



血液系统恶性疾病中巨噬细胞的研究进展

王丽娜, 郑国光*

中国医学科学院&北京协和医学院血液病医院(血液学研究所), 实验血液学国家重点实验室, 天津 300020

* 联系人, E-mail: zhenggtjchn@aliyun.com

收稿日期: 2017-10-11; 接受日期: 2017-11-03; 网络版发表日期: 2017-12-14

国家自然科学基金(批准号: 81370634, 81570153)、天津市自然科学基金(批准号: 17JCZDJ35000)和中国医学科学院医学与健康科技创新工程(批准号: 2016-12M-2-006)资助

摘要 巨噬细胞是微环境中重要成员, 其表型、功能具有很强的异质性; 近年的研究不仅揭示了稳态条件下不同亚群的形态、表型及功能特点, 而且逐步阐明疾病状态下巨噬细胞的变化及作用机制。肿瘤微环境中的巨噬细胞称为肿瘤相关巨噬细胞(TAMs), 参与肿瘤增殖、血管生成、浸润、转移及化疗抵抗。在血液系统恶性疾病中, 巨噬细胞广泛浸润到淋巴瘤、骨髓瘤、白血病等恶性细胞累及的组织中, 被恶性微环境异常活化, 获得了特异的活化表型, 并参与疾病进展。在淋巴瘤、骨髓瘤中习惯沿用TAMs的名称; 在白血病中其名称引申为白血病相关巨噬细胞、急性白血病相关巨噬细胞或者“保姆样细胞”。本文综述了血液系统恶性疾病中巨噬细胞的研究进展。

关键词 淋巴瘤, 白血病, 肿瘤相关巨噬细胞, 白血病相关巨噬细胞

实体肿瘤组织中除了肿瘤细胞外, 有大量的脂肪细胞、成纤维细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和肥大细胞等非肿瘤细胞。肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)作为肿瘤微环境中的重要成分, 通过分泌生长因子、血管生成因子等细胞因子以及各种蛋白酶等参与肿瘤生长、浸润和转移^[1]。在血液系统恶性疾病中, 除了恶性细胞外, 同样存在各种类型的血源性微环境细胞。这些微环境细胞通过接触以及分泌细胞因子, 发挥免疫调节功能。在急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)和慢性髓系白血病(chronic myelocytic leukemia, CML)中, 包括CXCR4/CXCL12 (SDF-1)信号轴在内的一系列信号通路参与白血病细胞的生存、归巢和增殖^[2,3]。巨噬细胞

是免疫系统中的重要成员, 通过吞噬以及分泌细胞因子、趋化因子等在固有免疫和适应性免疫中发挥重要的作用。作为肿瘤及白血病微环境中的重要一员, 除了其自身的组织特异性, 还受到病理微环境信号的影响, 表现出高度的异质性, 发挥特定的调节作用^[4]。

1 巨噬细胞的异质性

单核/巨噬细胞显示出高度的异质性, 主要表现在形态学、生物化学、表型和功能等方面。不同种群、个体、器官及组织的单核/巨噬细胞具有异质性。巨噬细胞的异质性的形成原因除了来源于不同的前体细胞和经历了不同的分化发育阶段外, 微环境中不同的刺激因子在巨噬细胞的异质性方面起了至关重要的

引用格式: 王丽娜, 郑国光. 血液系统恶性疾病中巨噬细胞的研究进展. 中国科学: 生命科学, 2017, 47: 1264–1271
Wang L N, Zheng G G. Role of tumor-associated macrophages in hematological malignancies (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2017, 47: 1264–1271, doi: 10.1360/N052017-00269

作用. 巨噬细胞表达Kv1.3通道蛋白, LPS等可以改变Kv1.3通道进而改变巨噬细胞的吞噬能力和NO生成^[5]. 受周围组织、微生物感染以及激活的T细胞等信号刺激, 巨噬细胞分化成具有不同功能表型的极化状态^[4].

经典的巨噬细胞活化分型理论将巨噬细胞分为M1型和M2型两类性质不同的亚群. M1型巨噬细胞为经典活化型巨噬细胞, 受脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)、 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)和粒-单核集落刺激因子(granulocyte macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)刺激产生大量的白介素6(interleukin-6, IL-6)、活性氧(reactive oxygen species, ROS)和一氧化氮(nitric oxide, NO)等炎症因子^[6], 参与宿主对外界病原微生物的免疫防御和抗肿瘤免疫. M2型巨噬细胞也被称为选择性活化巨噬细胞, 受IL-4和IL-13刺激, 分泌精氨酸酶、金属蛋白酶、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)、IL-10和其他一些细胞因子, 发挥免疫抑制作用^[7]. 实际上, 目前M2型巨噬细胞泛指除了M1型巨噬细胞外所有活化巨噬细胞, 它们又可进一步分为M2a, M2b, M2c和M2d 4种亚型, TAMs属于M2d亚型. 通常认为, M1型巨噬细胞抑制肿瘤生长, M2型巨噬细胞促进肿瘤生长、血管生成以及浸润和转移, 在肿瘤的进展中扮演重要的角色^[8].

