

## 热点评析

## 肿瘤免疫耐受——肿瘤细胞的免疫学特性

郭礼和

肿瘤可以看作是一种免疫性疾病,即病理性的免疫耐受疾病。正常的(生理性的)免疫耐受是人体重要的防御和维护机制,能保证免疫杀伤功能不伤害自身,也就是不会发生冤假错案。例如,免疫耐受可以保证免疫系统不识别自身细胞和抗原、防御超敏性免疫反应及自身免疫性疾病的发生、保护自身生殖细胞和成体干细胞不受周围免疫系统的干扰、保护胎儿不受母体免疫系统排斥等。病理性的免疫耐受是病原体(例如肝炎病毒)为了长期保持在宿主体内的感染状态或肿瘤细胞为了逃逸免疫的监督,造成机体的免疫系统对它们不识别、不应答(处于无能状态)。这种现象和免疫系统的抑制是不同的,因为免疫耐受具有细胞和抗原的特异性和选择性,而免疫抑制对细胞和抗原往往是非特异性和广泛性地抑制。

肿瘤免疫耐受是如何产生的?这是一个非常复杂的问题和过程。首先,肿瘤免疫耐受涉及人体正常的免疫调节和免疫耐受机制,这些问题本身就非常复杂,许多基础免疫学问题需要进一步研究,也是目前免疫学研究的重点和热点;其次,肿瘤免疫耐受与肿瘤生物学的问题密切相关。例如,肿瘤发生的机制、肿瘤干细胞的特性、肿瘤细胞的异质性、肿瘤细胞的自身转化(上皮细胞向间充质细胞的转化,简称EMT;间充质细胞向上皮细胞的转化,简称MET)、肿瘤细胞的免疫学特性、肿瘤细胞的生化和能量代谢特征、肿瘤周围组织(微环境)的特殊性及肿瘤组织血管结构的特异性等。

肿瘤为了在机体内生存,其细胞与机体经过长期斗争学会了用多种方式逃避免疫系统的监控和攻击,保证肿瘤细胞不断分裂生长,这一过程和现象称为“肿瘤的免疫逃逸”。肿瘤细胞免疫逃逸过程涉及肿瘤细胞本身的生物学特性,也与患者的免疫系统对肿瘤产生免疫耐受密不可分。本文先从肿瘤细胞的免疫学特性谈起,后续文章再谈肿瘤引发患者免疫耐受的机制。

## 1 肿瘤细胞抗原表达、递呈和抗原刺激能力下降

### 1.1 肿瘤细胞特异性或相关抗原表达下降及变异造成肿瘤免疫原性减弱

肿瘤细胞来源于自身体内的细胞,与胚胎细胞的生长相似,故而也能表达一些胚胎性的抗原。但是,这种抗原往往存在于细胞核或细胞质内,很少存在于细胞表面为免疫细胞所识别。只有极少部分异常表达的蛋白质存在于细胞膜上,具有免疫原性。早期研究表明,自发性肿瘤的免疫原性很弱,难以刺激机体产生足够强度的免疫应答;而部分免疫原性较强的肿瘤细胞在诱导机体抗肿瘤免疫应答后被清除。免疫原性较强的肿瘤细胞也可以通过“肿瘤免疫编辑”逃避机体免疫监视后继续增殖,结果使肿瘤细胞的免疫原性越来越弱。研究表明,“肿瘤免疫编辑”后的黑色素瘤相关抗原(MAA)表达下调50%,其中,10%无法检测到抗原的表达,这可能与“肿瘤免疫编辑”改造了肿瘤抗原有关。

