

间充质干细胞在肿瘤免疫中的调节作用

秦珊¹ 刘冰² 周嘉敏² 孙飞虎² 郝康² 郭卿² 张坤娟² 刘小军¹

¹河北医科大学第二医院血液内科, 石家庄 050000; ²河北意和医学检验中心, 石家庄 050000

通信作者: 刘小军, Email: liuxiaojun202310@163.com

【摘要】 间充质干细胞(MSC)是一组异质性很强的细胞,可自我更新,向多系分化。MSC 来源于多种组织,如骨髓、脂肪组织、脐带 Wharton 胶等。MSC 具有多向分化潜能及免疫调节功能。MSC 的免疫调节功能主要是针对炎症反应,而肿瘤作为一种特殊的炎症反应,可引发机体各种免疫细胞参与,因此 MSC 对肿瘤免疫具有重要调节作用。目前多项研究认为, MSC 对肿瘤免疫具有负性调控作用,但是迄今仍有很多 MSC 对肿瘤免疫影响的现象无法采用该机制解释, MSC 在肿瘤免疫中的调节作用尚需更多临床试验数据进一步阐明。笔者拟就 MSC 通过与淋巴细胞、其他免疫细胞相互作用调节肿瘤免疫的最新研究现状进行阐述。

【关键词】 免疫; 细胞; 间质干细胞; 肿瘤逃逸; 肿瘤免疫; 肿瘤微环境; 免疫调节

基金项目: 石家庄市科技局科学技术研究与发展计划项目(211460543)

DOI:10.3760/cma.j.cn511693-20231026-00045

Regulatory role of mesenchymal stem cells in tumor immunity

Qin Shan¹, Liu Bing², Zhou Jiamin², Sun Feihu², Hao Kang², Guo Qing², Zhang Kunjuan², Liu Xiaojun¹

¹Department of Hematology, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China; ²Hebei Yihe Medical Laboratory Center, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Corresponding author: Liu Xiaojun, Email: liuxiaojun202310@163.com

【Abstract】 Mesenchymal stem cells (MSC) are a heterogeneous group of cells that are capable of self-renewal and multipotent differentiation. MSC can be derived from various tissues such as bone marrow, adipose tissue, and Wharton's jelly in umbilical cord. MSC possess both multi-potent differentiation and immune regulatory functions. The immune regulatory function of MSC mainly targets inflammatory reactions, and tumors, as a special form of inflammation, can trigger various immune cells in the body, thus MSC also play an important role in tumor immunity. Currently, most studies believe that MSC have a negative regulatory effect on tumor immunity, but there are still many phenomena of MSC's impact on tumor immunity that cannot be explained by this mechanism, the regulatory roles of MSC in tumor immunity still require further clarification with more clinical trial data. The author intends to elaborate on the latest research on how MSC regulate tumor immunity through their interaction with lymphocytes and other immune cells.

【Key words】 Immunity; cellular; Mesenchymal stem cells; Tumor escape; Tumor immunology; Tumor microenvironment; Immunomodulation

Fund program: Project of Science and Technology Research and Development of Science and Technology Bureau of Shijiazhuang (211460543)

DOI:10.3760/cma.j.cn511693-20231026-00045

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)是一种多能干细胞,具有自我更新和多向分化潜能^[1]。MSC 在临床应用上已进行了多种尝试,比如

与造血干细胞联合应用可以提高移植成功率,加速造血重建。患者接受大剂量化疗后,联合输注 MSC 与造血干细胞,可明显缩短患者血细胞恢复时间,

并且安全、无不良反应。MSC 不仅存在于人体骨髓中,也存在于骨髓、脂肪组织及脐带 Wharton 胶中,但是其具体来源,则迄今尚存争议^[1]。由于 MSC 分化的组织类型十分广泛,因此临床应用价值大。目前对于 MSC 的研究,主要集中在多向分化潜能和免疫调节功能 2 个方面,并且临床对 MSC 免疫调节功能的关注,高于对其分化潜能的关注^[1]。MSC 对免疫系统的调节功能,包括固有免疫与适应性免疫。适应性免疫又被称为获得性免疫或特异性免疫,只针对一种病原体。适应性免疫是人体经后天感染(病愈、无症状感染),或人工预防接种,如菌苗、疫苗、类毒素,以及免疫球蛋白(immune globulin,Ig)等,而使机体获得抗感染能力,一般是在微生物等抗原物质刺激机体后,才形成 Ig、免疫淋巴细胞,并能与该抗原发生特异性反应。向炎症部位定向趋化是 MSC 另一重要特征。肿瘤是一种特殊炎症状态,因而 MSC 在肿瘤微环境(tumor microenvironment,TME)中的作用,是目前该领域的研究热点。肿瘤免疫(tumor immunology)主要研究肿瘤抗原,机体免疫功能与肿瘤发生、发展和转归的相互关系,以及机体对肿瘤免疫应答和肿瘤细胞逃逸免疫效应的机制与肿瘤免疫诊断和免疫防治。但是,目前有关 MSC 对肿瘤免疫作用的文献报道认为,MSC 既具有抗肿瘤免疫作用,又可促进肿瘤进展^[1]。

