

TGF- β 在肿瘤免疫微环境中的作用及研究进展

张亚楠 季旭明 韩晓春 王 媛 王世军

摘 要 肿瘤免疫微环境被视为肿瘤“第七大标记性特征”,肿瘤免疫逃逸与肿瘤发生和转移密切相关。作为肿瘤免疫逃逸的主要调控因子,TGF- β 可抑制多种免疫细胞在肿瘤组织中增殖分化,表现为诱导肿瘤相关巨噬细胞和 TAN 极化,阻断树突状细胞的成熟,促进调节性 T 细胞的产生,还可以募集髓系抑制性细胞,加强 TGF- β 信号在肿瘤微环境中的促癌作用。因此抑制 TGF- β 的功能,重建抗肿瘤免疫环境将成为治疗肿瘤的一个重要策略。本文对 TGF- β 在肿瘤免疫微环境中的相关作用及研究进展进行综述。

关键词 TGF- β 肿瘤免疫微环境 肿瘤相关巨噬细胞 调节性 T 细胞 髓系抑制性细胞

中图分类号 R36 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.04.003

肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)是肿瘤细胞赖以生存的复杂的综合内环境,被视为肿瘤“第七大标记性特征”的免疫微环境作为肿瘤微环境重要组成部分^[1]。肿瘤之所以能在人体内快速发展甚至转移主要依赖于肿瘤免疫逃逸,而 TGF- β 是肿瘤免疫逃逸的主要调控因子。肿瘤免疫微环境中调节免疫抑制网络的细胞亚群包括:肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophages, TAMs)、树突状细胞(dendritic cell, DC)、调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)、髓系抑制性细胞(myeloid derived suppressor cell, MDSC)和自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)^[2]。作为具有免疫抑制作用的 TGF- β 在调节这些细胞的聚集、激活和功能方面发挥了重要作用。本文对 TGF- β 在肿瘤免疫微环境中的相关作用及研究进展进行综述。

一、TGF- β 与肿瘤免疫微环境

1981 年从小鼠肉瘤病毒转化而来的 C3H/MCA-58 细胞系无血清培养液中分离出了 TGF- β 。目前研究发现,哺乳动物中存在 TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3 这 3 种 TGF- β 的异构体,含量最高、表达最多的亚型是 TGF- β 1。肿瘤的发展与转移以及患者存活率降低主要是由于 TGF- β 的过量表达。伴随着肿瘤细胞不再对 TGF- β 的生长抑制产生应答反应,并且改变肿瘤微环境、促发免疫逃逸以及加快

上皮-间充质转化速度,使得癌细胞的浸润和转移更加容易^[3]。

肿瘤细胞和间质细胞(包括免疫细胞和成纤维细胞)可以分泌大量的 TGF- β ,当 TGF- β 与受体 T β R II 结合后便能启动经典 Smad 和非 Smad 信号通路^[4]。TGF- β 发挥促进肿瘤的生长与转移的作用是在肿瘤已经形成之后,TGF- β 的免疫抑制作用帮助肿瘤逃避了正常机体的免疫监视功能,而在肿瘤早期 TGF- β 不仅不能促肿瘤还是有效的肿瘤抑制剂。

作为一个非常有效的免疫抑制因子,TGF- β 可以直接或间接作用于免疫细胞,诱导其功能不全或直接凋亡,从而使得机体免疫功能低下。同时 TGF- β 可抑制多种免疫细胞在肿瘤组织中增殖分化,表现为:诱导 TAMs 和 TAN(tumor associated neutrophil)极化,阻断 DC 成熟,促进 Treg 的产生,抑制 T 细胞的增殖和活化,还可以招募 MDSCs,加强 TGF- β 信号在肿瘤微环境中的促癌作用^[5]。

二、TGF- β 在肿瘤免疫微环境中的作用

1. TGF- β 诱导 TAMs 和 TAN 极化:TAMs 是肿瘤免疫微环境的重要组成部分,起源于血液中单核细胞或组织中的巨噬细胞,可被趋化因子募集到肿瘤组织周围^[6]。TAMs 主要特征是它的异质性与可塑性,在肿瘤微环境各种细胞因子的作用下呈现出连续变化的功能状态^[7]。研究发现,TAMs 多具有 M2 型巨噬细胞的表型和功能,说明肿瘤微环境中存在使巨噬细胞从 M1 型向 M2 型分化的因素^[8]。

