

靶向肿瘤相关巨噬细胞在癌症免疫治疗中的研究进展

张丝雨, 周 琼

(华中科技大学同济医学院附属协和医院呼吸与危重症医学科, 武汉 430022)



周琼, 华中科技大学同济医学院附属协和医院呼吸与危重症医学科教授, 主任医师, 博士生导师, 美国国立卫生研究院(NIH)访问学者。现任中华医学会呼吸病学分会感染学组委员, 中国老年医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学术委员会委员, 中国健康促进与教育学会县域呼吸专业委员会副主任委员, 湖北省医学会呼吸病学分会常务委员, 湖北省医学会结核病学分会副主任委员, 湖北省预防医学会过敏病预防与控制专业委员会常务委员, 湖北省基层呼吸联盟执行主席。研究领域为肺部疾病的免疫学机制及胸膜疾病的基础和临床研究。主持国家自然科学基金面上项目6项, 卫生部公益性行业基金1项, 省部级课题3项。以第一作者及通信作者发表SCI论文40余篇。获得“抗击新冠肺炎疫情全国三八红旗手”, 获得华中科技大学“华中卓越学者”“十佳青年教工”称号。

摘要 巨噬细胞作为免疫细胞的一员, 在抵抗病原入侵和激活T细胞介导的适应性免疫反应中发挥重要作用。在肿瘤微环境中, 巨噬细胞在肿瘤发生和肿瘤进展中发挥复杂的作用。肿瘤相关巨噬细胞主要通过促进肿瘤细胞生长和抑制淋巴细胞的肿瘤杀伤效应来促进肿瘤进展。因此, 肿瘤相关巨噬细胞成为癌症免疫治疗的重要靶点。目前, 针对肿瘤相关巨噬细胞的治疗策略主要分为抑制促肿瘤型巨噬细胞和激活抗肿瘤型巨噬细胞。本文总结了靶向肿瘤相关巨噬细胞在肿瘤免疫治疗中的可行策略, 并强调了靶向肿瘤相关巨噬细胞治疗与其他治疗的协同作用。

关键词 癌症; 肿瘤相关巨噬细胞; 免疫治疗

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1005-930X(2024)11-1549-09

DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.11.017

Progress in targeting tumor-associated macrophages in cancer immunotherapy

ZHANG Siyu, ZHOU Qiong. (Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Union Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China)

Abstract As the member of immune cells, macrophages are necessary to fight against pathogenic invasion and activate T cell-mediated adaptive immune responses. In the tumor microenvironment (TME), macrophages play a complex role in tumorigenesis and tumor progression. Tumor-associated macrophages (TAMs) can promote tumor progression through supporting the growth of tumor cells and inhibiting the tumoricidal activity of lymphocytes. Therefore, TAMs become an important target for cancer immunotherapy. TAMs-targeted therapeutic strategies comprise pro-tumor TAMs inhibition and anti-tumor TAMs activation. This article summarizes the feasible strategies of targeting TAMs in cancer immunotherapy and highlights the synergistic effect of TAMs-targeted therapy with other immunotherapies.

Keywords cancer; tumor-associated macrophages; immunotherapy

近年来, 抗肿瘤免疫治疗在不同类型肿瘤中取得突破性进展; 免疫治疗的核心策略是通过重新激活先天性免疫和适应性免疫增强抗肿瘤免疫应答。

其中, 免疫检查点抑制剂在多种实体肿瘤类型的抗肿瘤治疗中展示出令人瞩目的疗效, 如程序性死亡受体1(programmed cell death-1, PD-1)/程序性死亡

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No.82370095)

[通信作者] 周琼, E-mail: zhouqiong@126.com

[收稿日期] 2024-06-13

受体-配体 1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)单抗、细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4(cyto-toxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)单抗等^[1]。然而,只有少数患者对免疫检查点抑制剂单药治疗有良好反应,并且在不同类型肿瘤和个体之间反应差异较大^[2]。此外,部分对免疫检查点抑制剂治疗有较好反应的患者在治疗后期也会发生耐药^[3]。因此,需要进一步探索肿瘤发生发展的复杂机制,挖掘新的治疗靶点以提高免疫治疗的疗效。

