



肿瘤组织免疫微环境塑造的新机制与临床意义

吴艳, 邝栋明, 郑利民*

中山大学生命科学学院, 广州 510275

* 联系人, E-mail: zhenglm@mail.sysu.edu.cn

收稿日期: 2024-04-23; 接受日期: 2024-05-24; 网络版发表日期: 2024-09-04

摘要 免疫细胞是肿瘤微环境的重要组成成分, 既能清除肿瘤, 又可以被肿瘤“利用”来帮助其进展并影响治疗应答, 是肿瘤防治的重要靶标。尽管近年来免疫治疗, 如CAR-T和免疫检查点阻断等在多种类型肿瘤的治疗中取得突破性进展, 其整体治疗的响应率仍十分有限。其中一个重要的原因在于, 目前的免疫治疗策略主要靶向适应性免疫的T淋巴细胞, 实际上组织中的髓系细胞(包括巨噬细胞和中性粒细胞)以及B淋巴细胞, 均在T细胞抗肿瘤免疫功能的启动、维持以及耗竭等过程中发挥关键调控作用。深入理解这些细胞在肿瘤进展过程中的塑造与功能作用机制, 不仅有助于更好地解析肿瘤的发生发展机制, 更有望挖掘出全新的独立/联合免疫治疗靶点。二十余年来, 本课题组以肝癌为主要模型, 围绕肿瘤浸润髓系免疫细胞和B淋巴细胞, 结合临床样本和实验模型开展系统研究, 获得一系列原创性成果。结合本课题组研究成果, 对肿瘤组织免疫微环境研究进行综述, 并对未来研究方向及研究重点进行探讨。

关键词 肿瘤微环境, 髓系细胞, B淋巴细胞, 免疫治疗

肿瘤是癌细胞在适宜“土壤”(组织微环境)中生长的结果, 免疫细胞及其相关因子是肿瘤微环境的重要组成部分。肿瘤局部的免疫微环境既是机体清除肿瘤的“战场”, 又可以被肿瘤“利用”来帮助其进展并影响治疗应答, 是肿瘤防治的重要靶标^[1,2]。然而, 尽管近年来免疫治疗, 如CAR-T和免疫检查点阻断等在多种类型肿瘤的治疗中取得突破性进展, 其整体治疗的响应率仍十分有限^[3~5]。其中一个重要的原因在于, 目前的免疫治疗策略主要靶向适应性免疫的T淋巴细胞, 实际上其他免疫细胞, 例如天然免疫中髓系细胞(包括巨噬细胞(macrophages, Mφ)和中性粒细胞), 以及适应性免疫的另一类重要组成B淋巴细胞, 均在T细胞抗肿瘤免疫功能的启动、维持以及耗竭等过程中发挥关键调控作

用^[6~10]。深入理解这些细胞在肿瘤进展过程中的塑造与功能作用机制, 不仅有助于更好地解析肿瘤的发生发展机理, 更有望挖掘出全新的独立/联合免疫治疗靶点, 开拓肿瘤免疫治疗的新格局。因此, 研究者二十余年来以肝癌为主要模型, 围绕肿瘤浸润髓系免疫细胞和B淋巴细胞, 结合临床样本和实验模型开展系统研究, 获得一系列原创性的成果。

1 免疫细胞亚群在人实体肿瘤组织分布特性和意义

免疫细胞及其相关因子是肿瘤微环境的重要组成部分。特别是对一些起源于慢性炎症的肿瘤(如我国高发

引用格式: 吴艳, 邝栋明, 郑利民. 肿瘤组织免疫微环境塑造的新机制与临床意义. 中国科学: 生命科学, 2024, 54: 1595–1602
Wu Y, Kuang D M, Zheng L M. New mechanisms and clinical significance of the modulation of tumor immune environments (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2024, 54: 1595–1602, doi: 10.1360/SSV-2024-0128

的肝癌)来说, 组织浸润免疫细胞可显著影响甚至决定肿瘤的发生和发展^[11,12]。但研究者对于组织免疫微环境的认识仍处于初级阶段并且主要是基于动物实验的结果。与动物模型相比, 人体免疫细胞在功能分子表达与调控机制等方面均有很大不同, 例如: iNOS(诱导型-氧化氮合酶)与Arginase(精氨酸酶)是小鼠M ϕ 介导免疫抑制的重要分子, 但它们在人体M ϕ 中通常是失活或不表达的。此外, 人体实体瘤是癌细胞与免疫系统长期“共进化”的结果并形成癌巢、侵袭边缘和癌旁间质等多个不同区域, 各自具有独特的组成和功能。这些差异可能是大多数免疫干预方案在动物实验和临床疗效之间差异悬殊的重要原因^[11,13,14]。

