

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2019.03.011

髓源性抑制细胞在乳腺癌发生中的作用及调控机制*

苑 龙¹ 杨雅妮¹ 综述 史 慧^{2△} 审校

(¹ 济宁医学院临床医学院, ² 济宁医学院免疫学研究所, 济宁 272067)

摘 要 髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)可以削弱癌症免疫治疗的效果,甚至造成治疗失败。在乳腺癌中,MDSCs 主要由乳腺癌细胞募集,从而形成抑制抗肿瘤免疫的微环境。此外,MDSCs 可以直接与乳腺癌细胞相互作用。研究表明,MDSCs 在乳腺癌发生发展中发挥了免疫抑制作用,进而促进肿瘤血管生成,引起肿瘤耐药和肿瘤转移。因此,阻断 MDSCs 募集并抑制其功能将会改善乳腺癌的免疫治疗效果。本文将 MDSCs 在乳腺癌中的生物学功能及调控机制作一综述。

关键词 髓源性抑制细胞;乳腺癌;肿瘤微环境;免疫治疗

中图分类号:R392 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2019)02-201-05

Biological function and mechanism of MDSCs in breast cancer

YUAN Long¹, YANG Yani¹, SHI Hui^{1,2}

(¹ School of Clinical Medicine; ² Institute of Immunology and Molecular Medicine, Jining Medical University, Jining 272067, China)

Abstract: Myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) could weaken the efficacy of immunotherapy for cancer, and even result in the failure of cancer treatment. In breast cancer, MDSCs are recruited mainly by breast cancer cells forming a tumor-favor microenvironment to suppress the anti-tumor immune response. Besides, MDSCs could directly interact with breast cancer cells. Recent studies reveal that MDSCs can not only promote the growth and development of breast cancer, but also angiogenesis, drug resistance and metastasis through suppressing anti-tumor immune response. Regarding to the pivotal role of MDSCs in breast cancer, eliminating MDSCs and attenuating its activity might facilitate the treatment of breast cancer. This review will focus on reviewing biological functions and regulatory mechanisms of MDSCs in the progress of breast cancer.

Keywords: MDSCs; Breast cancer; Tumor microenvironment; Immunotherapy

在全球范围内,乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,也是女性癌症死亡的主要原因^[1-2]。乳腺癌有 3 个重要的生物标志物:雌激素受体(estrogen receptor, ER),孕激素受体(progesterone receptor, PR)和人表皮生长因子受体(human epidermal growth factor receptor, HER2/neu)。根据 ER、PR、HER2 的表达和肿瘤细胞增殖指标 ki-67,乳腺癌

可分为 4 种类型:Luminal A, Luminal B, HER2(+)和三阴性乳腺癌。目前临床上主要根据乳腺癌的类型制定治疗方案主要包括手术、化疗、放疗、内分泌治疗及靶向治疗^[3]。但是,肿瘤微环境中复杂的免疫环境往往导致常规治疗方案的效果大打折扣。

髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)是一种异质性骨髓祖细胞群,包括未成熟的粒细胞,巨噬细胞(macrophage)和树突状细胞(dendritic cells, DC)^[4]。在小鼠中,MDSCs 多表

* [基金项目] 国家自然科学基金(81802856); 济宁医学院大学生创新训练计划项目(CX2017005)

△[通信作者] 史慧, E-mail: 8858shihui@163.com

达 Gr1 和 CD11b。在人类中,MDSCs 主要存在于血液和各种器官的肿瘤微环境中,以 Lin⁻/loCD33 + CD11b + HLA-DR-为表征。研究发现乳腺癌细胞可以募集包括 MDSCs、调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)和 II 型巨噬细胞在内的肿瘤浸润性淋巴细胞来构成促肿瘤微环境,进而抑制抗肿瘤免疫反应^[5]。此外,MDSCs 诱导的免疫耐受可促进乳腺癌的进展和转移。血液中 MDSCs 水平与乳腺癌分期及预后相关,较高水平的 MDSCs 可能增加乳腺癌的复发率和转移率^[6]。本文将 MDSCs 在乳腺癌中的生物学功能及调控机制作一综述,重点介绍乳腺癌 MDSCs 的募集及其机制、MDSCs 对乳腺癌的作用以及以 MDSCs 为靶向的免疫治疗。