### 1.2 肿瘤细胞的主要组织相容性抗原(MHC-I)表达异常

细胞的抗原表现要靠主要组织相容性抗原MHC-I递呈到细胞膜上。肿瘤细胞也是如此,但它的细胞表面主要组织相容性抗原MHC-I表达的降低或缺失,会造成肿瘤抗原递呈降低,不易被宿主的T细胞识别,故而肿瘤细胞能够逃避免疫细胞的识别和攻击。研究发现,MHC-I表达产物HLA-I的下降程度与肿瘤恶性程度、转移风险及预后险恶呈正相关。MHC-I表达的变化影响着肿瘤免疫治疗的疗效。对免疫治疗敏感的肿瘤患者来说,经过肿瘤免疫治疗之后,他们的肿瘤细胞MHC-I表达较治疗前有所增加;对肿瘤免疫治疗耐受的患者来说,肿瘤细胞的MHC-I表达依然很低。提示MHC-I表达的恢复是肿瘤免疫治疗的关键。但是,肿瘤患者的血清含有可溶性HLA-I(sHLA-I)的浓度高低也很重要,因为它对肿瘤患者的免疫应答具有双重性:sHLA-I不仅能诱导肿瘤细

细胞凋亡, 还能抑制免疫效应细胞, 如抑制细胞毒性T细胞(CTL)、NK细胞等的活性并诱导它们的凋亡。

此外, 研究还发现, HLA-G可表达于某些肿瘤细胞表面。HLA-G属于非经典HLA-I, 主要表达于胎盘的滋养层细胞和羊膜细胞, 保护胎儿不受母体免疫排斥, 具有免疫耐受性。肿瘤细胞表达的HLA-G能直接抑制T细胞、抗原提呈细胞(例如DC)和NK细胞, 使肿瘤逃避免疫细胞的杀伤; 此外, HLA-G亦能诱导免疫调节性细胞(如Treg细胞)的生成, 抑制杀伤肿瘤的效应细胞生成。

### 1.3 肿瘤细胞的表面共刺激分子及黏附分子表达下降

淋巴细胞的激活不仅需要抗原的刺激(第一信号系统), 而且也需要共刺激分子及黏附分子的刺激(第二信号系统); 仅有抗原刺激而没有共刺激分子及黏附分子刺激, 淋巴细胞激活走向反面, 变成免疫应答无能, 即产生免疫耐受。故而免疫应答过程中, 共刺激分子及黏附分子在T/B淋巴细胞激活过程中起着至关重要的作用。肿瘤患者体内的APC(如DC细胞)及肿瘤细胞都缺乏共刺激分子和黏附分子表达, 故而不仅不能诱导患者对肿瘤产生免疫应答反应, 反而诱导免疫系统对肿瘤产生免疫耐受。

### 1.4 肿瘤抗原的加工、递呈障碍

肿瘤细胞由于缺乏HLA-1, 抗原递呈能力很弱。但是, 肿瘤抗原主要是通过树突状细胞(DC)来间接递呈, 从而引起宿主免疫应答反应。DC是体内最强的专职抗原递呈细胞(APC), 为机体免疫应答的主要启动者, 在免疫应答中发挥着关键作用。但研究显示, 肿瘤患者外周血中的DC抗原递呈功能出现严重障碍。若抽取肿瘤患者骨髓单个核细胞在体外与粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、IL-4、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )共同培养, 由单个核细胞转化来的DC对抗原递呈能力还是较强的。说明肿瘤患者体内的DC受肿瘤微环境影响, 不仅使其肿瘤抗原的递呈能力降低, 而且有助于产生肿瘤免疫耐受(这方面内容会在后续文章中给予叙述)。

## 2 肿瘤细胞表面表达免疫抑制因子, 促进宿主免疫系统对肿瘤产生免疫耐受

### 2.1 肿瘤细胞表面表达FasL, 促进宿主免疫细胞凋亡

Fas蛋白属于TNF受体家族, 当与其配体(Fas li-

gand, FasL)结合后, 能诱导表达Fas蛋白的细胞凋亡。在机体免疫应答过程中, 活化的特异性T细胞、NK细胞等效应细胞早期会表达Fas, 后期也会表达FasL, 通过FasL/Fas途径引发效应细胞凋亡, 目的在于控制活化的效应细胞数量, 保持免疫应答反应的平衡, 避免免疫过度反应而损害机体正常组织。肿瘤组织的细胞表面也会高表达FasL, 因此肿瘤细胞可通过FasL/Fas途径介导免疫效应细胞凋亡, 从而削弱机体抗肿瘤免疫应答的能力。动物研究结果证实, 下调肿瘤细胞FasL表达能抑制肿瘤的生长, 从而增加淋巴细胞在肿瘤组织的局部浸润。

