>/CD11b<sup>+</sup> 的 MSC,

它们大量存在于肿瘤患者的血液、淋巴器官、肿瘤浸润部位。MSC 通过产生大量的精氨酸酶 I (arginase I, ARG1),一方面为肿瘤细胞的增殖和分化提供必需营养,另一方面通过产生 NO 抑制 CD3/CD28 介导的 T 细胞的增殖和激活,抑制肿瘤特异性的 T 细胞反应。(2)抑制 DC 的抗原提呈功能。肿瘤来源的免疫抑制因子可以通过诱导 DC 表面共刺激分子和细胞间黏附分子低表达或不表达,抑制 DC 的抗原提呈功能。(3)诱导耐受性 DC, PGE2 能够诱导 DC 高表达 CD25 和 IDO。(4)改变 DC 细胞因子的分泌谱,使成熟 DC 的 IL-10 分泌增加、IL-12 分泌减少,诱导 Tr 的产生。(5)抑制 DC 的成熟。

#### 4.2 T 细胞方面

通过抑制抗原提呈细胞(尤其是 DC)的功能,继而抑制 T 细胞的功能发挥;改变 Th 细胞因子的分泌谱,使 Th1 型细胞因子(IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-12 和 IL-2 等)分泌水平下降, Th2 型细胞因子(IL-10 和 IL-4 等)分泌水平上升;从而诱导 Treg(CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>)细胞的产生,并且增强其抑制功能;此外,还可分泌高水平的趋化因子 SDF-1/CXCL12,诱导肿瘤特异性的 T 细胞趋化排斥。

[关键词] 肿瘤免疫逃逸;髓样抑制性细胞;免疫抑制因子;树突状细胞

[中图分类号] R730.3 [文献标志码] A

#### [参考文献]

- [1] Kusmartsev S, Gabrilovich DI. Immature myeloid cells and cancer-associated immune suppression[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2002, 51(6): 293-298.
- [2] Serafini P, Carbley R, Noonan KA, et al. High-dose granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-producing vaccines impair the immune response through the recruitment of myeloid suppressor cells[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(17): 6337-6343.
- [3] Bronte V, Apolloni E, Cabrelle A, et al. Identification of a CD11b<sup>+</sup>/Gr-1<sup>+</sup>/CD31<sup>+</sup> myeloid progenitor capable of activating or suppressing CD8<sup>+</sup> T cells[J]. *Blood*, 2000, 96(12): 3838-3846.
- [4] Gabrilovich DI, Velders MP, Sotomayor EM, et al. Mechanism of immune dysfunction in cancer mediated by immature Gr-1<sup>+</sup> myeloid cells[J]. *J Immunol*, 2001, 166(9): 5398-5406.
- [5] Kusmartsev SA, Li Y, Chen SH. Gr-1<sup>+</sup> myeloid cells derived from tumor-bearing mice inhibit primary T cell activation induced through CD3/CD28 costimulation[J]. *J Immunol*, 2000, 165(2): 779-785.
- [6] Bronte V, Chappell DB, Apolloni E, et al. Unopposed production of granulocyte-macrophage colony stimulating factor by tumors inhibits CD8<sup>+</sup> T cell responses by dysregulating antigen-presenting cell maturation[J]. *J Immunol*, 1999, 162(10): 5728-5737.
- [7] Bunt SK, Sinha P, Clements VK, et al. Inflammation induces

- myeloid-derived suppressor cells that facilitate tumor progression [ J ]. *J Immunol*, 2006, 176( 1 ): 284-290.
- [ 8 ] Gabrilovich D, Ishida T, Oyama T, *et al*. Vascular endothelial growth factor inhibits the development of dendritic cells and dramatically affects the differentiation of multiple hematopoietic lineages *in vivo* [ J ]. *Blood*, 1998, 92( 11 ): 4150-4166.
- [ 9 ] Yang L, DeBusk LM, Fukuda K, *et al*. Expansion of myeloid immune suppressor Gr<sup>+</sup> CD11b<sup>+</sup> cells in tumor-bearing host directly promotes tumor angiogenesis [ J ]. *Cancer Cell*, 2004, 6( 4 ): 409-421.
- [ 10 ] Kusmartsev SA, Li Y, Chen SH. Gr-1<sup>+</sup> myeloid cells derived from tumor-bearing mice inhibit primary T cell activation induced through CD3/CD28 costimulation [ J ]. *J Immunol*, 2000, 165( 2 ): 779-785.
- [ 11 ] Kusmartsev S, Gabrilovich DI. Inhibition of myeloid cell differentiation in cancer: The role of reactive oxygen species [ J ]. *J Leukoc Biol*, 2003, 74( 2 ): 186-196.
- [ 12 ] Davel LE, Jasnis MA, de la Torre E, *et al*. Arginine metabolic pathways involved in the modulation of tumor-induced angiogenesis by macrophages [ J ]. *FEBS Lett*, 2002, 532( 1-2 ): 216-220.
- [ 13 ] Bogdan C. Nitric oxide and the immune response [ J ]. *Nat Immunol*, 2001, 2( 10 ): 907-916.
- [ 14 ] Saito H, Tsujitani S, Ikeguchi M, *et al*. Relationship between the expression of vascular endothelial growth factor and the density of dendritic cells in gastric adenocarcinoma tissue [ J ]. *Br J Cancer*. 1998, 78( 12 ): 1573-1577.
- [ 15 ] Lissoni P, Malugani F, Bonfanti A, *et al*. Abnormally enhanced blood concentrations of vascular endothelial growth factor ( VEGF ) in metastatic cancer patients and their relation to circulating dendritic cells, IL-12 and endothelin-1 [ J ]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2001, 15( 2 ): 140-144.
- [ 16 ] Takahashi A, Tomomasa T, Suzuki N, *et al*. Gastrointestinal manometric findings in a patient with total intestinal aganglionosis [ J ]. *J Pediatr Surg*, 2004, 39( 7 ): 1104-1106.
- [ 收稿日期 ] 2007 - 01 - 06 [ 修回日期 ] 2007 - 01 - 19
- [ 本文编辑 ] 韩 丹

