

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2022.02.011

· 综述 ·

IFN- γ 在肿瘤免疫及免疫治疗中的作用

The Roles of IFN- γ in oncoimmunology and immunotherapy

崔立昆 综述;徐胜 审阅(海军军医大学 免疫学研究所暨医学免疫学国家重点实验室,上海 200433)

[摘要] IFN- γ 在抗肿瘤过程中发挥了重要作用,近年来人们逐渐认识到了其在肿瘤免疫治疗中的必要性。IFN- γ 作用于肿瘤发生发展的全过程,其在抗肿瘤方面的作用机制主要分为免疫机制和非免疫机制。IFN- γ 可以直接抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤血管生成,协同固有免疫和适应性免疫的NK、NKT细胞、 $\gamma\delta$ T细胞以及CD4⁺/CD8⁺T细胞等完成肿瘤杀伤。然而也有报道IFN- γ 的促肿瘤作用,主要表现为在长期慢性炎症和肿瘤微环境中重塑免疫微环境促进免疫逃逸。因此,在肿瘤免疫治疗中要注意IFN- γ 的双向效应,防止产生定向选择造成肿瘤免疫抑制。

[关键词] IFN- γ ;肿瘤免疫;免疫治疗;免疫逃逸

[中图分类号] R730.3;R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2022)02-0157-06

随着近年来肿瘤免疫治疗如火如荼地开展,IFN- γ 在肿瘤清除、免疫逃逸、肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)的建立与破坏等进程中的作用再一次受到关注。肿瘤的细胞过继和免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)等治疗手段,其关键是通过不同的方式提高机体的免疫应答,从而产生或增强对肿瘤细胞的杀伤、清除。在这一过程中,完整的IFN- γ 信号体系是诱导肿瘤细胞MHC-I类分子表达并充分提呈抗原,从而被效应T细胞有效识别并杀伤的必要环节。因此,IFN- γ 在肿瘤免疫治疗中的研究也越来越多,为人类攻克肿瘤提供了新的策略。但是在利用其抗肿瘤作用的同时,IFN- γ 促进肿瘤抵抗及复发的促肿瘤效应也时有报道。本文主要关注IFN- γ 在肿瘤发生发展和TME中的作用,以及其在机体免疫平衡中所扮演的角色,阐述其不同层面抗肿瘤的具体机制及其在免疫失衡后的促肿瘤作用。

1 IFN- γ 的产生及相关信号通路

IFN是最早发现的一种可以干扰病毒复制的细胞因子,后来逐渐发现其不同程度地参与了其他病原体感染、肥胖、妊娠、过敏反应、肿瘤以及自身免疫疾病。IFN主要分为I型、II型和III型。I型主要包括IFN- α 、IFN- β 、IFN- δ 、IFN- ϕ 、IFN- ϵ 、IFN- ω 和IFN- τ ,主要由固有免疫细胞分泌,发挥抗病毒效应。III型主要为IFN- λ 亚家族,包括IFN- λ 1、 λ 2和 λ 3,功能与I型类似。II型仅包含IFN- γ ,结构上与其他IFN同源性较低,效应上以免疫调节作用为主。

IFN- γ 可在固有免疫和获得性免疫细胞受到刺激后诱导产生,主要由NK细胞和活化的T细胞(Th1以及CD8⁺T细胞)产生。此外,NKT细胞、 $\gamma\delta$ T细胞、

Th22细胞、杀伤树突状细胞(IKDC)和I型固有淋巴细胞(ILC1)也可浸润肿瘤并产生IFN- γ 。I型和III型IFN的表达通过模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)途径激活,II型IFN则不同,主要受到白细胞介素(如IL-12、IL-15、IL-18和IL-21)、TCR信号以及一些转录因子(如AP-1、T-bet、EOMES、NFAT和NF- κ B)调控产生^[1]。

IFN- γ 通过与其受体IFNGR(interferon gamma receptor)结合,介导其生物学效应。IFNGR由IFNGR1和IFNGR2两个亚基组成,表达在几乎所有类型细胞表面。JAK-STAT途径是IFN家族的经典信号途径,IFN- γ 与IFNGR结合后,诱导JAK1和JAK2的活化,活化的JAK1和JAK2使STAT1的701位酪氨酸残基(Try701)磷酸化,从而形成STAT1同源二聚体,该二聚体入核与靶基因的IFN- γ 活化位点(IFN- γ activated site, GAS)元件结合,起始靶基因的转录。最初被激活表达的主要为IFN应答因子1(IFN response factor 1, IRF1),继而活化的IRF1激活大量IFN诱导基因(Interferon-stimulated gene, ISG)的表达。IFN- γ 的非经典信号通路主要为PI3K/Akt通路,该通路的激活同时也是经典通路中STAT1充分活化所必需的。SONG等^[2]报道,高剂量的IFN- γ 激活经典的JAK/STAT通路,而低剂量IFN- γ 诱导癌细胞中ICAM1-PI3K-Akt-Notch1途径的激活,随后导致CD133的表达增加和肿瘤细胞干性增强。

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 31870910)