肿瘤微环境是一个复杂的免疫抑制环境,由异质性的肿瘤细胞、浸润性免疫细胞和基质细胞组成。大量证据表明,肿瘤微环境的免疫抑制极大地阻碍了免疫治疗在临床上的应用^[4]。肿瘤微环境富含大量免疫抑制性细胞亚群,包括肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)、调节性 T 细胞等。其中, TAMs 是肿瘤微环境中占比最高的免疫细胞亚群。在实体肿瘤中,如乳腺癌, TAMs 可占肿瘤细胞成分的 30%~50%^[5]。有研究表明, TAMs 在促进肿瘤血管生成、肿瘤转移、免疫抑制和治疗耐药中起关键作用^[6]。值得注意的是,研究表明,靶向抑制 TAMs 可以改善患者对免疫检查点抑制剂治疗的耐药性,且临床前和临床研究都显示,靶向 TAMs 联合免疫检查点抑制剂治疗疗效更佳^[7]。因此, TAMs 是肿瘤免疫治疗的有效靶点。本文总结了靶向 TAMs 治疗癌症的研究进展,并指出该治

疗策略目前的限制。

1 TAMs 的异质性和可塑性

巨噬细胞具有异质性和高度可塑性,通过参与不同来源和不同微环境介质调节的不同细胞活动,发挥截然相反的功能,包括促肿瘤和抗肿瘤功能^[8]。根据其诱导因子和分泌产物的不同,人为将巨噬细胞分为具有促炎和杀伤肿瘤作用的经典活化型巨噬细胞(M1)和具有抗炎和促肿瘤功能的交替活化型巨噬细胞(M2)。在 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、脂多糖和肿瘤坏死因子(tu-mor necrosis factor, TNF- α)的刺激下,巨噬细胞通过分泌白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-12、IL-23 以及活性氮发挥促炎和肿瘤杀伤功能,参与抗肿瘤免疫^[9]。而在 IL-4、IL-10、IL-13、糖皮质激素和免疫复合物的刺激下,巨噬细胞分泌高水平的 IL-10 和转化生长因子- β (transforming growth factor beta, TGF- β),高表达精氨酸酶(arginase, Arg)1 和 CD206 分子,发挥抗炎作用,如促进伤口愈合和组织修复,以及促肿瘤作用如肿瘤细胞增殖、转移和血管生成^[9](表 1)。然而,大量证据表明,这种二分法过于简单。因为巨噬细胞可以同时表达 M1 和 M2 相关基因,在大多数情况下,巨噬细胞的基因表达显示为连续的动态图谱,其基因和分子特征并不相互排斥。因此,应使用特异性指标结合其起源、刺激因子或表型准确定义巨噬细胞亚群^[8]。

表 1 巨噬细胞分类

分类	诱导因子	表型	功能
抗肿瘤型巨噬细胞(M1)	IFN- γ 、LPS、TNF- α	iNOS、IL-1 β 、CD80、CD86	发挥促炎和肿瘤杀伤功能
促肿瘤型巨噬细胞(M2)	IL-4、IL-10、IL-13、糖皮质激素、免疫复合物	IL-10、TGF- β 、Arg1、CD206、CD163	促进伤口愈合、组织修复以及发挥促肿瘤作用,包括促进肿瘤细胞增殖、转移和血管生成

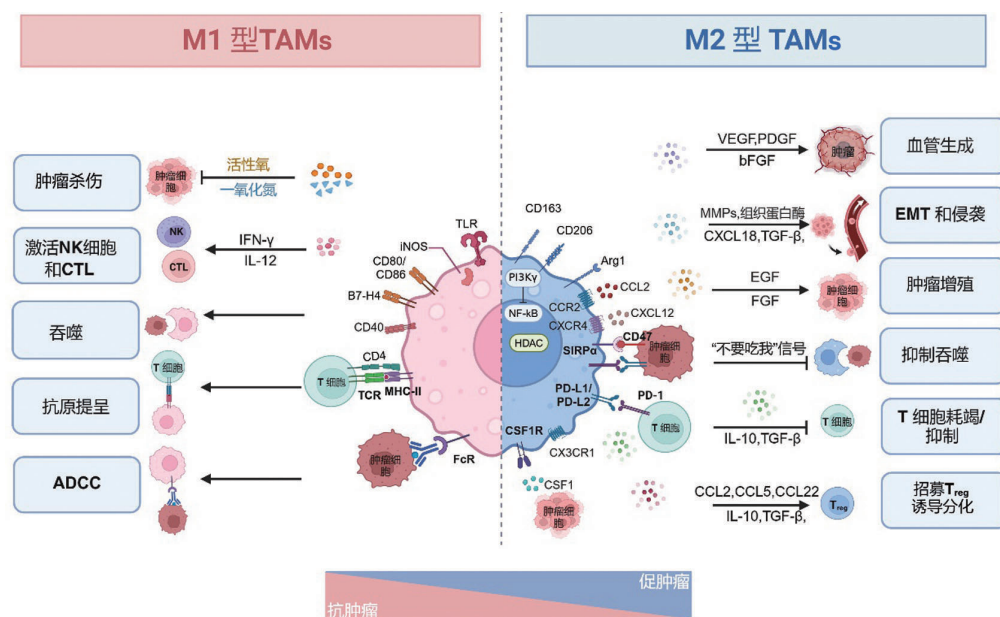
另外,在转录因子调控下,促肿瘤型巨噬细胞(M2)和抗肿瘤型巨噬细胞(M1)之间可以相互转化^[10]。干扰素调节因子(interferon regulatory factor, IRF)是参与调控巨噬细胞功能转化和分化的重要转录调节因子之一。抗肿瘤型巨噬细胞(M1)高表达 IRF5,可以抑制 IL-10 的分泌并增加促炎基因的表达^[10]。IRF3 促进髓系细胞向 M2 型分化;IRF4 通过激活 IL-4、IL-10 和信号转导和转录激活因子 6