## · 科技动态 ·

### PTEN 缺失导致神经胶质瘤细胞表面 B7-H1 分子表达增加并介导免疫抵抗

肿瘤细胞的免疫抵抗和免疫逃逸对于肿瘤的生长起至关重要的作用。在许多病理情况下,包括肿瘤发生时,T细胞表面的免疫抑制蛋白 B7-H1 的表达都会增加,提示其可能介导了免疫抵抗的作用。本文作者通过实验证实,在神经胶质瘤细胞中 PTEN 的表达缺失和 PI3K 通路的活化导致 B7-H1 转录后翻译水平的增加,进而导致肿瘤细胞产生免疫抵抗。

以往研究表明,虽然小鼠和人的正常组织中表达 B7-H1 的转录基因 CD274,但是却很难检测到 B7-H1 蛋白的表达。相反,在大多数实体肿瘤中可以检测到 B7-H1 蛋白的高表达,提示可能在肿瘤发生的某一阶段 CD274 的转录后翻译过程明显增加。因此,作者通过构建不同基因修饰的人正常星形胶质细胞,模拟人恶性神经胶质瘤细胞。作者检测了这些细胞 B7-H1 基因和蛋白的表达水平,发现其 mRNA 水平无明显差别,而蛋白水平的表达却依赖于 Akt 的活化。然后,作者检测了 PTEN 缺失或突变的神经胶质瘤细胞系 B7-H1 的蛋白表达,发现其 B7-H1 蛋白表达明显增加。另外,Akt 的抑制剂(PIA)、PTEN 逆转录病毒和 PI3K 抑制剂(wortmannin、rapamycin)均能降低 B7-H1 蛋白表达,Akt 的激活剂 4-HT 则能增加 B7-H1 蛋白表达。通过对不同的恶性神经胶质瘤患者的临床标本进行检测,进一步证实了该结果。

研究显示,在神经胶质瘤细胞中 Ras 和 Akt 通路的活化会导致某些基因翻译增加,同时根据上述观察到的现象,作者提出了在神经胶质瘤细胞中 PTEN 的缺失通过对 B7-H1 基因翻译水平的调控从而导致其蛋白表达增加的假设。结果表明,PTEN 缺失和 Akt 活化均能使细胞 CD274 的多核糖体 mRNA 明显增加。在 PI3K-Akt-mTOR 通路中,S6K1 的活化和 eIF4E 结合蛋白的磷酸化均可调控翻译水平。神经胶质瘤细胞过表达 S6K1 可以增加 CD274 的多核糖体 mRNA 和 B7-H1 蛋白的表达。mTOR 抑制剂 Rapamycin 可以阻断 CD274 的多核糖体 mRNA 的增加。同时,作者构建了含有 B7-H1 5'端非翻译区的荧光素酶报告基因质粒,显示 PTEN 过表达能够减少报告基因的表达;S6K1 过表达则能够增加报告基因的表达。上述结果证实,神经胶质瘤细胞中 PTEN 的缺失通过 PI3K-Akt-mTOR-S6K1 通路实现对 B7-H1 基因翻译水平的调控,从而导致其蛋白表达增加。

最后,作者探讨了 PTEN 的缺失和 B7-H1 蛋白表达的增加与神经胶质瘤细胞产生免疫抵抗之间的关系。作者将神经胶质瘤细胞和 CTL 共孵育,发现 PTEN 缺失的神经胶质瘤细胞可以抵抗 CTL 的杀伤作用,过表达 PTEN 或表达野生型 PTEN 的神经胶质瘤细胞对 CTL 的杀伤比较敏感。另外,过表达 B7-H1 的神经胶质瘤细胞对 CTL 的杀伤敏感性降低。Akt 的抑制剂、B7-H1 的抗体、PD-1 的抗体和 B7-H1 siRNA 均能不同程度地增强 CTL 对神经胶质瘤细胞的杀伤,提示 PTEN 的缺失导致神经胶质瘤细胞的免疫抵抗作用只是部分依赖于肿瘤细胞表面 B7-H1 蛋白表达的增加。

本文的研究对神经胶质瘤的免疫治疗尤其是 PTEN 缺失的神经胶质瘤的治疗提供了免疫学实验支持;对肿瘤发生过程和肿瘤细胞的免疫抵抗与逃逸提出了可能的相关分子机制,然而,还需要进一步体内实验加以证实。

[ 郑媛媛 摘译,李 楠 审阅. Parsa AT, Waldron JS, Pannen A, *et al*. *Nat Med*, 2007, 13( 1 ): 84-88 ]