### 2.2 肿瘤细胞表面表达Toll样受体

Toll样受体(TLRs)家族是一类进化保守的模式识别受体, 激活TLRs不仅可以诱导天然免疫应答, 而且有利于特异性免疫反应的发生, 是天然免疫和获得性免疫反应的桥梁。但是, 妊娠期胚胎的绒毛膜和羊膜存在大量TLRs表达, 在母胎免疫耐受中发挥了重要作用。研究显示, 人类实体瘤细胞表面也表达Toll样受体, 它们的激活能促进肿瘤细胞增殖, 抑制其凋亡。通过下调肿瘤细胞表面异常表达的Toll样受体蛋白, 抑制肿瘤细胞增殖和抗凋亡效应, 也可以有效逆转肿瘤免疫逃逸。

### 2.3 膜结合补体调节蛋白(mCRP)

肿瘤细胞表面会表达膜结合补体调节蛋白mCRP, 保护肿瘤细胞免受补体依赖的细胞毒作用(CDCC)。这类蛋白包括CD35、CD46、CD55和CD59等。CD46分子能参与补体C3b和C4b的降解; CD55与C3b和C4b结合, 加速C3和C5的降解; CD59与补体C8和C9结合, 阻止攻膜复合体(MAC)的穿孔作用。由于这些补体调节蛋白的存在, 阻止了利用补体反应来治疗肿瘤的可能性, 也减弱了利用抗体治疗肿瘤的功效。

### 2.4 表达CD44介导的免疫抑制

肺癌细胞高表达CD44, 特异性抗体或细胞外基质中的透明质酸等可激活CD44。它的激活可减弱Fas介导的肿瘤细胞凋亡, 同时引发细胞毒T细胞产生的IFN- $\gamma$ 减少, 导致杀伤肿瘤细胞的功能下降。

## 3 肿瘤细胞分泌多种细胞因子, 增强肿瘤生长, 促进宿主免疫耐受

肿瘤细胞能自发分泌多种细胞因子, 增强肿瘤生长和炎症反应, 抑制DC细胞成熟和T细胞的分化, 促进Th1/Th2的平衡向Th2漂移, 降低穿孔素和粒酶

B(granzyme B)的分泌,阻遏CTL的产生,下调T细胞黏附和共刺激分子的表达,诱导对肿瘤细胞的特异性耐受。

### 3.1 分泌转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )

TGF- $\beta$ 是一种重要的免疫抑制因子,它能影响天然免疫和获得性免疫的免疫细胞增殖、活化和分化,抑制免疫调节因子(如IL-12)的产生。在动物体内注射TGF- $\beta$ ,可以抑制针对病毒和同种异体肿瘤的T细胞反应。通过IL-12信号转导途径,TGF- $\beta$ 可以抑制T细胞的增殖。

### 3.2 分泌白介素10(IL-10)

在免疫应答反应中,IL-10主要由Th2细胞产生,目的是为了抑制Th1应答,促进Th1/Th2的平衡向Th2漂移,减弱T细胞免疫,增强体液免疫。许多人类肿瘤能自发分泌IL-10,抑制T细胞免疫,造成CTL细胞形成减少,丧失对肿瘤细胞的裂解作用。