MSC 通过促进机体造血,可恢复人体免疫系统更新功能,对人体整个免疫系统具有双向调节作用,MSC 可抑制“攻击性免疫细胞”异常激活和提高“抑制性免疫细胞”增殖,尤其是调节性 T 细胞(regulatory T cell,Treg)。MSC 还可促进自然杀伤(natural killer,NK)细胞增殖,促进 B 淋巴细胞分泌介导体液免疫应答的 IgM、G、A 抗体。在恶性肿瘤中,MSC 通过与机体免疫细胞直接相互作用及其在 TME 中与其他成分相互作用,在肿瘤发生、发展过程中发挥重要免疫调节作用^[2]。笔者拟就 MSC 通过与淋巴细胞及其他免疫细胞相互作用调节肿瘤免疫的最新研究现状进行阐述。

1 MSC 与淋巴细胞的相互作用对肿瘤免疫的调节作用

1.1 MSC 与 NK 细胞的相互作用

机体免疫应答中,NK 细胞的杀伤作用早于其他效应细胞,是机体免疫的第一道防线,MSC 与 NK 细胞之间也存在相互作用^[3]。NK 细胞可识别

MSC 上分子标志物,包括主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex,MHC) I 类分子相关多肽序列、UL16 结合蛋白等,进而活化 NK 细胞,而活化的 NK 细胞,可通过诱导凋亡作用或促进 γ -干扰素生成,诱导肿瘤相关 MSC 转化为免疫抑制型 MSC^[4];而 MSC2 又可调节侵入肿瘤组织 NK 细胞的增殖、细胞毒性及细胞因子生成能力。MSC 可以通过近分泌作用、直接接触等方式,下调 CD56^{dim} NK 细胞的细胞毒受体(NKp44、NKp30、NKG2D、DNAM-1)表达,也可通过旁分泌前列腺素(prostaglandin,PG)E₂,抑制 CD56^{bright} NK 细胞分泌 γ -干扰素,发挥抗肿瘤免疫调节作用^[4]。

1.2 MSC 与 T 淋巴细胞的相互作用

MSC 对肿瘤免疫具有调节功能,其调节机制包括:通过 TME 影响 T 淋巴细胞分布;通过细胞因子、免疫检查点与 MSC-细胞外囊泡(extracellular vesicles,EV)等环节,直接影响 T 淋巴细胞增殖与活化^[5],进而影响 MSC 的抗肿瘤免疫作用。

1.2.1 通过 TME 影响 T 淋巴细胞分布 MSC 对肿瘤免疫及其基质均有重要影响。采用鼠源性骨髓 MSC 与顺铂耐药卵巢癌细胞系 2F8cis,对同源基因有免疫活性小鼠的研究结果显示,单纯接种 2F8cis 形成的肿瘤组织中,存在大量 CD3⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞浸润;而将 MSC 与肿瘤细胞 2F8cis 以 1:1 共同孵育 7 d 后,注射至同基因型小鼠体内,则发现 MSC 诱导肿瘤细胞形成的肿瘤组织中,结缔组织生成明显增加^[6]。采用即时聚合酶链锁反应(immediate polymerase chain reaction)检测发现,有 MSC 的肿瘤组织中,MSC 标志物 α 平滑肌肌动蛋白明显提高^[6]。流式细胞检测发现,有 MSC 的肿瘤组织中,CD45⁺ CD3⁺ CD8⁺ T 淋巴细胞绝对值与无 MSC 的肿瘤组织有明显差别($P < 0.05$)^[6]。这提示,MSC 可影响 T 淋巴细胞在肿瘤组织中的数量。进一步免疫组化结果提示,无 MSC 肿瘤细胞形成的肿瘤组织中,淋巴细胞浸润位置在肿瘤组织中,而含 MSC 肿瘤细胞形成的肿瘤组织中,淋巴细胞则局限在肿瘤周围结缔组织中^[6]。由此可见,MSC 与肿瘤细胞相互作用,可影响免疫细胞在肿瘤组织中的分布。研究还发现,MSC 能直接分化为肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts,CAF)及骨髓成纤维细胞样细胞,进而增加肿瘤基质生成^[6]。Naito 等^[7]研究发现,基质细胞与肿瘤细胞相互作用,可促进癌细胞上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition),并上调人富含

半胱氨酸型酸性蛋白(human secreted protein acidic and rich in cysteine, SPARC)表达水平,从而促进肿瘤细胞增殖和迁移。

静息态成纤维细胞分化受 TME 促肿瘤因素信号调节,该肿瘤信号能使静息态成纤维细胞转化为具有促进肿瘤形成能力的 CAF^[8]。CAF 特异性定位于肿瘤边缘,可通过自分泌和旁分泌机制释放特殊物质,影响 CAF 自身及周围肿瘤基质细胞,以及细胞外基质成分的降解和积聚^[9],由此可能影响细胞外基质糖层结构^[9]。研究表明,结肠癌及其外泌体能够诱导 MSC 转化为 CAF,而 CAF 又可表达 TRPC3 基因,从而激活核因子(nuclear factor)- κ B 信号通路,促进结肠癌进展^[10]。CAF 也被证实具有影响 Treg 增殖及进入肿瘤的能力^[9],主要是通过分泌 C-X-C 趋化因子配体(C-X-C chemokine ligand, CXCL)12^[9]和白细胞介素(interleukin, IL)-6^[8],影响肿瘤基质中 Treg 数量,降低抗肿瘤免疫和免疫治疗疗效。CAF 还可通过分泌环氧合酶(cyclooxygenase)-2, PGE2 和转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β ,影响 Treg 活性。Treg 又能产生 TGF- β ,促进正常纤维母细胞转化为 CAF^[9]。因此,CAF 与 Treg 相互影响^[9],CAF 还可与其他免疫抑制细胞,如 Treg、M2 型巨噬细胞共同阻止细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)向肿瘤中心区转运^[9]。