1 MDSCs 在乳腺癌中的募集及机制

乳腺癌细胞可以产生调节 MDSCs 的细胞因子和趋化因子,通过肿瘤源性的细胞因子和趋化因子将 MDSCs 从骨髓募集到肿瘤部位。在乳腺癌中,与 MDSCs 分化有关的细胞因子包括粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)、白介素 6(interleukin-6, IL-6)、白介素 1(interleukin-1 β , IL-1 β)、巨噬细胞迁移抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)和转化生长因子(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)。研究表明,接种 4T1 细胞的 BALB/c 小鼠中,G-CSF、GM-CSF、IL-6、MIF 和 TGF- β 1 均能促进其骨髓细胞分化成 MDSCs^[7]。虽然以上细胞因子都与乳腺癌中 MDSCs 的募集和增殖有关,但每种细胞因子及各种细胞因子之间的相互作用对 MDSCs 的作用机制尚未明确。参与乳腺癌 MDSCs 迁移的趋化因子包括趋化因子生长调节基因 5(C-X-C motif ligand 5, CXCL5),趋化因子 1(C-C motif ligand 1, CCL1)和趋化因子 5(C-C motif ligand 5, CCL5)^[8]。研究发现,CXCL5 与受体(C-X-C motif receptor 2, CXCR2)能够相互作用,对乳腺癌小鼠模型中的 MDSCs 募集起关键作用^[9]。CCL1 和 CCL2 也可以促进 4T1 乳腺癌小鼠模型中 MDSCs 的募集^[10]。Kruppel 样转录因子(krüppel-like factor4/KLF4, KLF4)可通过 CXCL5 诱导 GM-CSF 产生,从而维持乳腺癌 MD-

SCs 的数量^[11]。除乳腺癌细胞衍生因子外,还有其他因素参与 MDSCs 的募集。一项随机临床试验表明,心理应激可通过上调 G-CSF 和 IL-6 来调节乳腺癌细胞 MDSCs 的水平^[12]。此外,在乳腺癌患者的肺和肝脏中,高表达的 S100 钙结合蛋白家族 8(S100 calcium binding protein A8, S100A8)可将 MDSCs 募集到这些靶器官,这也是促进乳腺癌转移的一种机制^[13]。

2 MDSCs 在乳腺癌中的作用及分子机制

2.1 MDSCs 与乳腺癌免疫逃逸机制

2.1.1 STAT3/NF- κ B/IDO 途径 吲哚胺 2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)是一种在癌症免疫治疗中具有关键作用的胞内酶,它可以使肿瘤细胞逃避抗肿瘤免疫。IDO 可通过消耗色氨酸产生色氨酸代谢物来抑制效应 T 细胞,并可通过激活 Treg 细胞来影响全身免疫耐受。乳腺癌细胞分泌的 IL-6 可激活小鼠 MDSCs 中的信号传导及转录激活因子 3(signal transducers and activators of transcription3, STAT3),STAT3 激活核因子(Nuclear factor- κ B, NF- κ B)亚基 p52 并导致亚基 RelB 易位至细胞核与 IDO 启动子序列直接结合,促进 IDO 的表达。Wei 等^[14]研究表明,IDO 除了影响机体免疫耐受之外,还可以通过刺激肿瘤血管生成促进肿瘤转移。见图 1。

2.1.2 STAT3/IRF-8 途径 干扰素调节因子-8(interferon regulatory factor-8, IRF-8)是人 MDSCs 的负调节因子。IRF-8 的下调伴随着 MDSCs 数量的增加。接种 4T1 细胞的 BALB/c 小鼠中 G-CSF 和 GM-CSF 可经由 MDSCs 中的 STAT3 和 STAT5 途径下调 IRF-8 的转录水平^[6]。Meyer 等^[15]已经证明乳腺癌细胞通过调节 IRF8 表达改变树突状细胞(dendritic cells, DC)与 MDSCs 的平衡,该过程有利于形成促进肿瘤转移的免疫环境。以上结果表明肿瘤可以通过调节炎症细胞因子,如 G-CSF,改变转录因子 IRF-8 的表达来提高 MDSCs 的比例和功能,从而减弱机体的免疫防御。见图 1。

2.1.3 PTEN/Akt 途径 细胞外基质(extracellular matrix, ECM)是抵抗细胞侵袭的第一道屏障,而 ECM 蛋白的降解是肿瘤转移的重要步骤。研究发现,TGF- β 1 可诱导乳腺癌小鼠 MDSCs miRNA-494

3.2 消除 MDSCs

通过促进 MDSCs 的成熟可消除 MDSCs,但到目前为止,其具体机制仍尚未明确。研究表明,表达抗 CD3 和抗 Her2/neu 特异性抗体的活化 T 细胞(anti-Activated T cells,aATC)能够消除 MDSCs,且富含 Th1 细胞因子($IFN\gamma$ 和 IL-2)的微环境可以加强 aATC 对 MDSCs 的抑制作用^[23]。过继细胞疗法(adoptive cellular therapy,ACT)治疗可以减弱 MDSCs 的免疫抑制作用,其机制是活化的 NKT 细胞通过 NKG2D 依赖的信号通路诱导 MDSCs 向 DCs 成熟,这在小鼠和人类中已被成功验证^[24]。据报道,多柔比星(doxorubicin)可通过与 ROS 相关的机制引发 MDSCs 凋亡,也可达到消除 MDSCs 的目的^[25]。

