

文章编号: 1004-0374(2013)11-1105-04

肿瘤相关巨噬细胞极化的研究进展

曹春雨, 王 清, 王艳林*

(三峡大学医学院分子生物学研究所, 宜昌 443002)

摘要: 肿瘤相关巨噬细胞是肿瘤组织局部浸润的巨噬细胞, 在肿瘤组织微环境中, 这些巨噬细胞发生 M2 型极化, 从而发挥免疫抑制效应, 促进肿瘤增殖。而 M2 型极化的肿瘤相关巨噬细胞也能够被再次诱导逆向极化形成具有抗肿瘤效应的 M1 型肿瘤相关巨噬细胞, 激发机体产生特异性抗肿瘤免疫应答。促进肿瘤相关巨噬细胞 M1 型极化由此成为当前抗肿瘤免疫防治研究的热点。将对有关肿瘤相关巨噬细胞极化的新进展进行综述, 为抗肿瘤免疫研究提供新的思路。

关键词: 肿瘤相关巨噬细胞; 巨噬细胞极化; 抗肿瘤免疫

中图分类号: R730.3

文献标志码: A

Advances in polarization of tumor-associated macrophage

CAO Chun-Yu, WANG Qing, WANG Yan-Lin*

(Institute of Molecular Biology, Medical College, China Three Gorges University, Yichang 443002, China)

Abstract: Macrophages are an essential effector and regulator in host innate and adaptive immunity. Recent studies demonstrated that macrophages, within tumor tissue, referring to as tumor-associated macrophages, play an important role in tumor immune tolerance. In tumor microenvironment, the majority of tumor-associated macrophages are polarized to M2 macrophages which function as immunosuppressor and therefore promote tumorigenesis. Meanwhile, under stimulation of some specific factors, tumor-associated macrophages can be reversely polarized to M1 macrophages which can engulf tumor cells and boost anti-tumor immune response. How to promote tumor-associated macrophages M1 polarization in anti-tumor immune research has become a hot issue. Here, we reviewed the latest development in tumor-associated macrophages polarization research.

Key words: tumor-associated macrophage; macrophage polarization; anti-tumor immunity

肿瘤细胞通常因多种基因的表达发生变异而获得快速增殖的能力。正常情况下, 机体免疫系统能够识别突变的细胞并加以清除。但肿瘤细胞因具备逃避机体免疫系统攻击的能力而得以存活, 其免疫逃逸机制包括: 肿瘤抗原调变、MHC 分子表达缺失和肿瘤微环境对相关免疫细胞的抑制效应等^[1-3]。肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAM) 是存在于实体瘤肿瘤组织中的巨噬细胞。传统观点认为, 肿瘤抗原的加工与提呈主要由树突状细胞介导, 而巨噬细胞主要加工和提呈来自于外源性病原体的抗原。2012 年, Barrio 等^[4] 研究发现, 巨噬细胞能够吞噬经放射线处理的黑色素瘤细胞, 并将黑色素瘤特异性标志蛋白 Melan-A/MART-1 的抗原肽加工

并递呈给 T 淋巴细胞, 从而诱导 CD8⁺ T 淋巴细胞活化, 激发机体特异性抗肿瘤免疫应答。然而, 在肿瘤组织中, 肿瘤相关巨噬细胞通常被定向极化为具有免疫抑制效应的 M2 型巨噬细胞, 而不是具有强大吞噬能力和抗原提呈功能的 M1 型肿瘤相关巨噬细胞。值得注意的是, 新近研究发现, 在肿瘤组织局部已经发生 M2 型极化的肿瘤相关巨噬细胞也能够被逆向极化为 M1 型巨噬细胞, 从而发挥抗肿

收稿日期: 2013-06-13; 修回日期: 2013-08-01

基金项目: 国家自然科学基金项目(30973445)