研究者通过系统地检测多种免疫细胞及其亚群在肝癌组织中的分布, 发现免疫抑制表型的M ϕ 和Treg(调节性T细胞)主要聚积于肝癌的癌巢区域, 其数量与患者的术后生存呈负相关, 是独立的预后判断指标^[15,16]。而活化的单核M ϕ 、粒细胞以及促炎症的Th17细胞等主要聚积于癌旁间质区域。有意思的是, 该区域中这些炎症/免疫活化细胞的密度也都与患者的术后生存呈负相关, 并选择性地促进肝癌的转移与复发^[17,18]。此外, 研究发现驻留在肝癌侵袭前缘的B细胞, 多呈现为免疫记忆表型, 且它们中约20%为已成熟、可分泌抗体的浆细胞; 令人意外的是, 无论是浆细胞还是非浆细胞记忆B细胞在数量上竟均与患者手术后早复发呈显著的正相关, 是独立的判断指标^[19]。这些结果表明, 免疫细胞在肝癌组织的不同区域可呈现出独特的分布与表型; 在癌旁间质区域的炎症/免疫活化细胞非但不能清除肿瘤, 其炎症特性(促进血管生成和组织重塑)很可能被肿瘤利用来帮助疾病进展。

2 肿瘤浸润髓系细胞的功能/表型的调控机制与意义

髓系免疫细胞是天然免疫的主要组成成分, 包括M ϕ 、中性粒细胞、髓源抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSC)等, 能够通过分泌细胞因子、吞噬、抗原递呈等方式调控多种生理和病理过程。这类细胞具有高度的可塑性与异质性, 在肿瘤组织中与其他细胞互作, 调控免疫应答反应, 影响疾病进展及治疗响应^[20~22]。尽管具体的调控机制尚未完全明确, 但髓系细胞的表型与功能主要取决于其所在局部组织

微环境^[8,20,23,24]。本文从时空分布、代谢塑造、治疗提示、组成平衡等方面探讨肝癌浸润髓系细胞的调控及意义。

2.1 髓系细胞的时空调控

肝癌组织可划分为癌巢、侵袭边缘和癌旁间质等多个不同区域, 各自具有独特的组成和功能。肝癌细胞产生的可溶性因子可利用单核细胞向组织迁移/分化的时空特性, 使其在迁移早期(在肿瘤边缘)就被“短暂活化”并产生趋炎症应答, 而等它们到达癌巢时已被“钝化”并呈现为免疫抑制表型M ϕ ^[14]。这些癌巢中的M ϕ 可通过诱导Treg增殖来抑制抗肿瘤免疫应答^[16]。应该说明的是: 在肺癌、胶质瘤、宫颈癌等多种人体肿瘤中也同样存在上述的单核细胞“预活化-钝化”过程, 提示该“预活化-钝化”过程很可能代表一种新的肿瘤免疫编辑机制。

进一步研究发现, 肿瘤可刺激癌旁间质浸润的单核细胞活化并产生肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白细胞介素-10(IL-10)等来诱导其表达PD-L1。与此相应, 肿瘤组织中CD4⁺和CD8⁺ T淋巴细胞均高表达相应受体PD-1。肿瘤活化的单核细胞通过表达PD-L1来抑制特异性抗肿瘤免疫应答, 从而起着介导“免疫活化”向“免疫耐受”转变的桥梁作用^[25]。此外, 肝癌组织中Th17细胞(一类具有很强促炎症作用的T辅助细胞亚群)数量显著增多并可在原位表达IL-17, 其数量与组织微血管密度呈正相关^[18]。但与传统的Th17细胞不同, 肝癌组织中的Th17细胞约有一半同时表达IFN- γ (干扰素)并主要聚集在癌旁间质区域。其形成机制为: 肿瘤活化的单核细胞通过产生白细胞介素-1 β (IL-1 β)和白细胞介素-6(IL-6)等趋炎症因子, 诱导ROR γ t表达和STAT3磷酸化来刺激记忆T细胞向Th17的分化和扩增。类似的机制也参与肝癌组织中Tc17的聚集^[26,27]。IL-17进一步通过刺激上皮/肿瘤细胞产生趋化因子来募集粒细胞。在肝癌组织中, 粒细胞的寿命显著延长并作为明胶酶B(MMP9)的主要来源, 促进血管生成和组织重塑^[17,28]。上述结果表明: 肿瘤可利用单核细胞的时空分布对其进行功能塑造, 这些细胞进一步通过诱导局部“炎症微环境”、加速疾病进展。

