

DOI: 10.13376/j.cbls/2020025

文章编号: 1004-0374(2020)02-0188-07

树突状细胞与肿瘤免疫系统相互作用研究进展

王建莉, 路小超, 封 贺, 赵同军*

(河北工业大学理学院生物物理研究所, 天津 300401)

摘 要: 树突状细胞 (dendritic cells, DCs) 是功能最强的专职抗原呈递细胞。DCs 能够摄取和呈递抗原表达共刺激分子, 并迁移到淋巴器官激活 T 细胞, 进而启动免疫反应。在肿瘤发展过程中, DCs 不仅能诱导抗肿瘤免疫反应, 还可以诱导免疫耐受。现对树突状细胞的生物学特性、树突状细胞与肿瘤免疫系统的相互作用等方面的最新研究进展进行综述, 并介绍免疫治疗中基于树突状细胞疫苗的多种治疗方法。相关研究对于更好地理解肿瘤微环境中树突状细胞在肿瘤演化中的作用、寻找新的治疗策略以及改进治疗方法至关重要。

关键词: 肿瘤; 树突状细胞; 免疫应答; 免疫耐受; DC 疫苗

中图分类号: R392.1; R730.1 **文献标志码:** A

Advances in the study about the role of dendritic cells in tumor immune system

WANG Jian-Li, LU Xiao-Chao, FENG He, ZHAO Tong-Jun*

(Institute of Biophysics, School of Science, Hebei University of Technology, Tianjin 300401, China)

Abstract: Dendritic cells (DCs) are professional antigen presenting cells, which capture and present antigens, express co-stimulatory molecules, migrate to lymphoid organs and activate T cells to initiate immune responses. They not only activate lymphocytes, but also induce immune tolerance. In this article, we discuss general aspects of DC biology as well as advances in the interactions between DCs and the tumor microenvironment. We also review various dendritic cell-based immunotherapy methods. These studies play a sentinel role in better understanding the function of dendritic cells in tumor microenvironment and are critical for designing novel therapy or improving therapeutic approaches.

Key words: tumor; dendritic cell; immune response; immune tolerance; DC vaccine

树突状细胞 (dendritic cells, DCs) 是免疫系统功能最强的专职抗原呈递细胞 (antigen presenting cells, APCs), 是 CD4⁺ T 和 CD8⁺ T 初始细胞主要的激活细胞^[1-2]。DCs 具有摄取和处理抗原的能力, 表达主要组织相容性复合物 (major histocompatibility complex, MHC) 和共刺激分子 (CD80、CD40、CD86 和 CD70), 进而激活效应细胞^[2]。这些特征使其在诱导和维持抗肿瘤免疫方面发挥独特的作用。另一方面, 肿瘤微环境中一些因素的影响也会促使 DCs 递呈抗原的功能降低甚至完全丧失, 从而限制效应 T 细胞的活性, 促进肿瘤的生长。树突状细胞与免疫系统的相互作用关系如图 1 所示。在临床应用方

面, 目前 DCs 疫苗已用于多种癌症的临床试验, 取得明显效果。作为免疫系统不可或缺的重要组成部分, 肿瘤微环境中树突状细胞在肿瘤演化中的双重作用及其在肿瘤治疗方面的应用前景使其成为抗肿瘤研究的热点, 近年来相关研究取得了重要的进展。

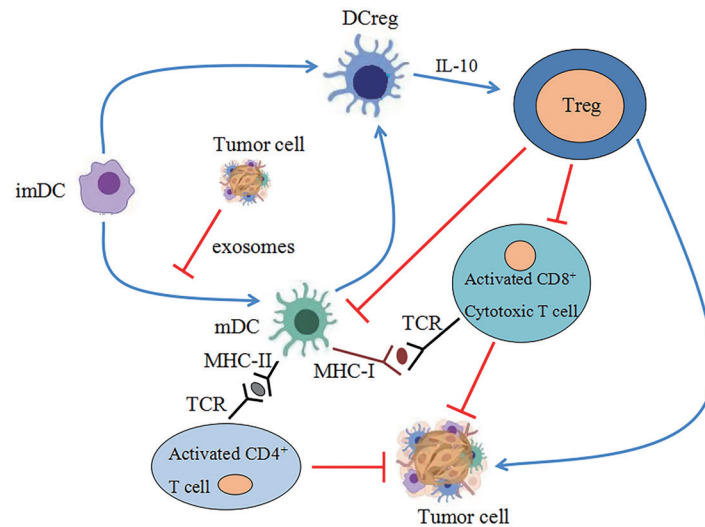
1 DCs 的分类和生物学特性

DCs 起源于骨髓造血祖细胞, 也可由单核细胞分化产生^[3]。DCs 存在几个亚群: 传统树突状细胞

收稿日期: 2019-08-09; 修回日期: 2019-10-12

基金项目: 国家自然科学基金项目(11735006)