[作者简介] 崔立昆(1995—),男,硕士生,主要从事免疫学相关研究,E-mail:1258100497@qq.com

[通信作者] 徐胜,E-mail:x.xusheng@163.com

2 IFN- γ 抗肿瘤作用的非免疫机制

散布在肿瘤组织和细胞中的 IFN- γ 作为机体中一种重要的细胞因子, 在对抗体内异常增殖的肿瘤细胞时, 其本身就可以通过非免疫效应机制直接影响肿瘤细胞自身的生物学特性, 同时也通过抑制血管增生来减少其营养物质的供应间接来阻止其恶性进展。

2.1 IFN- γ 对肿瘤细胞的抗增殖和促凋亡作用

IFN- γ 可以对多种肿瘤细胞发挥直接的抗增殖和促凋亡作用。IFN- γ 能够改变细胞周期、细胞增殖和代谢相关基因的表达, 减慢癌细胞的增殖。IFN- γ /STAT1 诱导产生的 P21^{WAF1/CIP1} 和 P27^{Kip1} 分别与 CDK-2 和 CDK-4 结合并抑制其激酶活性, 抑制细胞周期进程从而抑制肿瘤细胞增殖^[3]。此外, IFN- γ 还可以通过调节细胞代谢抑制肿瘤细胞的增殖。如 IFN- γ 可以诱导一氧化氮合酶 9 (inducible nitric oxide synthase 9, iNOS9) 表达, 将 L-精氨酸分解成能杀伤肿瘤细胞的 NO, 同时抑制细胞生长必需的氨基酸——L-鸟氨酸生成^[4], 诱导细胞的生长抑制和凋亡。此外, IFN- γ 还可以通过 IDO1-Kyn-AhR-p27 通路诱导肿瘤细胞进入静息状态, 或者通过稳定 p16INK4a 促进肿瘤细胞衰老^[5]。

IFN- γ 也是一种细胞毒性细胞因子, 通过经典的凋亡信号机制诱导细胞的凋亡, 如诱导 Caspase-1/3/7/8/9、BAD、BID、细胞色素 c、BAK、p53, 以及 Fas 和 FasL 的表达。高剂量的 IFN- γ 能够依赖 JAK-STAT1 通路诱导肺癌细胞凋亡, STAT1 通过激活 Caspase3 和 Caspase7 转录表达促进肿瘤细胞凋亡^[6]。肠癌细胞中的干细胞也发现表达较高的 IFNGR, 而 IFN- γ 则能够剂量依赖性的杀伤这类肿瘤干细胞^[7]。

2.2 IFN- γ 的抗血管生成作用

IFN- γ 一方面通过抑制 VEGF、MMP9 等产生或促进抗血管生成物质产生, 另一方面直接抑制血管内皮细胞的增殖^[8]。M2 样极化的肿瘤相关巨噬细胞 (TAM) 是 VEGF 的主要来源之一。IFN- γ 通过将 TAM 极化为 M1 样表型, 减少 VEGF 等产生、限制肿瘤血管新生^[9]。IFN- γ 还可以抑制成纤维细胞等分泌 VEGF、IL-8 等细胞因子。IP-10 是第一个被鉴定的由 IFN- γ 快速诱导的血管抑制因子家族成员, 在 IL-12-IFN- γ -IP-10 轴作用下, 产生具有抗血管生成活性的纤溶酶原和胶原蛋白 X V III 等, 抗血管生成, 促进肿瘤消退^[10-11]。此外, IFN- γ 还通过直接作用于内皮细胞, 抑制内皮细胞 Dll4 信号的产生, 减弱肿瘤血管新生中尖端细胞和柄细胞之间 Notch 信号, 限制内皮细胞增殖和血管新生, 从而破坏肿瘤血供^[12]。

3 IFN- γ 抗肿瘤作用中的免疫机制

除了通过影响肿瘤细胞的增殖、凋亡及 TME 中的血管生成外, IFN- γ 作为免疫细胞的产物, 无论是在固有免疫还是在适应性免疫中都发挥着重要的抗肿瘤作用, 而这种作用并不是孤立地发挥效应, 而是通过不同的 IFN- γ 产生细胞和效应细胞层层促进, 形成了复杂的肿瘤杀伤、调控网络以及一个正向增强的环路(图 1)。

3.1 IFN- γ 激活固有免疫系统的肿瘤杀伤作用

IFN- γ 是主要的巨噬细胞激活因子, 能够诱导巨噬细胞活化。活化巨噬细胞产生大量活性氧和氮中间体, 并上调肿瘤坏死因子家族细胞毒性配体的表达, 如 TNF- α 、FasL 和 TRAIL, 非特异性杀伤多种肿瘤。M1 型巨噬细胞具有更高的吞噬和杀伤肿瘤活性, IFN- γ 通过转录调控、表观遗传机制和代谢改变, 促使巨噬细胞向促炎症和抗肿瘤的 M1 型表型发展, 抑制 M2 型表型; 而后 TLR 配体进一步激活 M1 型巨噬细胞, 引起炎症细胞因子(如 TNF、IL-6 等)和 iNOS 表达, 促进 M1 型巨噬细胞和 DC 提呈肿瘤抗原, 同时促进 NK/NKT 细胞肿瘤杀伤作用, 同时继续产生大量的 IFN- γ ^[6]。此外, IFN- γ 显著增强了巨噬细胞分泌 IL-12, 进而发挥 IL-12 的抗血管生成作用, 激活 Th1 细胞免疫对肿瘤的清除和杀伤作用, 促进肿瘤消退。在 ICI 治疗结肠癌模型时发现, 阻断 PD-1 后的 T 细胞的全面激活需要 IFN- γ 和 IL-12 的参与^[13]。

