



韦俊, 博士, 中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)实验血液学国家重点实验室研究员, 博士生导师。中国医学科学院北京协和医学院第三批批准聘长聘系列助理教授。2008年本科毕业于南开大学生命科学学院。2013年于南开大学生命科学学院毕业, 获免疫学博士学位。2013年至2018年在美国 St. Jude Children's Research Hospital 进行博士后研究, 并于2018年至2021年先后任职 Staff Scientist 和 Scientific Manager。主要研究方向为血液肿瘤及血液系统疾病的免疫微环境与免疫治疗, 探索微环境中免疫细胞命运与功能特化的调控机制, 以期研发新型的免疫疗法。以第一(含共同第一)作者身份在 *Nature* (2019, 2021a, 2021b)、*Nature Immunology* (2016)、*Biomaterials* (2012)、*Journal of Immunology* (2013, 2014) 等杂志上发表论文和综述10余篇。

血液系统肿瘤性疾病的骨髓微环境

王可飞 郑文婷 原佳沛 韦俊*

(中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所), 实验血液学国家重点实验室, 国家血液系统疾病临床医学研究中心, 细胞生态海河实验室, 天津 300020)

摘要 既往研究表明, 造血细胞的细胞遗传学、分子遗传学或表观遗传学异常导致血液系统恶性肿瘤发生。然而, 近期的研究表明骨髓微环境在血液系统肿瘤性疾病的发生、疾病进展和对化疗药物耐受中发挥着重要的作用。该文总结了稳态条件下骨髓微环境的组成以及对正常造血的调控, 异常的骨髓微环境如何驱动血液系统肿瘤性疾病发生, 以及血液系统肿瘤性疾病如何重塑骨髓微环境; 最后, 对靶向免疫抑制性的骨髓微环境治疗血液系统恶性肿瘤的研究进展进行了讨论和展望。

关键词 骨髓微环境; 血液系统肿瘤性疾病; 免疫治疗

Bone Marrow Microenvironment of Hematological Malignancies

WANG Kefei, ZHENG Wenting, YUAN Jiawei, WEI Jun*

(State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Haihe Laboratory of Cell Ecosystem, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China)

Abstract Genetic and epigenetic lesions within hematopoietic cell populations can drive the development of hematological malignancies. However, emerging studies have revealed crucial roles of bone marrow microenvironment in the initiation, progression and chemoresistance of hematological malignancies. This review summarized recent findings on how bone marrow microenvironment organized in steady state and re-shaped in hematological

收稿日期: 2021-11-05 接受日期: 2021-12-06

国家自然科学基金(批准号: 82101933)和北京协和医学院中央高校基本科研业务费项目(批准号: 3332021056、3332021061)资助的课题

*通讯作者。Tel: 022-23909400, E-mail: weijun@ihcams.ac.cn

Received: November 5, 2021 Accepted: December 6, 2021

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.82101933) and the Special Research Fund for Central Universities, Peking Union Medical College (Grant No.3332021056, 3332021061)

*Corresponding author. Tel: +86-22-23909400, E-mail: weijun@ihcams.ac.cn

malignancies and its impact on disease outcomes, highlighting the implications for the therapeutic targeting of immunosuppressive bone marrow microenvironment.

Keywords bone marrow microenvironment; hematological malignancies; immunotherapy

血液系统肿瘤性疾病由髓系和淋巴系统恶性肿瘤组成。髓系系统恶性肿瘤是恶性克隆演变性疾病,起源于获得致瘤性突变或染色体易位的骨髓造血干祖细胞(hemopoietic stem and progenitor cells, HSPCs),包括骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)、骨髓增殖性肿瘤(myeloproliferative neoplasm, MPN)和急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)等^[1]。广义淋巴系统恶性肿瘤中,多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是终末分化阶段的浆细胞在骨髓中克隆性增生所致的疾病,正常浆细胞经过前恶性阶段、意义未明的单克隆免疫球蛋白血症(monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS)和冒烟型骨髓瘤(smoldering myeloma, SMM),最终进展为活动性骨髓瘤^[2]。淋巴瘤是淋巴细胞和淋巴组织来源的恶性肿瘤,可累及淋巴结、结外组织和骨髓,其中以白血病形式表现的淋巴瘤主要累及骨髓和外周血^[3]。骨髓是造血的主要部位,提供特殊的微环境——自分泌、内分泌、旁分泌信号以及细胞与细胞之间相互作用来维持造血干细胞(hemopoietic stem cells, HSCs)、造血祖细胞(hematopoietic progenitor cells, HPCs)和向特定谱系分化的单一潜能祖细胞存活、增殖、自我更新和分化。从区域上划分,骨髓微环境包括骨内膜微环境和血管周围微环境;从组成成分上看,骨髓微环境由骨系细胞、内皮细胞、不同类型的间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)、造血细胞、神经和多种可溶性因子组成^[4]。血液系统肿瘤性疾病不仅仅是HSPCs或其不同分化阶段细胞的遗传学发生改变,一系列实验证据表明异常的骨髓微环境可以驱动血液系统肿瘤性疾病的发生发展^[4]。同时肿瘤细胞也重塑骨髓微环境,包括骨髓血管内皮细胞、MSCs和骨髓免疫细胞,进而促进疾病进展、介导耐药发生^[4]。因此,深入研究骨髓微环境和肿瘤细胞之间的相互作用,有助于理解关键及特异性的致病机制,进而开发靶向骨髓微环境的新型治疗策略。本文就血液系统肿瘤性疾病的骨髓微环境的相关研究进展作一综述。