*通信作者: E-mail: zhaotj66@126.com



imDCs: 不成熟树突状细胞; mDCs: 成熟树突状细胞; DCreg: 调节性树突状细胞; Treg: 调节性T细胞; MHC- I、II: 主要组织相容性复合物- I、II; TCR: T细胞受体; IL-10: 白介素-10。红色代表抑制, 蓝色代表促进。

图1 树突状细胞与免疫系统的相互作用关系

(conventional dendritic cells, cDCs)、浆细胞样树突状细胞 (plasmacytoid dendritic cells, pDCs) 和单核细胞衍生的树突状细胞 (monocyte-derived dendritic cells, moDCs)^[3-4]。根据从骨髓到淋巴结 (lymph nodes, LN) 迁移途径的不同, cDCs 分为组织居留 DC 和迁移性 DC^[2]。组织居留 DC 通过高内皮微静脉 (high endothelial venules, HEVs) 进入 LN^[5]; 迁移性 DC 先从血液迁移到非淋巴组织, 负载抗原通过淋巴管再迁移到组织引流淋巴结^[6]。迁移性 DC 具有 MHC- II 分子高表达和整合素 CD11c 中度表达的特征^[2,7]。

根据功能上的差异, 迁移性 DC 和组织居留 DC 都可以进一步细分为 cDC1s 和 cDC2s^[8]。树突状细胞发育的不同阶段在功能上有所差异, 而 cDC1s 的发育依赖于转录因子 IRF8、ID2 和 BATF3 的表达, cDC2s 的发育依赖于转录因子 Notch2、IRF4 和 ZEB2 的表达^[9-10]。

cDC1s 的功能是多方面的。首先, cDC1s 能够表达 C 型凝集素 DNGR-1/CLEC9A 和趋化因子受体 XCR1, 还能够表达整合素^[11-13]。其中, 在小鼠肿瘤中 cDC1s 的额外标记物是整合素 αE (CD103), 而在人类肿瘤中是 BDCA3^[13]。其次, cDC1s 通过肽段在 MHC- I 上交叉表达, 特异性地激活细胞毒性 CD8⁺ T 细胞应答^[9]。另外, 发育成熟的 cDC1s 能有效地向 T 细胞呈递外源性和内源性抗原, 并调节 T 细胞的增殖和活化。cDC1s 的这些独特功能在

癌症治疗中是至关重要的^[9]。

cDC2s 在功能上与 cDC1s 是不同的。cDC2s 可以通过表面标记物 CD11b 和 SIRP α 被识别^[10]。2019 年的一项研究表明, cDC2s 可以迁移到淋巴组织, 并通过依赖 MHC-II 的抗原呈递优先激活 CD4⁺ T 细胞应答^[14]。研究还发现, 这些能力受到肿瘤内调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Tregs) 和其他免疫抑制机制的限制^[14]。

pDCs 在免疫调节过程中具有独特的功能。cDCs 是通过将抗原呈递给 T 细胞进而激活特异性 T 细胞免疫反应来诱导抗肿瘤免疫, 而 pDCs 能够特异性表达 TLR7 和 TLR9 实现对不同抗原的识别, 其中 TLR7 能识别单链病毒 RNA, TLR9 能识别 DNA 中未甲基化的 CpG 位点^[15-16]。在免疫调节过程中, pDCs 通过产生 I 型干扰素 (interferon-I, IFN-I) 而成为抗病毒免疫的有效介质^[17-18]。来自小鼠肿瘤引流淋巴结的 pDCs 能够通过吡啶胺 2,3- 双加氧酶 (idoleamine2,3-dioxygenase, IDO) 直接激活调节性 T 细胞, 从而有效地抑制 T 细胞的活化和抗肿瘤免疫反应^[18]。pDCs 还能够表达 CD80 和 CD86 以提供 T 细胞激活的共刺激信号, 但 pDCs 迁移至淋巴结和交叉呈递外源性抗原的过程目前尚不完全明确^[12]。

moDCs 与其他 DCs 亚群的不同之处在于, 它们在炎症期间特异性地出现在组织和次级淋巴组织中, 并且表达表面标志物 CD11b、SIRP α 和 Fc 受

体^[19-20]。实际上,发炎的组织募集外周单核细胞,随后在浸润时通过细胞因子信号转导分化成 moDCs。研究还表明,除了能够应对炎症外, moDCs 在激活 Th1 和 Th2 型免疫应答中起作用,在淋巴结中交叉呈递给细胞毒性 T 淋巴细胞时也起作用,这表明它们在炎症期间可以发挥类似于 cDCs 的作用^[21]。

