

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2016.01.022

IL-10 对肿瘤免疫双向调节的研究进展

Advances of IL-10 on bidirectional regulation effect in tumor immunity

王佳丽 综述;刘丽华 审阅(河北医科大学第四医院 生物治疗科,河北 石家庄 050035)

[摘要] 白介素 10(interleukin-10, IL-10)是一种主要由效应 T 细胞产生的免疫调节因子,它最初被认为是具有免疫抑制作用的抗炎分子,通过直接和间接抑制 T 细胞的活化作用促进肿瘤的生长。近年来的研究发现 IL-10 还具有免疫活化作用,可以通过对 T 细胞和自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)的免疫活化作用促进肿瘤特异性免疫监视并减少致病性炎症反应的发生,表明 IL-10 能够发挥双向免疫调节作用。由于 IL-10 在免疫反应中发挥双向免疫调节功能并处于免疫调节的核心地位,使得它在肿瘤免疫中的作用仍存在许多可探讨之处。对 IL-10 功能的深入研究将有利于人们对肿瘤免疫的认识。本文就 IL-10 在肿瘤免疫中的双向调节作用作一综述。

[关键词] IL-10;肿瘤;免疫逃逸;炎症;免疫调节

[中图分类号] R730.22; R392.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2016)01-0130-05

白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)作为抗炎因子在 1989 年被发现,最初认为其能够调节固有免疫细胞的生长和分化,并抑制 T 细胞的活化和功能^[1]。在一些前临床研究中发现,肿瘤或 T 细胞中 IL-10 信号通路的阻断可以提高抗肿瘤免疫功能^[2]。随着对 IL-10 抗肿瘤作用的不断深入研究,学者们发现,在肿瘤组织中,IL-10 的缺乏可以导致调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)和髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)数量的增加,而 Treg 细胞和 MDSCs 可以抑制肿瘤特异性免疫活性,进而促进肿瘤的生长。这表明 IL-10 不仅是有效的抗炎因子,它还在肿瘤的免疫调节中具有双向调控作用^[3-5]。本文就 IL-10 在肿瘤免疫调节方面的研究进展做一综述,旨在为深入研究 IL-10 在肿瘤发生发展和免疫治疗中的作用机制提供参考。

1 IL-10 的生物学特性

Mosmann 等于 1989 年发现一种由 TH2 类细胞分泌,并且可以抑制 TH1 类细胞功能的免疫介质,命名为细胞因子合成抑制因子(cytokine synthesis inhibitory factor, CSIF),后经研究^[6]发现其实际上是 IL 家族成员,遂又命名为 IL-10。人类 IL-10 的基因位于 1 号染色体,全长 5.1 kb,包含 5 个外显子^[1]。人类 IL-10 是一个 35 kD 的二聚体,由两个单体以非共价键形式结合而成,包含两个 V 型结构域,每个结构域包含 6 个螺旋结构。其中 A-F 属于一个单体,E-F 属于另一个单体。单体中的两个二

硫键(C30-C126 和 C80-C132)对于维持 IL-10 的结构和生物活性非常重要^[1]。

IL-10 受体属于 II 级细胞因子受体家族,由 IL-10R1 和 IL-10R2 两条不同的链组成。IL-10 通过与 IL-10 受体结合发挥作用。IL-10 与 IL-10 受体的结合分为 2 步:首先 IL-10R1 以高度特异性与 IL-10 结合,IL-10/IL-10R1 的交互作用改变了 IL-10 的空间构造,继而与 IL-10R2 结合^[7]。IL-10 和 IL-10 受体结合可以磷酸化 JAK1 和 TYK2 途径,进而激活信号转导与转录激活因子 3(signal transducers and activators of transcription 3, STAT3)^[1]。活化的 STAT3 通过激活信号转导淋巴细胞激活分子(signaling lymphocyte activating molecule, SLAM)、微小异源二聚体伴侣基因(small heterodimer partner gene-1, SHP-1)、细胞因子信号转导抑制因子 3(suppressor of cytokine signaling, SOCS3)等介导 IL-10 的生物学功能。SLAM 激活 SHP-1,可以去磷酸化和失活共刺激因子受体 CD28、可诱导共刺激分子(inducible co-stimulator, ICOS)和 CD2,而去磷酸化又可以抑制磷

