

· 综 述 ·

胶质瘤免疫抑制与治疗的研究进展

赵炜熠 初 明

【关键词】胶质瘤;免疫微环境;免疫调节治疗

【文章编号】1009-153X(2018)03-0212-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 739.41; R 730.51

胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)具有明显的免疫抑制特性,因此,以恢复胶质瘤相关的免疫作用和促进肿瘤定向免疫的治疗方法在理论上具有可行性,并在啮齿类动物模型和肿瘤免疫治疗的大型临床试验中得到广泛研究。胶质瘤有明显的局部免疫反应,而免疫对中枢神经系统肿瘤的作用及其机制尚不明确。本文讨论胶质瘤的分子和细胞途径介导的免疫系统的抑制作用对胶质瘤免疫治疗的影响,并从中探寻胶质瘤最有效的免疫调节治疗靶点与方法。

1 免疫治疗现状

目前针对胶质瘤的免疫治疗方法主要分为三种:主动免疫治疗、被动免疫治疗和免疫调节治疗。主动免疫治疗指向体内输入具有免疫原性的物质,诱导机体主动产生特异性免疫应答,从而达到治疗目的的方法。这种胶质瘤的免疫治疗方法主要是以肿瘤树突细胞(dendritic cells, DC)疫苗为代表。DC高表达主要组织相容性复合体分子、协同刺激分子和多种黏附分子,是唯一能够有效激活初始T细胞的专职抗原提呈细胞,并诱导抗肿瘤特异性免疫反应^[1]。被动性免疫治疗指向体内回输修饰、改造或扩增的致敏淋巴细胞、抗体等,使机体获得特异性免疫能力。这些回输的物质可直接杀伤肿瘤细胞,如过继免疫治疗、抗体导向治疗。与主动性免疫不同,被动性免疫作用迅速,但维持时间短。胶质瘤的免疫调节治疗指在细胞因子水平上降低抑制性因素,促进包括淋巴细胞在内的全身免疫系统活化。虽然胶质瘤免疫治疗已经运用于临床,由于存在明显的免疫抑制和免疫逃逸的情况,胶质瘤免疫治疗长期效

果仍不令人满意。免疫细胞治疗、免疫分子治疗、免疫靶向治疗和免疫基因治疗是目前重要的胶质瘤免疫调节研究主要方向,针对胶质瘤免疫抑制和逃避机制的免疫调节治疗成为新的研究热点。

2 脑部免疫环境

血脑屏障(blood brain barrier, BBB)由脑部的微血管内皮细胞和周围星形细胞组成,具有屏障、营养物质运输、受体介导、淋巴细胞侵入和调节渗透压功能。BBB也能调控免疫细胞进入中枢神经系统。生理条件下,只有少数免疫细胞存在于脑实质,而各种病理条件导致BBB被破坏,使免疫细胞更易渗入^[2]。中枢神经系统的许多免疫特权归因于BBB的存在,这不是绝对的保护机制,而是限制分子的转运。虽然大脑缺乏典型的淋巴组织,但依然可以通过淋巴管从硬脑膜窦向颈部淋巴结链排放抗原,此外,不同抗原提呈细胞(antigen presenting cells, APCs)的抗原呈递功能在中枢神经系统具有差异性,星形胶质细胞、小胶质细胞、巨噬细胞和DC都可以作为潜在的APCs。

GBM免疫抑制途径包括免疫微环境抑制和系统性免疫抑制。小胶质细胞或巨噬细胞占据GBM免疫细胞的很大比例,长期暴露在胶质瘤细胞中会降低这些免疫细胞正常的抗肿瘤反应。在GBM发生时,小胶质细胞以及神经胶质瘤细胞分泌免疫抑制因子,抑制T细胞活化,下调免疫提呈细胞和调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)的表达^[3]。除了改变微环境,GBM也可以通过保留B细胞活性而降低T细胞应答能力来诱导全身性免疫抑制。

3 胶质瘤的促肿瘤性免疫微环境

肿瘤微环境分为抗肿瘤免疫性微环境和促肿瘤免疫性微环境,胶质瘤中也存在这两种免疫微环境,并且促肿瘤微环境更符合胶质瘤微环境。免疫微环

境包括免疫细胞、免疫相关因子和基质细胞。免疫微环境可直接或间接地影响胶质瘤的发生发展,其机制包括促进肿瘤血管生成和改变肿瘤生物学特性等^[4]。基于免疫微环境在肿瘤发生发展中的重要作用,免疫治疗将成为一种重要的抗肿瘤治疗方式,而探索促肿瘤微环境的免疫抑制和逃避机制可能是未来肿瘤免疫治疗新方向。