1 稳态条件下骨髓微环境对造血的调控

调节造血的骨髓微环境可分为骨内膜龛和骨髓血管龛,后者同时为骨髓微环境提供氧气和营养物质^[4]。目前,鉴定HSCs微环境的主流方法是基于Cre-Loxp重组酶系统确定某种生长因子的细胞来源,进而确定该细胞在HSCs微环境中的生理作用。单细胞和空间转录组测序技术的发展为我们研究骨髓微环境提供了新的技术手段。联合单细胞和空间转录组测序及分析证明了骨内膜龛和骨髓血管龛的存在,骨髓血管龛分为动脉血管龛和窦状隙毛细血管龛^[5]。由于骨内膜存在丰富的窦状隙毛细血管,因此骨内膜龛和窦状隙毛细血管龛存在一定重叠^[5]。稳态条件下骨髓内HSCs的定位尚无定论,不同的研究结果显示约有60%~90%的HSCs定位于窦状隙毛细血管周围^[6]。

骨内膜龛是骨髓微环境的重要组成部分,由破骨细胞和不同分化阶段的骨系细胞(包括骨祖细胞、成骨细胞前体细胞、成骨细胞和骨细胞)组成。虽然目前关于成骨细胞和破骨细胞在骨髓微环境中的生理作用尚有争议,但多个研究表明它们在调节HSCs静息、自我更新、归巢等方面发挥重要作用。骨髓移植后,HSCs首先归巢到骨系细胞附近的骨内膜龛,而不同分化程度的祖细胞首先归巢到骨髓中央区域的骨髓血管龛^[7]。作用途径上,骨祖细胞通过活化HSCs的Notch信号通路^[8],分泌粒细胞集落刺激因子^[9]、骨桥蛋白^[10]等方式维持HSCs的存活、数目和自我更新能力。

骨髓血管龛包含多种细胞和血管类型,共同维持HSCs自我更新、调节HSCs增殖分化和迁移。由于结构差异,骨髓中的血管分为Laminin^{+/low}Sca-1^{-/low}窦状隙毛细血管、Sca-1⁺Laminin⁺骨内膜血管和Sca-1⁺Laminin⁺小动脉血管^[11-12]。它们含有不同类型的内皮细胞(endothelial cells, ECs)和MSCs,形成功能不同的骨髓血管龛。ECs、表达瘦素受体的LepR⁺(Leptin receptor⁺) MSCs和分泌趋化因子配体12[chemokine (C-X-C motif) ligand 12, CXCL12]的网状血管周围MSCs是产生维持HSCs静息(quiescence)所需的干细胞因子(stem cell factor, SCF)和

表1 调节HSCs命运的可溶性分子
Table 1 Soluble factors that regulate HSCs fate

调节因子 Regulator	功能 Function	来源 Cell source	参考文献 Reference
Jag2	Maintaining HSCs quiescence	Endothelia cells	[17]
TGF- β	Maintaining HSCs quiescence	Macrophages, megakaryocytes	[18]
Angiogenin	Promoting the recovery of haematopoiesis after myeloablation	Mesenchymal stem cells	[19]
IL-6 (interleukin-6)	Promoting the recovery of haematopoiesis after myeloablation	T cell and macrophage	[20]
Notch signaling	Promoting SCF secretion by HSCs	Endothelial cells	[21]

