

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2011.04.021

髓样来源抑制性细胞的研究进展

Progress in myeloid-derived suppressor cells

王一 综述;黎燕 审阅(军事医学科学院 基础医学研究所 免疫学研究室,北京 100850)

[摘要] 髓样来源的抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSC)是一群具有免疫抑制功能细胞的统称,通常认为它们是正常单核/巨噬细胞、DC细胞、粒细胞等处于分化的未成熟阶段,且可以分为单个核和分叶核两类。肿瘤模型小鼠中,单个核类 MDSC 典型的标记性分子是 CD11b 和 Ly-6C,而分叶核类 MDSC 的典型标记分子是 CD11b 和 Ly-6G;在肿瘤患者中,MDSC 同时表达 CD11 和 CD33 等分子而不表达人白细胞抗原 DR。MDSC 由肿瘤微环境诱导产生,肿瘤产生过程中其在淋巴器官、血液以及病变部位聚集;针对不同的免疫细胞群,其通过分泌抑制性因子、接触性抑制以及诱导产生其他抑制性细胞等各种方式发挥免疫抑制作用,进而抑制天然免疫和适应性免疫。目前发现,MDSC 抑制功能可以通过抗原特异性和抗原非特异性两种方式发挥作用,这是由其所处的局部微环境以及诱发其产生的肿瘤的性质来决定的。目前研究比较多的是其对 NK 细胞和 T 细胞的抑制作用,认为其主要可以通过产生精氨酸酶-1(arginase-1)、活性氧族(reactive oxygen species, ROS)以及抑制性的表面分子来实现对免疫系统的抑制作用,在肿瘤的生长以及转移过程中发挥重要的作用。

[关键词] 髓样来源的抑制性细胞;抑制作用;肿瘤

[中图分类号] R392.12; R730.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2011)04-0448-04

早在 140 多年前德国病理学家 Rudolf Virchow 就提出:慢性感染在肿瘤的发生和发展过程中发挥了非常重要的作用^[1]。现代流行病学和实验观察得到的结论都证实了这一假说,但对于慢性感染通过何种方式影响肿瘤的发生、发展一直是免疫学研究的热点和难点问题。近年来,对一群具有免疫抑制功能的非淋巴样细胞——髓样来源抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSC)的研究使人们对炎症与肿瘤的关系有了新的认识。

以前的研究^[1]发现,感染可以引起 DNA 损伤,导致细胞内不稳定因素的聚集,改变细胞的增殖,促进血管增殖^[2];影响骨髓组织生成和造血作用;引起免疫系统机能障碍,抑制免疫监视作用^[3],进而为肿瘤的发生提供了可能性。慢性感染可以通过多种因子的释放促进骨髓细胞中一类抑制性细胞的增加,进而通过多种机制抑制免疫应答,促进肿瘤发生,或者说为机体内变异的细胞逃脱免疫监视作用提供了便利。在结肠癌^[4]、肝癌^[5]、乳腺癌^[6]、食道癌^[7]、神经胶质瘤^[8]等肿瘤中都发现 MDSC 的累积。另外,减少 MDSC 水平,有助于肿瘤的治疗,如基于 T 细胞免疫的抗癌药物 5-氟二氧嘧啶(5-FU)对 MDSC 具有选择性的细胞毒作用,可以通过降低 MDSC 的水平,进而减弱 MDSC 对 T 细胞的抑制作用,治疗肿瘤^[9]。本文就近年来对 MDSC 来源、产生、表型和功能等的相关研究进展作一综述。

1 MDSC 来源

MDSC 被普遍认为是正常单核/巨噬细胞、DC 细胞、粒细胞的前体细胞,其处于分化的未成熟阶段。由于体内的非平衡态微环境,阻止了其正常的分化成熟,使其停留在未成熟阶段,其表面分子及活性也发生了改变,可抑制机体免疫应答。如果改变这种微环境,就可以引起 MDSC 类型转变,促使其向正常细胞分化。例如利用全反型的视黄酸处理 MDSC 可以使其转化为 DC 细胞^[10],而肿瘤组织中的 MDSC 置于体外缺氧环境中可以在很短的时间内分化成肿瘤相关的巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)^[11]。