在多种恶性肿瘤中,TGF- β 1 是导致免疫微环境中巨噬细胞趋向 M2 型极化的重要因子。在人胆囊癌中,TGF- β 表达高的实验组 TAMs 的表达比

基金项目:国家自然科学基金资助项目(面上项目)(81573871);山东省中医药科技发展计划项目(2015-016)

作者单位:250355 济南,山东中医药大学病理学教研室

通讯作者:王世军,教授,博士生导师,电子信箱: pathology@163.

com

TGF- β 表达低的实验组高,结果说明 TGF- β 的表达增加能诱导 TAMs 的浸润,从而影响胆囊癌的发展^[9]。Costa 等^[10]研究发现口腔鳞状细胞癌微环境中 TGF- β 的产生诱导 M2 型巨噬细胞分化。

另外,在肿瘤微环境中也存在着 N1 型(抑瘤)和 N2 型(促瘤)两种肿瘤相关中性粒细胞^[11]。TGF- β 对中性粒细胞产生的效果类似于对巨噬细胞,中性粒细胞暴露于 TGF- β 可诱导亲致瘤 N2 中性粒细胞表达谱,而 TGF- β 信号的抑制使得这种细胞表型转换为抗肿瘤的 N1 型。

2. TGF- β 阻断 DC 成熟:树突状细胞是机体功能最强的专职抗原递呈细胞,在激活肿瘤特异性免疫和维持免疫耐受方面起重要作用^[12]。DC 的浸润密度与机体抗肿瘤免疫能力密切相关。而 DC 的成熟状态决定了它的功能,成熟状态下能激活免疫应答,未成熟则是诱发免疫耐受。

在肿瘤治疗的研究中,肿瘤抗原致敏的 DC 已经作为治疗性疫苗应用于临床^[13]。但是,一些免疫抑制性因子如 TGF- β 、IL-10、IL-6 和 M-CSF,能够导致 DC 的分化和成熟发生障碍,使肿瘤微环境中的 DC 表现为不成熟表型,对活化信号反应性降低,无法激活 T 淋巴细胞。研究表明,未成熟 DC 标志 CD1 α 的表达不受 TGF- β 1 的影响,但会显著下调成熟 DC 标志 CD83 的表达,原因是 TGF- β 1 不影响 DC 的分化,但能抑制 DC 的成熟^[14]。刘贤伟等^[15]研究发现 TGF- β 1 的表达增高可减少成熟 DC 的浸润,进而增强肝脏肿瘤局部促肿瘤发展的能力并且减弱机体抗肿瘤免疫的能力。Harimoto 等^[16]研究发现由肝癌细胞 Hepal-6-1 分泌的 TGF- β 等可促使 CD11 (high)MHC-II (high)DEC-205+树突状细胞亚型向耐受性树突状细胞转变。另外,有研究发现在肿瘤细胞和 TAM 产生的高水平 TGF- β 环境中,DC 迁移至肿瘤引流淋巴结的能力减弱,是由于 TGF- β 抑制了 DC 表达细胞趋化因子 CCR7^[17]。

3. TGF- β 促进 Treg 细胞的产生:Treg 细胞属于 CD4⁺T 细胞亚群,能够抑制 CD4⁺和 CD8⁺T 淋巴细胞、NK 细胞、NKT 细胞、B 细胞、树突状细胞、单核-吞噬细胞等多种细胞的功能,在诱导和维持肿瘤的免疫逃逸及肿瘤微环境中的免疫抑制状态中起到重要作用^[18]。Treg 通过直接接触和分泌调节性细胞因子发挥抑制效应,逃避自身免疫反应,从而使少量的恶变细胞逃避免疫监视和免疫防御,导致肿瘤的发生、发展。最近的研究还发现,幼稚 T 细胞表型转化为

Treg 细胞依赖于标志物-叉状头转录因子 P3 (fork-head box P3,FOXP3)的表达,而其表达是 TGF- β 促成的,Treg 细胞诱导的抑制适应性免疫应答是通过 TGF- β 的表达来介导的^[19]。

4. TGF- β 募集 MDSC:MDSC 是来源于骨髓的一类具有免疫抑制功能的细胞群,在肿瘤患者的免疫调控中发挥关键作用,其抑制免疫功能是导致肿瘤进展及转移机制之一。在临床研究及小鼠动物实验都已证明患者体内 MDSC 水平与肿瘤的不良预后、血管生成及肿瘤细胞的免疫逃逸具有相关性,并且肿瘤患者外周血中的 T 细胞与 MDSC 水平呈现负相关^[20,21]。