3.3 减少 MDSCs 的产物

降低 MDSCs 的产物水平对乳腺癌的治疗有积极作用。据报道,1-甲基-L-色氨酸(1-methyl-L-tryptophan,1-MT)可抑制 MDSCs 产生 IDO,降低 MDSCs 对 T 细胞的抑制作用,这有助于乳腺癌的治疗^[26]。同样,姜黄素也可以提高 LM-Mb 疫苗对乳腺癌的疗效^[19]。

4 小结与展望

MDSCs 是许多病理条件下调节免疫应答的关键因子,现在已经成为肿瘤免疫学的重要研究热点。在乳腺癌中,MDSCs 不仅可以抑制抗肿瘤免疫,促进乳腺癌细胞的生长和转移,还可以降低其他免疫疗法的疗效。目前已有一些方法可以减弱 MDSCs 的作用,包括减少 MDSCs 比例和抑制其功能。此外,靶向 MDSCs 的免疫疗法与其他类型疗法的组合可产生协同作用。在乳腺癌 MDSCs 的研究中,MDSCs 促进乳腺癌转移的潜在机制仍然有待深入研究。根据目前的乳腺癌分类和 MDSCs 有关的临床证据还不足以充分指导免疫治疗。基于 MDSCs 在乳腺癌中的重要作用,且其可被某些治疗方案抑制的事实,我们确信以 MDSCs 为靶点的免疫疗法在攻克乳腺癌的过程中具有广阔的前景。

参考文献:

[1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and

mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68: 394-424. DOI: 10. 3322/caac. 21492.

- [2] 李树霞,孔庆暖,黄维清,等. PES1 蛋白在乳腺癌组织中的表达及临床意义[J]. 济宁医学院学报, 2018, 41(3): 180-184. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-9760. 2018. 03. 007.
- [3] Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, et al. Breast cancer, version 4. 2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Net, 2018, 16(3): 310-320. DOI: 10. 6004/jncn. 2018. 0012.
- [4] Gabrilovich DI. Myeloid-derived suppressor cells[J]. Cancer Immunol Res, 2017, 5(1): 3-8. DOI: 10. 1158/2326-6066. cir-16-0297.
- [5] Chung W, Eum HH, Lee HO, et al. Single-cell RNA-seq enables comprehensive tumour and immune cell profiling in primary breast cancer[J]. Nat Commun, 2017, 8: 15081. DOI: 10. 1038/ncomms15081.
- [6] Valanparambil RM, Tam M, Gros PP, et al. IRF-8 regulates expansion of myeloid-derived suppressor cells and Foxp3⁺ regulatory T cells and modulates Th2 immune responses to gastrointestinal nematode infection[J]. PLoS Pathog, 2017, 13(10): e1006647. DOI: 10. 1371/journal. ppat. 1006647.
- [7] Chiodoni C, Sangaletti S, Colombo MP. Matricellular proteins tune myeloid-derived suppressor cell recruitment and function in breast cancer[J]. J Leukoc Biol, 2017, 102(2): 287-292. DOI: 10. 1189/jlb. 3MR1016-447R.
- [8] Simpson KD, Templeton DJ, Cross JV. Macrophage migration inhibitory factor promotes tumor growth and metastasis by inducing myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment[J]. J Immunol, 2012, 189(12): 5533-5540. DOI: 10. 4049/jimmunol. 1201161.
- [9] Zou W, Bai Y, Wang X, et al. PERK-Phosphorylated eIF2alpha pathway suppresses tumor metastasis through downregulating expression of programmed death ligand 1 and CXCL5 in triple-negative breast cancer[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2017, 32(8): 282-287. DOI: 10. 1089/cbr. 2017. 2237.
- [10] Bauer D, Redmon N, Mazzio E, et al. Apigenin inhibits TNFalpha/IL-1alpha-induced CCL2 release through IK-BK-epsilon signaling in MDA-MB-231 human breast cancer cells[J]. PLoS One, 2017, 12(4): e0175558. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0175558.
- [11] Tanaka T, Kajiwara T, Torigoe T, et al. Cancer-associated