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金资助项目(No. 81201607);河北省杰出青年基金资助项目(No. H2014206320)。Project supported by the Young Scientists Foundation of the National Natural Science Foundation of China (No. 81201607), and the Prominent Youth Foundation of Hebei Province(No. H2014206320)

[作者简介] 王佳丽(1990-),女,河北省沧州市人,硕士生,主要从事肿瘤生物治疗的基础和临床研究,E-mail:wangjiali91@163.com

[通信作者] 刘丽华(LIU Lihua, corresponding author), E-mail:lihualiu567@hotmail.com

脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)的募集从而阻断共刺激因子信号通路^[8]。同时,SOCS3 不仅可以抑制 STAT 依赖的炎症因子 IL-6、TNF- α 和 IL-1 β 的信号通路,还可以抑制 IL-23R 及 TH17 细胞表达 IL-17,使得促炎因子产生减少,进而发挥免疫抑制功能。

除了 TH2 细胞,许多免疫细胞都具有产生 IL-10 的能力,包括 Treg 细胞、B 细胞、巨噬细胞、肥大细胞、嗜酸性粒细胞及树突状细胞(dendritic cells, DCs)等。器官免疫状态影响 IL-10 产生的细胞,比如在免疫缺陷小鼠结肠中巨噬细胞是 IL-10 的主要来源^[9],而在免疫功能良好的小鼠体内 T 细胞是结肠 IL-10 的主要来源,甚至是息肉病中 IL-10 的唯一来源。越来越多的研究表明效应 T 细胞是 IL-10 的主要来源^[4]。Dennis 等^[10]发现 IL-10 缺陷小鼠易受到微生物影响而产生结肠炎,并且仅去除 T 细胞表达的 IL-10 就足以导致结肠炎,此研究不仅为 T 细胞是 IL-10 的主要来源提供了证据,也表明 IL-10 在控制微生物引起的结肠炎中十分重要。尽管 IL-10 能够抑制 TH1 类细胞因子的表达,但研究者同时也发现了能够产生 IL-10 的 TH1 类细胞。实际上,TH17 细胞和 TH2 类细胞一样也可以表达 IL-10,而且在 IL-10 控制 TH 细胞的活化时形成负反馈通路。TH1 类细胞分泌的 IL-10 和 IFN- γ 之间的平衡状态有利于机体在不发生过度自身免疫反应的同时产生有效的免疫效应,即维持免疫系统处于稳定状态^[11]。

IL-10 对免疫稳态的影响不仅具有空间性还具有时间性。在 II 型糖尿病小鼠模型中早期(初始阶段)使用抗体拮抗内源性 IL-10 后,可以抑制疾病进展,但是在晚期(记忆阶段)应用时却没有这种作用。其机制可能为:与记忆 T 细胞相比,初始 CD4⁺ T 细胞对于 IL-10 更加敏感,这主要是由于 T 细胞活化后 IL-10 受体表达水平下调^[12]。

2 IL-10 的促肿瘤效应

目前研究认为 IL-10 可以直接抑制效应 T 细胞增殖和迁移能力并下调相关细胞因子的产生,在诱导肿瘤的免疫逃逸方面起重要作用。当 IL-10 水平提高时,T 细胞对肿瘤细胞的杀伤效应明显被抑制,在动物模型中阻断 IL-10 可以提高免疫系统对肿瘤细胞的杀伤能力^[13-14]。此外,有研究^[15]表明,IL-10 还可以通过抑制 APC 的活化作用产生对 T 细胞的抑制效应来形成免疫抑制环境,从而诱导肿瘤免疫逃逸。