(signal transduction and transcriptional activators 6, STAT6)基因将巨噬细胞转化为促肿瘤表型。此外, STAT 蛋白家族成员也参与调节巨噬细胞的可塑性。STAT1 通过 IFN- γ 信号通路促进巨噬细胞功能向促炎型(M1)状态转化;而 STAT6 诱导 Arg-1 基因转录,诱导巨噬细胞向促肿瘤(M2)表型转化^[10]。因此,通过调控上述转录因子重编程巨噬细胞的表型和功能,有望在肿瘤微环境中发挥抗肿瘤效应。

由于肿瘤微环境的复杂性和巨噬细胞的高度可塑性,TAMs会发生动态性极化。随着肿瘤的进展,TAMs表现出表型和功能的异质性,即抗肿瘤的M1型TAMs和促肿瘤的M2型TAMs(图1)^[11]。M1型TAMs通过直接诱导细胞毒性、吞噬作用和抗体依赖性的细胞介导的细胞毒作用(antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC)等途径发挥抗肿瘤作用^[11]。激活的M1型TAMs通过产生活性氧和一氧化氮攻击肿瘤细胞,导致DNA损伤、细胞毒性和细胞凋亡^[12];也可分泌大量的促炎细胞因子,如IFN- γ 和IL-12,诱导肿瘤微环境中的自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)和细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTL)的浸润和活化,间接抑制癌症进展^[13]。此外,M1型TAMs识别并吞噬肿瘤细胞启动先天性免疫反应,随后通过抗原提呈激发适应性免疫反应;也可黏附在抗肿瘤抗体的Fc段通过ADCC效应杀伤肿瘤细胞^[12]。

相反,M2型TAMs通过各种机制促进癌症进展和转移,包括促进血管生成、癌细胞侵袭和转移、上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),以及抑制先天性和适应性免疫反应^[12]。

M2型TAMs分泌的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)等可促进肿瘤血管生成^[12];也可通过产生C—C基序趋化因子配体2(C—C motif chemokine ligand 2, CCL2)、TGF- β 、基质金属蛋白酶(matrix metallopro-teinas, MMPs)和组织蛋白酶等导致EMT和细胞外基质重塑增加,从而促进肿瘤的侵袭和转移^[11,13];或分泌肿瘤细胞增殖生长因子(如表皮生长因子(EGF)和成纤维细胞生长因子(FGF))促进肿瘤细胞增殖^[14]。此外,M2型TAMs通过影响肿瘤细胞和多种免疫细胞促进免疫抑制微环境的形成,如通过CD47/受体信号调节蛋白 α (signal-regu-latory protein α , SIRP α)轴传递“不要吃我”信号,抑制TAMs对肿瘤细胞的吞噬。免疫抑制性TAMs也高表达免疫检查点分子(PD-L1、PD-L2、B7-H4)诱导T细胞耗竭^[12]。另外,TAMs是肿瘤微环境免疫抑制的驱动因素,可分泌IL-10、TGF- β 等免疫抑制因子和CCL2、CCL5等趋化因子,招募调节性T(regulatory T, Treg)细胞,促进Treg的分化^[15]。



iNOS:诱导型一氧化氮合成酶;MHC-II:主要组织相容性复合体II类;TLR:Toll样受体;FcR:Fc受体;TCR:T细胞受体;CTL:细胞毒性T细胞;NK cell:自然杀伤细胞;ADCC:抗体依赖性的细胞介导的细胞毒作用;IFN- γ :干扰素 γ ;SIRP α :受体信号调节蛋白 α ;VEGF:血管内皮生长因子;PDGF:血小板衍生生长因子;bFGF:碱性成纤维细胞生长因子;EGF:表皮生长因子;FGF:成纤维细胞生长因子;CSF1:集落刺激因子1;CSF1R:集落刺激因子1受体;MMPs:基质金属蛋白酶;PI3K γ :磷脂酰肌醇激酶 γ ;NF- κ B:核因子- κ B;TGF- β :转化生长因子- β ;EMT:上皮间充质转化;VEGF:血管内皮生长因子。