M2型巨噬细胞高表达CD163, CD204和CD206等表面分子, 通常被用作M2型巨噬细胞的标志分子^[9]. 尽管M-CSF, IL-4, IL-10, IL-13和类固醇均可以促进M2型巨噬细胞的分化, 但它们对标识分子的作用不尽相同, IL-10和类固醇促进CD163的表达上调, 而IL-4则促进CD206的表达上调. 在T细胞淋巴瘤的研究中, CD163⁺, CD204⁺和CD206⁺的巨噬细胞在功能上既具有相似性又具有差异性, 提示肿瘤/白血病微环境中巨噬细胞的高度异质性和可塑性^[10]. 除了M1和M2型巨噬细胞经典活化分型方法外, 也有学者提出了巨噬细胞的色轮分型假说, 并提出了调节性巨噬细胞的概念. 实际上肿瘤组织中的TAMs具有不同的活化特点和性质, 在肿瘤的进展中发挥着复杂的作用.

2 淋巴瘤中的巨噬细胞

2.1 霍奇金淋巴瘤

在1973年, TAMs在霍奇金淋巴瘤中的重要性首

次被提出, 随后越来越多的学者研究霍奇金淋巴瘤中TAMs的浸润数量和不良预后相关. 通过生物信息学的方法分析浸润在霍奇金淋巴瘤内TAMs的基因表达谱, 进一步分析CD68⁺的TAMs的数量和疾病的无进展生存期密切相关, 即随着数量的增加生存期显著缩短^[11]. 随后, 更多的研究证实霍奇金淋巴瘤和巨噬细胞的关系. CD68和CD163被公认为TAMs的特异性表面分子, 用于鉴定淋巴瘤浸润的巨噬细胞. 在有一部分研究中, 发现淋巴瘤内浸润的CD68⁺的TAMs的数量和淋巴瘤的不良预后相关^[11,12], 而在另一部分的研究中认为CD163是更为特异性的表面分子, CD163⁺巨噬细胞数量的增加和淋巴瘤的不良预后相关^[13]. 随后韩国学者的一项研究显示, CD68和CD163二者都与霍奇金淋巴瘤的不良预后相关, 但CD163⁺而非CD68⁺巨噬细胞的数量增加与霍奇金淋巴瘤的治疗效果降低相关, 因此认为CD163是比CD68更有临床意义的表面标志^[14].

2.2 弥漫性大B细胞淋巴瘤

弥漫性大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)是非霍奇金氏淋巴瘤淋巴瘤中常见的类型, 也有研究证实浸润TAMs的数量和DLBCL的不良预后相关. 在其中的一项研究中发现, CD68⁺的巨噬细胞的数量和DLBCL的不良预后成正相关^[15], 而在其他关于CD68⁺的TAMs的研究中认为CD68⁺的TAMs和临床预后没有明显的相关性^[16]. 进一步的研究显示, 在CD68⁺的TAMs中, CD163⁺的TAMs的数量和DLBCL的不良预后相关性更强.

2.3 滤泡淋巴瘤

滤泡淋巴瘤相关研究也集中于TAMs的数量和患者预后的相关性上, 而且也存在两种相反的观点. 大部分研究认为CD68⁺ TAMs的数量和滤泡淋巴瘤的不良预后相关^[17], 而另一部分研究发现, CD68⁺的TAMs数量增加的患者生存期延长^[18]. 针对滤泡内和滤泡周围的TAMs的数量和患者预后关系的研究也得出两种相反的结果. 也有研究探讨了CD163⁺ TAMs数量与滤泡淋巴瘤患者预后的相关性, 尽管其数量和滤泡淋巴瘤的治疗效果没有相关性, 但是它与滤泡内的血管新生密切相关^[19].