NK 细胞和 NKT 细胞是对抗肿瘤早期 IFN- γ 的重要来源细胞, 在 IL-12、IL-15、IL-18、IL-21 或肿瘤抗原等刺激下产生大量 IFN- γ , IFN- γ 又刺激 APC 分泌更多的 IL-12, 从而形成正反馈环路; 在反应后期, NK/NKT 细胞通过涉及穿孔素和 TRAIL 机制对肿瘤发挥直接杀伤功能^[14-15]。IFN- γ 与 IL-12、NK/NKT 细胞之间的相互联系, 即在 IFN- γ 激活免疫系统后开启了一个正向反馈过程, 并激活其他物质和途径协同杀伤肿瘤, 在肿瘤免疫监视及肿瘤发生发展中发挥重要作用。 $\gamma\delta$ T 细胞识别抗原或者炎症因子作用下, 能迅速产生 IFN- γ 、TNF、穿孔素和颗粒酶等, 起到抗肿瘤作用。有研究^[8]发现, $\gamma\delta$ T 细胞的浸润数量与上皮肿瘤恶性程度呈负相关, 且与多种癌症的良好预后相关。

3.2 IFN- γ 增强适应性免疫应答杀伤肿瘤

IFN- γ 可以通过 APC (如 DC、巨噬细胞) 诱导 MHC- I 类和- II 类分子的表达, 同时进一步活化抗原提呈系统, 从而将肿瘤抗原提呈给 T 细胞, 以激活针对肿瘤的适应性免疫应答。IFN- γ 通过诱导 MHC- I 类转录调节因子 NLRC5 的表达, 促进 MHC- I 类分

子表达,通过诱导 CIITA 的产生,上调 APC 表面 MHC-II 的表达^[16]。IFN- γ 还通过诱导 APC 表面共刺激分子 CD80 和 CD86 的表达,与 CD28 结合后促进 Th1 细胞活化^[17]。有研究^[18]发现,IFN- γ 促进 pre-DC 分化为传统 1 型树突状细胞 (conventional type 1 dendritic cell, cDC1), cDC1 分泌 IL-1 β 和 IL-12, 促进 Th1 细胞分化和 CTL 细胞形成,发挥抗肿瘤作用。Th1 细胞产生的 IFN- γ 能直接诱导巨噬细胞对肿瘤细胞产生持续的细胞毒作用,并诱导巨噬细胞分泌血管抑制性趋化因子 CXCL9/MIG 和 CXCL10/IP-10, 趋化更多的 T 细胞浸润。因此,当由肿瘤特异性 Th1 细胞驱动肿瘤清除时,不仅促进 TME 的免疫细胞浸润杀伤,而且还能通过 IP-10 等抑制血管生成进而改变 TME^[19]。大多数黑色素瘤患者的肿瘤中的 IFN- γ 的通路异常, cDC1 分泌的 IL-1 β 和 IL-12 减少,从而无法有效地招募和激活抗肿瘤的 CD8⁺T 细胞^[20-21]。

除了作用于 APC 间接促进 CD4⁺ 和 CD8⁺T 细胞应答, IFN- γ 还可以直接结合 T 细胞表面 IFNGR, 诱导 T-bet 表达,进而通过抑制 GATA3 阻止 CD4⁺T 细胞的 Th2 和 Th17 分化。而 T-bet 又驱动 Th1 相关分子特别是 IL-12 受体和 IFN- γ 的表达,驱动 Th1 细胞的分化。CD4⁺T 细胞在促进 CD8⁺T 细胞激活和记忆 T 细胞的产生方面发挥着关键作用,现在被认为是对 ICI 产生有效反应所必需的^[16]。IFN- γ 通过与肿瘤抗原活化的 CD8⁺T 细胞的表面受体直接作用促进其增殖^[22], 同时通过上调颗粒酶 B 和肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体 (TRAIL 等) 来增加对肿瘤细胞的杀伤。活化的 CD8⁺T 细胞继续产生 IFN- γ , 增强适应性免疫杀伤肿瘤,同时增强 NK/NKT、 $\gamma\delta$ T 细胞的抗肿瘤效应^[23], 以及 IFN- γ 自身的抗肿瘤增殖、抗血管生成作用。据报道^[24], IFN- γ 还被认为是 Treg 增殖和功能的拮抗因子, IFN- γ 可促进抗原特异性 T 细胞反应,同时抑制 Treg 的分化,避免慢性炎症的产生,从而抑制肿瘤的发生发展。