根据分化阶段的不同,树突状细胞存在未成熟的树突状细胞 (immature dendritic cells, imDCs)、成熟的树突状细胞 (mature dendritic cells, mDCs) 和调节性的树突状细胞 (regulatory dendritic cells, DCregs) 三种功能不同的 DCs^[1]。这三种不同功能的树突状细胞具有各自的作用机制。首先, DCs 具有捕获和呈递抗原的能力。研究表明, imDCs 能够吞噬抗原,能够分泌肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 (interleukin, IL)-12、IL-6, 可以表达高水平的 MHC-I, 而表达低水平的 MHC-II 和共刺激分子^[22]。imDCs 通过捕获肿瘤抗原或受到外界刺激活化为 mDCs。而 mDCs 通过淋巴管迁移到引流淋巴结,将抗原呈递给 T 细胞。其次, DCs 还具有免疫激活的作用。人们注意到, mDCs 会表达多种共刺激分子,如 CD80、CD86、CD40 和 CD70 等细胞因子。这些细胞因子是 T 细胞共刺激配体分子,通过与 T 细胞表达的 CD28、CD40L、CD27 和 ICOS 相互作用,激活 T 细胞并激发免疫应答^[2]。最后, DCs 还可以诱导免疫耐受。DCs 的激活和成熟取决于局部微环境,可以通过微环境中的抑制因子来抑制 DCs 的成熟,从而形成具有致耐受性和免疫抑制活性的 DCs 亚群。DCregs 除了具有将抗原呈递给 T 细胞的功能,还具有抑制 T 细胞增殖的能力^[23]。DCregs 存在多种亚群, CD11b^{high}CD11c^{low}Ia^{low} DCs 是其中一种。这种 DCreg 可通过诱导一氧化氮 (nitric oxide, NO)、IL-10 或 IDO 等抑制因子来抑制 T 细胞活化,从而导致免疫耐受^[23-25]。

2 DCs与肿瘤免疫

树突状细胞是免疫系统的专职抗原呈递细胞, DCs 在启动先天性免疫应答和适应性免疫应答过程中具有独特的作用^[1]。DCs 的功能是激活初始 T 细胞和启动细胞毒性 T 细胞反应。树突状细胞激活 T 细胞需要三个条件。首先, DCs 在捕获外源性抗原或内源性抗原后分化成熟,并回到淋巴器官,同时将抗原处理成小肽段。小肽段与 MHC 分子形成 MHC-抗原复合物,该复合物呈递到细胞表面与 T 细胞表面的 T 细胞受体 (T-cell receptor, TCR) 结合^[2]。

其中, DCs 将外源性抗原通过 MHC-I 分子呈递给 CD8⁺ T 细胞,而将内源性抗原通过 MHC-II 分子呈递给 CD4⁺ T 细胞。其次, DCs 还会在细胞表面表达共刺激分子 B7 (CD80 和 CD86),与 T 细胞表面的相应受体 CD28 结合^[26]。最后, DCs 还会分泌一些细胞因子,触发 T 细胞中的特异性 STAT 激活途径^[27]。DCs 上的模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRRs) 通过对病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) 的识别实现特异性的细胞因子分泌。模式识别受体包括 Toll 样受体 (toll-like receptors, TLRs)、NOD 样受体 (NOD-like receptors, NLRs) 和 RIG-I 样受体 (RIG-I-like receptors, RLRs)。该识别过程还会导致 DCs 的激活,同时可调节共刺激分子和 MHC 分子^[27]。当这三个条件同时满足时, T 细胞就会被激活。除了适应性免疫以外, DCs 还在先天性免疫中发挥作用^[26]。在先天性免疫中, DCs 能够检测病原体和细胞因子,从而促进多种先天性免疫细胞的活化,其中包括先天性淋巴细胞 (innate lymphoid cells, ILCs)、自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞和中性粒细胞^[27]。

除诱导细胞免疫外, DCs 还可以增强体液免疫。以往人们认为,滤泡树突状细胞 (follicular dendritic cells, FDC) 和 CD169⁺ 巨噬细胞能够将 B 细胞和初始抗原结合起来^[28]。新的实验表明, cDCs 也具有这种功能。cDCs 包含两个亚群 cDC1s 和 cDC2s, 究竟是哪个亚群具有这种功能呢? 最近有关这一问题的研究取得了一些重要进展。病原体或者其产物通常由外周组织捕获,并由 cDC2s 将抗原递送到引流淋巴结^[4]。因而,对于体液免疫 cDC2s 是主要参与者。另外,很多迹象表明, cDC1s 靶向的抗原可以诱导抗体免疫应答,也在先天免疫方面发挥重要作用^[4]。

最新的研究发现,对于肿瘤来说先天性免疫反应主要是通过宿主干扰素基因刺激蛋白 (stimulator of interferon genes, STING) 通路发生。该免疫反应可导致 IFN-I 的产生和树突状细胞的激活,还导致肿瘤相关抗原对 CD8⁺ T 细胞的交叉表达,以及 T 细胞被招募进入肿瘤微环境中^[26]。有关效应 T 细胞募集方面 DCs 所起作用的研究表明,肿瘤中 CD103⁺ DCs 是将效应 T 细胞招募到肿瘤微环境中所必需的。研究发现,效应 T 细胞亚群的募集依赖于趋化因子受体 CXCR3 的表达, CXCR3 的表达又依赖于 CXCL9 和 CXCL10 两种趋化因子^[29]。而 CXCL9 和 CXCL10 主要来自于肿瘤内 CD103⁺ DCs^[30]。由

