

胶质瘤干细胞免疫作用机制与免疫治疗研究进展

何海平 综述 陈礼刚 审校

泸州医学院附属医院神经外科;四川 泸州 646000

摘要:胶质母细胞瘤是一种恶性程度较高的胶质瘤。迄今使用常规方法治疗胶质母细胞瘤很难得到让人满意的效果。许多研究显示,胶质瘤干细胞和其所处的免疫微环境的抑制状态是胶质母细胞瘤难以治疗的根源。本文通过探讨胶质瘤干细胞所处免疫微环境中相关免疫细胞的作用,重点分析胶质瘤干细胞的免疫逃逸的机制,并描述现今主要的免疫治疗的临床策略,希望有助于为临床治疗找到新途径。

关键词:胶质瘤干细胞;免疫微环境;免疫逃逸;免疫治疗

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2016.04.024

迄今胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM; 世界卫生组织 IV 级胶质瘤)的临床治疗策略仍然是最大范围地手术切除后给予替莫唑胺化疗及放射治疗等辅助治疗为主。这种常规治疗策略能一定程度上延长患者的生存时间和改善其生活质量,但中位生存时间仍然不足 15 个月^[1],而彻底治愈更是很难实现。最近许多研究显示胶质瘤干细胞(glioma stem cell, GSC)和其所处的免疫微环境的抑制状态是胶质母细胞瘤难以治疗的根源。一方面,研究胶质瘤干细胞所处肿瘤微环境中免疫细胞的相互作用,通过控制微环境中相关的小胶质细胞、巨噬细胞、调节性 T 细胞等的重要成分或许能够打破其微环境中的免疫抑制状态。另一方面,探讨胶质瘤干细胞的免疫逃逸机制,选择更加针对胶质瘤干细胞的治疗策略或许可以很大程度上减少肿瘤复发的几率。机体自身的免疫系统本身就是一把双刃剑,虽然在抑制状态下的免疫系统可以促进肿瘤的发展,但我们如果能合理应用,它也是我们治疗肿瘤的一把利器。本文从颅内特殊的免疫环境出发,分析胶质瘤干细胞所处的免疫微环境和免疫逃逸机制,并探讨现今主要的免疫治疗方法,希望有助于为临床治疗找到新的途径。

1 胶质瘤干细胞所处的免疫微环境

免疫抑制是大多数癌症的共同特征,但脑胶质瘤在发生发展过程中具有一系列独特的免疫状态。胶质瘤所处的免疫微环境中存在多种细胞成分,如小胶质细胞、巨噬细胞、调节性 T 细胞等,胶质瘤

细胞侵袭生长及免疫逃逸的特性也与这些细胞成分密切相关。

肿瘤相关的单核巨噬细胞细胞/小胶质细胞(tumor associated macrophages, TAMs)是恶性神经胶质瘤主要的浸润细胞,占有免疫细胞 30% ~ 50%^[2]。巨噬细胞、小胶质细胞和肿瘤细胞之间的相互作用是胶质瘤微环境中最普遍存在的免疫细胞与肿瘤细胞的相互作用。它们通常被认为是肿瘤侵袭、增殖的启动因素。小胶质细胞能增强胶质瘤细胞的迁移。与其它类型的神经细胞相比较,小胶质细胞在促进胶质瘤细胞迁移方面的能力更加强大。最近有研究显示胶质瘤和小胶质细胞参与肿瘤微环境中,它们的相互作用能促进肿瘤进展和侵袭,在这个过程中小胶质细胞释放可溶性因子激活神经胶质瘤细胞内的 Pyk2 信号,从而促进胶质瘤细胞的迁移^[3]。TAMs 可以分泌免疫抑制因子,如细胞因子 IL-10、TGF- β 和细胞表面抗原的表达 B7-H1、FasL^[4],抑制机体的免疫系统,创造出有利于肿瘤生长的微环境。TAMs 固有的细胞吞噬能力也能帮助肿瘤生长^[5]。由于肿瘤生长速度快于血管生长速度,局部肿瘤细胞处于缺氧的状态,导致这些局部肿瘤细胞的生存期缩短,而 TAMs 可以吞噬这些局部的肿瘤细胞。