图1 TAMs在肿瘤中的功能

除了表型和功能外,TAMs的异质性也表现为其在肿瘤中不同的预后意义。由于肿瘤微环境增加了TAMs极化的复杂性,导致TAMs在不同肿瘤类型中的作用存在较大差异,可以提示预后较好或预后不良。有研究证明,在超过80%的人类肿瘤中,肿瘤微环境中TAMs高水平浸润预示癌症患者预后不良^[4]。几项荟萃分析指出,TAMs大量浸润与肺癌的不良预后有关;且在肺癌患者中,肿瘤中高水平抗炎型巨噬细胞浸润与低生存率相关,而促炎型巨噬细胞高水平浸润与高生存率相关^[16]。同样,在乳腺癌中,高水平TAMs浸润与预后不良相关,且肿瘤基质中TAMs高浸润比癌巢中TAMs高浸润预后更差^[16]。此外,乳腺癌中高水平TAMs浸润与激素受体阴性和恶性表型有关。除肺癌和乳腺癌外,胃癌、膀胱癌、恶性黑色素瘤、多发性骨髓瘤和霍奇金淋巴瘤中TAMs高度浸润也与患者预后较差相关^[16]。然而,在结直肠癌中,TAMs浸润与预后的关系两极分化。有证据表明,TAMs在结直肠癌中表型和功能上表现为抗肿瘤作用,且与CD8⁺T细胞的高水平浸润和较少远处转移有关,TAMs通过诱导EMT促进结直肠癌的迁移和侵袭;其中CD163⁺TAMs的浸润与预后不良相关^[17]。上述研究还提出,将巨噬细胞从促肿瘤表型重编程为抗肿瘤表型可能是更有效的肿瘤治疗策略。总而言之,多数研究一致表明,TAMs的浸润水平可以作为大多数实体肿瘤患者预后的预测性生物标志物;但由于在评估癌症患者预后时没有将患者是否接受辅助治疗纳入考虑,这些研究结果在一定程度上受限^[18]。有研究评估了术后化疗是否会影响TAMs在肿瘤患者预后判断中的作用,在接受阿霉素治疗的淋巴瘤患者中,高TAMs浸润与较好的预后相关;这一结果与总淋巴瘤患者的结果不一致^[18]。综上所述,TAMs浸润水平可作为肿瘤预后的预测指标,但受肿瘤类型、分期和治疗方法不同以及TAMs亚群的影响其预后意义不同。因此,使用TAMs作为预测癌症患者预后的指标需要综合分析治疗方案、肿瘤类型和分期;使用具体TAMs亚群预测预后可能更准确。

2 靶向TAMs治疗癌症的研究进展

由于TAMs具有促肿瘤或抗肿瘤的功能,因此成为癌症免疫治疗的潜在靶点。目前针对TAMs治

疗中肿瘤的策略主要分为两类:(1)抑制促肿瘤型TAMs,包括抑制TAMs的招募和清除TAMs;(2)激活抗肿瘤型TAMs,即将促肿瘤型巨噬细胞重编程为抗肿瘤巨噬细胞^[12]。部分靶向TAMs的药物在临床前阶段取得了良好疗效,已经进入临床试验阶段^[6]。