由此可见, 肿瘤内 CD103⁺ DCs 在招募 T 细胞过程中发挥关键作用。事实上, 通过提高 CD103⁺ DCs 在肿瘤内的比例来改善抗肿瘤免疫反应已经在动物模型中取得了成功。例如, 在乳腺癌中, 紫杉醇结合集落刺激因子 -1 (colony stimulatory factor, CSF-1) 可提高肿瘤内 CD103⁺ DCs 的比例, 并促进 T 细胞向肿瘤的流入^[31]。

3 肿瘤来源的外泌体对树突状细胞的影响

系统适应性抗肿瘤免疫反应的建立在肿瘤清除过程中起着重要的作用。这种抗肿瘤免疫反应一般要经历以下几个关键的步骤。首先, 肿瘤细胞所释放的抗原被 APCs 摄取、处理并呈递给 T 细胞, 诱导 T 细胞的活化; 其次, 活化的 T 细胞被募集至肿瘤并浸润; 最后, 肿瘤细胞被抗原特异性 T 细胞识别并杀死^[32]。而 DCs 在抗原呈递和激活 T 细胞方面是所有 APCs 中功能最强大的。正常情况下, DCs 捕获抗原, 成熟后转移至淋巴结。成熟的 DCs 激活 T 细胞, 刺激宿主抗肿瘤免疫应答, 进而导致肿瘤清除过程的启动。然而, 基于 DCs 的免疫反应可以被微环境调控, 肿瘤细胞可以调节肿瘤微环境, 所分泌的抑制因子能够降低 DCs 的响应能力并抑制共刺激分子的表达, 进而抑制 T 细胞的活性^[33-34], 导致系统的适应性抗肿瘤免疫反应不能有效地发挥作用。

外泌体是由细胞分泌并释放到细胞外空间的囊泡。在免疫系统中, 肿瘤外泌体 (tumor-derived exosomes, TEXs) 可以诱导免疫应答或免疫耐受^[35-36]。对于肿瘤外泌体如何发挥作用存在不同观点。一种观点认为, 携带肿瘤抗原的外泌体能促进树突状细胞成熟, 增强抗肿瘤免疫反应^[36]。小鼠肝癌细胞 Hepa1-6 来源的外泌体表达甲胎蛋白和磷脂酰肌醇蛋白聚糖 -3 两种特异性良好的肝癌细胞抗原, 这两种抗原可被 DCs 摄取, 通过提高 CD11c、MHC 分子、共刺激分子和细胞间黏附分子的表达水平, 促进 DCs 成熟^[37]。小鼠髓样单核白血病细胞 WEHI3B 来源的外泌体具有 CD90、CD44、MFGE8、HSP70 受体和四聚体蛋白 CD9、CD63 表达上调的特点, 这些表达产物可被 DCs 有效吸收, 进而诱导 DCs 成熟^[38]。在肝细胞癌的免疫治疗中, 用脉冲处理过的 TEXs 和 DCs 来处理小鼠, 其血清和肿瘤组织中 CD8⁺ T 淋巴细胞的数量显著增加^[37]。因此, 负载 TEXs 的 DCs 可增加 CD8⁺ T 细胞的数量, 从而增强抗肿瘤免疫。

还有一种观点认为, TEXs 可以通过诱导细胞因子影响 DCs 的分化和成熟来介导免疫抑制^[38]。Ning 等^[39]研究了 TEXs 对 DCs 的影响, 得到了一些重要的结果。首先, 来自 LLC Lewis 肺癌或 4T1 乳腺癌细胞的外泌体能够阻断髓样前体细胞向 CD11c⁺ DCs 分化并诱导细胞凋亡。此外, LLC 外泌体可降低大多数 C-C/C-X-C 趋化因子受体的表达。特别是 CCR6、CCR7 和 CXCR3 这些趋化因子受体表达明显减少, 进而抑制了 DCs 向引流淋巴结的迁移。其中, CCR7 是参与 DCs 向淋巴细胞迁移并诱导特异性 T 细胞免疫应答的主要趋化因子受体^[40]。除此以外, 研究还发现 TEXs 抑制 DCs 的成熟, 进而下调对抗原呈递及 T 细胞激活至关重要的 MHC-II、CD80 和 CD86 等共刺激分子的表达, 上调 CD11b 和共抑制分子 PD-L1 的表达, 从而使树突状细胞失去成熟潜能。因此, TEXs 抑制了 DCs 的免疫应答, 增强了 DCs 的免疫抑制。最后, TEXs 显著上调了 CD4⁺ Foxp3⁺ 调节性 T 细胞的分化。从上述实验事实有理由推断, TEXs 直接抑制了 DCs 免疫应答标志物和细胞因子的表达, 抑制了 DCs 向淋巴结的迁移, 诱导了 Tregs 分化。虽然 TEXs 可以促进 DCs 成熟, 但体内存在的大量 TEXs 可能会抑制载有 TEXs 的 DCs 的功能。因此, DCs 在癌症治疗中的应用研究有待进一步深化。