肿瘤细胞可以诱导调节性 T 细胞创造一个有利于肿瘤生存的免疫环境。多种类型的肿瘤实际上是高度免疫原性,可以通过效应 T 细胞渗透引发免疫反应,然而调节性 T 细胞抑制这种针对肿瘤免

基金项目:四川省重点科技自筹项目(2013SZZ002);四川省科技厅-泸州市人民政府-泸州医学院联合科研专项资金项目(LZ-LY-9)

收稿日期:2016-02-18; **修回日期:**2016-08-19

作者简介:何海平(1990-),男,泸州医学院在读研究生,研究生在读方向为立体定向及功能神经外科。

通讯作者:陈礼刚(1966-),男,教授,主任医师,主要从事脑肿瘤的基础研究及临床研究。

疫排斥反应。在肿瘤生长早期调节性 T 细胞就可以抑制 CD8(+) T 细胞积聚,同时分泌细胞炎症因子,例如干扰素,肿瘤坏死因子等^[6]。有研究指出,CD4(+)、CD25(+)和 Foxp3(+)的调节性 T 细胞可以抑制外周效应 T 细胞^[7]。调节性 T 细胞通过这些途径为肿瘤细胞提供了一个保护环境,使肿瘤很难受到免疫系统的攻击。在 Maes 等人^[8]通过使用 CD25 单克隆抗体消耗调节性 T 细胞,使 CD4(+)和 CD8(+)等效应器细胞增加,发挥其对肿瘤细胞的细胞毒活性,从而延长模型小鼠的中位生存期,起到治疗胶质瘤的作用。

2 胶质瘤肿瘤干细胞的免疫逃逸

有研究显示,普通放化疗很难杀伤胶质瘤干细胞,是因为胶质瘤干细胞能迅速地修复受损 DNA,保持自身的致癌能力。这也是胶质瘤治疗后复发的一个重要的原因^[9]。

胶质瘤干细胞本身具有免疫逃逸的能力,可以通过改变自身免疫原性,避免被免疫系统识别。有研究指出,胶质瘤干细胞细胞膜表面存在许多微绒毛,不仅可以防止肿瘤受到物理性损伤,还可以释放细胞毒效应分子抵抗免疫细胞的杀伤^[10]。此外,胶质瘤干细胞自身能分泌免疫抑制因子,通过趋化 TAMs 抑制免疫应答。如精氨酸和骨膜素^[11]。胶质瘤干细胞还可以通过 TRPM7 激活 JAK2/STAT3 和 Notch 信号通路,促进胶质瘤细胞的增殖和迁移^[12]。

血流不规则、贫血和细胞增殖迅速导致恶性胶质瘤所处的环境高度缺氧。低氧对于胶质瘤干细胞的侵袭和耐药也有促进作用,更是导致免疫耐受的关键因素之一。有研究显示,肿瘤缺氧诱导的免疫抑制可能与 STAT3 通路和缺氧诱导因子(HIF-1 α)有关^[13]。此外某些胶质瘤细胞所分泌的免疫抑制因子也与低氧有关,如转化生长因子- β (TGF- β)^[14]。

3 胶质瘤干细胞的免疫治疗

目前关于胶质瘤免疫治疗已经取得一定进展,而选择针对胶质瘤干细胞的免疫疗法,则可以进一步减少复发率,取得更佳的治疗效果。胶质瘤干细胞的免疫疗法众多,下文将重点叙述几种具备代表性的免疫疗法。

DC 疫苗是一种具有代表性的免疫治疗方法。传统的 DC 疫苗作用靶点是肿瘤携带的抗原,但肿瘤干细胞不携带这些抗原,可能逃过免疫攻击。所以虽然这样治疗能使肿瘤体积缩小,但容易复发。使用针对干细胞的 DC 疫苗可以通过选择性靶向