2.4 T细胞淋巴瘤

虽然T细胞淋巴瘤的发病率低于霍奇金淋巴瘤和B细胞淋巴瘤,但也有T细胞淋巴瘤内TAMs的相关研究。在成年T细胞白血病/淋巴瘤(acute T-cell leukemia/lymphoma, ATLL)中,存在CD68⁺的TAMs的浸润。CD163⁺TAMs的数量和T细胞淋巴瘤的不良预后相关,而CD68, CD163, CD204和CD206的表达和临床治疗效果无关。然而CD204⁺TAMs的数量与Ki-67的阳性率相关,尽管Ki-67的阳性率并不是T细胞淋巴瘤的预后因子。在ATLL中CD163⁺的TAMs也表达CD206,但是,CD68⁺和CD163⁺的TAMs和血管生成没有相关性,和临床治疗效果也没有相关性^[20,21]。在血管免疫母细胞淋巴瘤中CD163⁺的TAMs与不良预后相关^[21]。而在皮肤T细胞淋巴瘤中CD68⁺和CD163⁺的TAMs都与患者的不良预后相关^[22],血清中CD163的水平还与IL-2R以及CCL-17相关^[23]。在间变性淋巴瘤和多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)中也得到相似的结果^[24,25]。

2.5 TAMs促进淋巴瘤生长的作用机制

在多种类型的淋巴瘤中,TAMs的浸润都与患者的生存期密切相关,TAMs通过多种途径参与淋巴瘤的进展。(i) TAMs通过参与免疫抑制促进淋巴瘤的生长。TAMs主要通过分泌相关的细胞因子,如TGFβ和PGE2参与调节调节性T细胞(Treg)和树突细胞(dendritic cells, DC)发挥其免疫抑制作用。TAMs大量分泌IL-10,IL-10可以通过PDL-1信号引发免疫逃逸^[26]。(ii) TAMs参与淋巴瘤的血管新生。在淋巴瘤组织中CD163⁺的巨噬细胞和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达以及微血管密度相关,提示TAMs在血管新生中的重要角色。另外,TAMs可以分泌大量的促血管生成因子,如VEGF和纤维母细胞生长因子2(fibroblast growth factor 2, FGF2),参与血管新生^[27]。(iii) TAMs参与淋巴瘤的浸润和转移。TAMs可产生大量的基质金属蛋白酶,如MMP2,MMP7和MMP9降解细胞外基质促进基底膜的降解而利于肿瘤细胞的浸润和转移。

另外,除了上述的途径,TAMs还通过一些其他方式促进淋巴瘤的进展。表达可溶型和膜结合型M-CSF的淋巴瘤形成的微环境中的巨噬细胞表现出不同的表型以及分子表达谱,表达可溶型M-CSF的淋巴瘤微环

境招募巨噬细胞并且诱导分化的能力较强^[28]。表达膜结合型M-CSF的淋巴瘤可以激活浸润的巨噬细胞,同时又促进淋巴瘤的进展^[29]。肿瘤中浸润的巨噬细胞和肿瘤细胞共培养,可以诱导激活肿瘤细胞。在淋巴瘤的研究中也发现人单核来源的巨噬细胞和淋巴瘤细胞系共培养,可以诱导淋巴瘤细胞的增殖。在共培养后的BrdU掺入实验中,巨噬细胞可以明显增加BrdU在淋巴瘤中的掺入率。相比较M1型巨噬细胞,M2型巨噬细胞更有效地促进淋巴瘤细胞的增殖^[30]。在巨噬细胞促进淋巴瘤细胞增殖机制的研究中发现,激活的巨噬细胞可以分泌C5a,IL-6,TNF-α,GRO-α和I-309等细胞因子,可以诱导激活淋巴瘤细胞内的STAT3和NF-κB信号通路,从而促进淋巴瘤细胞增殖。

3 MM中的巨噬细胞

在活跃期的骨髓瘤患者中,浆细胞分泌VEGF和FGF2,诱导炎症细胞自身分泌VEGF,FGF2和血细胞生长因子(hematopoietic growth factor, HGF),进而募集骨髓瘤相关巨噬细胞^[31]。MM患者骨髓中的巨噬细胞还能保护骨髓瘤细胞免受自身及左旋苯丙氨酸氮芥诱导的凋亡^[32]。活跃期的MM患者骨髓巨噬细胞在表型、形态和功能上都与非活跃期患者以及意义未明单克隆免疫球蛋白血症(monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS)患者中不同。活跃期的MM患者的骨髓单个核细胞中CD68⁺的巨噬细胞数量升高,而在非活跃期的MM患者和MGUS患者中未见此现象^[33]。MM患者中的巨噬细胞和内皮细胞相似,在疾病进展中通过血管拟态促进血管新生。当在体外用VEGF和FGF刺激骨髓瘤患者的巨噬细胞,巨噬细胞在表型和功能上转变成类似MM内皮细胞,形成毛细血管网络。MM巨噬细胞高表达IL-6和IL-10低表达IL-12和TNF-α,促进浆细胞的增殖^[34]。IL-12和TNF-α具有抗肿瘤活性,因此巨噬细胞低表达IL-12和TNF-α会促进浆细胞的增殖。