4 DCs与调节性T细胞相互作用诱导免疫耐受

Treg 细胞在多种癌症类型中能够抑制抗肿瘤免疫应答, 对于维持自身免疫耐受至关重要^[41]。体外研究表明, Treg 细胞具有直接抑制多种细胞类型的能力, 包括 T 细胞和 DCs。而且, 相关研究也明确了 Treg 细胞是如何抑制 DCs 的。通过体内成像研究发现, Treg 细胞可以在效应 T 细胞活化之前减少效应 T 细胞和 DCs 之间的接触时间^[42]。此外, 在 DCs 成熟过程中, Treg 细胞可以主动下调或抑制上调共刺激分子 CD80 和 CD86^[41]。最后, Treg 细胞可以调节 DCs 细胞因子的产生, 例如 Treg 细胞可以抑制 IL-6 的产生, 还能够促进 IL-10 的产生^[43]。因此, Treg 细胞通过抑制 DCs 的免疫原性功能, 从而减少 T 细胞的活化, 进而使 T 细胞失去对肿瘤的抑制。综上所述, 肿瘤浸润的 Treg 细胞通过抑制肿瘤相关 DCs 的免疫原性来促进免疫耐受。而 DCs 诱导免疫原性或免疫耐受性是肿瘤免疫应答的重要决定因素。致耐受性 DCs 通过抑制 T 细胞增殖或 Treg 细胞生成导致依赖 T 细胞的抗肿瘤免疫

力降低,从而在免疫耐受中发挥关键作用^[23]。

Jang 等^[44]的研究进一步明确了 DCs 是 Treg 细胞抑制抗肿瘤免疫应答的关键靶标。肿瘤内 Treg 细胞与肿瘤相关的 CD11c⁺ DCs 相互作用,减少了 DCs 共刺激配体的表达,抑制了 T 细胞的增殖。值得注意的是, Treg 细胞的清除会导致肿瘤相关的 CD11c⁺ DCs 的免疫原性恢复、共刺激分子的表达和 CD8⁺ T 细胞活化,进而抑制肿瘤的生长。这种抑制作用依赖于 CD8⁺ T 细胞表达的干扰素- γ (IFN- γ)。Treg 细胞和 DCs 之间的相互作用是形成免疫反应的关键。

然而, DCs 与 Treg 细胞的作用是相互的。一方面, DCs 在某些环境下可以诱导 Treg 细胞的增殖^[43]; 另一反面, DCs 还可以调节 Th17 和 Treg 细胞之间的平衡^[45]。有关 DCs 对 Treg 细胞在发育和功能实现等方面的影响的研究最近不断取得新进展。研究表明, DCs 能够影响 Treg 细胞的稳定性。Niven 等^[46]研究了树突状细胞中巨自噬通路对 Treg 细胞表型和功能的潜在作用。自噬通路在 APCs 中起关键作用,在炎症或病原体感染的各种环境中控制先天性和适应性免疫反应。DCs 的自噬通路不论在炎症状态还是在稳定状态下都对 Treg 细胞的稳定和内稳态有重要作用。而 DC 中的自噬通路功能障碍会导致 Treg 细胞不稳定,并有可能导致自身免疫性疾病。

5 DCs与肿瘤免疫治疗

DCs 的功能是通过将抗原呈递给 T 细胞来产生适应性反应,因此它们是产生特异性抗肿瘤免疫的合理靶标^[47-48]。基于 DCs 的临床治疗策略一般是利用患者自身的 DCs 来产生治疗性疫苗,所采用的方法已基本成熟。先是从患者体内取出 DCs,使用佐剂离体成熟,加载肿瘤抗原并注射回患者体内。注射后, DCs 将肿瘤抗原呈递给肿瘤特异性 T 细胞,导致 T 细胞活化和扩增^[49]。多数情况下 DCs 是从肿瘤中获取抗原的,该过程会被肿瘤高度抑制。然而,这种疗法能够绕过这一机制,从而避免这种抑制过程,达到理想的治疗效果。随着应用的日益广泛, DC 疫苗已被证明对多种不同类型的癌症的治疗是安全的,并在临床试验中被证明能引起持久的 T 细胞应答。目前已经发展出了多种 DC 疫苗治疗肿瘤的方法。