DCs 是机体功能较强的抗原提呈细胞,它能有效地摄取、加工和呈递抗原,在免疫应答反应中具有重要作用。IL-10 通过抑制 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)信号通路来抑制 DCs 的活化功能,从而降低 MHC- II 分子和共刺激分子的表达,使 DCs 不能有效地提呈肿瘤抗原,降低 T 细胞杀伤肿瘤细胞的能力,诱导肿瘤免疫逃逸^[15]。IL-10 还可以抑制单核细胞前体转化为成熟的 DCs,进而抑制 DCs 的抗原提呈功能,诱导免疫逃逸。单核细胞也是体内重要的抗原提呈细胞,IL-10 可以通过干扰 IFN- γ 诱导的单核细胞活化,进而抑制 IFN- γ 介导的 MHC- II 类分子和共刺激分子的表达,减少 T 细胞活化所需的第二激活信号因子,致使 T 细胞活化能力降低,促进肿瘤免疫逃逸^[16]。近年来研究者发现 Treg 细胞和 IL-10 的免疫抑制作用有关,肿瘤相关的 CD4⁺ Treg 细胞和 CD8⁺ Treg 细胞均可以产生 IL-10 并抑制肿瘤相关抗原特异性 T 细胞的免疫应答^[3]。IL-10 还可以抑制 NK 细胞和 NKT 细胞的活性,并降低肿瘤细胞表面 MHC 分子的表达,从而抑制 CTL 介导的肿瘤杀伤作用^[17]。肿瘤细胞产生的 IL-10 还可以通过增加人类白细胞抗原 G(human leukocyte antigen-G, HLA-G)的表达来抑制 CTL 的溶瘤活性^[18]。还有研究^[19]表明,IL-10 的抑制作用可能与细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)与 B7 分子结合发挥负向免疫调节以及环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)的免疫抑制作用有关。由此可见,IL-10 可以通过多种细胞发挥免疫抑制作用,降低 APC 提呈肿瘤细胞抗原的能力,抑制 T 细胞活化和免疫应答,促进抑制因子的产生,从而诱导肿瘤免疫逃逸。

3 IL-10 的抗肿瘤效应

3.1 IL-10 抑制肿瘤相关炎症

近年来,有研究^[20-21]表明炎症可以通过触发免疫抑制机制,形成允许肿瘤生长和转移的组织微环境,对肿瘤的进展和转移有重要的促进作用。炎症组织可以通过释放细胞因子、生长因子、维持细胞持续增殖的趋化因子、避免细胞凋亡的生存信号、促血管生成因子及促进上皮-间质转化和免疫逃逸的细胞外基质修饰酶等促进肿瘤的发展和转移^[22]。

早期研究认为 Treg 细胞可以抑制免疫细胞向肿瘤组织迁移,促进肿瘤免疫逃逸。但是近年来有研究^[23]表明,Treg 细胞可以通过下调促进肿瘤发展的促炎细胞 TH17 的表达来发挥抗肿瘤作用。有学

者发现是 IL-10 而非其它细胞因子赋予了 Treg 细胞抑制 TH17 细胞炎性反应的能力^[24]。去除小鼠 Treg 细胞中的 IL-10 导致 TH17 细胞炎性反应失调, 进而导致结肠炎^[25]。在敲除 IL-10 的小鼠模型中, 促炎细胞 TH17 增多而抑炎细胞 Treg 减少^[26]。把表达 IL-10 的 Treg 细胞由健康供体小鼠过继转移到有息肉病或有肠道癌前病变的小鼠后可以抑制炎症并保护小鼠免受肠道癌变^[27]。这些都表明 IL-10 可以通过调节 Treg 细胞和 TH17 细胞间的平衡来抑制肿瘤相关炎症^[28]。