CXCL12的主要细胞类型^[13-14]。CXCL12结合HSCs表面CXC趋化因子受体4(CXC-chemokine receptor 4, CXCR4), 可溶性和膜结合形式的SCF结合HSCs表面c-kit受体酪氨酸激酶维持HSCs静息^[13-14]。其他调节HSCs命运的可溶性分子见表1。不同类型的干祖细胞定位于不同的血管龕, 偏向淋系分化的HSCs和早期淋系祖细胞定位于动脉血管龕周围^[15], 偏向血小板和髓系分化的HSCs在骨髓巨核细胞龕中高度富集^[15]。静息HSCs定位于窦状隙毛细血管龕周围^[6]。骨髓中的免疫细胞对维持HSCs也非常重要。单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞能够通过维持骨髓血管内皮细胞通透性和促进骨髓MSCs表达CXCL12来抑制HSCs迁移^[16]。

2 异常的骨髓微环境驱动造血细胞恶性转化、维持肿瘤细胞存活

2007年, PURTON团队^[22]首先报道了敲除骨髓微环境中视黄酸受体 γ (retinoic acid receptor gamma, RAR γ)的小鼠。将野生型小鼠的造血细胞移植到骨髓微环境RAR γ 缺失的小鼠体内, 小鼠逐渐产生髓系增生表型; 相反, 将骨髓微环境RAR γ 缺失小鼠的造血细胞移植到野生型小鼠体内, 小鼠正常存活^[22]。随后的研究表明, 异常的ECs、MSCs或其特定分化阶段的子代细胞可促进髓系肿瘤的发生。50%的Noonan综合征患者携带骨髓基质细胞SHP2(RAS信号通路正向调节因子蛋白酪氨酸磷酸酶)胚系活化突变, 这类患者容易发展为儿童型MPN^[23]。小鼠骨髓中Nestin⁺ MSCs或骨祖细胞中SHP2过表达, 产生大量的趋化因子配体3[(chemokine (C-C motif) ligand 3, CCL3)]并促进单核细胞分泌白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β), 继而过度活化HSCs, 导致小鼠发生骨髓

增殖性肿瘤^[23]。MSCs分泌的损伤相关分子模式S100A8/9分子与HSCs表面Toll样受体结合, 诱导小鼠HSPCs基因毒性应激、线粒体功能异常和氧化应激, 可用来预测MDS患者白血病进展风险^[24]。ECs中, 异常的Notch信号通路通过改变miR-155表达, 活化NF- κ B信号通路, 促进促炎细胞因子的产生, 最终引起MPN样疾病^[25]。使用Osx启动子特异性的Cre重组酶敲除Osterix⁺Osteocalcin⁻骨祖细胞而不是成骨细胞中的Dicer1基因(编码microRNA生成和RNA加工过程中所必需的核酸内切酶), 小鼠发生MDS并逐渐演变进展为AML^[26]。活化小鼠成骨细胞中 β -catenin促进Notch配体Jagged1表达, 进而活化造血干祖细胞Notch信号通路, 使得小鼠发生MDS并进展为AML。将该白血病小鼠的骨髓移植到受致死剂量照射的野生型小鼠体内, 该小鼠同样发生白血病并死亡^[27]。骨髓微环境中异常的表现遗传调控与血液系统恶性肿瘤密切相关, MDS患者骨髓基质细胞中Wnt通路拮抗分子FRZB(Frizzled相关蛋白)基因的高甲基化降低其表达水平, 使HSCs中Wnt/ β -catenin信号通路过度活化, 促进疾病发生^[28]。因此, 异常的骨髓微环境能够驱动造血细胞的恶性转化。

异常的骨髓微环境还能够维持肿瘤细胞的存活并诱导肿瘤细胞对化疗药物的耐受。淋巴系统恶性肿瘤中, 骨髓基质细胞与肿瘤细胞中Wnt、Notch等致癌信号通路异常激活相关, 这些异常激活的信号通路能够促进恶性淋巴细胞存活和对化疗药物耐受。MSCs来源的补体因子1q抑制CLL细胞中糖原合成酶激酶-3 β 介导的 β -catenin降解、基质细胞Notch2调节CLL细胞N钙黏素的表达水平进而稳定 β -catenin, 高水平的 β -catenin激活Wnt信号通路下游靶标, 进而抑制CLL细胞凋亡, 促进疾病进展^[29]。体

外实验表明,人骨髓来源的MSCs通过上调半乳糖凝集素3的表达,活化ALL细胞中Wnt/ β -catenin信号通路,使肿瘤细胞对细胞毒性药物产生耐受^[30]。同样,在MM中,肿瘤细胞和骨髓来源的间充质干细胞体外共培养激活肿瘤细胞中Notch及其下游信号通路,进而促进肿瘤细胞存活和对化疗药物的耐受^[31]。骨髓基质细胞分泌可溶性细胞因子,上调恶性淋巴细胞Bcl-2家族抗凋亡蛋白的表达。骨髓基质细胞分泌Hedgehog信号通路配体或IL-6等其他可溶性分子与恶性B淋巴细胞表面的受体结合,直接或间接上调恶性B淋巴细胞中Bcl-2、Mcl-1、Bcl-xl等抗凋亡蛋白的表达^[32-34]。