CTL 作为抗肿瘤进展的一线防御细胞^[8],在 TME 中的数量,可作为影响肿瘤患者预后的一个重要因素。CTL 主要分布在肿瘤组织周边和肿瘤组织中。定位于肿瘤组织周边的 CTL,常被认为对肿瘤无免疫杀伤能力,而位于肿瘤组织中的 CTL,则被认为是发挥抗肿瘤免疫的主力细胞^[9]。基于上述研究结果,MSC 既可能通过直接分化为成纤维细胞,也可能通过其他方式与肿瘤及周围肿瘤基质细胞发生相互作用,进而使 TME 发生变化,影响 T 细胞进入肿瘤,进而影响免疫细胞抗肿瘤作用,在适应性免疫调节中发挥作用。

1.2.2 MSC 分泌细胞因子直接影响 T 淋巴细胞增殖与活化 MSC 与炎症微环境之间存在双向串扰。在病理生理条件下,炎症微环境的特征和变化,可对 MSC 发挥动态免疫调节作用。MSC 根据不同类型免疫反应成分,可改变其自身细胞分泌的细胞因子种类及范围,进而实现抗炎作用或机体免疫耐受状态^[11]。这些细胞因子变化包括增加 IL-10、-4 分泌水平,降低肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,

TNF)- α 及 γ -干扰素分泌水平^[12]。对大鼠动物病理模型的实验研究发现,MSC 可促进分泌高水平 IL-6 及血管内皮生长因子等细胞因子,抑制 T 淋巴细胞功能。采用 PGE2 或中和抗体影响 IL-6 活性,能可逆性影响 MSC 对 T 淋巴细胞的抑制能力,是 MSC 调节 T 淋巴细胞功能的关键因素^[12]。对 MSC 的体外实验结果表明,急性髓系白血病(acute myelogenous leukemia, AML)相关 MSC 自身可分泌大量 IL-6,并上调 AML 细胞 IL-6 表达,通过 IL-6/JAK2/信号转导和转录活化因子(signal transduction and transcriptional activation factors, STAT)-3 信号通路,激活上皮-间充质转化,从而使肿瘤耐药^[13]。MSC 可通过诱导细胞分裂停滞,直接抑制 T 淋巴细胞增殖与活化^[12]。

肿瘤相关 MSC 可通过旁分泌方式分泌 IL-10 与 STAT-3,抑制树突状细胞(dendritic cell, DC)对初始 T 淋巴细胞的活化^[14]。T 淋巴细胞由于缺乏胱硫醚酶,而不能在细胞内合成半胱氨酸^[15],只能通过细胞膜上的中性氨基酸转运子转运由 DC 转送的胱氨酸^[15]。肿瘤相关的 MSC 可通过分泌 IL-10,诱导 DC 的 STAT-3 磷酸化^[14],磷酸化的 STAT-3 进入细胞核,可抑制 γ -干扰素的活化位点序列,而该序列恰好是胱硫醚酶的启动子序列。由此可见,STAT-3 可阻断胱硫醚酶合成,进而阻断半胱氨酸合成^[14],这样 DC 向 T 淋巴细胞输送半胱氨酸过程被抑制,导致 T 淋巴细胞增殖与活化水平降低。半胱氨酸缺乏,还可显著降低 T 淋巴细胞 γ -干扰素生成,而巨噬细胞的活化,有赖于 T 淋巴细胞生成 γ -干扰素的能力,因而可影响巨噬细胞活化过程,进一步影响与巨噬细胞相关的免疫活性^[14]。同时,MSC 还可促进细胞因子 IL-6 分泌,使得骨髓原始细胞向 DC 分化受阻,导致成熟 DC 上 MHC II、CD40 和 CD86 共刺激分子表达水平降低,使 T 细胞增殖受抑制,从而影响 MSC 的抗肿瘤免疫功能^[16]。

1.2.3 MSC 通过免疫检查点直接影响 T 淋巴细胞增殖与活化 MSC 可通过免疫检查点影响 T 淋巴细胞的增殖与活性,该调节功能受 α -干扰素单独或与其他细胞因子联合调控^[17]。研究表明, γ -、 α -干扰素可调节 MSC 细胞表面程序性死亡(programmed death, PD)-1 及 PD-1 配体(PD ligand, PD-L)1 和 PD-L2 的表达,进而可通过 PD-1 调节 CD4⁺ T 淋巴细胞活化,下调 IL-2 分泌,影响 T 淋巴细胞的增殖及活性^[18]。PD-L1 还可直接通过 PD-1,影响 T 效

应细胞的增殖与活化,最终导致其耗竭^[9],进而影响 γ -干扰素分泌^[9]。MSC表达的PD-L1,可通过PD-L1/PD-1轴诱导凋亡作用,抑制骨髓瘤患者CTL的穿孔素和颗粒酶B的出胞作用。PD-L1抑制剂的应用,能阻止骨髓来源MSC对CTL的抑制作用,进而增强CTL对肿瘤细胞的清除能力,对于骨髓瘤患者治疗有益。由此可见,MSC可通过PD-L1对T淋巴细胞增殖与活化作用发挥抗肿瘤免疫作用^[19]。

