

# 卵巢癌肿瘤微环境中树突状细胞功能的研究进展

高云鸽, 钱罗蒙, 汪梦馨, 徐 盈, 陈必良

(空军军医大学第一附属医院西京医院, 陕西 西安 710032)

**摘要:**树突状细胞是参与抗肿瘤免疫反应的始动细胞,在肿瘤的进展中扮演着不可或缺的角色,而卵巢癌患者体内树突状细胞的功能发生了诸多变化。多项研究表明,肿瘤微环境中存在免疫抑制介质,能够通过多种途径引起严重的树突状细胞功能障碍,影响着卵巢癌的进展与预后。全文对卵巢癌肿瘤微环境中树突状细胞的功能和作用作一综述,以期改善卵巢癌的免疫治疗寻找新思路。

**关键词:**卵巢癌;树突状细胞;肿瘤微环境;免疫逃逸

**中图分类号:**R737.31 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2020)11-0953-04

**doi:**10.11735/j.issn.1671-170X.2020.11.B005

## Progress on Dendritic Cell Function in Ovarian Cancer Tumor Microenvironment

GAO Yun-ge, QIAN Luo-meng, WANG Meng-xin, XU Ying, CHEN Bi-liang

(Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

**Abstract:** Dendritic cells are the initiating cells involved in the anti-tumor immune response, and play indispensable roles in the progression of tumors. There are many changes in dendritic cell functions in patients with ovarian cancer. A great deal of studies have shown that the presence of immunosuppressive mediators in the tumor microenvironment may cause severe dysfunction of dendritic cells through multiple pathways, and affect the progression and prognosis of ovarian cancer. This article reviews the functions and effects of dendritic cells in the ovarian cancer tumor microenvironment, which would provide new ideas for improving the immunotherapy of ovarian cancer.

**Subject words:** ovarian cancer; dendritic cells; tumor microenvironment; immune escape

肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 已逐渐成为成为备受关注的重要研究领域。理解 TME 中免疫细胞的复杂性和多样性对临床上免疫治疗的最大化效益至关重要。本文对卵巢癌肿瘤微环境中树突状细胞 (dendritic cells, DCs) 的功能及相关细胞因子与树突状细胞间的相互作用作一综述。

## 1 卵巢癌肿瘤微环境

肿瘤微环境在卵巢癌发展与转移中具有关键作

用, 卵巢癌肿瘤微环境中分泌的相关因子与肿瘤细胞相互作用, 为癌细胞的侵袭和转移提供动力, 可以作为卵巢癌的潜在诊断生物标志物和治疗靶标<sup>[1]</sup>。

肿瘤微环境是动态的细胞环境, 包括血管、成纤维细胞、细胞外基质 (extracellular matrix, ECM)、免疫细胞以及肿瘤周围的多种信号分子<sup>[2]</sup>。据报道, 与具有低恶性潜能肿瘤的患者相比, 浸润性卵巢癌患者的微血管计数增加<sup>[3]</sup>, 肿瘤微环境中的血管为肿瘤细胞提供营养和氧气并清除代谢废物, 对肿瘤的侵袭和生长至关重要, 因此干预血管生成过程被认为是癌症治疗的靶点之一。肿瘤相关的成纤维细胞 (cancer-associated fibroblasts, CAF) 在卵巢癌的转移中起着关键作用, 具有肌成纤维细胞表型的 CAF 可修饰 ECM 成分以促进侵袭<sup>[4]</sup>。研究表明 CAF 通过在肿瘤微环境中分泌的相关蛋白质刺激癌细胞中丙酮酸脱氢酶激酶 1 (pyruvate dehydrogenase kinase 1,

**基金项目:**空军军医大学第一附属医院学科助推计划 (XJZT18MJ53)

**通信作者:**徐盈, 助理研究员, 博士; 空军军医大学第一附属医院西京医院妇产科, 陕西省西安市新城区长乐西路 127 号 (710032); E-mail: xuyinglc@126.com; 陈必良, 主任医师, 教授, 博士生导师, 硕士; 空军军医大学第一附属医院西京医院妇产科, 陕西省西安市新城区长乐西路 127 号 (710032); E-mail: cblxjh@fmmu.edu.cn