- oxidoreductase ERO1- α drives the production of tumor-promoting myeloid-derived suppressor cells via oxidative protein folding [J]. J Immunol, 2015, 194 (4) : 2004-2010. DOI:10.4049/jimmunol.1402538.
- [12] Mundy-Bosse BL, Thornton LM, Yang HC, et al. Psychological stress is associated with altered levels of myeloid-derived suppressor cells in breast cancer patients [J]. Cell Immunol, 2011, 270 (1) : 80-87. DOI: 10.1016/j.cellimm.2011.04.003.
- [13] Tanriover G, Eyinc MB, Aliyev E, et al. Presence of S100A8/Gr1-positive myeloid-derived suppressor cells in primary tumors and visceral organs invaded by breast carcinoma cells [J]. Clin Breast Cancer, 2018, 18 (5) : e1067-e1076. DOI:10.1016/j.clbc.2018.03.013.
- [14] Wei L, Zhu S, Li M, et al. High indoleamine 2,3-dioxygenase is correlated with microvessel density and worse prognosis in breast cancer [J]. Front Immunol, 2018, 9 : 724. DOI:10.3389/fimmu.2018.00724.
- [15] Meyer MA, Baer JM, Knolhoff BL, et al. Breast and pancreatic cancer interrupt IRF8-dependent dendritic cell development to overcome immune surveillance [J]. Nat Commun, 2018, 9 (1) : 1250. DOI:10.1038/s41467-018-03600-6.
- [16] Di Cara G, Marabeti MR, Musso R, et al. New insights into the occurrence of matrix metalloproteases-2 and-9 in a cohort of breast cancer patients and proteomic correlations [J]. Cells, 2018, 7 (8) : 89. DOI: 10.3390/cells7080089.
- [17] Umansky V, Blattner C, Fleming V, et al. Myeloid-derived suppressor cells and tumor escape from immune surveillance [J]. Semin Immunopathol, 2017, 39 (3) : 295-305. DOI:10.1007/s00281-016-0597-6.
- [18] Sawant A, Ponnazhagan S. Myeloid-derived suppressor cells as a novel target for the control of osteolytic bone disease [J]. Oncoimmunology, 2013, 2 (5) : e24064. DOI:10.4161/onci.24064.
- [19] Liao F, Liu L, Luo E, et al. Curcumin enhances anti-tumor immune response in tongue squamous cell carcinoma [J]. Arch Oral Biol, 2018, 92 : 32-37. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2018.04.015.
- [20] Cao Y, Slaney CY, Bidwell BN, et al. BMP4 inhibits breast cancer metastasis by blocking myeloid-derived suppressor cell activity [J]. Cancer Res, 2014, 74 (18) : 5091-5102. DOI:10.1158/0008-5472.can-13-3171.
- [21] Secondini C, Coquoz O, Spagnuolo L, et al. Arginase inhibition suppresses lung metastasis in the 4T1 breast cancer model independently of the immunomodulatory and anti-metastatic effects of VEGFR-2 blockade [J]. Oncoimmunology, 2017, 6 (6) : e1316437. DOI: 10.1080/2162402x.2017.1316437.
- [22] Kumar R, de Mooij T, Peterson TE, et al. Modulating glioma-mediated myeloid-derived suppressor cell development with sulforaphane [J]. PLoS One, 2017, 12 (6) : e0179012. DOI:10.1371/journal.pone.0179012.
- [23] Thakur A, Schalk D, Sarkar SH, et al. A Th1 cytokine-enriched microenvironment enhances tumor killing by activated T cells armed with bispecific antibodies and inhibits the development of myeloid-derived suppressor cells [J]. Cancer Immunol Immunother, 2012, 61 (4) : 497-509. DOI:10.1007/s00262-011-1116-1.
- [24] Payne KK, Zoon CK, Wan W, et al. Peripheral blood mononuclear cells of patients with breast cancer can be reprogrammed to enhance anti-HER-2/neu reactivity and overcome myeloid-derived suppressor cells [J]. Breast Cancer Res Treat, 2013, 142 (1) : 45-57. DOI: 10.1007/s10549-013-2733-5.
- [25] Alizadeh D, Trad M, Hanke NT, et al. Doxorubicin eliminates myeloid-derived suppressor cells and enhances the efficacy of adoptive T-cell transfer in breast cancer [J]. Cancer Res, 2014, 74 (1) : 104-118. DOI: 10.1158/0008-5472.can-13-1545.
- [26] Yu J, Du W, Yan F, et al. Myeloid-derived suppressor cells suppress antitumor immune responses through IDO expression and correlate with lymph node metastasis in patients with breast cancer [J]. J Immunol, 2013, 190 (7) : 3783-3797. DOI:10.4049/jimmunol.1201449.

(收稿日期 2018-11-07)

(本文编辑:石俊强)