4 IFN- γ 介导的促肿瘤和免疫逃逸作用

肿瘤细胞基因组的不稳定性是其在治疗后复发的重要原因,这种不稳定性导致肿瘤细胞能够改变其自身抗原的表达、抗原提呈和加工机制,从而在治疗条件下存活下来,同时保留了高转移和抗逆境生存的突变。同样的, IFN- γ 在与肿瘤对抗的过程中,其自身也可对肿瘤产生选择作用,进而导致肿瘤细胞的免疫逃逸,促进肿瘤的发展。

4.1 IFN- γ 直接促进肿瘤侵袭与转移

IFN- γ 治疗人黑色素瘤可一定程度上抑制肿瘤细胞生长,但也增加了晚期黑色素瘤中几种标志

物的表达 (如 HLA-DQ, ICAM-1 和 A.1.43), 这表明 IFN- γ 具有促进癌细胞向更具侵袭性的表型发展的潜力。低剂量 IFN- γ 预处理的肿瘤细胞,静脉注射后在肺组织定殖增多,这一过程依赖于 CD133、ICAM1 及 MUC4 的表达^[2, 25], IFN- γ 还可以通过诱导 IFIT5 表达,降解具有抑癌作用的 miRNA,促进肿瘤细胞 EMT 和侵袭转移^[26]。IFN- γ 还可以通过诱导 CXCR4 表达,促进肿瘤细胞干性,增强其侵袭和转移能力^[27]。TANIGUCHI 等^[28]研究表明, IFN- γ 预处理后肿瘤细胞上 MHC-I 类分子的上调,导致对 NK 细胞敏感性的降低,增强了黑色素瘤的肺定殖转移。在过表达 IFNG 的乳腺腺癌细胞中也观察到对 NK 细胞的抗性增加,具有更大的体内转移潜力^[29]。因此, IFN- γ 可以通过增加肿瘤侵袭、干性以及增强对 NK 细胞抵抗等途径促进肿瘤侵袭转移。

4.2 IFN- γ 促进肿瘤免疫编辑和免疫逃逸

肿瘤免疫原性是指肿瘤诱导免疫反应,识别并杀伤肿瘤细胞,阻止肿瘤的生长能力。高免疫原性肿瘤表达和递呈足够水平的肿瘤抗原,能够激发较强的抗肿瘤免疫。免疫系统具有监视、清除和杀伤肿瘤细胞的作用,但同时也会对肿瘤细胞产生筛选,称为免疫编辑。免疫编辑降低了肿瘤的免疫原性,促进了免疫逃逸和肿瘤细胞的恶性分化与进展。短时间 IFN- γ 刺激可以上调肿瘤细胞 MHC-I 类分子表达和抗原递呈,然而长时间 IFN- γ 暴露却可能导致相反结果,造成肿瘤逃逸^[30-31]。

IFN- γ 可以诱导基因组的不稳定性,选择性导致肿瘤细胞获得生长优势、增加转移潜能以及治疗抗性等表型产生^[32]。发生免疫逃逸的肿瘤细胞往往 MHC-I 类分子表达或肿瘤细胞中抗原加工机制受损,下调甚至丧失其肿瘤抗原表达。研究^[33]发现,长期 IFN- γ 刺激导致黑色素瘤和结肠癌细胞肿瘤抗原表达下调;在一些移植肿瘤模型中,长期暴露于低水平的 IFN- γ 可促进肝癌、乳腺腺癌和黑色素瘤的生长^[34];长期 IFN- γ 治疗的黑色素瘤细胞下调了 melan-A 和 gp100 抗原的表达,进而逃避 CTL 的识别与杀伤^[35]。

IFN- γ 还参与维持许多体内稳态平衡,防止组织损伤,促进炎症消退等。然而,恶性肿瘤细胞也可以利用 IFN- γ 的这种稳态维持特性来削弱抗肿瘤免疫并促进其自身的进展。在 IFN- γ 相关的 200 多个 ISG 中,许多是参与癌细胞免疫逃逸的分子,如 PD-L1/2、CTLA-4、CIITA、非经典 MHC-I b 类抗原和 IDO1 等 (图 1)。IFN- γ 不仅促进肿瘤细胞中 PD-L1/2 的表达,还促进免疫浸润细胞以及基质细胞中这些基因的表达,共同参与抑制肿瘤特异性 T 细胞或 NK 细胞功能。IFN- γ 还促进某些肿瘤细胞 (如黑色素瘤细胞)

非经典的 MHC- I b 类分子, 如 HLA-E、HLA-F 和 HLA-G 表达, 通过与其抑制性受体结合, 促进肿瘤逃避 CTL 和 NK 细胞的杀伤。IDO1 能够通过消耗 T 细胞代谢必需的色氨酸, 从而抑制 CD4⁺T 和 CTL 细胞应答, 促进肿瘤免疫逃逸。研究^[36]发现, IFN- γ 可增强黑色素瘤细胞 MHC- II 类分子反式激活剂 CIITA 的表达, 高表达的 MHC- II 与 CTL 表面抑制性受体 LAG3 结合导致肿瘤细胞逃逸。此外, IFN- γ 还可以直接杀伤肿瘤特异性 T 淋巴细胞, 促进肿瘤生长。例如在肿瘤低负荷时, CTLA-4 和 PD-1 抗体联合应用会诱导肿瘤内 T 细胞高分泌 IFN- γ , 诱导 T 细胞凋亡, 导致肿瘤免疫逃逸^[37]。