### 3.3 分泌白介素-6(IL-6)

白介素-6(IL-6)在多种肿瘤中都有分泌,肿瘤通过自分泌或旁分泌来调节细胞的生长,它通过抑制p53来辅助肿瘤细胞抗凋亡。同时,IL-6的升高与抗肿瘤的Th1细胞活性降低有关。肿瘤细胞不仅自身分泌IL-6,而且也能促进癌旁基质细胞及淋巴细胞产生IL-6。

### 3.4 分泌血管内皮细胞生长因子(VEGF)

血管内皮细胞生长因子(VEGF)不仅能促进血管生长,同时也是一种免疫抑制剂,它对CD34<sup>+</sup>造血干细胞向DC的分化具有强烈的抑制作用,同时对DC的成熟也有抑制,从而引发DC的免疫耐受,进一步影响肿瘤特异性杀伤细胞CTL的形成。多种肿瘤细胞都能分泌VEGF,若将肿瘤细胞培养的上清液加到诱导DC的培养液中,能够明显抑制DC的分化,该作用可被VEGF抗体所阻断。

### 3.5 分泌一氧化氮(NO)

一氧化氮(NO)具有多种生物学效应,既是神经信号传导的调质,又是血管壁的松弛素,同时又是免疫抑制剂。鼠的转移性黑色素瘤B16-BL6细胞和淋巴细胞分别在两个以微筛相隔的小室内共培养,发现B16-BL6细胞的培养上清液具有较高的NO活性,并且它的上清液可明显抑制刀豆球蛋白(Con A)和

脂多糖(LPS)诱导的淋巴细胞扩增。进一步研究发现,B16-BL6细胞的诱导性NO合成酶(iNOS)表达明显升高,当给予iNOS抑制剂和过氧化物歧化酶可明显拮抗B16-BL6细胞对淋巴细胞扩增的抑制作用。若在培养液中加入NO前体(精氨酸)可明显增强B16-BL6细胞对淋巴细胞的抑制作用,说明这种抑制作用是通过NO介导的。

### 3.6 分泌肝细胞生长因子(HGF)

肝细胞生长因子(HGF)对细胞增生及其生物学功能有重要影响,在正常细胞和肿瘤都有表达,但在肿瘤细胞中的表达更为丰富。它对肿瘤生长、扩散、侵袭和远处转移都有重要作用。肿瘤能过度表达HGF的受体(c-met),HGF对肿瘤的血管生长起着推波助澜作用,同时又是免疫抑制剂,阻断DC的成熟,为肿瘤免疫耐受做出重要贡献。

## 4 肿瘤细胞的能量代谢特点

肿瘤细胞的能量代谢是以无氧糖酵解为主,不像正常细胞是以有氧三羧酸循环获得能量的。这和肿瘤生长的特点有关。肿瘤干细胞生长所需的环境和造血干细胞有相同之处,它们都需要低氧环境保持细胞非分化状态。细胞生物学的研究表明,人体内的干细胞都需要低氧的微小生境(niche),而且都需要无氧糖酵解来提供能量。低氧环境还可以促进造血因子和HGF的合成,对血管生成和免疫耐受环境的创造和维持非常有利。

肿瘤细胞需要大量葡萄糖来维持它的无氧酵解,但先前却不清楚肿瘤细胞如何获取所需的葡萄糖。最新研究显示,肿瘤细胞是以细胞自噬的方式获取能量的,而缺氧环境有利于细胞自噬。

细胞自噬是机体一种重要的防御和保护机制,是把受损、变性或衰老的蛋白质以及细胞器运输至溶酶体,继而消化、降解和转化成葡萄糖。库埃沃及其同事在40多种人体肺部、乳腺和肝脏肿瘤细胞中发现:分子伴侣介导的自噬水平高于正常状态,而肿瘤周边正常组织的这一类型自噬水平处于正常。如果阻断这一自噬过程,肿瘤细胞随即停止分裂,大部分癌细胞就会死亡,几乎完全停止肿瘤转移。若将自噬基因敲除,肿瘤细胞就会对化疗非常敏感。