3.1 促肿瘤性免疫细胞

3.1.1 小胶质细胞/巨噬细胞 小胶质细胞和巨噬细胞是胶质瘤的主要免疫浸润细胞,因在肿瘤发生、发展中的重要作用被广泛研究。小胶质细胞是脑内固有的免疫效应细胞,被认为是中枢神经系统内的主要免疫效应器,起免疫监视作用,能对中枢神经系统损伤做出级联反应。然而,在恶性胶质瘤中,小胶质细胞的 M2 极化具有免疫抑制和促肿瘤的特性。有研究指出,在小胶质细胞存在的情况下,鼠胶质瘤细胞体外运动程度增加了三倍,相反,少突胶质细胞和内皮细胞只有微弱的促胶质瘤运动,证实了小胶质细胞的促肿瘤特性。近来通过对体外 CD14⁺单核细胞和人急性单核细胞白血病细胞系的研究发现,猫眼综合征染色体区候选基因 1 (cat eye syndrome chromosome region, candidate 1, CECR1) 可以刺激巨噬细胞(小胶质细胞)向 M2 表型分化,而且 CECR1 激活 MAPK 信号促进胶质瘤细胞迁移和增殖^[5]。小胶质细胞释放表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)能也刺激 GBM 细胞的侵袭。肿瘤细胞释放集落刺激因子(colony-stimulating factor, CSF)-1 可以激活小胶质细胞的促肿瘤活性,同时将小胶质细胞向致瘤表型转化。趋化因子 CCL2 是另一个重要因素,可以触发小胶质细胞释放白细胞介素(interleukin, IL)-6,促进胶质瘤的侵袭^[6]。在 GBM 中,肿瘤相关巨噬细胞也显示出具有 M2 表型免疫抑制的特性,其特征是分泌各种分子如转化生长抑制因子- β 、血管内皮生长因子、EGF、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)-2、MMP-9 等,从而促进肿瘤细胞的侵袭、增殖和免疫逃避^[7-9]。有目的的调节 CECR1、CSF-1 和 CCL2 的产生,将会降低小胶质细胞和巨噬细胞的促肿瘤活性。进一步探究相关机制和肿瘤与非肿瘤细胞的相互作用,有可能产生新的胶质瘤治疗策略。

3.1.2 Treg Treg 可以保持自身和宿主抗原的耐受性并抑制自身免疫反应,成为免疫系统的关键调节器。这群细胞以核转录因子 Foxp3、IL-2 受体、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte

associated antigen 4, CTLA-4) 和糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体的表达为特征^[10]。CTLA-4, 又称 CD152, 是一种抑制性分子, 可以通过结合 CD80 和 CD86 阻断 T 细胞活化; 在 Treg 中高表达, 对其抑制作用至关重要。Treg 可分为天然产生的自然调节性 Treg (natural Treg, n Treg) 和诱导产生的适应性调节性 Treg。在胶质瘤病人外周血和肿瘤标本中, 尽管有明显的淋巴细胞减少, 但 T 细胞百分数明显增加^[11], 这可能与胶质瘤的级别和预后差相关。有学者通过切除小鼠胸腺发现胶质瘤 Treg 减少, 证明胶质瘤浸润 Treg 来源于胸腺。这表明通过 CC 趋化因子 22 和 CC 趋化因子受体 4, 胶质瘤微环境可以从外周血有效地吸纳 nTreg^[12]。所以, 针对 CD25 的单克隆抗体可以有效地到达浸润性 Treg, 从而发挥良好的作用。

3.2 促肿瘤性免疫因子

3.2.1 转化生长因子(transforming growth factor, TGF) β TGF- β 2 是较早地被发现具有免疫抑制的因子。胶质瘤细胞可以表达三种 TGF- β 相关配体。目前为止, 在肿瘤微环境中 TGF- β 1 和 TGF- β 2 均已被发现具有免疫抑制功能。在 TGF- β 影响下, T 细胞表达 FoxP3 增加, 并向 Treg 方向分化。TGF- β 抑制 Smad/ATF1 介导转录程序, 导致 CD8⁺ 效应 T 细胞损伤, 减少干扰素 γ 的表达, 而干扰素 γ 可以刺激产生强烈的免疫应答^[13, 14]。此外, TGF- β 可以直接下调自然杀伤细胞活化性受体的表达, 从而抑制激活自然杀伤细胞。这些途径都使恶性胶质瘤逃避了免疫监测和杀伤。