最常用的一种基于 DCs 的免疫治疗方法是基于多肽的疫苗。这种疫苗是由抗原蛋白片段所制成

的制剂,这些片段包含抗原的最小免疫原性区域^[50]。这样设计疫苗的目的是为了增强 CD8⁺ T 细胞应答。理想的肿瘤相关抗原靶标应满足的条件是仅在肿瘤细胞上表达或在正常组织中表达非常有限。研究发现,黏蛋白 1 (MUC1) 就满足上述条件,因而有可能成为基于多肽的胰腺癌免疫疗法的潜在备选抗原。Rong 等^[51]将 MUC1 肽脉冲的 DCs 用于治疗 7 例晚期胰腺癌患者,其中 1 例患者的 IFN-c 和颗粒酶 B ELISPOT 测定相关性显著增加,1 例患者有背痛消退。比较研究表明,与单独多肽相比,携带多肽的 DC 疫苗可能会诱导细胞毒性淋巴细胞产生更高的活性^[52]。

为临床开发的另一种重要的 DC 疫苗治疗方法是利用 DCs 和肿瘤裂解物 (tumor lysates, TL) 脉冲^[53]。这种治疗方法可以实现针对肿瘤的特异性 T 细胞应答进而使肿瘤消退,达到治疗的目的。Lee 等^[54]对肿瘤裂解物是否可诱导 DCs 的表型成熟进行了研究。实验结果表明,与无处理的 DCs 相比,肿瘤裂解物处理的 DCs 可表达高水平的 CD86、MHC-I 和 MHC-II 分子。

近年来,纳米技术的发展使具有潜在生物医学应用前景的纳米材料不断涌现,为肿瘤免疫疗法提供了新的手段。纳米颗粒能够利用其独特的吸附能力来靶向 DCs^[55]。重要的是,这些方法还能将抗原与佐剂共同呈送至相同的靶细胞,从而促进 DCs 成熟^[56]。2016 年, Sahin 实验室研究了一种有效的 mRNA 包封脂质体疫苗^[57]。由于其特殊的电荷和组成,这些脂质体优先靶向脾脏,能有效激活不同类型的 DCs,从而引发持久的抗肿瘤 T 细胞应答。

6 结论与展望

DCs 是免疫系统中功能最强的专职抗原呈递细胞,并表现出不同的促肿瘤发生和抗肿瘤发生功能。尽管 DCs 具有独特的潜力,可激发强大的抗肿瘤免疫,但肿瘤微环境也会阻碍 DCs 功能的正常发挥,从而抑制免疫反应。因此,如何减少 DCreg 和 Treg 细胞等免疫抑制细胞的作用,提高治疗效果,是最为关键的问题。由于 DCs 能够启动针对抗原的特异性免疫反应,使其成为诱导抗原特异性免疫的理想靶点,因此许多研究集中在 DC 疫苗在癌症治疗中的应用。尽管 DC 疫苗被认为是一种有效的肿瘤免疫治疗方法,但从以往的临床试验来看,它并没有预期的那么有效。由此可预测,未来 DC 靶向疫苗将专注于肿瘤抗原和佐剂的组合,佐剂由功能化纳

米材料提供。这种 DC 疫苗还可以与化疗、放疗或检查点抑制剂等治疗相结合, 进一步加强 DC 疫苗的功能, 以消除 T 细胞在肿瘤微环境中面对的免疫抑制信号。因此, 尚需进一步的深入研究, 以优化 DC 疫苗在临床癌症治疗中的应用。

[参 考 文 献]