转录因子维甲酸相关核孤儿受体(retinoid-related orphan receptor gamma t, ROR γ t)一直以来被认为是 TH17 细胞的标志性特征, 但是近年来发现其在 Treg 细胞中也有表达。表达 ROR γ t 的 Treg 细胞不仅分泌 IL-10 的能力降低而且使 Treg 细胞丧失其抑制功能, 从而降低其对炎症的抑制作用^[12]。而去除 Treg 细胞中的 ROR γ t 不仅提高了 IL-10 的表达水平和抑制炎症的能力, 还可以增加肠道中细胞毒性颗粒酶及穿孔素阳性细胞的数量从而增强细胞毒性免疫监视活性^[22], 提高抗肿瘤的能力。这表明 IL-10 在控制肿瘤相关炎症中具有重要作用。近年的研究发现 Treg 细胞中 STAT3 的表达对于其抑制 TH17 细胞的炎性反应至关重要。IL-10 可以诱导 Treg 细胞中 STAT3 的磷酸化, 研究^[29]发现, 缺乏 STAT3 的 Treg 细胞虽体外能够抑制体外 CD4⁺ T 细胞的增殖, 但是它在炎性组织中的数量减少且抑制 TH17 炎性活性的能力下降。这提示 IL-10 抑制肿瘤相关炎症的机制可能与 STAT3 磷酸化其下游细胞因子受体及后续的基因表达变化有关, 但具体机制还需进一步探索和研究。总之, IL-10 可以通过调节抑炎 Treg 细胞和促炎 TH17 细胞的平衡及抑制 TH17 细胞的炎性活动来抑制肿瘤相关炎症, 从而提高抗肿瘤免疫监视, 抑制肿瘤的发展和转移。

3.2 IL-10 通过免疫活化作用抑制肿瘤

多年来, 人们对 IL-10 的认识主要集中在免疫抑制方面, 而忽视了它的免疫活化作用, 尤其是它对胸腺细胞、B 细胞和肥大细胞的活化作用。IL-10 免疫活化作用和免疫抑制作用同等重要的说法也被越来越多的学者所认同。近年来, 不断有研究^[30]表明 IL-10 的免疫活化作用对于肿瘤的抑制起到了至关重要的作用。

Mannino 等^[31]设计了可以表达 IL-10 的小鼠模型, 此模型显示随着 IL-10 表达水平的增加, 小鼠的抗肿瘤作用也随之增强。此外, 在后续给这个模型注入相同的肿瘤细胞后, 小鼠表现出迅速的肿瘤排

斥作用。这表明 IL-10 有助于免疫记忆的形成。这与 IL-10 在 CD8⁺ T 细胞的记忆发育和功能方面有至关重要作用的观点是一致的。此外, 在 IL-10 缺乏的小鼠中, 肿瘤较早的发生进展和转移, 并且所有 IL-10 缺乏的小鼠最终死于广泛转移^[32]。Mumm 等^[33]研究发现聚乙二醇化 IL-10 对移植瘤有排斥作用, 并可提高颗粒酶 B 和 IFN- γ 的表达。现在越来越多的研究认为 IL-10 可以减慢肿瘤生长速度进而抑制肿瘤的进展和转移。

有学者认为 IL-10 抗肿瘤效应的机制可能与 IL-10 诱导 NK 细胞活化有关。IL-10 不仅可以直接激活 NK 细胞, 还可以在体内间接活化 NK 细胞, 例如: 肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAM)可以通过释放活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)使 NK 细胞失活, 而 IL-10 可以抑制巨噬细胞分泌 ROS, 从而保持 NK 细胞的细胞毒性活性, 进而增强肿瘤杀伤效应^[16]。此外, 肿瘤浸润的 NK 细胞可以在 IL-10 的刺激下增加 T 细胞内抗原 1 (T cell intracellular antigen 1, TIA-1) 的表达, 而 TIA-1 可以增强 NK 细胞的细胞毒性活性。有研究发现 MHC 分子表达水平的降低可以激活 NK 细胞并提高其细胞毒性活性。IL-10 可以抑制 APC 中 MHC 分子的表达, 进而激活 NK 细胞活性, 提高 NK 细胞的肿瘤杀伤效应, 抑制肿瘤细胞免疫逃逸。