MM相关巨噬细胞来源于外周循环的单核细胞而非骨髓驻留的单核细胞前体,因为骨髓外浆细胞瘤内具有大量的巨噬细胞^[35]。在传统的概念中,MM中的巨噬细胞是肿瘤微环境的重要组分,促进MM细胞的增殖和生存,并且在血管新生中扮演重要角色。然而,在

2012年, Weissman研究组^[36]提出, 肿瘤细胞如果不表达CD47“别吃我”的信号, 巨噬细胞便会发挥其固有的杀伤肿瘤活性. 不管是在原代的MM细胞中还是在体外的培养的MM细胞系, 普遍高表达CD47, 它可以与MM相关的巨噬细胞表面的SIRP α 结合, 进而传递“别吃我”的信号^[37]. 利用CD47的抗体可以拮抗二者的相互作用, 引起巨噬细胞的抗肿瘤作用, 进而达到抑制肿瘤的效果^[36].

4 白血病中的巨噬细胞

淋巴瘤的性质与实体瘤接近, 因而TAMs在淋巴瘤中的研究较多. 白血病与实体肿瘤病理特点有显著差异, 其中巨噬细胞性质和作用研究起步较晚. 白血病是起源于白血病干细胞(leukemia stem cells, LSCs)的一种克隆性疾病, 在疾病进展过程中, LSCs竞争维持造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)生存和功能的造血微环境, 造血微环境通过复杂的信号支持LSCs的增殖. 有研究显示在免疫缺陷小鼠中, 抑制巨噬细胞的SIRP α 信号可以打破LSCs的扩增趋势, 提示LSCs可能通过活化“别吃我”的信号途径逃逸巨噬细胞的杀伤作用.

利用ICN1诱导的小鼠(*Mus musculus*)急性T淋巴细胞白血病模型, 较为系统地研究了白血病微环境中的巨噬细胞的表型及功能特点, 并首次将其中的巨噬细胞定义为白血病相关巨噬细胞(leukemia-associated macrophage, LAMs). 在急性T淋巴细胞白血病的早、中期, 骨髓和脾脏来源的LAMs数量变化不同, 其中骨髓中的LAMs的比例和绝对数量升高, 而脾脏中的LAMs比例有所降低但绝对数升高. 两个来源的LAMs在体外均可刺激白血病细胞的增殖, 而且迁移能力有所提高. 两个来源的LAMs均表达M1和M2型巨噬细胞活化相关的分子, 但它们与TAMs显著不同, 低表达TGF- β , VEGF-A和CSF-1. 基于CD206的表达, LAMs可以分为CD206⁺和CD206⁻两类细胞群, 两群LAMs都可以促进白血病细胞的增殖, 但CD206⁺ LAMs表达高水平的巨噬细胞活化表型相关分子^[38]. 在同一个模型中, 腹腔来源LAMs与骨髓和脾脏来源LAMs既有共同特点也存在显著差异, 腹腔来源LAMs低表达TGF- β , VEGF-A和CSF-1, 但它们同时高表达M1活化相关分

子iNOS和M2活化相关分子Arg1; 腹腔来源LAMs也可以分为CD206⁺和CD206⁻两类细胞群, 这两个群体也同时表达M1和M2型巨噬细胞活化相关的分子^[39].

德国学者从体外和体内研究了巨噬细胞和AML细胞的关系, 并且将其命名为AML相关巨噬细胞(AML-associated macrophages, AAMs). 在AML患者骨髓中单核/巨噬细胞数量增加, 在AML小鼠模型的骨髓和脾脏中也发现单核/巨噬细胞的增加, 同样的现象也出现在NUP98-HOXD13转基因的MDS/AML小鼠模型中. 他们的结果提示, 白血病细胞和微环境可以诱导单核巨噬细胞的增殖和浸润, 并促使其分化为AAMs. AML微环境的AAMs高表达Gfi1, 它可抑制巨噬细胞向M1型极化, 而是诱导向M2型巨噬细胞极化, 并且促使AAMs或M2型巨噬细胞分泌Arg1和IL-10等细胞因子, 抑制免疫系统^[40].