在鼠和人类体内,当肿瘤等疾病发生时,机体都会异常分泌一些因子,导致 MDSC 的聚集和增殖,并使其具有抑制 T 细胞功能的能力。Li 等^[22]研究证明 TGF- β 通过上调 miR-155 和 miR-21 促进了 MDSC 的诱导,而且 miR-155 和 miR-21 通过 SHIP-1 和 PTEN 使得 STAT3 激活,共同影响 MDSC 的诱导。Obermayer 等^[23]研究发现,在调控 MDSC 的聚集和激活之前,需要在 TGF- β 诱导 miR-494 的表达的同时下调抑癌基因 PTEN 诱导的蛋白激酶 B 通路的激活并且上调基质金属蛋白酶的表达,除此之外,TGF- β 还可增强由 CXCR4 家族趋化因子受体 4 介导的 MDSC 趋化作用,进而促进肿瘤细胞的侵袭和转移。

TGF- β 是具有多种免疫抑制特性的细胞介素,可以由 MDSC 产生,使抗原刺激的 T 细胞失去效应功能,由此表明 TGF- β 对 T 细胞的直接作用就是抑制抗肿瘤 T 细胞的活性,进而导致肿瘤细胞无限制的增长。

三、靶向 TGF- β 的癌症疗法

通过抑制 TGF- β 的产生或者阻断其信号转导等途径可增强肿瘤微环境中的抗肿瘤免疫应答,进而限制肿瘤进展。目前靶向 TGF- β 信号的策略以中和抗体以阻断 TGF- β 与其受体结合、靶向 TGF- β 的反义寡核苷酸链、TGF- β 受体激酶抑制剂为主。中和活化 TGF- β 的单克隆抗体 Fresolimumab (GC-1008),已在 29 例恶性黑色素瘤和肾细胞癌患者中进行了 I 期临床试验^[24]。临床上高表达 TGF- β 2 的恶性黑色素瘤和胶质瘤患者运用 TGF- β 2 mRNA 互补结合的硫代磷酸寡脱氧核苷酸 AP 12009。TGF- β 受体激酶抑制剂目前主要有 SD 208 (Scios)、SB431542、SB505124 (GSK) 和 LY2157299 (Eli Lilly)4

种,动物实验表明其可以显著抑制小鼠和人肿瘤的生长以及转移,目前这些药物正在逐步进入临床试验^[25]。

TGF- β 参与肿瘤免疫抑制微环境的建立,是重要的免疫抑制因子。抑制 TGF- β 的功能,重建抗肿瘤免疫环境将成为治疗肿瘤的一个重要策略,在临床试验中具有很好的抗肿瘤效果,但是其伴发的不良反应需要引起足够重视。因此在肿瘤治疗中,还需更多的基础和临床研究,使 TGF- β 靶向治疗效果更加安全有效。

参考文献

- Junttila MR, de Sauvage FJ. Influence of tumour microenvironment heterogeneity on therapeutic response [J]. *Nature*, 2013, 501 (7467): 346-354
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation [J]. *Cell*, 2011, 144 (5): 646-674
- 李越霄, 谭学新, 周青. TGF- β 与头颈部鳞状细胞癌 [J]. *解剖科学进展*, 2014, 20 (6): 571-574
- Neuzillet C, Tijeras-Raballand A, Cohen R, et al. Targeting the TGF- β pathway for cancer therapy [J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 147: 22-31
- Schon HT, Weiskirchen R. Immunomodulatory effects of transforming growth factor- β in the liver [J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2014, 3 (6): 386-406
- 郭秋均, 李杰. 肿瘤相关巨噬细胞在重塑肿瘤免疫微环境中的作用 [J]. *肿瘤*, 2013, 33 (10): 922-927
- 王兴, 唐丽. 肿瘤相关巨噬细胞调节抗肿瘤治疗的研究进展 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2016, 32 (5): 693-695, 698
- Rogers TL, Holen L. Tumour macrophages as potential targets of bisphosphonates [J]. *J Translat Med*, 2011, 9 (1): 177
- 谢冰冰, 董燕, 吴阳阳, 等. 巨噬细胞极化的信号通路及其与疾病的关系 [J]. *中药新药与临床药理*, 2014, 25 (1): 107-112
- Costa NL, Valadares MC, Souza PP, et al. Tumor associated macrophages and the profile of inflammatory cytokines in oral squamous cell carcinoma [J]. *Oral Oncol*, 2013, 49 (3): 216-223
- Fridlender ZG, Albelda SM. Tumor-associated neutrophils: friend or foe? [J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33 (5): 949-955
- 王姗, 郑金华, 孟琰, 等. 从细胞因子角度看肿瘤微环境对免疫细胞及肿瘤细胞的影响 [J]. *肿瘤学杂志*, 2015, 21 (3): 237-241
- 贺拥军, 岳秋娟, 张敏. 树突细胞在肿瘤免疫逃逸中的作用研究进展 [J]. *国外医学(医学地理分册)*, 2015, 36 (3): 237-239