- [1] Lin W, Liu T, Wang B, et al. The role of ocular dendritic cells in uveitis. *Immunol Lett*, 2019, 209: 4-10
- [2] Chudnovskiy A, Pasqual G, Victora GD. Studying interactions between dendritic cells and T cells *in vivo*. *Curr Opin Immunol*, 2019, 58: 24-30
- [3] Collin M, Bigley V. Human dendritic cell subsets: an update. *Immunology*, 2018, 154: 3-20
- [4] Heath WR, Kato Y, Steiner TM, et al. Antigen presentation by dendritic cells for B cell activation. *Curr Opin Immunol*, 2019, 58: 44-52
- [5] Liu K, Victora GD, Schwickert TA, et al. *In vivo* analysis of dendritic cell development and homeostasis. *Science*, 2009, 324: 392-7
- [6] Randolph GJ, Veronique A, Swartz MA. Dendritic-cell trafficking to lymph nodes through lymphatic vessels. *Nat Rev Immunol*, 2005, 5: 617-28
- [7] Harpreet SJ, Allan T, Matthieu R, et al. The mouse dendritic cell marker CD11c is down-regulated upon cell activation through Toll-like receptor triggering. *Immunobiology*, 2013, 218: 28-39
- [8] Eisenbarth SC. Dendritic cell subsets in T cell programming: location dictates function. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19: 89-103
- [9] Böttcher JP, e Sousa CR. The role of type 1 conventional dendritic cells in cancer immunity. *Trends Cancer*, 2018, 4: 784-92
- [10] Sheng J, Chen Q, Soncin I, et al. A discrete subset of monocyte-derived cells among typical conventional type 2 dendritic cells can efficiently cross-present. *Cell Rep*, 2017, 21: 1203-14
- [11] Villani AC, Satija R, Reynolds G, et al. Single-cell RNA-seq reveals new types of human blood dendritic cells, monocytes, and progenitors. *Science*, 2017, 356: eaah4573
- [12] Gardner A, Ruffell B. Dendritic cells and cancer immunity. *Trends Immunol*, 2016, 37: 855-65
- [13] Robbins SH, Walzer T, Dembele D, et al. Novel insights into the relationships between dendritic cell subsets in human and mouse revealed by genome-wide expression profiling. *Genome Biol*, 2008, 9: R17
- [14] Binnewies M, Mujal AM, Pollack JL, et al. Unleashing type-2 dendritic cells to drive protective antitumor CD₄⁺ T cell immunity. *Cell*, 2019, 177: 556-71
- [15] Buschow SI, Biesta PJ, Groothuisink ZMA, et al. TLR7 polymorphism, sex and chronic HBV infection influence plasmacytoid DC maturation by TLR7 ligands. *Antiviral Res*, 2018, 157: 27-37
- [16] Tanegashima K, Takahashi R, Nuriya H, et al. CXCL14 acts as a specific carrier of CpG DNA into dendritic cells and activates Toll-like receptor 9-mediated adaptive immunity. *EBioMedicine*, 2017, 24: 247-56
- [17] Mitchell D, Chintala S, Dey M. Plasmacytoid dendritic cell in immunity and cancer. *J Neuroimmunol*, 2017, 24: 63-73
- [18] Alculumbre S, Raieli S, Hoffmann C, et al. Plasmacytoid pre-dendritic cells (pDC): from molecular pathways to function and disease association. *Semin Cell Dev Biol*, 2019, 86: 24-35
- [19] Tang-Huau TL, Segura E. Human *in vivo*-differentiated monocyte-derived dendritic cells. *Semin Cell Dev Biol*, 2019, 86: 44-9
- [20] Lopez BS, Hurley DJ, Giancola S, et al. The effect of age on foal monocyte-derived dendritic cell (MoDC) maturation and function after exposure to killed bacteria. *Vet Immunol Immunopathol*, 2019, 210: 38-45
- [21] Segura E, Amigorena S. Inflammatory dendritic cells in mice and humans. *Trends Immunol*, 2013, 34: 440-5
- [22] Sozzani S, Del Prete A, Bosisio D. Dendritic cell recruitment and activation in autoimmunity. *J Autoimmun*, 2017, 85: 126-40
- [23] Thomson AW, Metes DM, Ezzelarab MB, et al. Regulatory dendritic cells for human organ transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*, 2019, 33: 130-6
- [24] Vaeth M, Wang YH, Eckstein M, et al. Tissue resident and follicular Treg cell differentiation is regulated by CRAC channels. *Nat Commun*, 2019, 10: 1183
- [25] Bracho-Sanchez E, Hassanzadeh A, Brusko MA, et al. Dendritic cells treated with exogenous indoleamine 2,3-dioxygenase maintain an immature phenotype and suppress antigen-specific T cell proliferation. *J Immunol Regen Med*, 2019, 5: 100015
- [26] Vatner RE, Janssen EM. STING, DCs and the link between innate and adaptive tumor immunity. *Mol Immunol*, 2019, 110: 13-23
- [27] Bigley V, Cytlak U, Collin M. Human dendritic cell immunodeficiencies. *Semin Cell Dev Biol*, 2019, 86: 50-61
- [28] Kim J, Lee S, Jeoung D, et al. Activated human B cells stimulate COX-2 expression in follicular dendritic cell-like cells via TNF- α . *Mol Immunol*, 2018, 94: 1-6
- [29] Spranger S, Dai D, Horton B, et al. Tumor-residing Batf3 dendritic cells are required for effector T cell trafficking and adoptive T cell therapy. *Cancer Cell*, 2017, 31: 711-23
- [30] Pfirschke C, Siwicki M, Liao HW, et al. Tumor microenvironment: no effector T cells without dendritic cells. *Cancer Cell*, 2017, 31: 614-5
- [31] de Mingo Pulido A, Gardner A, Hiebler S, et al. TIM-3 regulates CD103⁺ dendritic cell function and response to chemotherapy in breast cancer. *Cancer Cell*, 2018, 33: 60-74
- [32] Yan J, Zhao Q, Gabrusiewicz K, et al. FGL2 promotes tumor progression in the CNS by suppressing CD103⁺ dendritic cell differentiation. *Nat Commun*, 2019, 10: 448-62
- [33] Keirsse J, Van DH, Van Ginderachter JA, et al. Exploiting tumor-associated dendritic cell heterogeneity for novel