2.2 髓系细胞的代谢塑造

癌细胞快速增殖导致肿瘤形成独特的代谢微环

境,能够显著改变浸润其中髓系细胞的表型与功能.研究发现,在肝癌中,组织微环境能够诱导单核细胞上调糖酵解限速酶PFKFB3(6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷酸酶3)的表达,促进单核细胞糖酵解并通过激活NF- κ B通路上调TNF- α 和IL-10的产生,从而诱导单核细胞表达PD-L1分子.而在肠癌中,MDSC的前体细胞(imature myeloid cell, IMC)的糖酵解能力显著升高,但葡萄糖缺乏的培养条件并不影响其扩增以及产生功能性MDSC的能力.这是由于IMC中的谷氨酰胺代谢水平代偿性增强,通过谷氨酰胺降解产生的 α -酮戊二酸和谷氨酸分别促进MDSC的扩增和免疫抑制功能.动物实验模型结果表明,靶向相关代谢重塑机制能够恢复组织微环境的抗肿瘤功能,并增强抗PD-L1治疗的效果^[29,30].同时,研究发现肝癌患者胆固醇的代谢状态和肿瘤进展密切相关,外周血的高胆固醇水平与TNM分期增加、免疫治疗响应率低相关;胆固醇在肿瘤组织不同类型细胞上的分布存在差异,其中肿瘤相关M ϕ 的胆固醇含量显著下降. LXR α -ABCA1介导的胆固醇外排是降低M ϕ 自身胆固醇含量的重要原因,进而诱导免疫抑制M ϕ 产生并抑制T细胞的浸润和功能,促进疾病进展^[31]. 这些结果肯定代谢重编程在肿瘤相关髓系细胞表型与功能塑造过程中的重要作用,同时为靶向这些细胞的免疫治疗提供新的策略与靶点.

2.3 髓系细胞对治疗应答的调控意义

除代谢微环境的影响,肿瘤细胞还可通过分泌多种可溶性因子调控髓系细胞的功能及肿瘤的治疗应答.例如,研究结果表明,肿瘤细胞来源的可溶性因子能够通过抑制单核细胞内miRNA-155的表达,来释放关键转录因子C/EBP- β 的翻译表达,进而促进单核细胞的早期活化以及随后抑制表型M ϕ 的形成,最终改变肿瘤相关M ϕ 的炎症反应特征^[32].在体外模型中,有效地改变肿瘤相关M ϕ 的表型能部分恢复其抗肿瘤活性,继而抑制肝癌细胞增殖和生存^[33].此外,下调肝癌细胞中的骨桥蛋白(osteopontin, OPN)能够有效抑制癌细胞生长和转移潜能;但该抑制效果在与人M ϕ 共培养后就完全消失,因为M ϕ 产生的OPN能通过旁分泌途径来恢复该肿瘤细胞株的功能^[34].说明:免疫细胞能显著调控癌细胞的特性以及对治疗的应答,因此,设计合理的抗肿瘤治疗方案时也必须同时考虑间质免疫细胞和肿瘤细胞两者.

值得注意的是,髓系细胞在肿瘤组织的不同区域以及在治疗前后呈现显著差异的表型与功能,具有极大的异质性.研究发现:肝癌癌巢组织中,肿瘤细胞呈现PD-L1阳性的患者临床预后较差,但M ϕ 表达PD-L1却能预示良好预后,提示着大量的CD8⁺ T细胞浸润和免疫活化相关基因表达,可作为筛选适合anti-PD1/PD-L1治疗患者的潜在指标.此外,免疫检查点阻断(immune checkpoint blockade, ICB)治疗前的肿瘤组织中MDSC也可显著影响ICB治疗的应答.但在ICB治疗后,活化的T细胞可诱导MDSCs凋亡和失能,从而巩固/增强抗肿瘤免疫应答.这些结果均提示肿瘤组织浸润的髓系细胞能够显著影响免疫应答,靶向特定髓系细胞亚群和功能的治疗策略,可增强现行免疫治疗的疗效^[35,36].

2.4 髓系反应的异质性

由于髓系细胞具有高度异质性,不同类群之间拮抗与平衡决定组织微环境的整体免疫特征、疾病进展以及对靶向/免疫治疗的应答.因此,以原发性肝癌为模型,构建可反映肝癌组织中髓系免疫反应的量化指标——髓系反应评分(myeloid response score, MRS),并揭示MRS相关的关键免疫学差异. MRS反映肝癌中浸润的髓系细胞亚群的变化,提示肿瘤微环境中的免疫抑制性质,并与患者的不良预后相关.多中心、大样本临床数据验证表明,在与训练组相关的验证组、独立内部验证组和外部多中心验证组中, MRS都与患者术后复发和死亡风险呈现较强的相关性.表明MRS是一个简便的可预测肝癌患者预后的潜在指标,这一指标有助于研究者全面评估肿瘤髓系免疫微环境特性,并为预测肝癌患者的临床预后和药物响应提供新的判断依据,为临床上应用免疫相关指标服务于个性化诊断和治疗指出新的发展方向^[37].值得注意的是,目前针对髓系细胞的治疗策略侧重于整体清除.而本研究及其他团队的研究结果均提示,利用髓系细胞的异质性和相互制衡,找出关键少数的细胞类群进行选择性靶向,才能真正调节免疫平衡,重建抗肿瘤微环境.