CLL细胞和单核/巨噬细胞的关系也有报道. CLL的发展过程中, B细胞分泌趋化因子诱导外周的单核细胞到达白血病细胞周围, 并且教化其分化成为巨噬细胞, 它们高表达CD14, CD68, CD163, CD206等标志分子, 具备M2型巨噬细胞的表型和功能^[41]. CLL中单核/巨噬细胞也被称为“保姆样细胞”(nurse-like cells, NLCs), NLCs在表型和功能上和B细胞淋巴瘤中的TAMs相似, 也被称为CLL特异性肿瘤相关巨噬细胞^[42]. CD14⁺的单核细胞和CD19⁺的CLL细胞共培养可以诱导单核细胞分化成为NLCs, 并且可以促进CLL细胞的生存; 而正常人的B细胞则不能诱导CD14⁺的单核细胞分化为NLCs, 也不能促进CLL细胞的生存. 在共培养体系中CLL分泌的因子使CD14⁺的单核细胞分化为NLCs, NLCs同时又促进CLL细胞的生存^[41]. 同样在CLL组织中, 存在一系列的细胞因子和趋化因子, 促进CLL细胞的生存, 同时这些因子又促进了CLL细胞和NLCs之间的共生关系的产生^[43]. CLL细胞分泌IL-4^[44], IL-13^[45], IL-10^[46]等细胞因子可以促进NLCs/TAMs的M2表型, 同时M2表型的NLCs/TAMs抑制T细胞的浸润, 介导了局部的免疫抑制. NLCs/TAMs通过分泌IGF1, IL-8, CCL2, CXCL12促进CLL细胞的生存^[47]. 与TAMs共培养的CLL细胞的基因表达谱和淋巴结浸润的CLL细胞的相近^[48]. 在Em-TCL1转基因小鼠的CLL模型中, 巨噬细胞迁移抑制因子可以抑制白血病的发展^[49].

5 骨髓增生异常综合征中的巨噬细胞

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)是起源于造血干细胞的一组异质性髓系克隆性疾病,具有向AML转化的风险。研究证实在MDS病人中的巨噬细胞的数量增加,MDS微环境中的巨噬细胞CD206和SIRP α 的表达较低,而iNOS的表达升高。在MDS的微环境中单核细胞分化成巨噬细胞的过程受阻,并且浸润的巨噬细胞的吞噬能力下降,表现出功能异常^[50]。MDS中的浸润的单核细胞表型异常,并且成为不利的临床预后因子^[51,52]。

6 血液肿瘤中的巨噬细胞和实体肿瘤中的巨噬细胞的异同

在血液系统的恶性疾病中包括淋巴瘤、骨髓瘤和白血病三大类。在淋巴瘤和骨髓瘤中TAMs的研究比较深入,其性质也与实体肿瘤中的巨噬细胞相近。在淋巴瘤和骨髓瘤中浸润的TAMs数量和病人的生存期呈负相关;TAMs通过参与免疫抑制、促进血管新生、参与肿瘤细胞的浸润和转移等途径加快疾病进程。

然而,白血病不同于淋巴瘤、骨髓瘤和其他的实体肿瘤,白血病进展早中期可累及骨髓、脾脏、肝脏等多个器官。白血病中的TAMs和典型的TAMs存在很大的差异,至今研究还不够深入。最初在CLL中报道

了NLCs,是CLL特异性TAMs,在CLL微环境中被极化,同时促进CLL细胞的增殖^[42,43,45-47]。本研究组利用小鼠急性淋巴细胞白血病模型陈述了LAMs在骨髓和脾脏中大量聚集,促进白血病细胞的增殖和迁移,并且不同器官来源的LAMs具有不同的功能表型^[38,39,53]。AML模型中的AAMs通过高表达Gfi1,分泌Arg1和IL-10等细胞因子,抑制免疫激活^[40]。因此白血病微环境中的巨噬细胞主要参与促增殖和免疫抑制作用。

7 结语

巨噬细胞在实体瘤中的作用及机制是肿瘤研究的热点领域,在血液病恶性疾病中的作用也受到广泛关注。在与实体瘤性质接近的淋巴瘤、骨髓瘤中,它们沿用实体瘤中的名称,即TAMs;在白血病中,它们的名称引申为LAMs,AAMs或者NLCs。在血液系统恶性疾病中,巨噬细胞数量、表型、功能发生改变,通常它们具有促进恶性细胞的作用,特别是具有M2表型的巨噬细胞通过直接或间接作用促进疾病进展。血液系统恶性疾病微环境可诱导巨噬细胞活化为M2型,在血管生成、免疫抑制和激活肿瘤/白血病细胞方面扮演重要角色。促进巨噬细胞抗肿瘤表型、抑制其促肿瘤表型或者破化巨噬细胞和恶性细胞间的相互作用,可能成为血液系统恶性疾病治疗的新策略。