2 MDSC 的表面标记分子

肿瘤模型小鼠中,MDSC 普遍被检测到同时表达 Gr-1 和 CD11b。在正常小鼠中,Gr-1⁺CD11b⁺细

[基金项目] 国家重点基础研究发展计划资助项目(No. 2007CB512406);国家自然科学基金资助项目(No. 30801029)。Project supported by the National Key Basic Research Program of China(No. 2007CB512406), and the National Natural Science Foundation of China(No. 30801029)

[作者简介] 王一(1984-),男,吉林省吉林市人,研究生,主要从事炎性肠病、肠癌等方面的研究。E-mail:yk091023@163.com

[通信作者] 黎燕(LI Yan, corresponding author), E-mail:liyan62033@yahoo.com.cn

胞约占骨髓细胞总量的 20% ~ 30%, 占脾有核细胞的 2% ~ 4%; 但在肿瘤模型小鼠中, 这个比例大大增加^[12-13]。大多数研究^[14-15]表明, 未免疫(naïve)小鼠来源的 Gr-1⁺ CD11b⁺ 细胞无免疫抑制功能, 肿瘤可诱导产生一群具有抑制功能的 Gr-1⁺ CD11b⁺ 细胞, 即 MDSC; 但也有研究^[16]认为, 二者均具有抑制功能。此外, MDSC 可表达 CD80、CD31^[17]、CD115^[18]、M-CSF-1R、IL-4R α 链和 IL-13^[19-20]、CD112c 以及 MHC I、MHC II 类分子^[21]。在形态学上, MDSC 可以分为单个核和分叶核 MDSC 两类。在肿瘤小鼠模型中, 单个核类 MDSC 典型的标记性分子是 CD11b 和 Ly-6C, 而分叶核类 MDSC 的典型标记分子是 CD11b 和 Ly-6G^[22]。

在肿瘤患者中, MDSC 的标志性分子主要是 CD11、CD33、CD34、CD15、CD11b, 而不表达 CD14, 人白细胞抗原 DR^[23]。但是, 目前对于 MDSC 的鉴定还没有统一的标准, 多数研究者更倾向于首先确定细胞的抑制性功能, 然后再对其进行进一步研究以及表面分子的鉴定。

3 MDSC 的诱导产生

在肿瘤患者以及肿瘤模型小鼠中, MDSC 存在于血液、淋巴结、脾脏、骨髓以及肿瘤组织中。它们由肿瘤微环境中的细胞因子诱导产生, 如 IL-1 β 、IL-6、IL-10、VEGF、GM-CSF、PGE2 等^[12]。特别是 GM-CSF 在 MDSC 细胞的产生过程中起重要的作用, GM-CSF 的抗体能逆转 MDSC 依赖的抑制作用^[24]。近年来, 人们对 IL-17 在 MDSC 的产生中起的作用有了更深的认识。IL-17 对于炎症和自身免疫性疾病来说是一种重要的细胞因子, 在肿瘤患者和肿瘤模型小鼠中都可以检测到, 但是对 IL-17 在肿瘤发展中所起的作用目前还有争议。在 IL-17 受体缺失的小鼠中, 肿瘤的发生受到了抑制, 但是在 IFN- γ 受体缺失的小鼠体内, 肿瘤的生长得到了促进; 两者同时缺失时, 肿瘤的生长亦受到了抑制。进一步研究^[25]表明, IL-17 受体缺失抑制了 MDSC 的浸润, 增加了 CD8⁺ T 细胞的浸润, 并且肥大细胞可以趋化 MDSC 细胞到肿瘤部位, 并促进其释放 IL-17。MDSC 来源的 IL-17 趋化调节性 T 细胞到肿瘤部位, 并增强其抑制功能。同时, 肥大细胞可促使 MDSC 释放 IL-9, IL-9 可以进一步促进肥大细胞存活, 并增强对 MDSC 细胞的趋化作用^[5]。