1.2.4 MSC-EV 直接影响 T 淋巴细胞增殖与活化 采用放疗后静脉输注脾脏细胞模拟再生障碍性贫血小鼠病理模型,进行MSC-EV干预的研究结果发现,MSC-EV可显著延长小鼠生存期,并提高再生障碍性贫血病理模型小鼠的血小板计数,进一步对小鼠实验模型的免疫组化和克隆分析证实,其骨髓增生状态改善,并且造血干细胞数量增加。这些效应与MSC-EV抑制外源性T淋巴细胞功能及抑制 γ -、 α -干扰素水平有关。体外试验证明,MSC-EV可降低 γ -、 α -干扰素水平^[20]。由此可见,MSC可以通过旁分泌囊泡,影响T淋巴细胞的增殖与活性及功能,从而发挥免疫细胞的抑制效应^[20]。Yuan等^[21]研究结果显示,MSC-EV可提高辅助性T淋巴细胞(helper T cell, Th)1与Th2比值(Th1/Th2),进而促进AML细胞凋亡。由此进一步证实,MSC-EV对T淋巴细胞增殖与活化具有调节作用。

Gholampour等^[20]体外实验还发现,PGE2能调控MSC与免疫细胞的相互作用,阻止naiveCD4⁺T淋巴细胞向Th17转化,导致Th17数量下降,进而抑制IL-17、-22与 γ -、 α -干扰素的产生。 γ -、 α -干扰素可对MSC产生影响,二者可协同增强MSC上CD54表达,进而在趋化因子受体CCR6配体趋化因子C-C基元配体(chemokine C-C motif ligand, CCL)20作用下,诱导体外Th17向MSC的黏附^[22]。MSC还可通过表观遗传学变化影响Th17,诱导FOXP3(forkhead box P3)基因启动子区IL-10和3甲基组蛋白H3K4me3表达,进而影响Th17内RORC基因区域的3位甲基化,从而影响Th17^[22]。Th17可通过诱导Th1型化学因子及募集效应细胞进入TME,而Th17受抑制可引起肿瘤免疫逃逸。因此MSC可能通过Th17,达到抗肿瘤免疫作用。

1.3 MSC与B淋巴细胞的相互作用

MSC对机体B淋巴细胞主要产生负向影响。

2006年,Corcione等^[23]体外实验证实,MSC对成熟B淋巴细胞增殖、分化、趋化等均产生显著影响,并且MSC对B淋巴细胞主要发挥抑制作用,对B细胞增殖抑制,主要通过将细胞周期阻滞在G0/G1期,而非促进B细胞凋亡来实现。该实验结果还显示,与MSC共培养的B淋巴细胞,其IgM、G和A的产生均受抑制,并且CXCR4、CXCR5和CCR7表达均下调,这表明MSC可抑制B淋巴细胞分化,降低其趋化性^[23]。由此可见,MSC对B淋巴细胞具有负向调控作用。

MSC可促进记忆B淋巴细胞增殖及向浆细胞分化,进而分泌多种天然Ig抗体^[24]。Rasmusson等^[25]研究结果显示,MSC对活化B淋巴细胞产生抗体,可以显示出正向影响,也可以显示出负向影响,这取决于B淋巴细胞接受刺激的水平。由此可见,该研究结果对MSC具有促进B淋巴细胞增殖及分化的观点进行了佐证。

MSC可通过细胞与细胞之间的直接接触,抑制B淋巴细胞增殖,通过B淋巴细胞表面分子和(或)受体调节下游信号通路,参与细胞活化、增殖、生存、分化,并影响调节性B细胞(regulatory cell, Breg)功能^[26]。Breg可通过产生抗炎介质IL-10等,诱导肿瘤细胞的免疫耐受、抑制抗体生成、抑制B淋巴细胞增殖。在TME中,Breg可抑制包括T淋巴细胞在内的多种免疫细胞的免疫功能,从而减弱抗肿瘤免疫反应,促进肿瘤进展^[27]。MSC可刺激Breg产生IL-10,该作用在自身免疫模型实验中,如自身免疫性脑炎、结肠炎及移植物抗宿主病免疫模型中均得到证实^[27]。在上述模型中,MSC可增加IL-10水平及诱导Breg,导致表达CD69和CD86的B淋巴细胞生成、增殖受抑制^[28]。乳腺肿瘤环境中,肿瘤相关MSC可诱导调节亚型B淋巴细胞生成、增殖^[29],参与 α -干扰素产生及增加IL-10生成。肿瘤相关MSC依赖Breg,可能增强机体全身免疫抑制,促进肿瘤生长及进展^[29]。

此外,MSC还可通过影响PD-1/PD-L1信号通路,抑制抗原依赖B淋巴细胞增殖和分化,该作用机制在系统性红斑狼疮小鼠病理模型中已经被证实^[26]。TME中的MSC,可以在细胞因子刺激下过度表达PD-L1,其PD-L1与肿瘤细胞本身被上调的PD-L1协同作用于活化T/B淋巴细胞表面的PD-1,进而达到抑制机体免疫功能的作用,从而使肿瘤细胞产生免疫逃逸^[30]。MSC对PD-L1表达的影响,也在胶质母细胞瘤实验中被证实^[31]。由此进一步

验证了 MSC 可对 PD-1/PD-L1 信号通路产生影响。

2 MSC 与其他免疫细胞的相互作用对肿瘤免疫的调节作用

MSC 作用于其他免疫细胞,对肿瘤免疫也会产生影响,包括 MSC 对 DC 和单核细胞与髓源抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)及 Treg 的作用,对肿瘤免疫均会产生影响。以下对 MSC 与上述免疫细胞的相互作用,对肿瘤免疫的调节作用进行阐述如下。