参考文献

- Whiteside T L. The tumor microenvironment and its role in promoting tumor growth. *Oncogene*, 2008, 27: 5904-5912
- Zeng Z, Xi Shi Y, Samudio I J, et al. Targeting the leukemia microenvironment by CXCR4 inhibition overcomes resistance to kinase inhibitors and chemotherapy in AML. *Blood*, 2009, 113: 6215-6224
- Tabe Y, Jin L, Iwabuchi K, et al. Role of stromal microenvironment in nonpharmacological resistance of CML to imatinib through Lyn/CXCR4 interactions in lipid rafts. *Leukemia*, 2012, 26: 883-892
- Davies L C, Jenkins S J, Allen J E, et al. Tissue-resident macrophages. *Nat Immunol*, 2013, 14: 986-995
- 祝红, 闫莉, 谷婧丽, 等. 阻断Kv1.3通道可增强RAW264.7巨噬细胞的吞噬功能. *中国科学: 生命科学*, 2015, 9: 65-74
- Kigerl K A, Gensel J C, Ankeny D P, et al. Identification of two distinct macrophage subsets with divergent effects causing either neurotoxicity or regeneration in the injured mouse spinal cord. *J Neurosci*, 2009, 29: 13435-13444
- Mantovani A, Sozzani S, Locati M, et al. Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. *Trends Immunol*, 2002, 23: 549-555
- Chittezhath M, Dhillion M K, Lim J Y, et al. Molecular profiling reveals a tumor-promoting phenotype of monocytes and macrophages in human cancer progression. *Immunity*, 2014, 41: 815-829
- Kaku Y, Imaoka H, Morimatsu Y, et al. Overexpression of CD163, CD204 and CD206 on alveolar macrophages in the lungs of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS ONE*, 2014, 9: e87400
- Komohara Y, Niino D, Ohnishi K, et al. Role of tumor-associated macrophages in hematological malignancies. *Pathol Int*, 2015, 65: 170-176