4 MDSC 的抑制功能

通过对 MDSC 抑制功能的研究, 目前发现其可

以通过抗原特异性和抗原非特异性两种方式发挥作用, 这是由其所处的局部微环境以及诱发其产生的肿瘤的性质决定^[26]。MDSC 可以抑制天然免疫也可以抑制获得性免疫, 针对不同的免疫细胞群, 通过分泌抑制性因子、接触性抑制以及诱导产生其它抑制性细胞等不同方式发挥免疫抑制作用。目前研究较多的主要是 NK 细胞和 T 细胞。

4.1 对 NK 细胞的抑制作用

MDSC 对 NK 细胞的抑制作用较为复杂, 研究所得到的结果也不很一致。例如, MDSC 可以通过接触性抑制的方式抑制 IL-2 活化的 NK 细胞释放细胞毒素^[27]; 但也有研究^[28]表明, 在特定环境中, MDSC 可激活 NK 细胞, 例如在急性肝炎中 MDSC 可以激活 NK 细胞, 促进其增殖。在接种人淋巴细胞肿瘤的小鼠体内, MDSC 可以通过表达 RAE-1, 与 NK 细胞表面受体--NKG2D 相互作用, 激活 NK 细胞, 促进其释放 IFN- γ , 增强 NK 细胞的杀伤功能^[29]。在不同的病理过程中, MDSC 所发挥的作用不同, 说明了其作用的复杂性, 这些有可能与其诱导产生的条件以及其异质性有关, 具体原因还有待于进一步研究。

4.2 对 T 细胞的抑制作用

目前关于 MDSC 对 T 细胞的抑制作用研究比较多, 认为 MDSC 主要通过产生精氨酸酶-1(arginase-1)、活性氧族(reactive oxygen species, ROS) 以及表达抑制性的表面分子来实现。

肿瘤细胞可产生大量环加氧酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2), COX-2 可催化产生前列腺素 E2, 刺激 MDSC 细胞释放 NADPH 氧化酶(NADPH oxidase, NOX2) 以及精氨酸酶-1。NOX2 催化 L 型精氨酸产生 L 型瓜氨酸和大量的 ROS 以及 NO。NO 可影响 T 细胞 IL-2 受体的合成, 也可通过 CD95 直接诱导 T 细胞凋亡^[30]。研究^[31]发现, MDSC 细胞受到刺激后通过激活 STAT3 转录因子, 进而产生 ROS。精氨酸酶-1 可分解精氨酸产生鸟氨酸, 精氨酸的减少抑制了 T 细胞 CD3 ζ 链的合成, 并抑制 T 细胞合成 IL-2 和 IFN- γ ^[32]。COX-2 抑制剂--非甾体抗炎药物赛利西布(celecoxib), 喂食肿瘤模型小鼠, 可以降低小鼠肿瘤组织以及全身的 MDSC, 并且通过降低 ROS 以及 NO 的水平影响 MDSC 的功能, 逆转 T 细胞耐受^[33]。

虽然外周淋巴组织 MDSC 和肿瘤组织 MDSC 具有相同的表现型和形态学特征, 但它们却有着不同的功能。外周淋巴组织 MDSC 能以抗原特异性的方式抑制 T 淋巴细胞功能, 产生少量的 NO、中等量的

精氨酸酶以及大量的 ROS。而肿瘤组织 MDSC 则可以通过抗原特异性和非特异性两种方式抑制 T 淋巴细胞功能, 其主要通过产生高浓度的 NO 和精氨酸酶。但是, 不同表型 MDSC 抑制作用的方式似乎有所不同, 例如单核细胞型 MDSC 可以通过释放 NO 抑制 T 细胞功能, 但是分叶核型 MDSC 却没有这种功能^[34]。

另外, 由于 T 细胞没有半胱氨酸合成酶(cystathionase), 不能利用甲硫氨酸合成半胱氨酸, 并且表面没有完整的半胱氨酸转运分子, 不能从周围环境中直接转运半胱氨酸到细胞内, T 细胞必须靠抗原提呈细胞通过特殊的转运分子摄入, 然而 MDSC 摄入半胱氨酸后, 并不向 T 细胞呈递, 而是通过阻断 T 细胞的半胱氨酸摄入, 抑制 T 细胞功能^[35]。