综上所述,使用临床样本开展的相关性研究、体外实验和小鼠模型研究表明,异常的MSCs、ECs、骨系细胞等基质细胞既可以作为始动因素驱动造血细胞恶变,亦可以在疾病进展过程中维持肿瘤细胞存活。因此,我们仍需深入理解血细胞发生恶性演变过程中骨髓微环境中以上不同类型细胞扮演的角色及其作用机制,寻找改善血液系统肿瘤性疾病疗效的潜在治疗靶点。

3 血液系统肿瘤性疾病重塑骨髓微环境

3.1 血液系统肿瘤性疾病重塑骨髓血管

血液系统恶性肿瘤及骨髓微环境来源的血管生长因子可促进骨髓微环境血管生成,增加骨髓血管密度。研究表明,克隆性MDS细胞分泌血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、血管生成素、TNF- α 、IL-6等细胞因子或生长因子促进骨髓微环境血管生成,与患者预后不良相关^[35]。多发性骨髓瘤细胞也通过分泌VEGF、血管生成素、肝细胞生长因子、IL-6、IL-8、缺氧诱导因子1等促进骨髓血管生成^[36]。PASSARO团队^[37]使用异种移植小鼠模型证明,AML移植物能够改变骨髓血管的结构和功能:肿瘤细胞使血管内皮细胞扩增、微血管密度增加、骨髓组织缺氧加剧。AML肿瘤细胞通过激活骨髓ECs中的促血管生成通路和Nox4-一氧化氮合成酶3(nitric oxide synthetase 3, NOS3)-NO通路,分别促进血管生成和ECs产生NO;局部NO增加促进血管通透性增加^[37]。骨髓血管密度和通透性增加损害正常HSCs功能,使AML对化疗药物耐受并与AML复发相关^[37]。正常骨髓微环境中,CD31⁺Sca-1^{high}动脉内皮细胞miR-126表达水平高于CD31⁺Sca-

1^{low}窦状隙血管内皮细胞。AML细胞分泌的TNF- α 使动脉血管内皮细胞减少,窦状隙血管内皮细胞增加,进而降低内皮细胞分泌的miR-126水平;低水平的miR-126供给使白血病干细胞进入细胞周期,细胞增殖加快,进而促进AML患者疾病进展^[38]。

3.2 血液系统肿瘤性疾病重塑骨髓免疫微环境

骨髓中的T细胞、B细胞、NK细胞、树突细胞、巨噬细胞等免疫细胞及其分泌的细胞因子组成骨髓免疫微环境^[39],是骨髓微环境中具备免疫防御、免疫监视、免疫自稳能力的组成部分,也是机体免疫系统的组成部分。血液系统肿瘤性疾病骨髓微环境中多种细胞通过上调表达免疫检查点分子(CTLA-4、PD-1、LAG-3、TIM-3、TIGIT)及其配体或分泌可溶性因子抑制免疫细胞效应功能,形成抑制性的骨髓免疫微环境。AML细胞高表达CD155和CD112(TIGIT的配体)、CTLA4、LAG-3等抑制性分子与T细胞、NK细胞表面相应受体或配体结合抑制免疫细胞功能^[40]。随着MGUS进展为活动性骨髓瘤,恶性浆细胞分泌大量NKG2D的可溶性配体MICA(MHC class I chain-related protein A),抑制NK细胞和CD8⁺T细胞的功能^[41]。CD47与巨噬细胞表面信号调节蛋白 α 受体结合,传递“不要吃我”的信号,抑制细胞吞噬。髓系肿瘤MDS和AML肿瘤细胞高表达CD47,抑制巨噬细胞吞噬作用^[42]。CD8⁺T细胞耗竭是慢性病毒感染和肿瘤免疫的特征,高表达TIM-3、PD-1和LAG3的耗竭T细胞的转录谱和表观遗传调控异常,效应功能受损。在血液系统肿瘤性疾病中也观察到T细胞耗竭。MM患者自体造血干细胞移植3个月时,耗竭CD8⁺T细胞数量与MM患者疾病复发相关^[43]。AML患者造血干细胞移植后,骨髓中PD-1⁺Eomes⁺T-bet⁻的严重耗竭T细胞与患者疾病复发相关^[44]。