3 肿瘤浸润髓系细胞的非经典来源

以往关于髓系细胞的研究较多关注于肿瘤微环境整体,但这些细胞的异质性表明它们的存在及功能均

受到不同的局部组织微环境影响. 此外, 由于髓系细胞寿命有限, 需要不断地补充来支持肿瘤的发展. 因此研究者围绕肝癌浸润髓系细胞的聚集和来源开展了系列研究, 发现: 一方面原位增殖是肿瘤组织浸润抑制型髓系细胞的重要来源: 肿瘤细胞的代谢产物腺苷(Adenosine)及其受体A2A是调控髓系细胞增殖的关键分子通路, 促细胞增殖因子如M-CSF, GM-CSF以及TNF α 等均能上调A2A受体表达, 且他们诱导的细胞增殖作用也依赖于腺苷/A2A信号途径. 该信号转导通路能同时上调细胞的糖酵解水平从而为其增殖提供必需的原料^[38]. 另一方面, 肿瘤浸润M ϕ 具有抵抗局部酸中毒的独特机制: 肿瘤微环境可上调髓源M ϕ 的糖酵解水平. 这些细胞通过选择性分泌多种细胞因子并协同HIF-1 α (缺氧诱导因子-1 α)来诱导自身表达CA12(碳酸酐酶XII). CA12的表达不仅能够提高细胞在酸性环境中的生存能力, 还可通过p38 MAPK信号通路的活化促进CCL8(单核细胞趋化蛋白2)的表达与分泌, 进而促进肿瘤细胞发生上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)及转移^[39]. 此外, 除糖、脂代谢的改变, 肝癌细胞还发生单碳代谢的重编程. 单碳代谢关键酶PSPH(磷酸丝氨酸磷酸酶)的表达在肿瘤组织中显著上调, 且提示较差的疾病预后. 机制研究表明, 尽管PSPH并不影响癌细胞自身的生存/增殖, 但它能够通过GSH-ROS-STAT3信号轴促进癌细胞分泌CCL2(单核细胞趋化蛋白1), 进而招募大量M ϕ 进入肿瘤组织. 敲除癌细胞中PSPH表达的小鼠肿瘤组织中、M ϕ 数量显著减少. 这种由癌细胞单碳代谢介导的M ϕ 招募是其在肿瘤组织中聚集的全新机制^[40].

同时, 研究结果发现, 在多种不同类型的实体瘤患者中, 外周血的HSPC(造血干/前体细胞)亚群均发生了髓系偏倚. 这些髓系前体细胞是肿瘤诱导MDSC产生并在组织中聚集的重要因素^[41]. 值得注意的是, 在多种实体瘤患者脾脏标本和荷瘤小鼠模型中, 肿瘤可通过重新启动脾脏髓外造血, 促进产生具有更强免疫抑制功能的髓系细胞, 加速肿瘤进展; 机制研究证实, 内质网压力通路是调控肿瘤相关脾脏髓系细胞生成的关键节点: 脾脏HPC(造血干细胞)内质网压力反应感受器PERK的活化, 通过激活ATF4-CEBP β 通路, 对其自身进行“重编程”, 以生成具有更强免疫抑制功能的髓系细胞前体^[42,43].

上述结果表明, 通过从源头上改变组织髓系反应

平衡, 如干预髓系细胞的来源与存活, 可撬动组织免疫微环境向“抗肿瘤”方向倾斜并发展成为肿瘤免疫治疗的新策略(图1).

4 肿瘤浸润B细胞的功能异质性及重塑治疗疗效的新机制

除髓系细胞, B细胞是肿瘤组织微环境的重要组成部分. 相对于其他免疫细胞, 目前关于B细胞在肿瘤发生与进展过程中表型和功能调控机制的认知仍相对滞后. 研究发现, 肝癌组织中约10%的B细胞呈现为PD-1^{high}表型, 该类细胞在数量上与肿瘤组织局部的免疫耐受、与患者术后12个月复发呈显著正相关. 与PD-L1⁺细胞相互作用时, PD-1^{high} B细胞非但未发生“免疫耗竭”, 而是分泌大量抗炎因子IL-10, 最终诱导抗肿瘤效应T细胞失能^[19]. 除PD-1^{high}调节性B细胞, 研究者还观察到肝癌组织中相当数量的非浆细胞B细胞呈现为PD-1^{low}CD69⁺Fc γ RII^{low}的免疫激活表型. 进一步研究证实: 肝癌组织中Fas⁺B细胞在FasL⁺半成熟树突状细胞的作用下分化成CD69⁺Fc γ RII^{low} B细胞. Fc γ RII⁺B细胞活化时, 除表型发生转变, 还能分泌大量的抗炎因子IL-10来抑制效应T细胞的抗肿瘤免疫应答. 可见, Fc γ RII^{low}调节性B细胞起着介导“免疫活化”向“免疫耐受”转变的桥梁作用^[44]. 此外, 通过趋化因子受体表达谱鉴定, 发现肝癌组织中超过90%浆细胞为CXCR3⁺, 说明CXCR3⁺B细胞是肝癌组织浆细胞的主要起源细胞. 体细胞高频突变和类别转化分析表明CXCR3⁺B细胞最终将分化成IgG⁺浆细胞^[45]. 更有意思