胶质瘤干细胞,从而更好地减少肿瘤复发。还有研究显示,通过使用破伤风类毒素作为佐剂,可以提高 DC 疫苗效率。在 Mitchell 等人的实验中,以破伤风类毒素为佐剂治疗的患者中位数生存时间延长^[15]。程序性死亡配体 1(PD-L1)是一种负性协同共刺激分子,它与受体结合后,参与肿瘤的免疫逃逸。通过阻断这一分子信号通路治疗胶质瘤已经成为近期研究的热点。PD-L1 的作用机制目前认为主要包括两方面,一是直接抑制参与肿瘤免疫反应的 T 细胞,诱导肿瘤特异性细胞毒性 T 细胞凋亡;二是通过抑制 DC 细胞的激活来抑制免疫反应。因此,以 PD-L1 为靶点的治疗,可以促进 DC 细胞的激活和肿瘤特异性细胞毒性 T 细胞的杀伤活性,从整体上增强对肿瘤的免疫反应,其结果不仅能直接抑制肿瘤生长,还能影响肿瘤免疫逃避的过程^[16]。Durgan 等^[17]的实验中,使用负载 PD-L1 抗原的小鼠树突状细胞能缩小肿瘤体积,这可能与增加向肿瘤运输抗原提呈细胞及 CD8(+) T 细胞有关,数据表明当使用 DC 疫苗时中断 PD-L1/PD-1 的联系会加剧抗肿瘤的免疫反应。

贝伐单抗(Bevacizumab)是美国 2004 年批准的治疗胶质瘤的新药,是重组的人源化单克隆抗体,其抗肿瘤机制是与 VEGF 相结合并阻断其活性,从而抑制胶质瘤内血管生长^[18]。贝伐单抗虽可以改善患者疾病无进展生存(PFS)并提高患者生存质量,但不能延长患者的生存期,故临床上贝伐单抗常与其它抗肿瘤药物联合使用^[19]。理论上推测胶质瘤干细胞能分泌较多的 VEGF,贝伐单抗能阻滞 VEGF 的分泌,从而抑制胶质瘤干细胞再生血管复发。贝伐单抗抑制血管内皮祖细胞分化为血管内皮细胞,但 CD133(+)的胶质瘤干细胞并不出现在这些内皮祖细胞里。最近有研究称早期积极地使用贝伐单抗可能会激活促血管生成因子,反而会增加肿瘤远处复发的风险^[20]。

细胞疗法即细胞过继免疫治疗,从患者体内获取淋巴细胞进行体外培养活化,使之生成大量效应细胞,再过继回输入患者体内,起到杀伤肿瘤细胞的作用。近年来随着对颅内免疫环境认识的不断发展,胶质瘤的过继免疫治疗取得了不小的进步,尤其以细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic lymphocyte, CTL)过继免疫治疗最具有代表性。CTL 即通过肿瘤裂解物作为抗原刺激体外培养的单核细胞,使其增殖活化。在沈国良等人的体外实验中,通过使用 IL-13R α 2 激

活 T 淋巴细胞,杀伤 U251 胶质瘤干细胞,其对干细胞杀伤效果优于普通胶质瘤细胞^[21]。但是目前许多针对胶质瘤干细胞的 CTL 研究只停留在体外实验,用于临床治疗还受到许多限制。

4 总结与展望

与传统胶质母细胞瘤的治疗方法相比较,免疫疗法有其独特的优势,例如对患者创伤小。当传统治疗方法治疗胶质母细胞瘤效果不佳,如放化疗耐药时,免疫治疗是一个很好的选择。但是目前大多免疫疗法主要是针对肿瘤细胞分化抗原,而不是胶质瘤干细胞分化的抗原,所以总体疗效不够理想。研究针对胶质瘤干细胞的免疫治疗刻不容缓。为了取得最佳的治疗效果,不建议单独使用疗法,免疫疗法还应该联合传统疗法一起使用。

虽然胶质瘤干细胞在免疫系统作用以及免疫治疗中的机制已经取得一定进展,但还是存在很多问题。例如,大多数涉及胶质瘤干细胞研究的实验动物(如裸鼠),是免疫系统不完整的异种细胞种植的动物模型,有可能忽视某些免疫成分之间的相互作用。此外,特定细胞系种植的动物模型(如 C6 细胞系/SD 大鼠模型),很难代表临床上的不同胶质瘤类型。所以这些治疗策略还需要进一步临床试验证实。虽然面对许多挑战,但免疫系统本身就是一个非常强大的工具,随着我们对肿瘤生物学认识深化和技术进步,免疫疗法有望走在现代临床肿瘤治疗的前沿。