除了直接抑制 T 细胞抗肿瘤活性外, 肿瘤细胞还可以诱导免疫抑制细胞的产生和募集。肿瘤细胞 IDO1 可以诱导 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Treg 细胞的产生, 通过 Treg 细胞抑制 CTL 介导的抗肿瘤反应^[38]。IFN- γ 还可以通过诱导 DC 表达 IDO1 促进其转变为耐受性 DC, 调节 CTL 和 Treg 细胞之间平衡, 从而限制抗肿瘤免疫的强度^[39]。TME 中另一种抑制细胞是骨髓来源的抑制性细胞 (myeloid-derived suppressor cell, MDSC)。IFN- γ 可以促进 MDSC 募集, 产生免疫抑制性细胞因子, 阻断 CTL 对 TME 的浸润, 并促进 Treg 细胞的效应。TME 中若 IFN- γ 过量表达, 可以促进趋化因子 CXCL12 的表达, 导致 T-bet⁺Treg 细胞和 CD11b⁺Gr-1⁺MDSC 的募集, 形成免疫抑制环境, 从而加速了某些肿瘤进展^[40]。

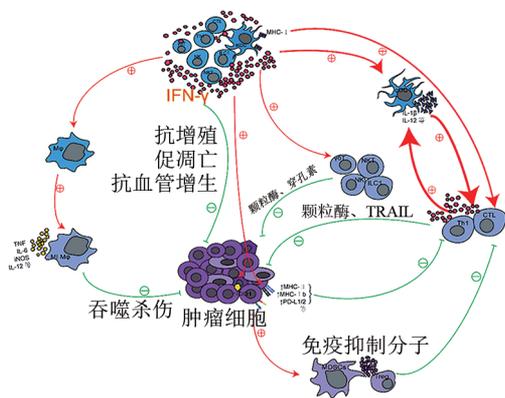


图1 IFN- γ 介导的肿瘤细胞与免疫细胞的相互联系示意图

5 IFN- γ 在肿瘤免疫治疗中的作用

几乎所有的肿瘤免疫疗法, 如重组细胞因子、疫苗、检查点抑制剂、嵌合抗原受体 T 细胞疗法和 TLR 激动剂, 都需要通过调节 TME 中 IFN- γ 的表达, 从而一方面增强肿瘤的抗原提呈, 易于被免疫细胞有效识别, 一方面促进抗肿瘤 T 细胞应答, 促进免疫细胞

浸润, 增强免疫系统的免疫监视和清除功能进而以帮助清除肿瘤^[41]。

ICI 等免疫治疗有效的前提是肿瘤中预先存在浸润 T 细胞, 这说明肿瘤具有免疫原性, 并且可以激发一定的 T 细胞应答, 只是在 TME 中被抑制了。然而即使这样的患者, 也仅有较小比例能够从 ICI 治疗中获益。通过分析黑色素瘤、头颈部鳞状细胞癌、胃癌等多种肿瘤患者对临床 ICI 治疗的反应性发现, 治疗反应性与 IFN- γ 相关基因 IDO1、CXCL9、CXCL10、HLA-DRA 等高表达密切相关, 可以用来预测临床 ICI 的治疗效果。而 ICI 治疗抵抗患者, 被发现多存在 IFN- γ 通路 (如 IFNGR1/R2、IRF1、JAK2 等) 缺陷^[42]。在 CRISPR-Cas9 全基因组筛选 CTL 杀伤的抵抗分子实验中也发现, 筛选结果多为 IFN- γ 信号通路分子。目前认为, 肿瘤细胞表达 MHC- I 类分子, 提呈相应的肿瘤抗原, 是免疫治疗中 CTL 识别并有效杀伤肿瘤的前提。IFN- γ 能够促进肿瘤细胞表达 MHC- I 类分子, 同时上调多种抗原提呈相关分子表达, 在肿瘤细胞表面提呈肿瘤抗原肽 pMHC 复合物, 促进肿瘤细胞被 CTL 识别, 这在 ICI 治疗及其他免疫治疗中都是必需的^[31]。此外, IFN- γ 诱导肿瘤细胞产生的 CXCL9/10 等趋化因子还能进一步趋化免疫细胞浸润, 增强抗肿瘤免疫^[30]。也有报道^[38]称, 观察到原始肿瘤中 IFN- γ 通路异常的比例是很低的, 因此推测肿瘤对 ICI 等治疗的耐受是获得性的。起初大部分肿瘤都是对 IFN- γ 敏感的, 这能够促进肿瘤细胞 PD-L1、IDO1 等抑制性分子表达, 维持抑制性免疫微环境, 代价是对免疫治疗更敏感。然而免疫治疗在杀伤这些敏感细胞后, 原本比率很低的 IFN- γ 信号缺陷细胞占据主要位置, 介导了对免疫治疗的耐受^[43], 这也提示免疫治疗联合其他治疗的必要性。