2.1 MSC 与 DC 和单核细胞的相互作用

MSC 可分泌多种细胞因子(CCL2、Cx3cl1、TGF-1),这些细胞因子可募集免疫抑制性 CD14⁺ Ly6C⁺ Cx3cl⁺ 单核细胞,并使巨噬细胞向免疫抑制表型 Ccr2hiF4/80⁺ Cx3cr1⁺ CD206⁺ 转化。单核细胞和巨噬细胞,均可表达高水平 TGF-β 诱导蛋白,达到抑制机体 NK 细胞活性的作用,这个过程受 Hedgehog 信号通路调节^[6]。阻断 Hedgehog 相关信号通路,可增加肿瘤内 NK 细胞数量,增强免疫检查点抑制剂的治疗效果,这提示 MSC 可通过调节单核细胞和 NK 细胞,进而调控肿瘤免疫^[6]。CCL2 是一种小分子蛋白质,可诱导肿瘤相关巨噬细胞,进而刺激疾病恶化、进展,如导致肿瘤耐药或转移。肿瘤相关 MSC 是先天免疫细胞可塑性的关键调节因子^[32]。肿瘤细胞和 MSC 可分泌 CCL2,反之, CCL2 亦可募集 MSC,由肿瘤细胞、MSC、肿瘤相关巨噬细胞构成的局部微环境,可通过 CCL2 依赖式旁分泌作用刺激肿瘤进展。在小鼠肿瘤病理模型中,阻断 MSC 的 CCL2 表达,可使 MSC 表现出抗肿瘤功能,而抑制 CCL2 后,则 CD45⁺ CD11b⁺ 的单个核髓系细胞在肿瘤中增加。由此可见, MSC 与肿瘤相关单核细胞关系密切,可能影响肿瘤进展^[33]。

MSC 和巨噬细胞存在相互作用^[34]。MSC 是调节抗肿瘤的 M1 型巨噬细胞及促肿瘤 M2 型巨噬细胞转化的关键因素^[35],并且 MSC 与 M1、M2 型巨噬细胞之间存在相互作用^[36]。M1 型巨噬细胞可表达 α-干扰素, IL-1β 及诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)。采用 M1 巨噬细胞的条件培养液处理骨髓 MSC 后,与未采用 M1 巨噬细胞的条件培养液处理的骨髓 MSC 相比,前者促进肿瘤细胞增殖作用更强。Jia 等^[37] 研究结果显示,采用 M1 型巨噬细胞的条件培养液处理 MSC 后, MSC 可明显提高乳腺癌细胞 MDA-MB-231-FLUC 的发生及增殖能力。M1 型巨噬细胞

以 α-干扰素依赖模式,诱导 MSC 产生免疫抑制型 MSC2 细胞。M1 型巨噬细胞可增加 MSC 上 Toll 样受体 3 表达水平。在 Toll 样受体 3 信号通路刺激下, MSC 可向免疫抑制表型 MSC2 转化^[38], MSC2 可增加 IL-6 和环氧合酶-2 生成,从而诱导抗炎及前肿瘤生成的 M2 型肿瘤相关巨噬细胞生成。M2 型巨噬细胞通过增加免疫抑制性细胞因子(IL-10 和 TGF-β)及前血管生成因子(血小板源性生长因子、PGE2),可促进肿瘤生长及进展^[37]。这种肿瘤相关 MSC 诱导 M2 型肿瘤相关巨噬细胞,可刺激胰腺癌生长。在宫颈癌组织中也发现存在 MSC,其与正常宫颈组织中的 MSC 相比,更容易促进单核细胞向 M2 型巨噬细胞转变,将巨噬细胞与宫颈癌组织 MSC 共培养后,巨噬细胞上的 M1 型巨噬细胞生物标志物(人类白细胞抗原-DR、CD80、CD86)表达降低,而 M2 型巨噬细胞生物标志物(CD14、CD163、CD206、精氨酸酶 1)表达增加^[39]。相比于与正常宫颈组织 MSC 共同培养的巨噬细胞,与宫颈癌 MSC 共培养的巨噬细胞中具有吞噬作用巨噬细胞比例更高,细胞内 IL-10 和吲哚胺 2,3-加双氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)水平增加,抑制 T 淋巴细胞增殖能力更强,可使 Treg 生成增加^[39],这提示肿瘤内的 MSC 对抗肿瘤免疫具有相应影响。Biswas 等^[40] 研究也表明,肿瘤相关外泌体可以驱动单核细胞髓源性抑制细胞(monocyte myeloid suppressor cell)分化为 M2 型巨噬细胞,进而加速乳腺癌进展。由此可见, M1、M2 型巨噬细胞与 MSC 存在相互调节关系。然而, M2 型巨噬细胞与 MSC 是否存在反向调节作用,则迄今尚无证据证实,而 MSC 是否是平衡 M1、M2 型巨噬细胞关系的中间环节,亦尚需进一步研究、证实。由此可见,目前尚不可直接断定 MSC 有促进肿瘤发生的作用。