血液系统肿瘤性疾病骨髓微环境中髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)、调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)、肿瘤相关巨噬细胞等免疫抑制细胞群体比例升高,形成抑制性的骨髓免疫微环境。MDSCs细胞是具有异质性的未成熟髓系细胞群体,抑制固有免疫和适应性免疫反应^[45]。MDSCs可分为两种亚型:单核MDSCs(monocytic-MDSCs, M-MDSCs)和多形核/粒MDSCs(polymorphonuclear/granulocytic-MDSCs, PMN/G-MDSCs)^[45]。临床上,骨髓中G-MDSCs比例升高

与骨髓瘤患者预后不良相关^[46]。MM患者骨髓中的MSCs和细胞因子IL-8等通过提高一氧化氮合酶2和精氨酸酶1的酶活性, 诱导功能性的髓源性抑制细胞产生, 导致骨髓瘤细胞逃逸CD8⁺ T细胞介导的免疫杀伤^[46]。G-MDSCs还通过分泌可溶性因子减轻马法兰和多柔比星对骨髓瘤细胞的杀伤作用^[47]。AML、MM患者骨髓中Treg细胞比例与其免疫检查点(PD-1、LAG3)表达呈正相关, 与患者无进展生存期负相关^[48-49]。肿瘤细胞通过分泌CXCR4、IL-10、TGF- β 等可溶性细胞因子诱导骨髓中Treg细胞增加^[49]。骨髓中增加的Treg细胞与效应T细胞竞争葡萄糖, 启动效应T细胞中ATM相关的DNA损伤反应, 与MAPK ERK1/2、p38信号通路和转录因子STAT1/STAT3协同引起T细胞功能异常以及细胞死亡^[50]。

因此, 肿瘤细胞通过促进自身或基质细胞高表达免疫检查点分子、增加骨髓免疫微环境中的免疫抑制细胞的比例等途径诱导形成免疫抑制性的骨髓微环境。

4 靶向免疫抑制性的骨髓微环境治疗血液系统恶性肿瘤

免疫抑制和T细胞功能耗竭是肿瘤免疫的特征, 靶向免疫系统或骨髓微环境的不同组成成分进而改善血液系统肿瘤性疾病的免疫抑制微环境、增强免疫细胞的效应功能是最具前景的疗法之一。近年来, 全球已开展一系列的临床试验来探究免疫检查点抑制剂治疗血液系统恶性肿瘤的效果。由于肿瘤细胞和免疫细胞表面的免疫检查点及其受体都有不同程度的升高, 因此免疫检查点抑制剂同时靶向多种细胞类型, 最终提高T细胞、NK细胞的杀伤能力。一项II期临床试验研究结果表明, 派姆单抗(PD-1单克隆抗体)对Richter转化的CLL患者具有良好的临床疗效, 而16例无Richter转化的CLL患者对派姆单抗治疗无反应^[51]。在未经去甲基化药物治疗的复发难治AML患者中, 阿扎胞苷联合纳武单抗(PD-1单克隆抗体)提高了患者的总体反应率^[52]。

靶向骨髓微环境中免疫抑制性细胞群体或改善NK细胞等固有免疫细胞功能, 是潜在的免疫治疗方式。使用CD33单抗靶向外周血和肿瘤浸润MDSCs, 去除其对T细胞和嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T cell)的免疫抑制作用, 增强它们的效应功能以杀伤肿瘤细胞^[53]。以沙利度

胺和来那度胺为代表的免疫调节剂(immunomodulatory compounds, IMiDs)可明显提高MM、套细胞淋巴瘤、5q缺失的MDS患者的缓解率, 增加缓解深度, 延长患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期^[54]。IMiDs不仅通过抑制细胞周期蛋白依赖性激酶途径、激活Fas介导的细胞死亡和下调抗凋亡蛋白直接抑制肿瘤细胞, 同时也重塑骨髓免疫微环境^[55]。IMiDs可以激活部分活化的T细胞, 诱导T细胞增殖, 促进T细胞分泌IL-2、IFN- γ 等细胞因子^[55]。IMiDs治疗通过刺激Fc- γ 受体信号增加NK细胞数量, 提高NK细胞介导的细胞毒作用^[55]。IMiDs促进小鼠树突细胞表达主要组织相容性复合物I和CD86, 使其摄取肿瘤抗原能力增强, 抗原递呈效率提高^[55]。目前, 一系列的临床试验探究了新一代IMiDs在初诊或复发难治MM、滤泡型淋巴瘤、套细胞淋巴瘤等血液肿瘤患者中的疗效。