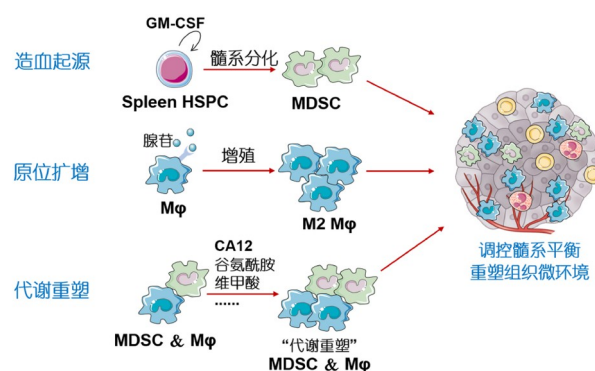


图1 肝癌浸润髓系细胞的非经典来源和代谢调控
Figure 1 Noncanonical origins and metabolic regulation of HCC-infiltrating myeloid cells

的是, 研究鉴定出一群组织驻留型(tissue-resident)、可辅助浆细胞发育的Th细胞新亚群. 该亚群与淋巴器官滤泡Th(TFH)细胞在表型上截然不同, 被命名为滤泡样Th(T_{FH} -like)细胞. 随后证实: T_{FH} -like细胞的分化主要受活化单核细胞分泌的炎症因子(IL-6, IL-23和IL-1 β)、STAT1/STAT3通路及Bcl6转录因子等共同调控. 动物模型中, 阻断IL-21信号能有效抑制肿瘤组织中浆细胞的成熟, 显著减慢肝癌的恶性进展^[46].

值得注意的是, 除介导“免疫抑制”的B细胞亚群, 同时也存在能够辅助免疫应答发生的B细胞亚群. 研究发现: 未激活的初始样B细胞, 而非记忆性B细胞或浆细胞, 能高效提升经抗原激活(TCR-primed)T细胞的增殖和分化. 机制研究证实未激活的初始样B细胞作为实体组织中表达ICOSL水平最高的B细胞亚群, 通过激活ICOSL/ICOS/mTOR信号轴来增强经抗原激活T细胞的糖摄取以及糖酵解水平, 进而辅助T细胞快速增殖并分化成效应细胞^[47]. 临床上, 这种B细胞辅助T细胞的行动将高效增强肿瘤免疫治疗的疗效. 此外, 利用数据库在32种人实体瘤组织中发现: 当微环境偏向浆细胞或致病性髓系细胞反应时, 表达PD-L1肿瘤患者不仅不合适采用ICB治疗, 还易于发生血道转移; 与之相反, 当微环境偏向初始样B细胞或效应T细胞反应时, 表达PD-L1肿瘤患者合适采用ICB治疗, 还不易发生治疗耐药. 由此可见, 并非PD-L1在肿瘤中是否表达, 而是PD-L1⁺肿瘤所处的组织免疫微环境决定免疫治疗的适用性和响应率^[48].

已知并非单一类型免疫细胞, 而是多种细胞互作的网络决定组织微环境在疾病进展/退化的作用. 研究发现, 肝癌组织在接受表观遗传重塑(联合DNMT1和EZH2的活性抑制剂)处理时, 重新表达的CXCL9/10/11可同时募集CXCR3⁺B细胞和效应T细胞. CXCR3⁺B细胞分化为浆细胞后与肝癌间质激活的M ϕ 互作, 能够通过Fc γ R/Syk/Btk/PLC γ 2信号轴的作用诱导激活的M ϕ 转分化成具免疫抑制功能的M2b型M ϕ . 去除M ϕ 或B细胞后, 表观遗传重塑策略则大量招募CXCR3⁺效应T细胞, 使肿瘤快速消退^[49]. 同时, 研究发现ICB治疗能够改变肿瘤组织中抗体的特征, 形成唾液酸化修饰IgG抗体, 这些唾液酸化IgG抗体通过阻断M ϕ I型干

扰素的产生, 诱导继发性的治疗耐受. 这一发现从IgG抗体糖基化修饰模式调控角度揭示ICB治疗的新型负反馈机制, 是糖基化免疫检查点(glyco-immune checkpoint)研究领域的重要拓展, 同时为建立更高效的ICB治疗新策略提供理论支持和实验依据^[50].