有效的 ICI 治疗还依赖于 TME 中免疫细胞间 IFN- γ -IL-12 的相互作用。PD-1 抗体治疗促进肿瘤中 CTL 细胞分泌 IFN- γ , IFN- γ 作用于 APC 后诱导 IL-12 分泌, 而 IL-12 又促进 Th1 及 CTL 免疫应答, 形成正反馈环路, 增强机体抗肿瘤 T 细胞免疫^[13]。近来还有报道^[44], ICI 治疗诱导 T 细胞分泌的 IFN- γ 还可以直接作用于肿瘤细胞, 抑制胱氨酸/谷氨酸逆转运体 SLC7A11 和 SLC3A2 表达, 通过减少胱氨酸合成还原性谷胱甘肽, 导致过氧化脂质堆积, 通过诱导肿瘤细胞铁死亡, 杀伤肿瘤细胞。鉴于 IFN- γ 在肿瘤免疫治疗中的作用, 目前也有不少 IFN- γ 单独或者联合治疗临床试验在进行^[30]。

6 展 望

IFN- γ 同时具有抗肿瘤和促肿瘤效应。有研

究^[2, 45]表明, TME 中 IFN- γ 的浓度决定了它的功能, 且低剂量 IFN- γ 治疗的肿瘤更易获得转移特性, 而用高剂量输注则导致肿瘤消退。在多种肿瘤免疫治疗中, 在很大程度上都要依赖于 IFN- γ 的多层面抗肿瘤作用。然而, 不少患者对这些治疗表现出耐受, 并且免疫治疗复发病例不在少数, 提示 IFN- γ 的免疫抑制和促肿瘤效应需要受到更多关注。在免疫原性或炎性 TME 中, IFN- γ 若不能通过其正常抗肿瘤的功能使肿瘤细胞清除, 导致其长期存在, 反而会诱导产生具有更恶性表型的肿瘤克隆。过早中止 IFN- γ 治疗可能会干扰产生有效的抗肿瘤反应, 长期 IFN- γ 治疗反而增强肿瘤侵袭性, 抑制了免疫系统对肿瘤的杀伤。因此有研究人员^[30]提议, 在 ICI 治疗抵抗的肿瘤中阻断 IFN- γ 通路, 或许可以逆转患者对治疗的反应性。未来仍需要开展大量工作来了解 IFN- γ 在 TME 中的复杂作用, 理清 IFN- γ 促肿瘤和抗肿瘤特性的全部背景, 通过增强其抗肿瘤作用及限制促肿瘤作用, 协同 ICI 等治疗手段, 建立更加友好、有效的癌症免疫疗法。

[参考文献]