- Gulubova M, Manolova I, Ananiev J, et al. Relationship of TGF- β 1 and Smad7 expression with decreased dendritic cell infiltration in liver gastrointestinal cancer metastasis [J]. *APMIS*, 2013, 121 (10): 967-975
- 刘贤伟, 曹俊达, 熊功友, 等. TGF- β 1, Smad7 与树突状细胞在结直肠癌肝转移中作用的初步研究 [J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24 (1): 63-69
- Harimoto H, Shimizu M, Nakagawa Y, et al. Inactivation of tumor-specific CD8⁺ CTLs by tumor-infiltrating tolerogenic dendritic cells [J]. *Immunol Cell Biol*, 2013, 91 (9): 545-555
- Imai K, Minamiya Y, Koyota S, et al. Inhibition of dendritic cell migration by transforming growth factor- β 1 increases tumordraining lymph node metastasis [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2012, 31 (1): 1-9
- Kim YS, Sayers TJ, Colburn NH, et al. Impact of dietary components on NK and Treg cell function for cancer prevention [J]. *Mol Carcinog*, 2015, 54 (9): 669-678
- 张国庆, 韩峰, 房新志, 等. CD4 IL-17 和 Foxp3 在非小细胞肺癌组织中的表达及意义 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2012, 34 (8): 596-599
- Porembka MR, Mitchem JB, Belt BA, et al. Pancreatic adenocarcinoma induces bone marrow mobilization of myeloid-derived suppressor cells which promote primary tumor growth [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2012, 61 (9): 1373-1385
- Wang L, Chang EW, Wong SC, et al. Increased myeloid-derived suppressor cells in gastric Cancer correlate with cancer stage and plasma S100A8/A9 proinflammatory proteins [J]. *J Immunol*, 2013, 190 (2): 794-804
- Li L, Zhang J, Diao W, et al. MicroRNA-155 and microRNA-21 promote the expansion of functional myeloid-derived suppressor cells [J]. *J Immunol*, 2014, 192 (3): 1034-1043
- Obermajer N, Kalinski P. Key role of the positive feedback between PGE₂ and COX2 in the biology of myeloid-derived suppressor cells [J]. *Oncoimmunology*, 2012, 1 (5): 762-764
- Morris JC, Tan AR, Olencki TE, et al. Phase I study of GC1008 (fresolimumab): a human anti-transforming growth factor- β (TGF β) monoclonal antibody in patients with advanced malignant melanoma or renal cell carcinoma [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (3): e90353
- Rodon J, Carducci MA, Sepulveda-Sanchez JM, et al. First-in-human dose study of the novel transforming growth factor- β receptor I kinase inhibitor LY2157299 monohydrate in patients with advanced cancer and glioma [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21 (3): 553-560

(收稿日期: 2016-09-02)

(修回日期: 2016-09-07)

(接第 13 页)

- Ippagunta SK, Brand DD, Luo J, et al. Inflammasome-independent role of apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD (ASC) in T cell priming is critical for collagen-induced arthritis [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285 (16): 12454-12462

- Kolly L, Karababa M, Joosten LA, et al. Inflammatory role of ASC in

antigen-induced arthritis is independent of caspase-1, NALP-3, and IPAF [J]. *J Immunol*, 2009, 183 (6): 4003-4012

- Vande Walle L, Van Opdenbosch N, Jacques P, et al. Negative regulation of the NLRP3 inflammasome by A20 protects against arthritis [J]. *Nature*, 2014, 512 (7512): 69-73

(收稿日期: 2017-08-06)

(修回日期: 2017-09-08)