此外, 近年来的研究还表明骨髓免疫微环境的重构与疾病的治疗密切相关。高剂量化疗联合自体干细胞移植(autoologous stem cell transplantation, ASCT)明显延长MM患者的PFS, 且使得一部分患者疾病长期缓解^[56]。ASCT重建骨髓微环境和免疫微环境, 产生骨髓瘤细胞特异性的T细胞。HILL团队^[57]使用ASCT治疗V κ *MYC MM小鼠, 证明ASCT依赖记忆T细胞杀伤肿瘤细胞, 同时重编程T细胞产生抗肿瘤反应。ASCT后肿瘤细胞和淋巴细胞减少, IL-7、IL-15等细胞因子的相对水平升高, 促进移植T细胞的存活和激活^[56]。然而, ASCT后随着时间的延长, 由于肿瘤细胞克隆演变、逐渐异常的细胞因子分泌谱、T细胞耗竭、肿瘤相关巨噬细胞和MDSCs聚集等因素, 大多数MM患者最终疾病复发。因此, 深入理解异常的骨髓微环境如何促进ASCT后MM复发, 有望进一步提高进行ASCT的MM患者的疾病缓解率, 延长患者生存时间。

5 总结与展望

尽管近年来血液肿瘤性疾病的治疗取得了重大进展, 患者的无进展生存和总生存期明显延长, 然而疾病复发难治仍是临床上面临的重大问题。我们从骨髓免疫微环境重塑这方面列举了血液肿瘤骨髓微环境细胞间的相互作用, 为疾病治疗提供了潜在靶点。然而, 现有的免疫疗法取得的临床疗效仍然

有限。例如,免疫检查点抑制剂治疗血液系统恶性肿瘤缓解率低;CAR-T细胞在患者体内植入性差,无法持续性存在,杀伤功能受损等。这些局限性产生的原因之一是对T细胞在肿瘤微环境中的功能状态的调控机制没有充分研究。因此,深入了解骨髓微环境免疫抑制机制,探究肿瘤细胞及微环境通过何种机制抑制T细胞的功能是解决问题的关键。此外,深入研究不同血液系统肿瘤性疾病免疫抑制机制的差异,有助于选择合适的治疗方式,开展精准治疗。

参考文献 (References)