- 11 Steidl C, Lee T, Shah S P, et al. Tumor-associated macrophages and survival in classic Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*, 2010, 362: 875–885
- 12 Tan K L, Scott D W, Hong F, et al. Tumor-associated macrophages predict inferior outcomes in classic Hodgkin lymphoma: a correlative study from the E2496 intergroup trial. *Blood*, 2012, 120: 3280–3287
- 13 Kayal S, Mathur S, Karak A K, et al. CD68 tumor-associated macrophage marker is not prognostic of clinical outcome in classical Hodgkin lymphoma. *Leukemia Lymphoma*, 2014, 55: 1031–1037
- 14 Yoon D H, Koh Y W, Kang H J, et al. CD68 and CD163 as prognostic factors for Korean patients with Hodgkin lymphoma. *Eur J Haematol*, 2012, 88: 292–305
- 15 Marchesi F, Cirillo M, Bianchi A, et al. High density of CD68⁺/CD163⁺ tumour-associated macrophages (M2-TAM) at diagnosis is significantly correlated to unfavorable prognostic factors and to poor clinical outcomes in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol*, 2015, 33: 110–112
- 16 Hasselblom S, Hansson U, Sigurdardottir M, et al. Expression of CD68 tumor-associated macrophages in patients with diffuse large B-cell lymphoma and its relation to prognosis. *Pathol Int*, 2008, 58: 529–532
- 17 Kelley T, Beck R, Absi A, et al. Biologic predictors in follicular lymphoma: importance of markers of immune response. *Leukemia Lymphoma*, 2007, 48: 2403–2411
- 18 Taskinen M, Karjalainen-Lindsberg M L, Nyman H, et al. A high tumor-associated macrophage content predicts favorable outcome in follicular lymphoma patients treated with rituximab and cyclophosphamide-doxorubicin-vincristine-prednisone. *Clin Cancer Res*, 2007, 13: 5784–5789
- 19 Clear A J, Lee A M, Calaminici M, et al. Increased angiogenic sprouting in poor prognosis FL is associated with elevated numbers of CD163⁺ macrophages within the immediate sprouting microenvironment. *Blood*, 2010, 115: 5053–5056
- 20 Komohara Y, Niino D, Saito Y, et al. Clinical significance of CD163⁺ tumor-associated macrophages in patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Sci*, 2013, 104: 945–951
- 21 Saito Y, Komohara Y, Niino D, et al. Role of CD204-positive tumor-associated macrophages in adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Clin Exp Hematopathol*, 2014, 54: 59–65
- 22 Sugaya M, Miyagaki T, Ohmatsu H, et al. Association of the numbers of CD163⁺ cells in lesional skin and serum levels of soluble CD163 with disease progression of cutaneous T cell lymphoma. *J Dermatol Sci*, 2012, 68: 45–51
- 23 Günther C, Zimmermann N, Berndt N, et al. Up-regulation of the chemokine CCL18 by macrophages is a potential immunomodulatory pathway in cutaneous T-cell lymphoma. *Am J Pathol*, 2011, 179: 1434–1442
- 24 Pedersen M B, Danielsen A V, Hamilton-Dutoit S J, et al. High intratumoral macrophage content is an adverse prognostic feature in anaplastic large cell lymphoma. *Histopathology*, 2014, 65: 490–500
- 25 Suyani E, Sucak G T, Akyürek N, et al. Tumor-associated macrophages as a prognostic parameter in multiple myeloma. *Ann Hematol*, 2013, 92: 669–677
- 26 Aldinucci D, Gloghini A, Pinto A, et al. The classical Hodgkin's lymphoma microenvironment and its role in promoting tumour growth and immune escape. *J Pathol*, 2010, 221: 248–263
- 27 Aldinucci D, Celegato M, Casagrande N. Microenvironmental interactions in classical Hodgkin lymphoma and their role in promoting tumor growth, immune escape and drug resistance. *Cancer Lett*, 2016, 380: 243–252
- 28 Liao J, Feng W, Wang R, et al. Diverse *in vivo* effects of soluble and membrane-bound M-CSF on tumor-associated macrophages in lymphoma xenograft model. *Oncotarget*, 2016, 7: 1354–1366
- 29 Wang L, Zheng G G, Ma C H, et al. A special linker between macrophage and hematopoietic malignant cells: membrane form of macrophage colony-stimulating factor. *Cancer Res*, 2008, 68: 5639–5647
- 30 Bai B, Horlad H, Saito Y, et al. Role of Stat3 activation in cell-cell interaction between B-cell lymphoma and macrophages: the *in vitro* study. *J Clin Exp Hematopathol*, 2013, 53: 127–133
- 31 Vacca A, Ribatti D, Presta M, et al. Bone marrow neovascularization, plasma cell angiogenic potential, and matrix metalloproteinase-2 secretion parallel progression of human multiple myeloma. *Blood*, 1999, 93: 3064–3073
- 32 Zheng Y, Cai Z, Wang S, et al. Macrophages are an abundant component of myeloma microenvironment and protect myeloma cells from chemotherapy drug-induced apoptosis. *Blood*, 2009, 114: 3625–3628
- 33 Scavelli C, Nico B, Cirulli T, et al. Vasculogenic mimicry by bone marrow macrophages in patients with multiple myeloma. *Oncogene*, 2008, 27: 663–674
- 34 Kim J, Hematti P. Mesenchymal stem cell-educated macrophages: a novel type of alternatively activated macrophages. *Exp Hematol*, 2009, 37: 1445–1453
- 35 Peng K W, Dogan A, Vrana J, et al. Tumor-associated macrophages infiltrate plasmacytomas and can serve as cell carriers for oncolytic measles