**收稿日期:**2019-12-03; **修回日期:**2020-03-01

PDK1)表达的上调,在代谢中发挥调节作用的 PDK1 能够促进卵巢癌细胞的细胞粘附、迁移、侵袭、血管生成和锚定非依赖性生长,进而导致肿瘤的侵袭和迁移<sup>[5]</sup>。ECM 中的趋化因子和细胞因子通过对白细胞、内皮细胞和上皮细胞的促迁移作用,参与卵巢癌的血管生成、肿瘤细胞增殖和转移<sup>[6]</sup>,ECM 中多种蛋白也通过各种途径参与卵巢肿瘤的进展、侵袭和转移。晚期卵巢癌患者腹水中常有肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)浸润<sup>[7]</sup>, TAMs 过表达常预示着肿瘤的不良预后。据报道, TAMs 通过分泌血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、转化生长因子 $\beta$ (tumor growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、基质金属蛋白酶、缺氧诱导因子和肾上腺髓质素增强肿瘤血管的生成<sup>[8-10]</sup>, TAMs 能够通过分泌表皮生长因子增强肿瘤生长和早期卵巢癌转移<sup>[11]</sup>,更重要的是, TAMs 能够通过分泌 T 细胞调节因子促进免疫抑制微环境,从而促进肿瘤的免疫逃逸。除 TAMs 外,其他免疫细胞也被募集到肿瘤微环境中以促进卵巢癌转移及免疫逃逸。

TME 与肿瘤细胞相互作用参与介导卵巢癌的发生、发展和转移<sup>[12]</sup>, TME 中的部分因子还能够影响卵巢癌患者对治疗的反应<sup>[13]</sup>。大量研究表明通过调节 TME 可以提高卵巢癌化学疗法的疗效<sup>[14]</sup>。据报道, TME 中免疫效应细胞(如 CD4<sup>+</sup> T 细胞, CD8<sup>+</sup> T 细胞和自然杀伤细胞)的活性不仅被肿瘤细胞直接抑制,还受到免疫抑制性 T 调节细胞(regulatory T cells, Tregs)、未成熟的 DC、髓样抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSC)和 TAMs 的抑制<sup>[15]</sup>,最终形成肿瘤免疫抑制微环境导致免疫逃逸。

## 2 树突状细胞在卵巢癌微环境中的分布与功能

机体在肿瘤发生后可产生特异性抗肿瘤免疫应答,包括细胞免疫和体液免疫,两者协同发挥作用。DCs 主要通过加工细胞外和细胞内蛋白,并在主要的组织相容性复合物(major histocompatibility complex class, MHC)分子的作用下将抗原呈递给初始 T 细胞,诱导细胞免疫启动细胞毒性 T 淋巴细胞杀伤效应进而参与抗肿瘤免疫。DCs 是目前所知的机体内功能最强大的抗原呈递细胞(antigen presenting

cells, APC), 可分为两个亚型:髓样树突状细胞(myeloid DCs, MDC)和浆细胞样树突状细胞(plasmacytoid DCs, PDC), MDC 通过刺激幼稚 T 细胞的活化在免疫系统的适应性免疫应答起关键作用<sup>[16]</sup>。通常认为 DCs 抗原呈递能力差或低表达共刺激分子为免疫耐受性 DCs,而高水平表达细胞因子和共刺激分子的成熟 DCs 拥有强大的 T 细胞激活和刺激特性,在病理条件下, DCs 功能常受到严重抑制,肿瘤微环境中存在多种抑制性细胞因子作用于树突状细胞,导致其功能异常,从而促使肿瘤细胞逃脱机体免疫系统的监视<sup>[17-19]</sup>。