MSC2 表达 CD39 和 CD73 核苷酸外切酶,可水解 ATP 和 ADP,而肿瘤进展过程中产生的低氧和炎症,可诱使衰老和死亡的母代细胞中释放核苷酸(ATP 和 ADP)^[41]。因此,在 MSC2 作用下,可在 TME 中产生高浓度腺苷,而腺苷具有免疫抑制效应,可通过结合 CD8⁺ CTL 上的腺苷特异性受体 A2A 抑制肿瘤免疫效应^[41]。由此可见,在 MSC2、ATP 和 ADP 这 3 者之间的相互作用下,机体可由抗肿瘤状态转为刺激肿瘤发展的状态。

2.2 MSC 与 MDSC 和 Treg 的相互作用

MDSC 是骨髓来源的一群异质性免疫抑制细胞

胞,是 DC、巨噬细胞和(或)粒细胞的前体,具有显著抑制免疫细胞应答作用。MSC 不仅可刺激 MDSC 增殖,抑制其凋亡,还具有通过外分泌成分促进 MDSC 发挥免疫抑制的作用。研究表明,神经胶质瘤相关 MSC 分泌的外泌体中含有的微小 RNA(micro RNA, miR)-21,可以促进 MDSC 上 CD73 表达,进而产生腺苷,促进免疫抑制性 TME^[42]。MSC 还可通过产生一氧化氮(nitric oxide, NO)和 TGF- β ,增强 MDSC 的肿瘤免疫抑制功能。MDSC 产生大量免疫抑制分子(精氨酸酶 1、NO、TGF- β 、IL-10),可抑制 naive T 淋巴细胞增殖及活化,诱导肿瘤细胞凋亡,刺激效应细胞 Th1 和 Th17 阻滞在 G0/G1 期,参与 CTL 和 NK 细胞的细胞毒作用,诱导肿瘤相关巨噬细胞旁路活化,并增加 Treg 表达^[38]。MDSC 的免疫抑制功能可受到 γ -干扰素的调节^[38]。 γ -干扰素诱导 MDSC 上免疫调节分子(PD-L1 及 CD40)表达增加,增加 PGE2 和 S100 钙结合蛋白(calcium binding protein)复合物 A8/A9 的合成,通过自分泌方式诱导 MDSC 增殖及活化, γ -干扰素主要来自 Th1、淋巴细胞和 NK 细胞^[38]。由此可见,MSC 可能通过对 MDSC 的影响,实现肿瘤免疫调节功能。

MSC 可分泌 IDO,而 IDO 是一种含亚铁血红素的酶,可将色氨酸(tryptophan)转化为犬尿氨酸(kynurenine, KYN),从而发挥肿瘤免疫抑制作用^[38]。KYN 可刺激 naive T 淋巴细胞表达 FOXP3,进而生成具有免疫抑制作用的 CD4⁺FOXP3⁺ Treg^[38]。在 TME 中,IDO 还可抑制 Treg 向抗肿瘤型 Th17 转化,具体机制为 MSC 分泌的 IDO,将色氨酸转变为 KYN,而色氨酸水平下降可导致蛋白 GCN2 激酶活化,而 GCN2 激酶可抑制蛋白激酶 B 磷酸化,从而抑制蛋白激酶 B/mTOR 信号通路。蛋白激酶 B/mTOR 信号通路可调控 α -干扰素及 IL-17、-22,诱导前炎症反应及生成抗肿瘤型 Treg,因而阻止抗肿瘤型 Th17 产生,影响机体抗肿瘤能力^[38]。MSC 可通过 IDO 诱导 Treg 的产生和增殖。Treg 可表达免疫抑制分子(PD-L1、CTL 相关蛋白 4),造成 T 淋巴细胞耗竭,并可通过产生免疫抑制细胞因子(IL-10、35 及 TGF- β),抑制 TNF- α 、 γ -干扰素及 IL-17 在 Th1 和 Th17 合成,降低 CTL 的穿孔素和颗粒酶数量,从而降低其抗肿瘤能力^[35]。

3 小结

综上所述,目前研究结果多显示 MSC 对抗肿

瘤免疫总体为负性影响,抑制免疫细胞对肿瘤的杀伤作用,增加肿瘤耐药倾向。然而,目前研究多是在某一阶段对 MSC 及免疫细胞进行断层式研究,缺乏对初始肿瘤、MSC、免疫细胞全程的连续性研究。MSC 在抗肿瘤免疫中的具体作用,仍有待进一步研究、证实。另外,MSC 诱导免疫抑制表型的免疫细胞形成,其始动因素可能是抗肿瘤免疫细胞提供的信号传导及调节作用,如 M1 型巨噬细胞可刺激 MSC 向 MSC2 转化,而 MSC2 又催生 M2 型巨噬细胞免疫抑制性,促肿瘤细胞生成;而反观 MSC,则更多是在抑制炎症反应过激过程中发挥作用。MSC 对抗肿瘤免疫的负性影响,是否为某种因素下 MSC 纠正自身损伤表现,而非主动抑制抗肿瘤免疫,则尚需进一步研究、证实。因此,迄今尚不能除外 MSC 对抗肿瘤免疫的影响是在过激的抗肿瘤免疫中对机体的一种保护功能,而 MSC 自身是否发挥直接抗肿瘤作用,亦尚需进一步研究、证实。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