有研究表明, MDSC 通过 IL-4R α (CD124)介导抑制性通路, 基因敲除或药物抑制 IL4R α 均可阻断 MDSC 对 T 细胞的抑制作用, 恢复其免疫监视和应答功能^[20]。也有研究^[36]表明, MDSC 表达的 CD40 对于抗原特异性的抑制 T 细胞功能是必须的, CD40 基因敲除小鼠的 MDSC 细胞不能引起 T 细胞的免疫耐受。MDSC 也可以抑制 T 细胞的趋化作用, 影响其迁移。MDSC 可下调 T 细胞 L 型选择素的表达, L 型选择素对于初始 T 细胞趋化到外周淋巴器官、感染和肿瘤部位具有重要作用, MDSC 通过影响 L 型选择素的表达, 进而影响 T 细胞的肿瘤杀伤作用^[37]。

同时, MDSC 与调节性 T 细胞存在相互关联, MDSC 细胞可以作为抗原提呈细胞, 摄取、处理并向调节性 T 细胞呈递耐受原, 进而激活调节性 T 细胞, 联合抑制免疫反应^[38]。作为抗原提呈细胞, MDSC 可以向 T 细胞呈递抗原, 产生抗原特异性的抑制作用, 但其似乎不仅限于产生抑制作用, 例如 MDSC 细胞也可向 NKT 细胞提呈抗原肽- α -半乳糖酰基鞘氨醇(α -galactosylceramide), 激活 NKT 细胞。活化的 NKT 细胞可反作用于 MDSC, 促使其转变自身表型以及表面分子, 从而激活天然免疫以及抗原特异性的细胞毒作用, 但不影响调节性 T 细胞, 最终杀伤肿瘤^[39]。这点也说明了 MDSC 是一类不成熟细胞, 在一定条件下可转变为具有正常功能的固有免疫细胞。因此, 消除 MDSC 细胞的抑制作用在肿瘤治疗的研究中具有重要的意义。

虽然 MDSC 对 T 细胞功能的抑制方式多种多样, 不过对经基因改造后同时具有两种 TCR 的 T 细胞进行研究^[40]时发现, 受到某种抗原特异性抑制的 T 细胞对另一抗原的刺激仍能产生免疫反应, 这与

前述精氨酸和半胱氨酸缺少引起其功能抑制的理论不符, 其中更深层次的机理, 还有待于进一步研究。

5 结 语

MDSC 的发现使人们对肿瘤逃脱机体免疫监视的机制有了更深入地认识, 为治疗肿瘤等免疫相关疾病提供了新的理念以及可能的治疗手段。对于 MDSC 的作用, 应从两个方面看待, 它不仅可以促进肿瘤的发生, 也可以通过抑制作用来治疗一些自身免疫性疾病。随着对 MDSC 认识 and 理解的不断加深, MDSC 可作为一种潜在的新的细胞治疗手段, 在免疫相关疾病治疗中得到应用。

[参 考 文 献]