卵巢癌是一种免疫原性疾病,肿瘤微环境被影响肿瘤进展和转移的各种免疫细胞浸润。通常,肿瘤或肿瘤微环境会产生抑制 DCs 发育和刺激功能的因子,进而破坏抗肿瘤免疫力并导致肿瘤加速生长。研究发现,与其他未成熟髓系祖细胞大量积累但成熟 DCs 很少的肿瘤不同,人和小鼠晚期卵巢肿瘤有大量 DCs 浸润<sup>[20]</sup>,且表达相对较高水平的共刺激分子,但始终表现出抗原呈递能力的缺失和免疫抑制活性,最终阻断肿瘤内 T 细胞的局部活化和扩增<sup>[21]</sup>。而在最近的一项研究中发现,与不同类型的卵巢癌患者腹膜液共培养的 DCs 共刺激分子表达情况不同,但均表现出表达共刺激分子的 DCs 百分比的降低<sup>[22]</sup>。Labidi-Galy 等<sup>[23-24]</sup>发现晚期卵巢癌中肿瘤相关 PDC 和腹水 PDC 之间的表型和功能差异,腹水 PDC 具有促炎特性,而肿瘤相关 PDC 具有很强的免疫抑制特性,且与早期复发和不良预后相关。肿瘤相关的 PDC 不仅能够通过诱导免疫抑制性 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞改变卵巢肿瘤的免疫功能,还能产生高水平的血管生成细胞因子、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 和白介素-8(interleukin-8, IL-8),并在体内诱导有效的新血管形成,参与肿瘤脉管系统的维持<sup>[25]</sup>。

健康人的 MDC 和巨噬细胞均能从记忆中诱导 Th17 细胞,但不能从幼稚的 CD4<sup>+</sup> T 细胞中诱导 Th17 细胞,而卵巢肿瘤微环境中的 MDC 和巨噬细胞同样能够诱导 Th17 细胞,但卵巢癌患者功能成熟的 MDC 数量有限<sup>[16]</sup>,并表现出许多不成熟 DC 的特征,如诱导 Tregs 分化<sup>[22]</sup>,而 Tregs 能够维持自身抗原的免疫耐受性并抑制免疫系统的激活。恶性腹水中的 PDC 能够诱导 CD8<sup>+</sup> 调节性 T 细胞,而肿瘤相关的 PDC 能够诱导周围的 T 细胞产生白介素-10

(interleukin-10, IL-10), 导致局部 MDC 激活 T 细胞的能力减弱<sup>[16]</sup>, 肿瘤微环境中浸润免疫抑制活性的 DCs 消除了抗肿瘤免疫, 使肿瘤呈侵略性生长。研究发现 DCs 的耗竭能够加速肿瘤的进展 (早期耗竭) 或抑制肿瘤的生长 (晚期耗竭), 表明表型不同的 DCs 既能驱动免疫监视又能加速恶性生长<sup>[21]</sup>。DCs 在肿瘤的进展中作用复杂, 且卵巢癌的免疫治疗与 DCs 抗肿瘤免疫密切相关, 因此有必要探究不同表型的 DCs 在卵巢癌肿瘤免疫抑制微环境中的功能及作用机制。

### 3 卵巢癌肿瘤微环境与树突状细胞作用

大量研究表明卵巢癌肿瘤微环境中存在各种免疫抑制因子与 DCs 相互作用, 导致卵巢癌微环境中 DCs 免疫功能的缺失。

#### 3.1 卵巢癌肿瘤微环境影响树突状细胞的迁移

DCs 可以从淋巴器官被募集到肿瘤部位, 一旦 DCs 在 TME 中识别了抗原, 就必须返回淋巴器官才能激活 T 细胞, 而 TME 能够将 DCs 保留在其中, 阻碍 DCs 的迁移, 最终削弱抗肿瘤免疫反应<sup>[26]</sup>。研究发现, 卵巢癌上皮细胞分泌的  $\beta$ -防御素能够通过趋化因子受体 6 将 DCs 前体募集到 TME 中, 而过度表达的血管内皮生长因子 A 将到达的 DCs 转化为促血管生成细胞, 从而促进肿瘤血管生成和生长<sup>[27]</sup>。