研究证明 IL-10 不仅可以通过活化 NK 细胞发挥抗肿瘤效应, 还可以通过活化 T 细胞抑制肿瘤的发展。Mumm 等^[33]发现给予聚乙二醇化 IL-10 治疗的荷瘤小鼠可以诱导 IFN- γ 和颗粒酶的表达。聚乙二醇化 IL-10 的肿瘤免疫作用可能是由对肿瘤内 CD8⁺ T 细胞有特异性的 IL-10 信号通路介导的: IL-10 激活 CD8⁺ T 细胞中磷酸化的 STAT1 和 STAT3, 从而诱导 CD8⁺ T 细胞的增殖和 IFN- γ 、细胞毒性蛋白穿孔素及颗粒蛋白酶的表达; IFN- γ 可以诱导肿瘤细胞和单核巨噬细胞中 MHC-I 类抗原提呈分子的表达, 协助 CD8⁺ T 细胞杀死大部分抗原特异性肿瘤细胞; 激活 CD8⁺ T 细胞中的 TCR 可以有效地诱导抗细胞凋亡信号和细胞增殖信号。总之, IL-10 不仅可以通过提高 NK 细胞的细胞毒性活性增强肿瘤杀伤效应, 还可以通过介导肿瘤内特异性细胞毒性 CD8⁺ T 细胞的浸润和激活、IFN- γ 和颗粒蛋白酶的表达和增强肿瘤抗原提呈等而提高瘤内 CD8⁺ T 细胞的肿瘤杀伤能力和 IFN- γ 诱导的抗原提呈能力, 从而增强了抗肿瘤免疫逃逸的功能^[34]。

4 展 望

IL-10 是由多种免疫细胞产生的具有免疫双向

调节作用的细胞因子。近年来发现 IL-10 不仅对免疫系统具有双向调节作用,相应的其对肿瘤的发生、发展也具有双向调节作用。一方面,IL-10 可以通过抑制 APC 的抗原提呈功能、抑制 T 细胞的活化和免疫应答、产生抑制因子来诱导肿瘤免疫逃逸,促进肿瘤进展和转移。另一方面,IL-10 还可以抑制 TH17 细胞、巨噬细胞及 IL-23 等促进肿瘤发生、发展的炎症因子,进而抑制肿瘤相关炎症,提高机体抗肿瘤作用,同时 IL-10 还可以直接或间接活化 NK 细胞和肿瘤特异性 CD8⁺ T 细胞,提高 NK 细胞和 CD8⁺ T 细胞的细胞毒性活性,从而提高机体肿瘤杀伤效应,抑制肿瘤的发展及转移。IL-10 的双向免疫调控作用为肿瘤免疫治疗提供了新的思路与方向。但是,我们对 IL-10 生物学作用机制的了解仍不全面,对其参与的信号通路仍有待深入研究。

[参考文献]