5 总结与展望

以往关于肿瘤免疫的研究通常是将肿瘤组织作为一个整体, 并大多集中于免疫抑制. 系列研究结果表明: (i) 人实体瘤可利用免疫细胞(如M ϕ)在组织中迁移和分化的时空特性, 来对其进行“动态教育”, 使免疫细胞在肿瘤的不同区域呈现出独特的分布和功能/表型, 进而适应或/根据不同区域微环境的特性来帮助肿瘤进展; (ii) 除熟悉的免疫抑制之外, 肿瘤还会利用“免疫活化”来促进其进展; (iii) 除人们熟悉的抗体分泌功能之外, B细胞亚群具高度异质性和功能多样性: PD-1^{high}B细胞和Fc γ RII^{-low}B细胞作为最先被鉴定的、人组织驻留的抑制性免疫细胞促进肿瘤免疫逃逸; 而初始样B细胞则增强效应T细胞的增殖与活化, 从而缓解局部组织免疫耐受状况. 研究鉴定出的一系列免疫调控分子罕见于正常个体/组织, 可作为潜在的“高效低毒”干预靶标, 撬动组织免疫微环境向“抗肿瘤”方向倾斜并发展成为肿瘤免疫治疗的新策略.

尽管近年来围绕组织浸润髓系细胞与B淋巴细胞的研究已取得令人瞩目的进展, 但肿瘤是系统性疾病, 全身性的系统(包括免疫系统、神经系统、内分泌系统以及远处组织器官)通过各种信号因子和活性介质, 共同参与肿瘤生态系统的动态演化, 协助肿瘤生态平衡的维持与重建, 最终推动肿瘤的发展与进化. 肿瘤微环境与全身系统的动态变化, 共同形成促进肿瘤免疫逃逸的生态环境. 进一步探讨肿瘤演进过程中肿瘤局部与系统抗肿瘤免疫反应的动态互作, 阐明肿瘤及微环境演进的免疫逃逸机制, 并解析不同临床治疗方案的调节作用及机制, 将有助于发现靶向肿瘤免疫的关键调控节点以及新型免疫干预策略, 实现肿瘤免疫治疗在理论和临床治疗策略上的突破, 建立新一代肿瘤生态免疫治疗策略.

致谢 在国家科技部、国家自然科学基金委员会、中山大学生命科学学院等的支持下, 本团队20余年来以肝癌为主要模型, 围绕肿瘤浸润髓系免疫细胞和B淋巴细胞开展系统研究, 取得了一系列原创性成果. 部分工作发表在*Immunity*,

Gastroenterology, *Journal of Hepatology*, *Journal of Experimental Medicine*, *Journal of Clinical Investigation*, *Blood*和*Hepatology*等期刊。成果荣获国家自然科学基金二等奖、教育部高校科研优秀成果一等奖和广东省科学技术奖一等奖。主要发现和观点被*Cell*和*Nature Review*系列论文、综述引用。培养国家杰出青年科学基金获得者2人, 长江学者特聘教授1人, 国家优秀青年科学基金获得者4人, 青年长江学者2人。特此致谢!