#### 3.2 卵巢癌肿瘤微环境影响树突状细胞的功能

卵巢癌肿瘤微环境中的钙卫蛋白(S100A8/A9)使肿瘤相关的 DCs 中出现持续的特殊 AT 富序列结合蛋白 1 (special at-rich sequence-binding protein 1, SATB1) 活化, 增强其分泌促炎性白介素-6(interleukin-6, IL-6) 和免疫抑制性半乳凝素 1 的能力, 从而有效地抑制卵巢癌反应性 T 细胞的功能, 加速卵巢癌的恶性进展<sup>[28]</sup>。Scarlett 等<sup>[21]</sup>通过对 p53 诱导的卵巢癌转移模型实验发现, 卵巢癌细胞能够通过分泌前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE2) 和 TGF- $\beta$ , 诱导程序性死亡蛋白 1 (programmed death-protein 1, PD-L1) 表达, 提高 DCs 中精氨酸酶活性, 将传统的脾脏 DCs 从免疫功能细胞转变为免疫抑制细胞, 最终抑制 T 细胞的抗癌活性。据报道, TME 中的某些细胞因子和低氧相关介质 (如 IL-6, IL-10 和 VEGF) 上调了单核细胞来源的 DCs 中 CD277 的表达, 而

CD277 在人工抗原呈递细胞上的强制表达能够抑制 T 细胞抗原受体介导的人 T 细胞增殖以及辅助性 T 细胞 1 相关细胞因子的分泌<sup>[29]</sup>。内质网是负责调节细胞内钙, 脂质生物合成以及新生跨膜和分泌蛋白正确糖基化和折叠的主要细胞器, TME 中的肿瘤相关 DCs 中高水平的活性氧促进了细胞内脂质过氧化作用, 随后产生反应性副产物 (如 4-羟基壬烯醛) 扩散到内质网通过直接修饰关键的内质网驻留蛋白和分子伴侣来诱导 ER 应激, 这个过程在肿瘤浸润的 DCs 中引起了 IRE1 $\alpha$ -XBP1 信号通路的持续活化, 而持续 IRE1 $\alpha$ -XBP1 激活能够促进 TME 中的 DCs 功能障碍<sup>[30]</sup>。研究发现 X-box 结合蛋白 1 (X-box binding protein 1, XBP1) 异常激活破坏了 DCs 中的脂质代谢, 导致脂质滴的异常积聚, 而异常的细胞内脂质蓄积导致 DCs “失灵”, 血脂异常能够抑制抗原肽有效负载在 MHC-1 分子上, 从而损害 DCs 对 T 细胞的抗原交叉呈递<sup>[31]</sup>。卵巢癌内源性脂肪酸合成酶 (fatty acid synthase, FASN) 是肿瘤进展过程中多种信号途径的调节剂, 包括细胞间粘附、迁移、增殖和趋化因子转录, 卵巢癌内源性 FASN 不仅导致脂肪酸合成的增加, 还通过促进肿瘤微环境中脂质的摄入导致脂质的积累, 致使与肿瘤相关的 DCs 的交叉呈递缺陷<sup>[32]</sup>。

#### 3.3 卵巢癌肿瘤微环境影响树突状细胞的分化

卵巢癌肿瘤免疫微环境富含各种细胞因子, 这些细胞因子可以改变 DCs 的表型和功能, 并募集未成熟的 MDC, 抑制单核细胞向 DCs 的分化<sup>[22]</sup>。PGE2、IL-6、IL-10、TGF- $\beta$  和 VEGF 等肿瘤衍生因子能被包裹在细胞外囊泡的表面, 未成熟的骨髓细胞吸收这些含有 PGE2 和 TGF- $\beta$  的囊泡, 转化为 MDSC 而不是 DCs<sup>[15]</sup>; 黑分素瘤肿瘤细胞表达吡啶胺 2,3-二加氧酶 (indolamine 2,3-dioxygenase 1, IDO) 导致必需氨基酸色氨酸的消耗, 以 Treg 依赖性方式诱导小鼠 MDSC 的募集<sup>[33]</sup>, 导致未成熟的骨髓细胞向 DCs 的分化减少, 考虑在卵巢癌肿瘤微环境中以类似方式影响 DCs 的分化, 但该机制在卵巢癌中尚未被证实。