4 参考文献

- [1] Ramirez IJ, Restrepo ML. Mesenchymal stem cells: their role in the tumor microenvironment[J]. Tissue Eng Part B Rev, 2023, 29 (6): 681-691. DOI: 10.1089/ten.TEB.2023.0048.
- [2] Frisbie L, Buckanovich RJ, Coffman L. Carcinoma-associated mesenchymal stem/stromal cells: architects of the pro-tumorigenic tumor microenvironment[J]. Stem Cells, 2022, 40(8): 705-715. DOI: 10.1093/stmcls/sxac036.
- [3] Guo S, Huang C, Han F, et al. Gastric cancer mesenchymal stem cells inhibit nk cell function through mtor signalling to promote tumour growth[J]. Stem Cells Int, 2021, 2021: 9989790. DOI: 10.1155/2021/9989790.
- [4] Harrell CR, Volarevic A, Djonov VG, et al. Mesenchymal stem cell: a friend or foe in anti-tumor immunity[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (22): 12429. DOI: 10.3390/ijms222212429.
- [5] Liang W, Chen X, Zhang S, et al. Mesenchymal stem cells as a double-edged sword in tumor growth: focusing on MSC-derived cytokines[J]. Cell Mol Biol Lett, 2021, 26(1): 3. DOI: 10.1186/s11658-020-00246-5.
- [6] Cascio S, Chandler C, Zhang L, et al. Cancer-associated MSC drive tumor immune exclusion and resistance to immunotherapy, which can be overcome by Hedgehog inhibition[J]. Sci Adv, 2021, 7 (46): eabi5790. DOI: 10.1126/sciadv.abi5790.
- [7] Naito T, Yuge R, Kitadai Y, et al. Mesenchymal stem cells induce tumor stroma formation and epithelial-mesenchymal transition through SPARC expression in colorectal cancer[J]. Oncol Rep, 2021, 45(6): 104. DOI: 10.3892/or.2021.8055.

- [8] Kato T, Noma K, Ohara T, et al. Cancer-associated fibroblasts affect intratumoral CD8⁺ and FoxP3⁺ T cells via IL6 in the tumor microenvironment[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(19): 4820-4833. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0205.
- [9] Najafi M, Farhood B, Mortezaee K. Contribution of regulatory T cells to cancer: a review[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(6): 7983-7993. DOI: 10.1002/jcp.27553.
- [10] Xue C, Gao Y, Li X, et al. Mesenchymal stem cells derived from adipose accelerate the progression of colon cancer by inducing a MT-CAFs phenotype via TRPC3/NF-KB axis[J]. Stem Cell Res Ther, 2022, 13(1): 335. DOI: 10.1186/s13287-022-03017-5.
- [11] Wang Y, Fang J, Liu B, et al. Reciprocal regulation of mesenchymal stem cells and immune responses[J]. Cell Stem Cell, 2022, 29(11): 1515-1530. DOI: 10.1016/j.stem.2022.10.001.
- [12] Djouad F, Charbonnier LM, Bouffi C, et al. Mesenchymal stem cells inhibit the differentiation of dendritic cells through an interleukin-6-dependent mechanism[J]. Stem Cells, 2007, 25(8): 2025-2032. DOI: 10.1634/stemcells.2006-0548.
- [13] Lu J, Dong Q, Zhang S, et al. Acute myeloid leukemia (AML)-derived mesenchymal stem cells induce chemoresistance and epithelial-mesenchymal transition-like program in AML through IL-6/JAK2/STAT3 signaling[J]. Cancer Sci, 2023, 114(8): 3287-3300. DOI: 10.1111/cas.15855.
- [14] Ghosh T, Barik S, Bhuniya A, et al. Tumor-associated mesenchymal stem cells inhibit naive T cell expansion by blocking cysteine export from dendritic cells[J]. Int J Cancer, 2016, 139(9): 2068-2081. DOI: 10.1002/ijc.30265.
- [15] Srivastava MK, Sinha P, Clements VK, et al. Myeloid-derived suppressor cells inhibit T-cell activation by depleting cystine and cysteine[J]. Cancer Res, 2010, 70(1): 68-77. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2587.
- [16] Zhang L. The role of mesenchymal stem cells in modulating the breast cancer microenvironment[J]. Cell Transplant, 2023, 32: 63689367. DOI: 10.1177/09636897231220073.
- [17] Li W, Liu Q, Shi J, et al. The role of TNF-alpha in the fate regulation and functional reprogramming of mesenchymal stem cells in an inflammatory microenvironment[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1074863. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1074863.
- [18] Davies LC, Heldring N, Kadri N, et al. Mesenchymal stromal cell secretion of programmed death-1 ligands regulates T cell mediated immunosuppression[J]. Stem Cells, 2017, 35(3): 766-776. DOI: 10.1002/stem.2509.
- [19] Liu Z, Mi F, Han M, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells inhibit CD8⁺ T cell immune responses via PD-1/PD-L1 pathway in multiple myeloma[J]. Clin Exp Immunol, 2021, 205(1): 53-62. DOI: 10.1111/cei.13594.
- [20] Gholampour MA, Abroun S, Nieuwland R, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles conditionally ameliorate bone marrow failure symptoms in an immune-mediated aplastic anemia mouse model[J]. J Cell Physiol, 2021, 236(8): 6055-6067. DOI: 10.1002/jcp.30291.
- [21] Yuan Y, Tan S, Wang H, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomal miRNA-222-3p increases Th1/Th2 ratio and promotes apoptosis of acute myeloid leukemia cells[J]. Anal Cell Pathol (Amst), 2023, 4024887. DOI: 10.1155/2023/4024887.
- [22] Ghannam S, Pene J, Moquet-Torcy G, et al. Mesenchymal stem cells inhibit human Th17 cell differentiation and function and induce a T regulatory cell phenotype[J]. J Immunol, 2010, 185(1): 302-312. DOI: 10.4049/jimmunol.0902007.
- [23] Corcione A, Benvenuto F, Ferretti E, et al. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions[J]. Blood, 2006, 107(1): 367-372. DOI: 10.1182/blood-2005-07-2657.
- [24] Traggiai E, Volpi S, Schena F, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells induce both polyclonal expansion and differentiation of B cells isolated from healthy donors and systemic lupus erythematosus patients[J]. Stem Cells, 2008, 26(2): 562-569. DOI: 10.1634/stemcells.2007-0528.
- [25] Rasmuson I, Le Blanc K, Sundberg B, et al. Mesenchymal stem cells stimulate antibody secretion in human B cells[J]. Scand J Immunol, 2007, 65(4): 336-343. DOI: 10.1111/j.1365-3083.2007.01905.x.
- [26] Liu J, Liu Q, Chen X. The immunomodulatory effects of mesenchymal stem cells on regulatory B cells[J]. Front Immunol, 2020, 11: 1843. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01843.
- [27] Peta KT, Ambele MA, Pepper MS. Similarities between tumour immune response and chronic wound microenvironment: influence of mesenchymal stromal/stem cells[J]. J Immunol Res, 2021, 2021: 6649314. DOI: 10.1155/2021/6649314.
- [28] Lu D, Ma T, Zhou X, et al. B lymphocytes are the target of mesenchymal stem cells immunoregulatory effect in a murine graft-versus-host disease model[J]. Cell Transplantation, 2019, 28(9-10): 1279-1288. DOI: 10.1177/0963689719860127.
- [29] Mehdipour F, Razmkhah M, Rezaeifard S, et al. Mesenchymal stem cells induced anti-inflammatory features in B cells from breast tumor draining lymph nodes[J]. Cell Biolog Int, 2018, 42(12): 1658-1669. DOI: 10.1002/cbin.11062.
- [30] Wang S, Wang G, Zhang L, et al. Interleukin-17 promotes nitric oxide-dependent expression of PD-L1 in mesenchymal stem cells[J]. Cell Biosci, 2020, 10: 73. DOI: 10.1186/s13578-020-00431-1.
- [31] Zhang Q, Zhang J, Wang P, et al. Glioma-associated mesenchymal stem cells-mediated PD-L1 expression is attenuated by Ad5-Ki67/IL-15 in GBM treatment[J]. Stem Cell Res Ther, 2022, 13(1): 284. DOI: 10.1186/s13287-