参考文献

- 1 de Visser K E, Joyce J A. The evolving tumor microenvironment: from cancer initiation to metastatic outgrowth. *Cancer Cell*, 2023, 41: 374–403
- 2 Xue R, Zhang Q, Cao Q, et al. Liver tumour immune microenvironment subtypes and neutrophil heterogeneity. *Nature*, 2022, 612: 141–147
- 3 Kim T K, Vandsemb E N, Herbst R S, et al. Adaptive immune resistance at the tumour site: mechanisms and therapeutic opportunities. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21: 529–540
- 4 Li X, Ramadori P, Pfister D, et al. The immunological and metabolic landscape in primary and metastatic liver cancer. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21: 541–557
- 5 Kubli S P, Berger T, Araujo D V, et al. Beyond immune checkpoint blockade: emerging immunological strategies. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20: 899–919
- 6 Christofides, A., et al. The complex role of tumor-infiltrating macrophages. *Nat Immunol*, 2022, 23: 1148–1156
- 7 Laumont C M, Nelson B H. B cells in the tumor microenvironment: multi-faceted organizers, regulators, and effectors of anti-tumor immunity. *Cancer Cell*, 2023, 41: 466–489
- 8 van Vlerken-Ysla L, Tyurina Y Y, Kagan V E, et al. Functional states of myeloid cells in cancer. *Cancer Cell*, 2023, 41: 490–504
- 9 Morad G, Helmink B A, Sharma P, et al. Hallmarks of response, resistance, and toxicity to immune checkpoint blockade. *Cell*, 2022, 185: 576
- 10 Kuang D M, Zhao Q, Xu J, et al. Tumor-educated tolerogenic dendritic cells induce CD3 ϵ down-regulation and apoptosis of T cells through oxygen-dependent pathways. *J Immunol*, 2008, 181: 3089–3098
- 11 Vogel A, Meyer T, Sapisochin G, et al. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*, 2022, 400: 1345–1362
- 12 Villanueva, A. Hepatocellular carcinoma. *New England J Med*, 2019, 380: 1450–1462
- 13 Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*, 2018, 391: 1301–1314
- 14 Kuang D M, Wu Y, Chen N, et al. Tumor-derived hyaluronan induces formation of immunosuppressive macrophages through transient early activation of monocytes. *Blood*, 2007, 110: 587–595
- 15 Ding T, Xu J, Wang F, et al. High tumor-infiltrating macrophage density predicts poor prognosis in patients with primary hepatocellular carcinoma after resection. *Hum Pathol*, 2009, 40: 381–389
- 16 Zhou J, Ding T, Pan W, et al. Increased intratumoral regulatory T cells are related to intratumoral macrophages and poor prognosis in hepatocellular carcinoma patients. *Intl J Cancer*, 2009, 125: 1640–1648
- 17 Kuang D M, Zhao Q, Wu Y, et al. Peritumoral neutrophils link inflammatory response to disease progression by fostering angiogenesis in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2011, 54: 948–955
- 18 Zhang J P, Yan J, Xu J, et al. Increased intratumoral IL-17-producing cells correlate with poor survival in hepatocellular carcinoma patients. *J Hepatol*, 2009, 50: 980–989
- 19 Xiao X, Lao X M, Chen M M, et al. PD-1hi identifies a novel regulatory B-cell population in human hepatoma that promotes disease progression. *Cancer Discov*, 2016, 6: 546–559
- 20 Barry S T, Gabrilovich D I, Sansom O J, et al. Therapeutic targeting of tumour myeloid cells. *Nat Rev Cancer*, 2023, 23: 216–237
- 21 Goswami S, Anandhan S, Raychaudhuri D, et al. Myeloid cell-targeted therapies for solid tumours. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23: 106–120
- 22 Mantovani A, Marchesi F, Jaillon S, et al. Tumor-associated myeloid cells: diversity and therapeutic targeting. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18: 566–578
- 23 Bied M, Ho W W, Ginhoux F, et al. Roles of macrophages in tumor development: a spatiotemporal perspective. *Cell Mol Immunol*, 2023, 20: 983–992
- 24 Tcyganov E, Mastio J, Chen E, et al. Plasticity of myeloid-derived suppressor cells in cancer. *Curr Opin Immunol*, 2018, 51: 76–82
- 25 Kuang D M, Zhao Q, Peng C, et al. Activated monocytes in peritumoral stroma of hepatocellular carcinoma foster immune privilege and disease