综上所述, 大量研究表明卵巢癌肿瘤微环境中的 DCs 受微环境中各种免疫抑制因子的影响, 致使 DCs 发生功能改变与分化障碍, DCs 抗肿瘤免疫功能缺失, 最终导致卵巢癌的免疫逃逸。

## 4 总结与展望

卵巢癌的肿瘤微环境构成复杂,与肿瘤相互作用形成肿瘤免疫抑制微环境,不仅参与介导卵巢癌的进展和转移,还影响着卵巢癌患者对治疗的反应。树突状细胞作为参与抗肿瘤免疫反应的始动细胞,在肿瘤的进展中扮演着不可或缺的角色,且卵巢癌的免疫治疗与DCs抗肿瘤免疫密切相关。大量研究表明,TME中存在免疫抑制介质,通过多种途径引起严重的DCs功能障碍。DCs与卵巢癌细胞相互作用,最终构成了复杂的肿瘤微环境,抗肿瘤免疫与免疫逃逸共同存在于TME中,影响着卵巢癌的进展与预后。因此探究DCs在卵巢癌免疫抑制微环境中的功能及作用机制,进一步深入了解卵巢癌的抗肿瘤免疫与免疫逃逸,对改善卵巢癌免疫治疗至关重要。

### 参考文献:

- [1] Luo Z, Wang Q, Lau WB, et al. Tumor microenvironment: the culprit for ovarian cancer metastasis? [J]. *Cancer Lett*, 2016, 377(2): 174–182.
- [2] Gupta V, Yull F, Khabele D. Bipolar tumor-associated macrophages in ovarian cancer as targets for therapy [J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(10): pii: E366.
- [3] He L, Wang Q, Zhao X. Microvessel density as a prognostic factor in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(3): 869–874.
- [4] Schauer IG, Sood AK, Mok S, et al. Cancer-associated fibroblasts and their putative role in potentiating the initiation and development of epithelial ovarian cancer [J]. *Neoplasia*, 2011, 13(5): 393–405.
- [5] Siu MKY, Jiang YX, Wang JJ, et al. PDK1 promotes ovarian cancer metastasis by modulating tumor-mesothelial adhesion, invasion, and angiogenesis via alpha5beta1 integrin and JNK/IL-8 signaling [J]. *Oncogenesis*, 2020, 9(2): 24.
- [6] Raman D, Sobolik-Delmaire T, Richmond A. Chemokines in health and disease [J]. *Exp Cell Res*, 2011; 317(5): 575–589.
- [7] Takahashi K, Komohara Y, Tashiro H, et al. Involvement of M2-polarized macrophages in the ascites from advanced epithelial ovarian carcinoma in tumor progression via Stat3 activation [J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(10): 2128–2136.
- [8] Wang Y, Ma J, Shen H, et al. Reactive oxygen species promote ovarian cancer progression via the HIF-1alpha/LOX/E-cadherin pathway [J]. *Oncol Rep*, 2014, 32(5): 2150–2158.
- [9] Henze AT, Mazzone M. The impact of hypoxia on tumor-associated macrophages [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(10): 3672–3679.
- [10] Aras S, Zaidi MR. TAMEless traitors: macrophages in cancer progression and metastasis [J]. *Br J Cancer*, 2017, 117(11): 1583–1591.
- [11] Yin M, Li X, Tan S, et al. Tumor-associated macrophages drive spheroid formation during early transcoelomic metastasis of ovarian cancer [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(11): 4157–4173.
- [12] Dasari S, Fang Y, Mitra AK. Cancer associated fibroblasts: naughty neighbors that drive ovarian cancer progression [J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(11): pii: E406.
- [13] Hansen JM, Coleman RL, Sood AK. Targeting the tumour microenvironment in ovarian cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2016, 56: 131–143.
- [14] Krishnan V, Berek JS, Dorigo O. Immunotherapy in ovarian cancer [J]. *Curr Probl Cancer*, 2017, 41(1): 48–63.
- [15] Groth C, Hu X, Weber R, et al. Immunosuppression mediated by myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) during tumour progression [J]. *Br J Cancer*, 2019, 120(1): 16–25.
- [16] Wilke CM, Kryczek I, Zou W. Antigen-presenting cell (APC) subsets in ovarian cancer [J]. *Int Rev Immunol*, 2011, 30(2–3): 120–126.