- [1] Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: Back to Virchow [J]. *Lancet*, 2001, 357(9255): 539-545.
- [2] Coussens L M, Werb Z. Inflammation and cancer [J]. *Nature*, 2002, 420(6917): 860-867.
- [3] Serafini P, De Santo C, Marigo I, et al. Derangement of immune responses by myeloid suppressor cells [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2004, 53(2): 64-72.
- [4] Garcia-Rodriguez LA, Huerta-Alvarez C. Reduced risk of colorectal cancer among long-term users of aspirin and nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs [J]. *Epidemiology*, 2001, 12(1): 88-93.
- [5] Yang Z, Zhang B, Li D, et al. Mast cells mobilize myeloid-derived suppressor cells and Treg cells in tumor microenvironment via IL-17 pathway in murine hepatocarcinoma model [J]. *PLoS One*, 2010, 5(1): 8922.
- [6] Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation [J]. *Nature*, 2008, 454(7203): 436-444.
- [7] Baron JA, Sandler R. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cancer prevention [J]. *Annu Rev Med*, 2000, 51: 511-523.
- [8] Jia W, Jackson-Cook C, Graf MR. Tumor-infiltrating, myeloid-derived suppressor cells inhibit T cell activity by nitric oxide production in an intracranial rat glioma + vaccination model [J]. *Neuroimmunol*, 2010, 223(1/2): 20-30.
- [9] Baron JA, Sandler RS. 5-Fluorouracil selectively kills tumor-associated myeloid-derived suppressor cells resulting in enhanced T cell-dependent antitumor immunity [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(8): 3052-3061.
- [10] Kusmartsev S, Cheng F, Yu B, et al. All-trans-retinoic acid eliminates immature myeloid cells from tumor-bearing mice and improves the effect of vaccination [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(15): 4441-4449.
- [11] Corzo CA, Condamine T, Lu L, et al. HIF-1 α regulates function and differentiation of myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment [J]. *J Exp Med*, 2010, 207(11): 2439-2453.
- [12] Serafini P, Borrello I, Bronte V. Myeloid suppressor cells in cancer: Recruitment, phenotype, properties, and mechanisms of im-