*通信作者: E-mail: fzswangyl@ctgu.edu.cn; Tel: 0717-6397179

瘤免疫的作用。鉴于肿瘤相关巨噬细胞极化在抗肿瘤免疫研究中的重要价值, 本文对有关肿瘤相关巨噬细胞极化的最新进展进行综述。

1 巨噬细胞极化

巨噬细胞由骨髓来源的单核细胞分化而来, 具有高度的异质性和可塑性, 能够在机体不同组织环境的影响下发生形态和功能的变化。巨噬细胞发挥免疫防御功能需要活化信号的刺激, 机体自然杀伤细胞 (NK)、抗原特异性 T 细胞 (Th1) 等释放的 IFN- γ 或细菌脂多糖 (LPS) 均能够活化巨噬细胞使之形成 M1 型巨噬细胞, 此过程称之为巨噬细胞的经典激活途径 (classical activation of macrophages, CAM)。M1 型极化状态下的巨噬细胞能释放多种促炎细胞因子、免疫激活因子和趋化因子, 通过急性促炎反应、免疫活化反应以及细胞吞噬功能有效地清除肿瘤细胞和入侵病原体, 同时通过其抗原提呈作用激活机体特异性免疫应答。而 Th2 细胞释放的 IL-4 和 IL-13 等细胞因子则能够诱导巨噬细胞活化形成 M2 型巨噬细胞, 此过程被称为巨噬细胞的替代激活途径 (alternative activation of macrophages, AAM)。发生 M2 型极化的巨噬细胞则能够大量合成与释放抗炎细胞因子 (如 IL-10、TGF- β 等)、免疫抑制因子和多种能促进肿瘤生长的细胞因子, 具有抑制炎症反应和促进肿瘤细胞生长与转移的功能。巨噬细胞在特定的组织环境条件下, 可处于 M1 型和 M2 型巨噬细胞的任一中间阶段, 而巨噬细胞向 M1 型或 M2 型分化的过程被称之为极化 (polarization), 该极化过程具有可逆性和可调节性^[5-6]。

2 肿瘤相关巨噬细胞极化的调控因素

与正常组织巨噬细胞一样, 肿瘤相关巨噬细胞也是来源于外周血循环的单核-巨噬细胞, 也能够被诱导发生极化。在不同的肿瘤微环境信号调节下, 肿瘤相关巨噬细胞能够被极化形成经典的具有促炎、抗肿瘤活性的 M1 型巨噬细胞或者极化形成具有抗炎、肿瘤免疫抑制作用的 M2 型巨噬细胞。重要的是, 研究人员近期发现了多种能在体内外使肿瘤相关巨噬细胞发生 M1 型极化的途径, 如 IFN- γ 和 LPS 能通过 IRF-5、STAT1、TLR4 以及 NF- κ B 信号途径诱导肿瘤微环境中 M2 型巨噬细胞逆向极化为 M1 型巨噬细胞^[7-8]。此外, 使用环氧酶 2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 抑制剂塞来昔布抑制肿瘤微环境中 COX-2 的蛋白水平, 也能够使 M2 型

肿瘤相关巨噬细胞 (COX-2 的分泌来源细胞) 发生 M1 型极化^[9]。值得注意的是, 2010 年有研究报道, 通过激活肿瘤相关巨噬细胞中 Notch 信号通路上调 SOCS-3 (suppressor of cytokine signaling 3) 基因表达, 或单独过表达 SOCS-3 基因均能诱导巨噬细胞发生 M1 型极化, 而使用 Notch1 信号通路抑制剂 GSI (gamma secretase inhibitor) 则能够显著抑制巨噬细胞 M1 型极化的发生^[10-11]。这表明, SOCS-3 基因在肿瘤相关巨噬细胞极化过程中发挥着至关重要的作用。此外, 表观遗传学机制也参与肿瘤相关巨噬细胞极化过程中大量特征性信号分子和细胞因子的表达调控^[12]。2011 年和 2012 年相继研究发现, 组蛋白去甲基化酶 JMJD3 通过去除 IRF-4 (干扰素调节因子 4) 基因启动子区 H3K27 三甲基化修饰 (基因转录抑制标志) 而启动 IRF-4 表达, 促进巨噬细胞 M2 型极化发生^[13-14]。如上所述, 肿瘤相关巨噬细胞的极化受到多种炎症相关基因和信号通路的调节, 提示肿瘤相关巨噬细胞极化亦具有可逆性和可调节性的特点。这表明以肿瘤相关巨噬细胞极化调节为靶点的抗肿瘤免疫治疗具有可行性。

3 肿瘤相关巨噬细胞极化与抗肿瘤免疫

肿瘤组织微环境中浸润有大量淋巴细胞, 如未成熟树突状细胞、类浆细胞样树突状细胞以及 Treg 细胞和 Th17 细胞等。这些免疫细胞能够通过分泌免疫抑制性细胞因子 (如 TGF- β 、IL-10、CTLA 等) 诱导机体免疫系统形成对肿瘤细胞的免疫耐受, 同时促进肿瘤细胞的增殖^[15-16]。临床研究发现, 在肿瘤组织微环境中肿瘤相关巨噬细胞的数量越多, 患者预后越差^[17]。这一发现表明, 肿瘤相关巨噬细胞参与肿瘤组织微环境的免疫抑制效应。