参 考 文 献

- [1] 杜伟,庞长河,薛亚轲,等. 2014 年 ESMO《高级别胶质瘤诊断、治疗与随访指南》解读. 中华神经医学杂志, 2015,4(3):217-220.
- [2] Hu F, a Dzaye OD, Hahn A, et al. Glioma-derived versican promotes tumor expansion via glioma-associated microglial/macrophages Toll-like receptor 2 signaling. *Neuro Oncol*, 2015,17(2):200-210.
- [3] Hambardzumyan D, Gutmann DH, Kettenmann H. The role of microglia and macrophages in glioma maintenance and progression. *Nat Neurosci*. 2015,29,19(1):20-27.
- [4] Li W, Graeber MB. The molecular profile of microglia under the influence of glioma. *Neuro-Oncology*, 2012,14(8):958-978.
- [5] Gregory CD, Pound JD. Cell death in the neighbourhood: direct microenvironmental effects of apoptosis in normal and neoplastic tissues. *J Pathol*, 2011,223(2):177-194.
- [6] Wainwright DA, Dey M, Chang A, et al. Targeting Tregs in Malignant Brain Cancer: Overcoming I DO. *Front Immunol*, 2013,15(4):116.
- [7] Liang H, Yi L, Wang X. Interleukin-17 facilitates the immune suppressor capacity of high-grade glioma-derived CD4(+) CD25(+) Foxp3(+) T cells via releasing transforming growth factor beta. *Scand J Immunol*, 2014, 80(2):144-150.
- [8] Maes W, Verschuere T, Van Hoylandt A, et al. Depletion of regulatory T cells in a mouse experimental glioma model through anti-CD25 treatment results in the infiltration of non-immunosuppressive myeloid cells in the brain. *Clin Dev Immunol*, 2013;2013:952469.
- [9] 陈志杰,石松生,陈春美,等. 脑胶质瘤干细胞靶向免疫治疗研究进展. 国际神经病学神经外科学杂志. 2014, 41(2), 181-184.
- [10] Hoa NT, Ge L, Erickson KL, et al. Fascin-1 knock-down of human glioma cells reduces their microvilli /filopodia while improving their susceptibility to lymphocyte-mediated cytotoxicity. *Am J Transl Res*, 2015, 7(2):271-284.
- [11] Chen J, Li Y, Yu TS, et al. A restricted cell population propagates glioblastoma growth after chemotherapy. *Nature*, 2012, 488(7412):522-526.
- [12] Liu M, Inoue K, Leng T, et al. TRPM7 channels regulate glioma stem cell through STAT3 and Notch signaling pathways. *Cell Signal*, 2014,26(12):2773-2781.
- [13] de Groot J, Liang J, Kong LY, et al. Modulating antiangiogenic resistance by inhibiting the signal transducer and activator of transcription 3 pathway in glioblastoma. *Oncotarget*. , 2012,3(9):1036-1048.
- [14] Joseph JV, Balasubramanian V, Walenkamp A, et al. TGF- β as a therapeutic target in high grade gliomas-promises and challenges. *Biochem Pharmacol*, 2013,85(4):478-485.
- [15] Mitchell DA, Batich KA, Gunn MD, et al. Tetanus toxoid and CCL3 improve dendritic cell vaccines in mice and glioblastoma patients. *Nature*, 2015,519(7543):366-369.
- [16] 周红建,王雄伟,汪雷,等. PD-L1 在脑胶质瘤中表达的研究进展. 重庆医学,2011,40(26):2690-2692
- [17] Durgan K, Ali M, Warner P, et al. Targeting NKT cells and PD-L1 pathway results in augmented anti-tumor responses in a melanoma model. *Cancer Immunol Immunother*, 2011;60(4):547-558.
- [18] Jiang P, Mukthavavam R, Chao Y, et al. Novel anti-glioblastoma agents and therapeutic combinations identified from a collection of FDA approved drugs. *J Transl Med*, 2014,12(1):13.
- [19] 张堃,莫立根,邓腾,等. 贝伐单抗联合替莫唑胺同步放疗治疗新诊断的胶质母细胞瘤的有效性和安全性. 中国癌症防治杂志,2015,7(4):282-286.
- [20] Stopschinski BE, Beier CP, Beier D. Glioblastoma cancer stem cells—from concept to clinical application. *Cancer Lett*. 2013,38(1):32-40.
- [21] 沈国良,郑伟明,孙顺进,等. IL-13R α 2 致敏的 DC-CTL 对人胶质瘤干细胞的体外杀伤效应. 中华神经外科杂志,2012,28(5):490-494.