- cancer therapies. *J Leukoc Biol*, 2017, 102: 317-24
- [34] Ning Y, Shen K, Wu Q, et al. Tumor exosomes block dendritic cells maturation to decrease the T cell immune response. *Immunol Lett*, 2018, 199: 36-43
- [35] Wee I, Syn N, Sethi G, et al. Role of tumor-derived exosomes in cancer metastasis. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2019, 1871: 12-9
- [36] Bastos N, Ruivo CF, da Silva S, et al. Exosomes in cancer: use them or target them? *Semin Cell Dev Biol*, 2018, 78: 13-21
- [37] Rao Q, Zuo B, Lu Z, et al. Tumor-derived exosomes elicit tumor suppression in murine hepatocellular carcinoma models and human *in vitro*. *Hepatology*, 2016, 64: 456-72
- [38] Liu H, Chen L, Peng Y, et al. Dendritic cells loaded with tumor derived exosomes for cancer immunotherapy. *Oncotarget*, 2018, 9: 2887-94
- [39] Ning Y, Shen K, Wu Q, et al. Tumor exosomes block dendritic cells maturation to decrease the T cell immune response. *Immunol Lett*, 2018, 199: 36-43
- [40] Hu Z, Li Y, Van Nieuwenhuijze A, et al. CCR7 modulates the generation of thymic regulatory T cells by altering the composition of the thymic dendritic cell compartment. *Cell Rep*, 2017, 21: 168-80
- [41] Saleh R, Elkord E. Treg-mediated acquired resistance to immune checkpoint inhibitors. *Cancer Lett*, 2019, 457: 168-79
- [42] Tadokoro CE, Guy S, Shiqian S, et al. Regulatory T cells inhibit stable contacts between CD4⁺ T cells and dendritic cells *in vivo*. *J Exp Med*, 2006, 203: 505-11
- [43] Barilla RM, Diskin B, Caso RC, et al. Specialized dendritic cells induce tumor-promoting IL-10⁺IL-17⁺ FoxP3⁺ regulatory CD4⁺ T cells in pancreatic carcinoma. *Nat Commun*, 2019, 10: 1424-39
- [44] Jang JE, Hajdu CH, Liot C, et al. Crosstalk between regulatory T cells and tumor-associated dendritic cells negates anti-tumor immunity in pancreatic cancer. *Cell Reports*, 2017, 20: 558-71
- [45] Zheng X, Zhang L, Chen J, et al. Dendritic cells and Th17/Treg ratio play critical roles in pathogenic process of chronic obstructive pulmonary disease. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108: 1141-51
- [46] Niven J, Madelon N, Page N, et al. Macroautophagy in dendritic cells controls the homeostasis and stability of regulatory T cells. *Cell Rep*, 2019, 28: 21-9
- [47] Constantino J, Gomes C, Falcão A, et al. Dendritic cell-based immunotherapy: a basic review and recent advances. *Immunol Res*, 2017, 65: 798-810
- [48] Bryant CE, Sutherland S, Kong B, et al. Dendritic cells as cancer therapeutics. *Semin Cell Dev Biol*, 2019, 86: 77-88
- [49] Gall CML, Weiden J, Eggermont LJ, et al. Dendritic cells in cancer immunotherapy. *Nat Mater*, 2018, 17: 2123-30
- [50] Li W, Song X, Yu H, et al. Dendritic cell-based cancer immunotherapy for pancreatic cancer. *Arab J Gastroenterol*, 2018, 19: 1-6
- [51] Rong Y, Qin X, Jin D, et al. A phase I pilot trial of MUC1-peptide-pulsed dendritic cells in the treatment of advanced pancreatic cancer. *Clin Exp Med*, 2012, 12: 173-80
- [52] Dissanayake D, Murakami K, Tran MD, et al. Peptide-pulsed dendritic cells have superior ability to induce immune-mediated tissue destruction compared to peptide with adjuvant. *PLoS One*, 2014, 9: e92380
- [53] Nakamura A, Abe M, Ono Y, et al. CTCs as tumor antigens: a pilot study using *ex-vivo* expanded tumor cells to be used as lysate for DC vaccines. *Int Soc Pers Med*, 2019, 8: 27-31
- [54] Lee HK, Kim YG, Kim JS, et al. Cytokine-induced killer cells interact with tumor lysate-pulsed dendritic cells via CCR5 signaling. *Cancer Lett*, 2016, 378: 142-9
- [55] Shen H, Sun T, Hoang HH, et al. Enhancing cancer immunotherapy through nanotechnology-mediated tumor infiltration and activation of immune cells. *Semin Immunol*, 2017, 34: 114-22
- [56] Urbanavicius D, Alvarez T, Such GK, et al. The potential of nanoparticle vaccines as a treatment for cancer. *Mol Immunol*, 2018, 98: 2-7
- [57] Kranz LM, Diken M, Haas H, et al. Systemic RNA delivery to dendritic cells exploits antiviral defence for cancer immunotherapy. *Nature*, 2016, 534: 396-401