3.2.2 巨噬细胞移动抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF) MIF 是一种多功能细胞因子, 具有促炎症、促肿瘤发生的作用。有研究发现, MIF 可以激活 RhoA/ROCK 通路来增强吞噬、迁移和集落形成, 从而在胶质瘤发生过程中逃避树突细胞检测^[15]。从 MIF 参与肿瘤免疫逃逸表明, 它可能是一种很有前途的抗胶质母细胞瘤治疗靶点。此外, 研究发现 CXCL12 趋化因子受体 2 在结肠癌进展中通过促进 MIF 发挥重要作用, 所以我们认为 MIF 可能是重要的恶性胶质瘤间接启动因子之一。对于疗效有限的靶向治疗, 基于分子生物学的免疫疗法是一种很有前途的替代治疗。

3.2.3 淋巴细胞活化基因 3 (lymphocyte activation gene 3, LAG-3) 可以激活 T 细胞和自然杀伤细胞, 是抑制性免疫检查点分子, 同时可促进 Tregs 发挥免

疫抑制功能以及诱导 DC 合成 IL-2 和肿瘤坏死因子^[16]。在自身免疫性疾病研究中发现,LAG-3 可以调节 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞功能,限制自身免疫疾病的发展。同样的在骨髓移植中,也发现 LAG-3 调节 CD8⁺ T 细胞参与骨髓移植后 T 细胞的增殖和活化^[17]。而 LAG-3 抗体可以激活效应 T 细胞,并影响 Treg 功能^[18]。所以在治疗恶性肿瘤和自身免疫性疾病时,LAG-3 被看为是重要的免疫靶点。

4 免疫治疗的利弊

目前,抗胶质瘤免疫的治疗方案较多,包括 DC 疫苗、抗体疫苗、杀伤细胞回输等。免疫治疗通过增强免疫效应功能,促使宿主的免疫系统杀灭肿瘤细胞。免疫治疗不仅纠正了肿瘤的免疫缺陷、免疫抑制,启动并加强特异性抗肿瘤免疫应答反应,引起肿瘤坏死,显著延长胶质瘤病人的生存时间。并且免疫治疗和手术、放化疗综合应用会有很强的互补效应,对病人受损的免疫系统能够起到恢复与重建的独特疗效,从而防止肿瘤的复发和转移^[19]。但是免疫治疗也会带来一些问题。免疫治疗面临的主要问题是非特异性免疫活性的激活引起交叉免疫反应,导致炎性毒性和自身免疫病风险增加。在接受黑色素瘤细胞免疫治疗的病人中,有效的抗肿瘤免疫治疗常常引起黑色素细胞抗原的自身免疫反应,从而导致白癜风的发生^[20]。因此在诱导有效的免疫反应的同时,也增加了自身免疫反应疾病的发生几率。大量的Ⅲ期临床试验显示,DC 疫苗具有较好的免疫耐受性,成为目前最为安全的免疫治疗策略,也是研究最多的一种疫苗。另一个非常关键的问题是免疫治疗策略是否能克服多种免疫抑制和逃避机制,从而产生肿瘤特异性免疫反应^[21]。胶质瘤细胞往往通过免疫抑制来逃避免疫系统的识别和监测。这些因素导致 DC 疫苗治疗及其他免疫疗法达不到预期的临床效果。临床研究已经证明由 PD-1 信号介导的免疫检查点抑制剂用来克服肿瘤治疗的免疫抑制已经取得了较为理想的治疗效果^[22]。DC 疫苗和免疫检查点抑制剂的联合运用可以显著提高免疫治疗的疗效。所以,我们在使用免疫手段治疗时要尽量避免自身免疫反应和炎性毒性反应的发生,同时要努力克服肿瘤免疫抑制和逃避,提高免疫治疗的临床效果。

就最近的研究来看,促肿瘤免疫更符合胶质瘤免疫微环境,攻击这些促肿瘤免疫细胞和相关因子可能更具有意义。胶质瘤的免疫调节治疗是指在细

胞因子水平上降低抑制性因素作用,促进包括淋巴细胞在内的全身免疫系统活化。胶质瘤病人处于很强的免疫抑制状态,其归因于胶质瘤病人体内髓系来源的抑制性细胞及 CD4⁺、Foxp3 等调节性 T 细胞比例增高,而且 TGF- β 2、MIF 等免疫抑制因子水平增多。未来对于胶质瘤免疫治疗的研究,可以通过研究调节骨髓源的抑制性细胞和 Treg 及其相关因子的免疫检查点,来缓解胶质瘤免疫微环境的抑制状态,使淋巴细胞能够更有效地杀伤肿瘤细胞,从而达到治疗的目的。