- [1] ARBER D A, ORAZI A, HASSERJIAN R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia [J]. *Blood*, 2016, 127(20): 2391-405.
- [2] PAWLYN C, MORGAN G J. Evolutionary biology of high-risk multiple myeloma [J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(9): 543-56.
- [3] SWERDLOW S H, CAMPO E, PILERI S A, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms [J]. *Blood*, 2016, 127(20): 2375-90.
- [4] GALÁN-DÍEZ M, CUESTA-DOMÍNGUEZ Á, KOUSTENI S. The bone marrow microenvironment in health and myeloid malignancy [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2018, 8(7): a031328.
- [5] BACCIN C, AL-SABAH J, VELTEN L, et al. Combined single-cell and spatial transcriptomics reveal the molecular, cellular and spatial bone marrow niche organization [J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(1): 38-48.
- [6] COMAZZETTO S, SHEN B, MORRISON S J. Niches that regulate stem cells and hematopoiesis in adult bone marrow [J]. *Dev Cell*, 2021, 56(13): 1848-60.
- [7] KIM S, LIN L, BROWN G A J, et al. Extended time-lapse *in vivo* imaging of tibia bone marrow to visualize dynamic hematopoietic stem cell engraftment [J]. *Leukemia*, 2017, 31(7): 1582-92.
- [8] CALVI L M, ADAMS G B, WEIBRECHT K W, et al. Osteoblastic cells regulate the haematopoietic stem cell niche [J]. *Nature*, 2003, 425(6960): 841-6.
- [9] TAICHMAN R S, EMERSON S G. Human osteoblasts support hematopoiesis through the production of granulocyte colony-stimulating factor [J]. *J Exp Med*, 1994, 179(5): 1677-82.
- [10] STIER S, KO Y, FORKERT R, et al. Osteopontin is a hematopoietic stem cell niche component that negatively regulates stem cell pool size [J]. *J Exp Med*, 2005, 201(11): 1781-91.
- [11] ITKIN T, GUR-COHEN S, SPENCER J A, et al. Distinct bone marrow blood vessels differentially regulate haematopoiesis [J]. *Nature*, 2016, 532(7599): 323-8.
- [12] RAMASAMY S K. Structure and functions of blood vessels and vascular niches in bone [J]. *Stem Cells Int*, 2017, 2017: 5046953.
- [13] XU C, GAO X, WEI Q, et al. Stem cell factor is selectively secreted by arterial endothelial cells in bone marrow [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2449.
- [14] GREENBAUM A, HSU Y M, DAY R B, et al. CXCL12 in early mesenchymal progenitors is required for haematopoietic stem-cell maintenance [J]. *Nature*, 2013, 495(7440): 227-30.
- [15] PINHO S, MARCHAND T, YANG E, et al. Lineage-biased hematopoietic stem cells are regulated by distinct niches [J]. *Dev Cell*, 2018, 44(5): 634-41, e4.
- [16] WINKLER I G, SIMS N A, PETTIT A R, et al. Bone marrow macrophages maintain hematopoietic stem cell (HSC) niches and their depletion mobilizes HSCs [J]. *Blood*, 2010, 116(23): 4815-28.
- [17] SAÇMA M, POSPIECH J, BOGESKA R, et al. Haematopoietic stem cells in perisinusoidal niches are protected from ageing [J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(11): 1309-20.
- [18] ZHAO M, PERRY J M, MARSHALL H, et al. Megakaryocytes maintain homeostatic quiescence and promote post-injury regeneration of hematopoietic stem cells [J]. *Nat Med*, 2014, 20(11): 1321-6.
- [19] GONCALVES K A, SILBERSTEIN L, LI S, et al. Angiogenin promotes hematopoietic regeneration by dichotomously regulating quiescence of stem and progenitor cells [J]. *Cell*, 2016, 166(4): 894-906.
- [20] BERNAD A, KOPF M, KULBACKI R, et al. Interleukin-6 is required *in vivo* for the regulation of stem cells and committed progenitors of the hematopoietic system [J]. *Immunity*, 1994, 1(9): 725-31.
- [21] KUSUMBE A P, RAMASAMY S K, ITKIN T, et al. Age-dependent modulation of vascular niches for haematopoietic stem cells [J]. *Nature*, 2016, 532(7599): 380-4.
- [22] WALKLEY C R, OLSEN G H, DWORKIN S, et al. A microenvironment-induced myeloproliferative syndrome caused by retinoic acid receptor gamma deficiency [J]. *Cell*, 2007, 129(6): 1097-110.
- [23] DONG L, YU W M, ZHENG H, et al. Leukaemogenic effects of Ptpn11 activating mutations in the stem cell microenvironment [J]. *Nature*, 2016, 539(7628): 304-8.
- [24] ZAMBETTI N A, PING Z, CHEN S, et al. Mesenchymal inflammation drives genotoxic stress in hematopoietic stem cells and predicts disease evolution in human pre-leukemia [J]. *Cell Stem Cell*, 2016, 19(5): 613-27.
- [25] WANG L, ZHANG H, RODRIGUEZ S, et al. Notch-dependent repression of miR-155 in the bone marrow niche regulates hematopoiesis in an NF- κ B-dependent manner [J]. *Cell Stem Cell*, 2014, 15(1): 51-65.
- [26] RAAIJMAKERS M H, MUKHERJEE S, GUO S, et al. Bone progenitor dysfunction induces myelodysplasia and secondary leukaemia [J]. *Nature*, 2010, 464(7290): 852-7.
- [27] KODE A, MANAVALAN J S, MOSIALOU I, et al. Leukaemogenesis induced by an activating β -catenin mutation in osteoblasts [J]. *Nature*, 2014, 506(7487): 240-4.
- [28] BHAGAT T D, CHEN S, BARTENSTEIN M, et al. Epigenetically aberrant stroma in mds propagates disease via Wnt/ β -catenin activation [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(18): 4846-57.
- [29] MANGOLINI M, GÖTTE F, MOORE A, et al. Notch2 controls non-autonomous Wnt-signalling in chronic lymphocytic leukaemia [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 3839.
- [30] HU K, GU Y, LOU L, et al. Galectin-3 mediates bone marrow microenvironment-induced drug resistance in acute leukemia cells via Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *J Hematol Oncol*, 2015, 8: 1.
- [31] NEFEDOVA Y, CHENG P, ALSINA M, et al. Involvement of Notch-1 signaling in bone marrow stroma-mediated *de novo* drug