通常, 肿瘤微环境中的 IL-4、IL-21、IL-10 等细胞因子诱导肿瘤相关巨噬细胞发生 M2 型极化, M2 型巨噬细胞进一步通过抑制 T 细胞活化、分泌细胞因子 IL-10 以及自身极低的抗原提呈能力来抑制适应性肿瘤免疫, 促进肿瘤生长^[18]。与之相反, 细胞因子 IFN- γ 、TNF- α 则可以诱导肿瘤相关巨噬细胞 M1 型极化。M1 型肿瘤相关巨噬细胞具有很强的细胞吞噬和抗原提呈能力, 同时高表达并释放促 T 细胞活化的 IL-12 和 IL-23 以及 TNF- α , 因而能够发挥有效的抗肿瘤免疫效应^[19]。

进一步的研究发现, 肿瘤相关巨噬细胞膜表面表达的多种趋化因子受体能够被肿瘤微环境中的趋化因子, 如血管内皮生长因子 (VEGF)、巨噬细

胞集落刺激因子 (M-CSF)、肿瘤来源的趋化因子 (CCL2、CCL8) 等诱导, 使肿瘤相关巨噬细胞迁移、驻留到肿瘤组织微环境中^[20-21]。更重要的是, M1 型和 M2 型肿瘤相关巨噬细胞分别表达不同的趋化因子受体。当使用 IFN- γ 诱导肿瘤相关巨噬细胞发生 M1 型极化时, 巨噬细胞膜表面趋化因子受体 CCR2 (配体分子为 CCL2) 显著下调, 同时 CCR7 (配体分子为次级淋巴组织趋化因子 SLC) 显著上调; 而 IL-4 或者 IL-10 诱导发生 M2 型极化的肿瘤相关巨噬细胞膜表面趋化因子受体 CCR2 和 CXCR2 (配体分子 IL-8) 等显著上调。由于 M1 型和 M2 型肿瘤相关巨噬细胞膜表面趋化因子受体存在差异性表达, 肿瘤组织能够通过分泌趋化因子选择性地募集 M2 型极化的肿瘤相关巨噬细胞, 从而使之参与免疫抑制性肿瘤微环境的形成^[22-23]。正是由于肿瘤组织对巨噬细胞具有定向趋化作用, 使得利用巨噬细胞作为特异性载体将有关抗肿瘤因子靶向输送至肿瘤组织成为可能。2003 年, Satoh 等^[24] 将携带有 IL-12 基因的逆转录病毒转染巨噬细胞后, 将其注射到荷瘤小鼠体内, 结果发现这些巨噬细胞被募集进入肿瘤组织, 同时大量合成和分泌 IL-12, 由此增加肿瘤组织中 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞的数量, 抑制肿瘤生长和转移。

4 结语和展望

肿瘤微环境的免疫抑制效应是机体免疫系统无法发挥抗肿瘤免疫效应的重要原因。肿瘤微环境中大量浸润的巨噬细胞主要是 M2 型极化的肿瘤相关巨噬细胞, 尽管它们发挥着免疫抑制效应, 其本身也具有分化为 M1 型抗肿瘤巨噬细胞的潜能。通过 IFN- γ 、LPS 刺激、诱导特定转录因子 SOCS-3 表达或者活化 Notch 信号通路等多种途径均能够使 M2 型极化的巨噬细胞逆向极化为具有抗肿瘤效应的 M1 型巨噬细胞, 这为实现主动诱导肿瘤相关巨噬细胞的 M1 型极化提供了多种途径。此外, M1 型极化的肿瘤相关巨噬细胞具有较强的抗原提呈能力, 能够激发机体产生有效的抗肿瘤免疫反应。然而, 肿瘤相关巨噬细胞极化可逆性和可调节性的特点也使得诱导并维持肿瘤组织中肿瘤相关巨噬细胞的 M1 型极化状态成为难点。因此, 很可能需要将诱导肿瘤相关巨噬细胞 M1 型极化和其他解除肿瘤组织免疫抑制性微环境的免疫治疗手段联合应用, 才有望实现以诱导肿瘤相关巨噬细胞的 M1 型极化为靶点的抗肿瘤免疫治疗。

[参 考 文 献]