- [1] SABAT R, GRUTZ G, WARSZAWSKA K. Biology of interleukin-10 [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2010, 21(5): 331-344. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2010.09.002.
- [2] ASADULLAH K, STERRY W, VOLK H D. Interleukin-10 therapy-review of a new approach [J]. *Pharmacol Rev*, 2003, 55(2): 241-269. PMID:12773629.
- [3] MERLO P, CECCONI F. XIAP: inhibitor of two worlds [J]. *Embo J*, 2013, 32(16): 2187-2188. DOI: 10.1038/emboj.2013.152.
- [4] WILKE C M, WEI S, WANG L, et al. Dual biological effects of the cytokines interleukin-10 and interferon- γ [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2011, 60(11): 1529-1541. DOI: 10.1007/s00262-011-1104-5.
- [5] SATO T, TERAJI M, TAMURA Y, et al. Interleukin 10 in the tumor microenvironment: a target for anticancer immunotherapy [J]. *Immunol Res*, 2011, 51(2/3): 170-182. DOI: 10.1007/s12026-011-8262-6.
- [6] MACKENZIE K F, PATTRISON M J, ARTHUR J S. Transcriptional regulation of IL-10 and its cell-specific role in vivo [J]. *Crit Rev Immunol*, 2014, 34(4): 315-345. PMID:24941159.
- [7] MOORE K W, VIEIRA P, MOSMANN T R, et al. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor [J]. *Annu Rev Immunol*, 2001, 19:683-765. PMID:11244051.
- [8] MURRAY P J. Understanding and exploiting the endogenous interleukin-10/STAT3-mediated anti-inflammation response [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2006, 6(4): 379-386. PMID:16713356.
- [9] MURAI M, TUROVSKAYA O, KIM G, et al. Interleukin-10 acts on regulatory T cells to maintain expression of the transcription factor Foxp3 and suppressive function in mice with colitis [J]. *Nat Immunol*, 2009, 10(11):1178-1184. DOI: 10.1038/ni.1791.
- [10] DENNIS K L, WANG Y, BLATNER N B, et al. Adenomatous polyps are driven by microbe-instigated focal inflammation and are controlled by IL-10 producing T-cells [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(19): 5905-5913. DOI: 10.1158/0008-5472.
- [11] SHOUVAL D S, OUAHED J, BISWAS A, et al. Interleukin 10 receptor signaling: master regulator of intestinal mucosal homeostasis in mice and humans [J]. *Adv Immunol*, 2014, 122: 177-210. DOI: 10.1016/B978-0-12-800267-4.00005-5.
- [12] DENNIS K L, BLATNER N R, GOUNARI F, et al. Current status of interleukin-10 and regulatory-T cells in cancer [J]. *Curr Opin Oncol*, 2013, 25(6): 637-645. DOI: 10.1097/CCO.000000000000006.
- [13] TANIKAWA T, WILKE C M, KRYCZEK I, et al. Interleukin-10 ablation promotes tumor development, growth, and metastasis [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(2): 420-429. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-4627.
- [14] MOCELLIN S, MARINCOLA F, ROSSI C R, et al. The multifaceted relationship between IL-10 and adaptive immunity: putting together the pieces of a puzzle [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2004, 15(1):61-76. PMID:14746814.
- [15] MITTAL S K, ROCHE P A. Suppression of antigen presentation by IL-10 [J]. *Curr Opin Immunol*, 2015, 34: 22-27. DOI: 10.1016/j.coi.2014.12.009.
- [16] MOCELLIN S, MARINCOLA F M, YOUNG H A. Interleukin-10 and the immune response against cancer: a counterpoint [J]. *J Leukoc Biol*, 2005, 78(5): 1043-1051. PMID: 16204623.
- [17] DE SANTO C, ARSCOTT R, BOOTH S, et al. Invariant NKT cells modulate the suppressive activity of IL-10-secreting neutrophils differentiated with serum amyloid A [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(11): 1039-1046. DOI: 10.1038/ni.1942.
- [18] UROSEVIC M, DUMMER R. HLA-G and IL-10 expression in human cancer-different stories with the same message [J]. *Semin Cancer Biol*, 2003, 13(5): 337-42. PMID:14708713.
- [19] JOVASEVIC V M, GORELIK L, BLUESTONE J A, et al. Importance of IL-10 for CTLA-4-mediated inhibition of tumor-eradicating immunity [J]. *J Immunol*, 2004, 172(3): 1449-1454. PMID: 14734721.
- [20] ACUNER-OZBABACAN E S, ENGIN B H, GUVEN-MAIOROV E, et al. The structural network of interleukin-10 and its implications in inflammation and cancer [J]. *BMC Genomics*, 2014, 15(4): 152-156. DOI: 10.1186/1471-2164-15-S4-S2.
- [21] GAJEWSKI T F, WOO S R, ZHA Y, et al. Cancer immunotherapy strategies based on overcoming barriers within the tumor microenvironment [J]. *Curr Opin Immunol*, 2013, 25(2): 268-276. DOI: 10.1016/j.coi.2013.02.009.
- [22] LANDSKRON G, DE LA FUENTE M, THUWAJIT P, et al. Chronic inflammation and cytokines in the tumor microenvironment [J]. *J Immunol Res*, 2014, 2014: 149185. DOI: 10.1155/2014/149185.
- [23] OFT M. Master switch from tumor-promoting inflammation to anti-tumor immunity [J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(3): 194-199. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0214.
- [24] CHAUDHRY A, SAMSTEIN R M, TREUTING P, et al. Interleukin-10 signaling in regulatory T cells is required for suppression of Th17 cell-mediated inflammation [J]. *Immunity*, 2011, 34(4): 566-578. DOI: 10.1016/j.immuni.2011.03.018.