- [1] IKEDA H, OLD L J, SCHREIBER R D. The roles of IFN gamma in protection against tumor development and cancer immunoediting [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2002, 13(2): 95-109. DOI: 10.1016/s1359-6101(01)00038-7.
- [2] SONG M J, PING Y, ZHANG K, *et al.* Low-dose IFN γ induces tumor cell stemness in tumor microenvironment of non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(14): 3737-3748. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-19-0596.
- [3] CHIN Y E, KITAGAWA M, SU W C, *et al.* Cell growth arrest and induction of cyclin-dependent kinase inhibitor p21 WAF1/CIP1 mediated by STAT1[J]. *Science*, 1996, 272(5262): 719-722. DOI: 10.1126/science.272.5262.719.
- [4] GRZYWA T M, SOSNOWSKA A, MATRYBA P, *et al.* Myeloid cell-derived arginase in cancer immune response[J/OL]. *Front Immunol*, 2020, 11: 938 [2021-08-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32499785/>. DOI:10.3389/fimmu.2020.00938.
- [5] MÜLLER-HERMELINK N, BRAUMÜLLER H, PICHLER B, *et al.* TNFR1 signaling and IFN-gamma signaling determine whether T cells induce tumor dormancy or promote multistage carcinogenesis[J]. *Cancer Cell*, 2008, 13(6): 507-518. DOI:10.1016/j.ccr.2008.04.001.
- [6] IVASHKIV L B. IFN γ : signalling, epigenetics and roles in immunity, metabolism, disease and cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(9): 545-558. DOI:10.1038/s41577-018-0029-z.
- [7] NI C, WU P, ZHU X T, *et al.* IFN- γ selectively exerts pro-apoptotic effects on tumor-initiating label-retaining colon cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2013, 336(1): 174-184. DOI:10.1016/j.canlet.2013.04.029.
- [8] GENTLES A J, NEWMAN A M, LIU C L, *et al.* The prognostic landscape of genes and infiltrating immune cells across human cancers[J]. *Nat Med*, 2015, 21(8): 938-945. DOI:10.1038/nm.3909.
- [9] SUN T, YANG Y, LUO X G, *et al.* Inhibition of tumor angiogenesis by interferon- γ by suppression of tumor-associated macrophage differentiation[J]. *Oncol Res*, 2014, 21(5): 227-235. DOI: 10.3727/096504014X13890370410285.
- [10] GOCHER A M, WORKMAN C J, VIGNALI D A A. Interferon- γ : teammate or opponent in the tumour microenvironment?[J/OL]. *Nat Rev Immunol*, 2021, preview online [2021-08-18]. <https://www.nature.com/articles/s41577-021-00566-3>. DOI:10.1038/s41577-021-00566-3.
- [11] LYERLY H K, OSADA T, HARTMAN Z C. Right time and place for IL12: targeted delivery stimulates immune therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(1): 9-11. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-18-2819.
- [12] DENG J J, LIU X M, RONG L J, *et al.* IFN γ -responsiveness of endothelial cells leads to efficient angiostasis in tumours involving down-regulation of Dll4[J]. *J Pathol*, 2014, 233(2): 170-182. DOI: 10.1002/path.4340.
- [13] GARRIS C S, ARLAUCKAS S P, KOHLER R H, *et al.* Successful anti-PD-1 cancer immunotherapy requires T cell-dendritic cell crosstalk involving the cytokines IFN- γ and IL-12[J]. *Immunity*, 2018, 49(6): 1148-1161. DOI:10.1016/j.immuni.2018.09.024.
- [14] PAUL S, CHHATAR S, MISHRA A, *et al.* Natural killer T cell activation increases iNOS⁺ CD206⁺ M1 macrophage and controls the growth of solid tumor[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 208 [2021-08-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31387637/>. DOI:10.1186/s40425-019-0697-7.
- [15] REX D A B, AGARWAL N, PRASAD T S K, *et al.* A comprehensive pathway map of IL-18-mediated signalling[J]. *J Cell Commun Signal*, 2020, 14(2): 257-266. DOI:10.1007/s12079-019-00544-4.
- [16] AXELROD M L, COOK R S, JOHNSON D B, *et al.* Biological consequences of MHC- II expression by tumor cells in cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(8): 2392-2402. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-18-3200.
- [17] ACCOLLA R S, RAMIA E, TEDESCHI A, *et al.* CIITA-driven MHC class II expressing tumor cells as antigen presenting cell performers: toward the construction of an optimal anti-tumor vaccine[J/OL]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1806 [2021-08-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31417570/>. DOI:10.3389/fimmu.2019.01806.
- [18] THIBAUT R, BOST P, MILO I, *et al.* Bystander IFN- γ activity promotes widespread and sustained cytokine signaling altering the tumor microenvironment [J]. *Nat Cancer*, 2020, 1 (3): 302-314. DOI:10.1038/s43018-020-0038-2.
- [19] HAABETH O A W, LORVIK K B, HAMMARSTRÖM C, *et al.* Inflammation driven by tumour-specific Th1 cells protects against B-cell cancer[J/OL]. *Nat Commun*, 2011, 2: 240 [2021-08-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21407206/>. DOI: 10.1038/ncomms1239.
- [20] GHISLAT G, CHEEMA A S, BAUDOIN E, *et al.* NF- κ B-dependent IRF1 activation programs cDC1 dendritic cells to drive antitumor immunity [J/OL]. *Science immunology*, 2021, 6(61): eabg3570 [2021-08-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34244313/>. DOI: 10.1126/sciimmunol.abg3570.
- [21] CANCEL J C, CROZAT K, DALOD M, *et al.* Are conventional type 1 dendritic cells critical for protective antitumor immunity and how? [J/OL]. *Front Immunol*, 2019, 10: 9 [2021-08-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31417570/>.