【参考文献】

- [1] Steinman RM. The dendritic cell system and its role in immunogenicity [J]. *Annu Rev Immunol*, 1991, 9(1): 271–296.
- [2] Lee S T, Seo Y, Bae JY, *et al*. Loss of pericytes in radiation necrosis after glioblastoma treatments [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(8): 1–9.
- [3] 张 琼,刘文娟,曹 霞. 小胶质细胞特性及其功能的研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2017, 30(2): 216–219.
- [4] Perng P, Lim M. Immunosuppressive mechanisms of malignant gliomas: parallels at non-CNS sites [J]. *Front Oncol*, 2015, 5: 153.
- [5] Zhu C, Mustafa D, Zheng PP, *et al*. Activation of CECR1 in M2-like TAMs promotes paracrine stimulation-mediated glial tumor progression [J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19(5): 648–659.
- [6] Otvos B, Silver D J, Mulkearns-Hubert EE, *et al*. Cancer stem cell-secreted macrophage migration inhibitory factor stimulates myeloid derived suppressor cell function and facilitates glioblastoma immune evasion [J]. *Stem Cells*, 2016, 34(8): 2026–2039.
- [7] Coniglio SJ, Eugenin E, Dobrenis K, *et al*. Microglial stimulation of glioblastoma invasion involves epidermal growth factor receptor (EGFR) and colony stimulating factor 1 receptor (CSF-1R) signaling [J]. *Mol Med*, 2012, 18(1): 519–527.
- [8] Wesolowska A, Kwiatkowska A, Slomnicki L, *et al*. Microglia-derived TGF- β as an important regulator of glioblastoma invasion—an inhibition of TGF- β -dependent effects by shRNA against human TGF- β type II receptor [J]. *Oncogene*, 2008, 27: 918–30.

(下转第 219 页)

(上接第214页)

- [9] Riabov V, Gudima A, Wang N, *et al.* Role of tumor associated macrophages in tumor angiogenesis and lymphangiogenesis [J]. *Front Physiol*, 2014, 5: 75.
- [10] Wainwright DA, Dey M, Chang A, *et al.* Targeting tregs in malignant brain cancer: overcoming IDO [J]. *Front Immunol*, 2013, 4: 116.
- [11] 徐春华, 刘越, 肖利民, 等. 不同级别脑胶质瘤病人手术前后外周血T淋巴细胞免疫细胞水平变化及意义[J]. *重庆医学*, 2016, 45(2): 180–182.
- [12] Jacobs JF, Idema AJ, Bol KF, *et al.* Prognostic significance and mechanism of Treg infiltration in human brain tumors [J]. *J Neuroimmunol*, 2010, 225(1–2): 195.
- [13] Chen W, Jin W, Hardegen N, *et al.* Conversion of peripheral CD4⁺ CD25⁻ naive T cells to CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells by TGF- β induction of transcription factor Foxp3 [J]. *J Exp Med*, 2003, 198(12): 1875.
- [14] Thomas DA, Massague J. TGF- β directly targets cytotoxic T cell functions during tumor evasion of immune surveillance [J]. *Cancer Cell*, 2005, 8: 369–80.
- [15] Xu S, Guo X, Gao X, *et al.* Macrophage migration inhibitory factor enhances autophagy by regulating ROCK1 activity and contributes to the escape of dendritic cell surveillance in glioblastoma [J]. *Int J Oncol*, 2016, 49(5): 2105–2115.
- [16] Grosso JF, Kelleher CC, Harris TJ, *et al.* LAG-3 regulates

- CD8⁺ T cell accumulation and effector function in murine self- and tumor-tolerance systems [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(11): 3383–3392.
- [17] Segal EL, Leveson-Gower DB, Florek M, *et al.* Role of lymphocyte activation gene-3 (Lag-3) in conventional and regulatory T cell function in allogeneic transplantation [J]. *PLoS One*, 2014, 9: e86551.
- [18] Gagliani N, Magnani CF, Huber S, *et al.* Coexpression of CD49b and LAG-3 identifies human and mouse T regulatory type 1 cells [J]. *Nat Med*, 2013, 19(6): 739–746.
- [19] 冯佳, 彭敏, 宋启斌. 放射治疗联合免疫疗法治疗恶性肿瘤的相关机制与研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2017, 25(3): 474–478.
- [20] Yeh S, Karne NK, Kerkar SP, *et al.* Ocular and systemic autoimmunity after successful tumor-infiltrating lymphocyte immunotherapy for recurrent, metastatic melanoma [J]. *Ophthalmology*, 2009, 116(5): 981.
- [21] Nduom EK, Weller M, Heimberger AB. Immunosuppressive mechanisms in glioblastoma [J]. *Neuro Oncol*, 2015, 17 Suppl 7(suppl 7): vii9.
- [22] Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune checkpoint blockade in cancer therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(17): 1974–1982.

(2017-08-13收稿, 2017-11-27修回)