- virotherapy of disseminated myeloma. [Am J Hematol](#), 2009, 84: 401–407
- 36 Kim D, Wang J, Willingham S B, et al. Anti-CD47 antibodies promote phagocytosis and inhibit the growth of human myeloma cells. [Leukemia](#), 2012, 26: 2538–2545
- 37 Chao M P, Weissman I L, Majeti R. The CD47-SIRP α pathway in cancer immune evasion and potential therapeutic implications. [Curr Opin Immunol](#), 2012, 24: 225–232
- 38 Chen S Y, Yang X, Feng W L, et al. Organ-specific microenvironment modifies diverse functional and phenotypic characteristics of leukemia-associated macrophages in mouse T cell acute lymphoblastic leukemia. [J Immunol](#), 2015, 194: 2919–2929
- 39 Chen S, Yang X, Feng W, et al. Characterization of peritoneal leukemia-associated macrophages in Notch1-induced mouse T cell acute lymphoblastic leukemia. [Mol Immunol](#), 2017, 81: 35–41
- 40 Al-Matary Y S, Botezatu L, Opalka B, et al. Acute myeloid leukemia cells polarize macrophages towards a leukemia supporting state in a growth factor independence 1 dependent manner. [Haematologica](#), 2016, 101: 1216–1227
- 41 Tsukada N, Burger J A, Zvaifler N J, et al. Distinctive features of “nurselike” cells that differentiate in the context of chronic lymphocytic leukemia. [Blood](#), 2002, 99: 1030–1037
- 42 Filip A A, Cisel B, Koczkodaj D, et al. Circulating microenvironment of CLL: are nurse-like cells related to tumor-associated macrophages? [Blood Cells Mol Dis](#), 2013, 50: 263–270
- 43 Ten Hacken E, Burger J A. Microenvironment interactions and B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia: implications for disease pathogenesis and treatment. [Biochim Biophys Acta](#), 2016, 1863: 401–413
- 44 Dancescu M, Rubio-Trujillo M, Biron G, et al. Interleukin 4 protects chronic lymphocytic leukemic B cells from death by apoptosis and upregulates Bcl-2 expression. [J Exp Med](#), 1992, 176: 1319–1326
- 45 Chaouchi N, Wallon C, Goujard C, et al. Interleukin-13 inhibits interleukin-2-induced proliferation and protects chronic lymphocytic leukemia B cells from *in vitro* apoptosis. [Blood](#), 1996, 87: 1022–1029
- 46 DiLillo D J, Weinberg J B, Yoshizaki A, et al. Chronic lymphocytic leukemia and regulatory B cells share IL-10 competence and immunosuppressive function. [Leukemia](#), 2013, 27: 170–182
- 47 Chen Y C E, Mapp S, Blumenthal A, et al. The duality of macrophage function in chronic lymphocytic leukaemia. [Biochim Biophys Acta](#), 2017, 1868: 176–182
- 48 Herishanu Y, Pérez-Galán P, Liu D, et al. The lymph node microenvironment promotes B-cell receptor signaling, NF-kappaB activation, and tumor proliferation in chronic lymphocytic leukemia. [Blood](#), 2011, 117: 563–574
- 49 Bichi R, Shinton S A, Martin E S, et al. Human chronic lymphocytic leukemia modeled in mouse by targeted TCL1 expression. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2002, 99: 6955–6960
- 50 Han Y, Wang H, Shao Z. Monocyte-derived macrophages are impaired in myelodysplastic syndrome. [J Immunol Res](#), 2016, 2016: 1–7
- 51 Metze K, Reis-Alves S C, Lorand-Metze I. Monocyte phenotypic aberrancies are an unfavorable prognostic factor in patients with myelodysplastic syndromes and low IPSS-R scores. [Cell Immunol](#), 2016, 310: 212–213
- 52 Schmidt C S, Aranda Lopez P, Dopheide J F, et al. Phenotypic and functional characterization of neutrophils and monocytes from patients with myelodysplastic syndrome by flow cytometry. [Cell Immunol](#), 2016, 308: 19–26
- 53 Yang X, Feng W, Wang R, et al. Hepatic leukemia-associated macrophages exhibit a pro-inflammatory phenotype in Notch1-induced acute T cell leukemia. [Immunobiology](#), 2018, 223: 73–80

Role of tumor-associated macrophages in hematological malignancies

WANG LiNa & ZHENG GuoGuang

State Key Laboratory of Experimental Hematology, Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China

Macrophages constitute an important component of the microenvironment. They exhibit a remarkable plasticity in their phenotypes and functions. Recent studies have not only revealed the morphological, phenotypic, and functional characteristics of different macrophage subpopulations under physiological conditions but also clarified the mechanisms of alteration in macrophages under pathological conditions. Macrophages present in the tumor microenvironment are known as tumor-associated macrophages (TAMs), which are involved in tumor proliferation, angiogenesis, invasion, metastasis, and chemotherapy resistance. In hematological malignancies, macrophages infiltrate into the tissues that are invaded by myeloma, lymphoma, leukemia, and other malignant cells, acquire a specific activated phenotype, and participate in the progression of the disease. The term TAMs is generally used in myeloma and lymphoma, and in leukemia, it is modified as leukemia-associated macrophages (LAMs), acute leukemia-associated macrophages (AAMs), or “nurse-like cells” (NLCs). This review summarizes the knowledge regarding the progression of macrophages in hematological malignancies.

lymphoma, leukemia, tumor-associated macrophages (TAMs), leukemia-associated macrophages (LAMs)

doi: [10.1360/N052017-00269](https://doi.org/10.1360/N052017-00269)