- [25] GOUNARIS E, BLATNER N R, DENNIS K, et al. T-regulatory cells shift from a protective anti-inflammatory to a cancer-promoting pro-inflammatory phenotype in polyposis [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(13): 5490-5497. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-0304.
- [26] MUCIDA D, HUSAIN M M, MUROI S, et al. Transcriptional reprogramming of mature CD4 + helper T cells generates distinct MHC class II-restricted cytotoxic T lymphocytes [J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(3): 281-289. DOI: 10.1038/ni.2523.
- [27] WHITESIDE T L. Regulatory T cell subsets in human cancer: are they regulating for or against tumor progression ? [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2014, 63(1): 67-72. DOI: 10.1007/s00262-013-1490-y.
- [28] RUBTSOV Y P, RASMUSSEN J P, CHI E Y, et al. Regulatory T cell-derived interleukin-10 limits inflammation at environmental interfaces [J]. *Immunity*, 2008, 28(4): 546-558. DOI: 10.1016/j.immuni.2008.02.017.
- [29] ZHENG Y, WANG Z, DENG L, et al. Modulation of STAT3 and STAT5 activating rectifies the imbalance of TH17 and Treg cells in patients with acute coronary syndrome [J]. *Clin Immunol*, 2015, 157(1): 65-77. DOI: 10.1016/j.clim.2014.12.012.
- [30] KICIELINSKA J, PAJTASZ-PIASECKA E. The role of IL-10 in the modulation of the immune response in normal conditions and the tumor environment [J]. *Postepy Hig Med Dosw*, 2014, 68: 879-892. PMID:24988608.
- [31] MANNINO M H, ZHU Z, XIAO H, et al. The paradoxical role of IL-10 in immunity and cancer [J]. *Cancer Lett*, 2015, S0304-3835(15): 00451-00456. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.07.009.
- [32] NI G, WANG T, WALTON S, et al. Manipulating IL-10 signaling blockade for better immunotherapy [J]. *Cell Immunol*, 2015, 293(2): 126-129. DOI: 10.1016/j.cellimm.2014.12.012.
- [33] MUMM J B, OFT M. Pegylated IL-10 induces cancer immunity: the surprising role of IL-10 as a potent inducer of IFN-gamma-mediated CD8 + T cell cytotoxicity [J]. *Bioessay*, 2013, 35(7): 623-631. DOI: 10.1002/bies.201300004.
- [34] MUMM J B, EMMERICH J, ZHANG X, et al. IL-10 elicits IFN γ -dependent tumor immune surveillance [J]. *Cancer Cell*, 2011, 20(6): 781-796. DOI: 10.1016/j.ccr.2011.11.003.
- [收稿日期] 2015 - 08 - 10 [修回日期] 2015 - 12 - 22
[本文编辑] 党瑞山