- progression through PD-L1. *J Exp Med*, 2009, 206: 1327–1337
- 26 Kuang D M, Peng C, Zhao Q, et al. Activated monocytes in peritumoral stroma of hepatocellular carcinoma promote expansion of memory T helper 17 cells. *Hepatology*, 2010, 51: 154–164
 - 27 Kuang D M, Peng C, Zhao Q, et al. Tumor-activated monocytes promote expansion of IL-17-producing CD8⁺ T cells in hepatocellular carcinoma patients. *J Immunol*, 2010, 185: 1544–1549
 - 28 Zhao L, Wu Y, Xie X, et al. c-Met identifies a population of matrix metalloproteinase 9-producing monocytes in peritumoral stroma of hepatocellular carcinoma. *J Pathol*, 2015, 237: 319–329
 - 29 Chen D P, Ning W R, Jiang Z Z, et al. Glycolytic activation of peritumoral monocytes fosters immune privilege via the PFKFB3-PD-L1 axis in human hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2019, 71: 333–343
 - 30 Wu W C, Sun H W, Chen J, et al. Immunosuppressive immature myeloid cell generation is controlled by glutamine metabolism in human cancer. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7: 1605–1618
 - 31 Li Z, Wang Y, Xing R, et al. Cholesterol efflux drives the generation of immunosuppressive macrophages to promote the progression of human hepatocellular carcinoma. *Cancer Immunol Res*, 2023, 11: 1400–1413
 - 32 He M, Xu Z Q, Tong D, et al. MicroRNA-155 regulates inflammatory cytokine production in tumor-associated macrophages targeting C/EBP β . *Cell Mol Immunol*, 2009, 6: 343–352
 - 33 Zhang J P, Zheng L, Wang J Q, et al. Lipid extract from completely sporoderm-broken germinating *Ganoderma sinensis* spores elicits potent antitumor immune responses in human macrophages. *Phytother Res*, 2009, 23: 844–850
 - 34 Cheng J, Huo D H, Kuang D M, et al. Human macrophages promote the motility and invasiveness of osteopontin-knockdown tumor cells. *Cancer Res*, 2007, 67: 5141–5147
 - 35 Chen J, Sun H W, Yang Y Y, et al. Reprogramming immunosuppressive myeloid cells by activated T cells promotes the response to anti-PD-1 therapy in colorectal cancer. *Sig Transduct Target Ther*, 2021, 6: 4
 - 36 Liu C Q, Xu J, Zhou Z G, et al. Expression patterns of programmed death ligand 1 correlate with different microenvironments and patient prognosis in hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*, 2018, 119: 80–88
 - 37 Wu C, Lin J, Weng Y, et al. Myeloid signature reveals immune contexture and predicts the prognosis of hepatocellular carcinoma. *J Clin Invest*, 2020, 130: 4679–4693
 - 38 Wang J, Wang Y, Chu Y, et al. Tumor-derived adenosine promotes macrophage proliferation in human hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2021, 74: 627–637
 - 39 Ning W R, Jiang D, Liu X C, et al. Carbonic anhydrase XII mediates the survival and prometastatic functions of macrophages in human hepatocellular carcinoma. *J Clin Invest*, 2022, 132: e153110
 - 40 Peng Z P, Liu X C, Ruan Y H, et al. Downregulation of phosphoserine phosphatase potentiates tumor immune environments to enhance immune checkpoint blockade therapy. *J Immunother Cancer*, 2023, 11: e005986
 - 41 Wu W C, Sun H W, Chen H T, et al. Circulating hematopoietic stem and progenitor cells are myeloid-biased in cancer patients. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 4221–4226
 - 42 Liu M, Wu C, Luo S, et al. PERK reprograms hematopoietic progenitor cells to direct tumor-promoting myelopoiesis in the spleen. *J Exp Med*, 2022, 219: e20211498
 - 43 Wu C, Ning H, Liu M, et al. Spleen mediates a distinct hematopoietic progenitor response supporting tumor-promoting myelopoiesis. *J Clin Invest*, 2018, 128: 3425–3438
 - 44 Ouyang F Z, Wu R Q, Wei Y, et al. Dendritic cell-elicited B-cell activation fosters immune privilege via IL-10 signals in hepatocellular carcinoma. *Nat Commun*, 2016, 7: 13453
 - 45 Liu R x, Wei Y, Zeng Q, et al. Chemokine (C-X-C motif) receptor 3-positive B cells link interleukin-17 inflammation to protumorigenic macrophage polarization in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2015, 62: 1779–1790
 - 46 Chen M M, Xiao X, Lao X M, et al. Polarization of tissue-resident TFH-Like cells in human hepatoma bridges innate monocyte inflammation and M2b macrophage polarization. *Cancer Discov*, 2016, 6: 1182–1195
 - 47 Zeng Q H, Wei Y, Lao X M, et al. B cells polarize pathogenic inflammatory T helper subsets through ICOSL-dependent glycolysis. *Sci Adv*, 2020, 6: eabb6296
 - 48 Wei Y, Zhao Q, Gao Z, et al. The local immune landscape determines tumor PD-L1 heterogeneity and sensitivity to therapy. *J Clin Invest*, 2019,

129: 3347–3360

- 49 Wei Y, Lao X M, Xiao X, et al. Plasma cell polarization to the immunoglobulin G phenotype in hepatocellular carcinomas involves epigenetic alterations and promotes hepatoma progression in mice. *Gastroenterology*, 2019, 156: 1890–1904.e16
- 50 Wu R Q, Lao X M, Chen D P, et al. Immune checkpoint therapy-elicited sialylation of IgG antibodies impairs antitumorigenic type I interferon responses in hepatocellular carcinoma. *Immunity*, 2023, 56: 180–192.e11

New mechanisms and clinical significance of the modulation of tumor immune environments

WU Yan, KUANG DongMing & ZHENG LiMin

School of Life Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China

Immune cells are major components of the tumor microenvironment. They can eliminate cancer cells and can be “co-opted” by tumors to facilitate disease progression and impact therapeutic responsiveness. Therefore, immune cells are important targets for tumor therapy. Immune therapies, such as chimeric antigen receptor T cells and immune checkpoint blockade treatments, have gained ground-breaking progress in recent years. However, tumor responsiveness to such strategies is still limited. One of the major reasons is that most of the current immune therapies mainly target T lymphocytes of adaptive immunity, whereas many tissue-infiltrating myeloid cells (including macrophages and neutrophils) and B lymphocytes play essential roles in the initiation, maintenance, and exhaustion of T lymphocytes. Exploring the regulation and functions of tumor-associated myeloid cells and B lymphocytes would not only yield better insights into the mechanisms of tumor development but also provide novel targets for independent or combinational tumor therapies. For the past 20 years, we have focused on hepatocellular carcinoma-infiltrating myeloid cells and B lymphocytes and obtained results through a combination of clinical analysis and experimental studies. This review briefly introduces some of these results and proposes future directions for studies in the field of tumor immune environment.

tumor microenvironment, myeloid cells, B lymphocytes, immune therapy

doi: [10.1360/SSV-2024-0128](https://doi.org/10.1360/SSV-2024-0128)