- immune suppression [J]. *Cancer Biol*, 2006, 16(1): 53-65.
- [13] Kusmartsev S, Gabrilovich DI. Role of immature myeloid cells in mechanisms of immune evasion in cancer [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2006, 55(3): 237-245.
- [14] Brys L, Beschin A, Raes G, et al. Reactive oxygen species and 12/15-lipoxygenase contribute to the antiproliferative capacity of alternatively activated myeloid cells elicited during helminth infection [J]. *Immunol*, 2005, 174(10): 6095-6104.
- [15] Zhou R, He PL, Ren YX, et al. Myeloid suppressor cell-associated immune dysfunction in CSA1M fibrosarcoma tumor-bearing mice [J]. *Cancer Sci*, 2007, 98(6): 882-889.
- [16] Sinha P, Clements VK, Ostrand-Rosenberg S. Reduction of myeloid-derived suppressor cells and induction of M1 macrophages facilitate the rejection of established metastatic disease [J]. *J Immunol*, 2005, 174(2): 636-645.
- [17] Leenen PJ, de Bruijn MF, Voerman JS, et al. Markers of mouse macrophage development detected by monoclonal antibodies [J]. *J Immunol Methods*, 1994, 174(1/2): 5-19.
- [18] Huang B, Pan PY, Li Q, et al. Gr-1CD115 immature myeloid suppressor cells mediate the development of tumor-induced T regulatory cells and T-cell anergy in tumor-bearing host [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(2): 1123-1131.
- [19] Umemura N, Saio M, Suwa T, et al. Tumor-infiltrating myeloid-derived suppressor cells are pleiotropic-inflamed monocytes/macrophages that bear M1- and M2- type characteristics [J]. *J Leukocyte Biol*, 2008, 83(5): 1136-1144.
- [20] Gallina G, Dolcetti L, Serafini P, et al. Tumors induce a subset of inflammatory monocytes with immunosuppressive activity on CD8 T cells [J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(10): 2777-2790.
- [21] Apolloni E, Bronte V, Mazzoni A, et al. Immortalized myeloid suppressor cells trigger apoptosis in antigen-activated T lymphocytes [J]. *J Immunol*, 2000, 165(12): 6723-6730.
- [22] Youn JI, Nagaraj S, Collazo M, et al. Subsets of myeloid-derived suppressor cells in tumor-bearing mice [J]. *Immunol*, 2008, 181(8): 5791-5802.
- [23] Filipazzi P, Valenti R, Huber V, et al. Identification of a new subset of myeloid suppressor cells in peripheral blood of melanoma patients with modulation by a granulocyte-macrophage colony-stimulation factor-based antitumor vaccine [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(18): 2546-2553.
- [24] Bronte V, Apolloni E, Cabrelle A, et al. Identification of a CD11b(+)/Gr-1(+)/CD31(+) myeloid progenitor capable of activating or suppressing CD8(+) T cells [J]. *Blood*, 2000, 96(12): 3838-3846.
- [25] He D, Li H, Yusuf N, et al. IL-17 promotes tumor development through the induction of tumor promoting microenvironments at tumor sites and myeloid-derived suppressor cells [J]. *J Immunol*, 2010, 184(5): 2281-2288.
- [26] Nagaraj S, Gabrilovich DI. Tumor escape mechanism governed by myeloid-derived suppressor cells [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(8): 2561-2563.
- [27] Liu C, Yu S, Kappes J, et al. Expansion of spleen myeloid suppressor cells represses NK cell cytotoxicity in tumor-bearing host [J]. *Blood*, 2007, 109(10): 4336-4342.
- [28] Wang C, Wu DX, Liu JH, et al. Promoting effect on NK cells induced by myeloid-derived suppressor cells in acute fulminate hepatitis of mice [J]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2010, 39(4): 357-63.
- [29] Nausch N, Galani IE, Schlecker E, et al. Mononuclear myeloid-derived "suppressor" cells express RAE-1 and activate natural killer cells [J]. *Blood*, 2008, 112(10): 4080-4089.
- [30] Macphail SE, Gibney CA, Brooks BM, et al. Nitric oxide regulation of human peripheral blood mononuclear cells: Critical time dependence and selectivity for cytokine versus chemokine expression [J]. *J Immunol*, 2003, 171(9): 4809-4815.
- [31] Corzo CA, Cotter MJ, Cheng P, et al. Mechanism regulating reactive oxygen species in tumor-induced myeloid-derived suppressor cells [J]. *J Immunol*, 2009, 182(9): 5693-56701.
- [32] Zea AH, Rodriguez PC, Atkins MB, et al. Arginase-producing myeloid suppressor cells in renal cell carcinoma patients: A mechanism of tumor evasion [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(8): 3044-3048.
- [33] Veltman JD, Lambers ME, van Nimwegen M, et al. COX-2 inhibition improves immunotherapy and is associated with decreased numbers of myeloid-derived suppressor cells in mesothelioma. Celecoxib influences MDSC function [J]. *BMC Cancer*, 2010, 10: 464.
- [34] Greifenberg V, Ribechini E, Rossner S, et al. Myeloid-derived suppressor cell activation by combined LPS and IFN-gamma treatment impairs DC development [J]. *Eur J Immunol*, 2009, 39(10): 2865-2876.
- [35] Srivastava MK, Sinha P, Clements VK, et al. Myeloid-derived suppressor cells inhibit T-cell activation by depleting cystine and cysteine [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(1): 68-77.
- [36] Pan PY, Ma G, Weber KJ, et al. Immune stimulatory receptor CD40 is required for T-cell suppression and T regulatory cell activation mediated by myeloid-derived suppressor cells in cancer [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(1): 99-108.
- [37] Hanson EM, Clements VK, Sinha P, et al. Myeloid-derived suppressor cells down-regulate L-selectin expression on CD4⁺ and CD8⁺ T cells [J]. *J Immunol*, 2009, 183(2): 937-944.
- [38] Serafini P, Mgebhoff S, Noonan K, et al. Myeloid-derived suppressor cells promote cross-tolerance in B-cell lymphoma by expanding regulatory T cells [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(13): 5439-5449.
- [39] Ko HJ, Lee JM, Kim YJ, et al. Immunosuppressive myeloid-derived suppressor cells can be converted into immunogenic APCs with the help of activated NKT cells: An alternative cell-based antitumor vaccine [J]. *J Immunol*, 2009, 182(4): 1818-1828.
- [40] Nagaraj S, Schrum AG, Cho HI, et al. Mechanism of T cell tolerance induced by myeloid-derived suppressor cells [J]. *J Immunol*, 2010, 184(6): 3106-3116.

[收稿日期] 2011 - 03 - 21

[修回日期] 2011 - 05 - 11

[本文编辑] 王莹