- 022-02968-z.
- [32] Li P, Gong Z, Shultz LD, et al. Mesenchymal stem cells: from regeneration to cancer[J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 200: 42-54. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.04.005.
- [33] Bui QT, Lee KD, Fan YC, et al. Disruption of CCL2 in mesenchymal stem cells as an anti-tumor approach against prostate cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(2): 441. DOI: 10.3390/cancers15020441.
- [34] Saldana L, Bensiamar F, Valles G, et al. Immunoregulatory potential of mesenchymal stem cells following activation by macrophage-derived soluble factors[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 58. DOI: 10.1186/s13287-019-1156-6.
- [35] Hassanzadeh A, Altajer AH, Rahman HS, et al. Mesenchymal stem/stromal cell-based delivery: a rapidly evolving strategy for cancer therapy[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 686453. DOI: 10.3389/fcell.2021.686453.
- [36] Le Naour A, Prat M, Thibault B, et al. Tumor cells educate mesenchymal stromal cells to release chemoprotective and immunomodulatory factors[J]. *J Mol Cell Biol*, 2020, 12(3): 202-215. DOI: 10.1093/jmcb/mjz090.
- [37] Jia XH, Feng GW, Wang ZL, et al. Activation of mesenchymal stem cells by macrophages promotes tumor progression through immune suppressive effects [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(15): 20934-20944. DOI: 10.18632/oncotarget.8064.
- [38] Harrell CR, Volarevic A, Djonov VG, et al. Mesenchymal stem cell: a friend or foe in anti-tumor immunity[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22): 12429. DOI: 10.3390/ijms222212429.
- [39] Cortes-Morales VA, Chavez-Sanchez L, Rocha-Zavaleta L, et al. Mesenchymal stem/stromal cells derived from cervical cancer promote M2 macrophage polarization[J]. *Cells*, 2023, 12(7): 1047. DOI: 10.3390/cells12071047.
- [40] Biswas S, Mandal G, Roy CS, et al. Exosomes produced by mesenchymal stem cells drive differentiation of myeloid cells into immunosuppressive M2-polarized macrophages in breast cancer[J]. *J Immunol*, 2019, 203(12): 3447-3460. DOI: 10.4049/jimmunol.1900692.
- [41] de Lourdes MM, Garcia-Rocha R, Morales-Ramirez O, et al. Mesenchymal stromal cells derived from cervical cancer produce high amounts of adenosine to suppress cytotoxic T lymphocyte functions[J]. *J Transl Med*, 2016, 14(1): 302. DOI: 10.1186/s12967-016-1057-8.
- [42] Qiu W, Guo Q, Guo X, et al. Mesenchymal stem cells, as glioma exosomal immunosuppressive signal multipliers, enhance MDSCs immunosuppressive activity through the miR-21/SP1/DNMT1 positive feedback loop [J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 233. DOI: 10.1186/s12951-023-01997-x.

(收稿日期: 2023-10-26)