· 科技动态 ·

嗜酸粒细胞通过促进 CD8 T 细胞浸润及肿瘤血管正常化致肿瘤消退

德国癌症研究中心分子免疫系的 Hämmerling 教授和他的团队发现嗜酸性粒细胞可以通过促进 CD8 T 细胞的浸润以及促进肿瘤血管正常化,从而导致肿瘤团块的消退,这一重要研究成果发表在 2015 年 4 月的 *Nat Immunol* 上。

嗜酸性粒细胞于 1879 年第一次被 Paul Ehrlich 所发现,由于其极易被酸性染料染色而得名。目前一般的观点认为嗜酸性粒细胞作为粒细胞中的一员,在哮喘、寄生虫感染以及过敏性疾病等病理过程中发挥重要的作用,但其确切的生理、病理功能仍有待进一步探索。

有趣的是大量临床研究发现嗜酸性粒细胞在实体瘤中有所浸润,并且这种浸润可以作为某些肿瘤的预后指标,然而这些嗜酸性粒细胞在肿瘤发生、发展中的具体功能则尚未明确。

该研究发现在小鼠的 Treg 细胞缺失的情况下,接种在小鼠皮下的黑素瘤存在显著的消退,并伴随有嗜酸性粒细胞和 CD8 T 细胞的大量浸润,提示嗜酸性粒细胞可能在肿瘤消退过程中发挥一定的作用。故作者用特异性的 Siglec-F 单抗剔除嗜酸性粒细胞后,发现肿瘤消退的程度有所下降,同时肿瘤内浸润的 CD8 T 细胞的数目也相应下降。这些结果提示嗜酸性粒细胞可能在 CD8 T 细胞浸润过程中发挥一定作用。

为了进一步明确嗜酸性粒细胞的功能,作者检测了肿瘤微环境细胞因子与趋化因子的变化,发现嗜酸性粒细胞是肿瘤微环境中炎性因子如 IL-6、TNF- α 以及趋化因子如 CXCL-9 和 CXCL-10 等的重要来源,并证实这些趋化因子对 CD8 T 细胞存在趋化效应。此外,作者还证实剔除嗜酸性粒细胞后,肿瘤的缺氧程度和血管的渗漏程度有所上升,而肿瘤血管的充盈度和血管的周皮覆盖率则有所下降,说明嗜酸性粒细胞在肿瘤血管的正常化过程中发挥重要作用。

鉴于细胞过继回输是一种重要的肿瘤治疗手段,作者又检测了嗜酸性粒细胞过继回输的肿瘤抑制效果,证实回输活化的嗜酸性细胞能够以 CD8 T 细胞依赖的方式促进肿瘤的消退。此外,还发现回输嗜酸性粒细胞能够促进肿瘤血管的正常化,具体表现为肿瘤的缺氧程度和血管的渗漏程度有所下降,而肿瘤血管的充盈度和血管的周皮覆盖率则有所上升。肿瘤血管的形态由膨胀的大血管转变成紧凑的小血管,且血管数量增多,同时回输嗜酸性粒细胞和 T 细胞还能增强这些效果。

综上,虽然很久以前人们就发现肿瘤内有嗜酸粒细胞的浸润,但其功能和临床治疗意义并不明确。该工作在一定程度上解答了这样一个存在已久的难题,即嗜酸粒细胞可能以辅助细胞的身份在抗肿瘤免疫中发挥重要作用,可为肿瘤免疫治疗提供新的治疗靶点和干预策略。

[张相 摘译, 韩岩梅 审阅. CARRETERO R, SEKTIOGLU IM, GARBI N, et al. *Nat Immunol*, 2015, 16(6): 609-617. DOI: 10.1038/ni.3159]