- resistance of myeloma and other malignant lymphoid cell lines [J]. *Blood*, 2004, 103(9): 3503-10.
- [32] DIERKS C, GRBIC J, ZIRLIK K, et al. Essential role of stromally induced hedgehog signaling in B-cell malignancies [J]. *Nat Med*, 2007, 13(8): 944-51.
- [33] PATEL V, CHEN L S, WIERDA W G, et al. Impact of bone marrow stromal cells on Bcl-2 family members in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55(4): 899-910.
- [34] GUPTA V A, MATULIS S M, CONAGE-POUGH J E, et al. Bone marrow microenvironment-derived signals induce Mcl-1 dependence in multiple myeloma [J]. *Blood*, 2017, 129(14): 1969-79.
- [35] MOSTEO L, STORER J, BATTA K, et al. The dynamic interface between the bone marrow vascular niche and hematopoietic stem cells in myeloid malignancy [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 635189.
- [36] GIULIANI N, STORTI P, BOLZONI M, et al. Angiogenesis and multiple myeloma [J]. *Cancer Microenviron*, 2011, 4(3): 325-37.
- [37] PASSARO D, DI TULLIO A, ABARRATEGI A, et al. Increased vascular permeability in the bone marrow microenvironment contributes to disease progression and drug response in acute myeloid leukemia [J]. *Cancer Cell*, 2017, 32(3): 324-41, e6.
- [38] ZHANG B, NGUYEN L X T, ZHAO D, et al. Treatment-induced arteriolar revascularization and miR-126 enhancement in bone marrow niche protect leukemic stem cells in AML [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 122.
- [39] PODAR K, JAGER D. Targeting the immune niche within the bone marrow microenvironment: the rise of immunotherapy in multiple myeloma [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2017, 17(9): 782-805.
- [40] CHEN Y, TAN J, HUANG S, et al. Higher frequency of the CTLA-4⁺LAG-3⁺ T-cell subset in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2020, 16(2): e12-8.
- [41] JINUSHI M, VANNEMAN M, MUNSHI N C, et al. MHC class I chain-related protein a antibodies and shedding are associated with the progression of multiple myeloma [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(4): 1285-90.
- [42] CHAO M P, TAKIMOTO C H, FENG D D, et al. Therapeutic Targeting of the macrophage immune checkpoint cd47 in myeloid malignancies [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1380.
- [43] CHUNG D J, PRONSCHINSKE K B, SHYER J A, et al. T-cell exhaustion in multiple myeloma relapse after autotransplant: optimal timing of immunotherapy [J]. *Cancer Immunol Res*, 2016, 4(1): 61-71.
- [44] NOVIELLO M, MANFREDI F, RUGGIERO E, et al. Bone marrow central memory and memory stem T-cell exhaustion in AML patients relapsing after HSCT [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1065.
- [45] BRONTE V, BRANDAU S, CHEN S H, et al. Recommendations for myeloid-derived suppressor cell nomenclature and characterization standards [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12150.
- [46] GIALLONGO C, TIBULLO D, PARRINELLO N L, et al. Granulocyte-like myeloid derived suppressor cells (G-MDSC) are increased in multiple myeloma and are driven by dysfunctional mesenchymal stem cells (MSC) [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(52): 85764-75.
- [47] RAMACHANDRAN I R, CONDAMINE T, LIN C, et al. Bone marrow PMN-MDSCs and neutrophils are functionally similar in protection of multiple myeloma from chemotherapy [J]. *Cancer Lett*, 2016, 371(1): 117-24.
- [48] ALRASHEED N, LEE L, GHORANI E, et al. Marrow-infiltrating regulatory T cells correlate with the presence of dysfunctional CD4⁺PD-1⁺ cells and inferior survival in patients with newly diagnosed multiple myeloma [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(13): 3443-54.
- [49] WAN Y, ZHANG C, XU Y, et al. Hyperfunction of CD4 CD25 regulatory T cells in *de novo* acute myeloid leukemia [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 472.
- [50] LIU X, MO W, YE J, et al. Regulatory T cells trigger effector T cell DNA damage and senescence caused by metabolic competition [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 249.
- [51] DING W, LAPLANT B R, CALL T G, et al. Pembrolizumab in patients with CLL and Richter transformation or with relapsed CLL [J]. *Blood*, 2017, 129(26): 3419-27.
- [52] DAVER N, GARCIA-MANERO G, BASU S, et al. Efficacy, safety, and biomarkers of response to azacitidine and nivolumab in relapsed/refractory acute myeloid leukemia: a nonrandomized, open-label, phase II study [J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(3): 370-83.
- [53] FULTANG L, PANETTI S, NG M, et al. MDSC targeting with Gemtuzumab ozogamicin restores T cell immunity and immunotherapy against cancers [J]. *EBioMedicine*, 2019, 47: 235-46.
- [54] FINK E C, EBERT B L. The novel mechanism of lenalidomide activity [J]. *Blood*, 2015, 126(21): 2366-9.
- [55] QUACH H, RITCHIE D, STEWART A K, et al. Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDs) in multiple myeloma [J]. *Leukemia*, 2010, 24(1): 22-32.
- [56] MINNIE S A, HILL G R. Autologous stem cell transplantation for myeloma: cytoreduction or an immunotherapy [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 651288.
- [57] VUCKOVIC S, MINNIE S A, SMITH D, et al. Bone marrow transplantation generates T cell-dependent control of myeloma in mice [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(1): 106-21.