- [17] Hossain DM, Dos Santos C, Zhang Q, et al. Leukemia cell-targeted STAT3 silencing and TLR9 triggering generate systemic antitumor immunity [J]. *Blood*, 2014, 123(1): 15–25.
- [18] Katz T, Avivi I, Benyamini N, et al. Dendritic cell cancer vaccines: from the bench to the bedside [J]. *Rambam Maimonides Med J*, 2014, 5(4): e0024.
- [19] Quezada SA, Peggs KS, Simpson TR, et al. Shifting the equilibrium in cancer immunoeediting: from tumor tolerance to eradication [J]. *Immunol Rev*, 2011, 241(1): 104–118.
- [20] Flies DB, Higuchi T, Harris JC, et al. Immune checkpoint blockade reveals the stimulatory capacity of tumor-associated CD103(+) dendritic cells in late-stage ovarian cancer [J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(8): e1185583.
- [21] Scarlett UK, Rutkowski MR, Rauwerdink AM, et al. Ovarian cancer progression is controlled by phenotypic changes in dendritic cells [J]. *J Exp Med*, 2012, 209(3): 495–506.
- [22] Surowka J, Wertel I, Okla K, et al. Influence of ovarian cancer type I and type II microenvironment on the phenotype and function of monocyte-derived dendritic cells [J]. *Clin Transl Oncol*, 2017, 19(12): 1489–1497.
- [23] Labidi-Galy SI, Sisirak V, Meeus P, et al. Quantitative and functional alterations of plasmacytoid dendritic cells contribute to immune tolerance in ovarian cancer [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(16): 5423–5434.
- [24] Labidi-Galy SI, Treilleux I, Goddard-Leon S, et al. Plasmacytoid dendritic cells infiltrating ovarian cancer are associated with poor prognosis [J]. *Oncoimmunology*, 2012, 1(3): 380–382.
- [25] Drakes ML, Stiff PJ. Regulation of ovarian cancer prognosis by immune cells in the tumor microenvironment [J]. *Cancers (Basel)*, 2018; 10(9): pii: E302.
- [26] Muccioli M, Nandigam H, Loftus T, et al. Modulation of double-stranded RNA pattern recognition receptor signaling in ovarian cancer cells promotes inflammatory queues [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(94): 36666–36683.
- [27] Chae CS, Teran-Cabanillas E, Cubillos-Ruiz JR. Dendritic cell rehab: new strategies to unleash therapeutic immunity in ovarian cancer [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2017, 66(8): 969–977.
- [28] Tesone AJ, Rutkowski MR, Brencicova E, et al. Satb1 overexpression drives tumor-promoting activities in cancer-associated dendritic cells [J]. *Cell Rep*, 2016, 14(7): 1774–1786.
- [29] Cubillos-Ruiz JR, Martinez D, Scarlett UK, et al. CD277 is a negative co-stimulatory molecule universally expressed by ovarian cancer microenvironmental cells [J]. *Oncotarget*, 2010, 1(5): 329–338.
- [30] Cubillos-Ruiz JR, Silberman PC, Rutkowski MR, et al. ER stress sensor xbp1 controls anti-tumor immunity by disrupting dendritic cell homeostasis [J]. *Cell*, 2015, 161(7): 1527–1538.
- [31] Herber DL, Cao W, Nefedova Y, et al. Lipid accumulation and dendritic cell dysfunction in cancer [J]. *Nat Med*, 2010, 16(8): 880–886.
- [32] Jiang L, Fang X, Wang H, et al. Ovarian cancer-intrinsic fatty acid synthase prevents anti-tumor immunity by disrupting tumor-infiltrating dendritic cells [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2927.
- [33] Holmgaard RB, Zamarin D, Li Y, et al. Tumor-expressed IDO recruits and activates MDSCs in a treg-dependent manner [J]. *Cell Rep*, 2015, 13(2): 412–424.