- nlm.nih.gov/30809220/. DOI:10.3389/fimmu.2019.00009.
- [22] WHITMIRE J K, TAN J T, WHITTON J L. Interferon- γ acts directly on CD8⁺ T cells to increase their abundance during virus infection[J]. *J Exp Med*, 2005, 201(7): 1053-1059. DOI: 10.1084/jem.20041463.
- [23] HOEKSTRA M E, BORNES L, DIJKGRAAF F E, *et al.* Long-distance modulation of bystander tumor cells by CD8⁺ T cell-secreted IFN γ [J]. *Nat Cancer*, 2020, 1(3): 291-301. DOI: 10.1038/s43018-020-0036-4.
- [24] OLALEKAN S A, CAO Y X, HAMEL K M, *et al.* B cells expressing IFN- γ suppress Treg-cell differentiation and promote autoimmune experimental arthritis[J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(4): 988-998. DOI:10.1002/eji.201445036.
- [25] ANDRIANIFAHANANA M, SINGH A P, NEMOS C, *et al.* IFN-gamma-induced expression of MUC4 in pancreatic cancer cells is mediated by STAT-1 upregulation: a novel mechanism for IFN-gamma response[J]. *Oncogene*, 2007, 26(51): 7251-7261. DOI: 10.1038/sj.onc.1210532.
- [26] LO U G, PONG R C, YANG diane, *et al.* IFN- γ -induced IFIT5 promotes epithelial-to-mesenchymal transition in prostate cancer *via* microRNA processing[J/OL]. *Cancer Res*, 2018: canres.2207.2018 [2021-08-18]. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-18-2207>. DOI: 10.1158/0008-5472.can-18-2207.
- [27] CHEN H C, CHOU A S B, LIU Y C, *et al.* Induction of metastatic cancer stem cells from the NK/LAK-resistant floating, but not adherent, subset of the UP-LN1 carcinoma cell line by IFN- γ [J]. *Lab Invest*, 2011, 91(10): 1502-1513. DOI:10.1038/labinvest.2011.91.
- [28] TANIGUCHI K, PETERSSON M, HÖGLUND P, *et al.* Interferon gamma induces lung colonization by intravenously inoculated B16 melanoma cells in parallel with enhanced expression of class I major histocompatibility complex antigens[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987, 84(10): 3405-3409. DOI:10.1073/pnas.84.10.3405.
- [29] TAKEDA K, HAYAKAWA Y, SMYTH M J, *et al.* Involvement of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in surveillance of tumor metastasis by liver natural killer cells[J]. *Nat Med*, 2001, 7(1): 94-100. DOI:10.1038/83416.
- [30] BENCI J L, JOHNSON L R, CHOA R, *et al.* Opposing functions of interferon coordinate adaptive and innate immune responses to cancer immune checkpoint blockade[J]. *Cell*, 2019, 178(4): 933-948. DOI:10.1016/j.cell.2019.07.019.
- [31] RAZA Z M. The interferon-gamma paradox in cancer[J]. *J Interf Cytokine Res*, 2019, 39(1): 30-38. DOI:10.1089/jir.2018.0087.
- [32] MCFADDEN D G, PAPAGIANNAKOPOULOS T, TAYLOR-WEINER A, *et al.* Genetic and clonal dissection of murine small cell lung carcinoma progression by genome sequencing[J]. *Cell*, 2014, 156(6): 1298-1311. DOI:10.1016/j.cell.2014.02.031.
- [33] DONNELLY R P, KOTENKO S V. Interferon-lambda: a new addition to an old family[J]. *J Interf Cytokine Res*, 2010, 30(8): 555-564. DOI:10.1089/jir.2010.0078.
- [34] HE Y F, WANG X H, ZHANG G M, *et al.* Sustained low-level expression of interferon-gamma promotes tumor development: potential insights in tumor prevention and tumor immunotherapy[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2005, 54(9): 891-897. DOI:10.1007/s00262-004-0654-1.
- [35] MOREL S, LÉVY F, BURLET-SCHILTZ O, *et al.* Processing of some antigens by the standard proteasome but not by the immunoproteasome results in poor presentation by dendritic cells [J]. *Immunity*, 2000, 12(1): 107-117. DOI:10.1016/s1074-7613(00)80163-6.
- [36] HEMON P, JEAN-LOUIS F, RAMGOLAM K, *et al.* MHC class II engagement by its ligand LAG-3 (CD223) contributes to melanoma resistance to apoptosis[J]. *J Immunol*, 2011, 186(9): 5173-5183. DOI:10.4049/jimmunol.1002050.
- [37] PAI C C S, HUANG J T, LU X Q, *et al.* Clonal deletion of tumor-specific T cells by interferon- γ confers therapeutic resistance to combination immune checkpoint blockade[J]. *Immunity*, 2019, 50(2): 477-492. DOI:10.1016/j.immuni.2019.01.006.
- [38] SPRANGER S, SPAAPEN R M, ZHA Y Y, *et al.* Up-regulation of PD-L1, IDO, and T(regs) in the melanoma tumor microenvironment is driven by CD8(+) T cells[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(200): 200ra116 [2021-08-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23986400/>. DOI:10.1126/scitranslmed.3006504.
- [39] HARDEN J L, GU T, KILINC M O, *et al.* Dichotomous effects of IFN- γ on dendritic cell function determine the extent of IL-12-driven antitumor T cell immunity[J]. *J Immunol*, 2011, 187(1): 126-132. DOI:10.4049/jimmunol.1100168.
- [40] ZOU Q, JIN J, XIAO Y C, *et al.* T cell intrinsic USP15 deficiency promotes excessive IFN- γ production and an immunosuppressive tumor microenvironment in MCA-induced fibrosarcoma[J]. *Cell Rep*, 2015, 13(11): 2470-2479. DOI:10.1016/j.celrep.2015.11.046.
- [41] BURKE J D, YOUNG H A. IFN- γ : a cytokine at the right time, is in the right place[J/OL]. *Semin Immunol*, 2019, 43: 101280 [2021-08-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31221552/>. DOI: 10.1016/j.smim.2019.05.002.
- [42] GAO J J, SHI L Z, ZHAO H, *et al.* Loss of IFN- γ pathway genes in tumor cells as a mechanism of resistance to anti-CTLA-4 therapy [J]. *Cell*, 2016, 167(2): 397-404. DOI:10.1016/j.cell.2016.08.069.
- [43] GRASSO C S, TSOI J, ONYSHCHENKO M, *et al.* Conserved interferon- γ signaling drives clinical response to immune checkpoint blockade therapy in melanoma[J/OL]. *Cancer Cell*, 2021, 39(1): 122 [2021-08-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33306984/>. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.11.015.
- [44] WANG W M, GREEN M, CHOI J E, *et al.* CD8⁺ T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy[J]. *Nature*, 2019, 569(7755): 270-274. DOI:10.1038/s41586-019-1170-y.
- [45] JORGOVANOVIC D, SONG M J, WANG L P, *et al.* Roles of IFN- γ in tumor progression and regression: a review[J/OL]. *Biomark Res*, 2020, 8: 49 [2021-08-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33005420/>. DOI:10.1186/s40364-020-00228-x.

[收稿日期] 2021-08-18

[修回日期] 2022-01-29

[本文编辑] 黄静怡