- [1] Whiteside TL. The tumor microenvironment and its role in promoting tumor growth. *Oncogene*, 2008, 27(45): 5904-12
- [2] Rabinovich GA, Gabrilovich D, Sotomayor EM. Immunosuppressive strategies that are mediated by tumor cells. *Annu Rev Immunol*, 2007, 25: 267-96
- [3] Budhu A, Wang XW. Transforming the microenvironment: a trick of the metastatic cancer cell. *Cancer Cell*, 2012, (3): 279-80
- [4] Barrio MM, Abes R, Colomb M, et al. Human macrophages and dendritic cells can equally present MART-1 antigen to CD8⁺T cells after phagocytosis of gamma irradiated melanoma cells. *PLoS One*, 2012, 7(7): e40311
- [5] Gordon S, Martinez FO. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions. *Immunity*, 2010, 32(5): 593-604
- [6] Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: *in vivo* veritas. *J Clin Invest*, 2012, 122(3): 787-95
- [7] Duluc D, Corvaisier M, Blanchard S, et al. Interferon- γ reverses the immunosuppressive and protumoral properties and prevents the generation of human tumor-associated macrophages. *Int J Cancer*, 2009, 125(2): 367-73
- [8] Saccani A, Schioppa T, Porta C, et al. p50 nuclear factor- κ B overexpression in tumor associated macrophages inhibits M1 inflammatory responses and antitumor resistance. *Cancer Res*, 2006, 66(23): 11432-40
- [9] Nakanishi Y, Nakatsuji M, Seno H, et al. COX-2 inhibition alters the phenotype of tumor associated macrophages from M2 to M1 in *Apc Min/+* mouse polyps. *Carcinogenesis*, 2011, 32(9): 1333-9
- [10] Wang YC, He F, Feng F, et al. Notch signaling determines the M1 versus M2 polarization of macrophages in antitumor immune responses. *Cancer Res*, 2010, 70(12): 4840-9
- [11] Spence S, Fitzsimons A, Boyd CR, et al. Suppressors of cytokine signaling 2 and 3 diametrically control macrophage polarization. *Immunity*, 2013, 38(1): 66-78
- [12] Pham, TH, Benner C, Lichtinger M, et al. Dynamic epigenetic enhancer signatures reveal key transcription actors associated with monocytic differentiation states. *Blood*, 2012, 119(24): 161-71
- [13] Kruidenier L, Chung CW, Cheng Z, et al. A selective jumoni H3K27 demethylase inhibitor modulates the proinflammatory macrophage response. *Nature*, 2012, 488(7411): 404-8
- [14] Satoh T, Takeuchi O, Vandenbon A, et al. The *Jmjd3-Irf4* axis regulates M2 macrophage polarization and host responses against helminth infection. *Nat Immunol*, 2010, 11(10): 936-44
- [15] Swartz MA, Lida N, Roberts EW, et al. Tumor microenvironment complexity: emerging roles in cancer therapy. *Cancer Res*, 2012, 72(10): 2473-80
- [16] Kryczek I, Wei S, Zou L, et al. Cutting edge: Th17 and regulatory T cell dynamics and the regulation by IL-2 in

- the tumor microenvironment. *J Immunol*, 2007, 178(11): 6730-3
- [17] Fukuda K, Kobayashi A, Watabe K. The role of tumor associated macrophage in tumor progression. *Front Biosci*, 2012, 4: 787-98
- [18] Tang X, Mo C, Wang Y, et al. Anti-tumor strategies aiming to target tumor associated macrophages. *Immunology*, 2013, 138(2): 93-104
- [19] Sica A, Bronte V. Altered macrophage differentiation and immune dysfunction in tumor development. *J Clin Invest*, 2007, 117(5): 1155-66
- [20] Balkwill F. Cancer and the chemokine network. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4(7): 540-50
- [21] Mantovani A, Sica A, Sozzani S, et al. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol*, 2004, 25(12): 677-86
- [22] Viola A, Sarukhan A, Bronte V, et al. The pros and cons of chemokines in tumor immunology. *Trends Immunol*, 2012, 33(10): 496-504
- [23] Ren G, Zhao X, Wang Y et al. CCR2-dependent recruitment of macrophages by tumor-educated mesenchymal stromal cells promotes tumor development and is mimicked by TNF- α . *Cell Stem Cell*, 2012, 11(6): 812-24
- [24] Satoh T, Saika T, Ebara S, et al. Macrophages transduced with an adenoviral vector expressing interleukin 12 suppress tumor growth and metastasis in a preclinical metastatic prostate cancer model. *Cancer Res*, 2003, 63(22): 7853-60