2.1 抑制促肿瘤型TAMs

2.1.1 抑制单核/巨噬细胞招募 阻断肿瘤内部对单核/巨噬细胞的招募是减少促肿瘤型TAMs的有效策略。在肿瘤微环境中,大量细胞因子和趋化因子参与调控单核/巨噬细胞的募集,包括CCL2和C-X-C基序趋化因子配体12(C-X-C motif chemokine ligand 12,CXCL12)^[19]。肿瘤微环境中巨噬细胞、肿瘤细胞和基质细胞都可分泌CCL2;其受体C-C基序趋化因子受体2(C-C motif chemokine receptor 2,CCR2)招募骨髓来源的单核细胞到肿瘤中并诱导其发展为TAMs^[20]。有研究证明,使用CCL2单抗可通过抑制TAMs的招募来延缓肿瘤的进展和转移^[20]。此外,在小鼠卵巢癌模型中证明了CCL2抗体治疗联合化疗或免疫治疗可提高其抗肿瘤作用。然而,在一项小鼠乳腺癌模型中的研究指出,停止CCL2阻断治疗加速了肺转移和小鼠死亡;可能是由骨髓中释放单核细胞和增加的癌细胞的活动引起的^[21]。总之,在小鼠中,阻断CCL2/CCR2轴是抑制巨噬细胞招募的有效途径,尽管仍存在停药后反跳等问题亟待解决。目前,已有CCL2/CCR2抑制剂或单抗已进行临床试验,在I期临床试验中,患者耐受性良好,药物也展现出一定抗肿瘤效应。然而,在II期临床试验中未显示出较好疗效^[22]。无法抑制CCL2/CCR2轴可能是由于肿瘤微环境负反馈性增加CCL2的分泌。此外,在胰腺癌的I期临床试验中,CCR2拮抗剂联合化疗在多数患者中取得良好临床效应;而在单独化疗组未观察到肿瘤负荷减少^[23]。综上所述,阻断CCL2/CCR2轴可有效延缓肿瘤生长,其中CCR2拮抗剂可能比CCL2抗体更有效抑制TAMs的招募。

CXCL12可将单核巨噬细胞诱导为免疫抑制性巨噬细胞,并减弱其刺激T淋巴细胞免疫反应的能力,促进其在肿瘤中的迁移、积累和存活。有研究发现,肿瘤微环境中的CXCL12可招募促肿瘤型巨噬细胞;阻断其受体CXCR4可显著减少TAMs的趋化^[24]。因此,靶向CXCL12/CXCR4轴有潜力通过抑

制 TAMs 的招募阻碍肿瘤进展。实验研究指出,抑制 CXCL12/CXCR4 轴可有效阻碍小鼠 TAMs 的积累,并延缓肿瘤进展^[25]。同样,在卵巢癌和前列腺癌等实验研究中,阻断 CXCL12/CXCR4 信号通路有效延长了荷瘤小鼠的生存时间^[12]。此外,C-X3-C 基序趋化因子配体 1(CX3CL1)/CX3CR1 轴通过促进促肿瘤型巨噬细胞的招募来促进皮肤癌变^[26]。有综述也总结了 CX3CL1 在肿瘤微环境中的功能,并指出其在恶性肿瘤中的促肿瘤和促转移作用^[26]。因此,CX3CL1/CX3CR1 轴也是抑制巨噬细胞招募的潜在靶点,为靶向 TAMs 治疗癌症提供了新思路。

2.1.2 清除巨噬细胞 除抑制 TAMs 招募外,诱导其凋亡可有效清除 TAMs。集落刺激因子(colony-stimulating factor, CSF)-1 在表达其受体 CSF-1R 的单核巨噬细胞的成熟、分化和存活中起至关重要的作用,阻断该轴可导致大量 TAMs 细胞凋亡^[6]。此外,CSF-1/CSF-1R 轴还能促进 TAMs 从抗肿瘤表型转化为促肿瘤表型^[27]。另外,曲贝替定和双膦酸盐已被证明能够通过诱导巨噬细胞凋亡来有效地清除巨噬细胞。曲贝替定通过与肿瘤细胞 DNA 结合引发肿瘤细胞凋亡,进而导致肿瘤细胞周期阻滞和双链 DNA 断裂^[28]。据报道,曲贝替定可在体外抑制皮肤黑色素瘤的生长和侵袭^[28]。双膦酸盐可诱导肿瘤细胞凋亡,通过靶向巨噬细胞增强免疫监视,抑制肿瘤细胞的侵袭,减少血管生成,且与其他抗肿瘤药物具有协同作用^[29]。此外,乳腺癌的临床前和临床试验都证实双膦酸盐靶向 TAMs 可发挥抗肿瘤活性^[30]。

2.1.3 靶向促肿瘤功能的补体成分 近年,大量研究指出补体在人和小鼠癌症中发挥促肿瘤作用^[31]。补体系统由一系列连续的蛋白水解反应组成,由 3 种不同的途径激活:(1)经典途径,由 C1q 与免疫复合物结合启动;(2)旁路途径,由受损细胞或微生物直接激活;(3)凝集素途径,由甘露糖结合的凝集素或糖蛋白与受损细胞上病原体相关的分子模式或异常碳水化合物结构相互作用启动。中枢成分 C3 和 C5 的激活诱导其生物活性成分,过敏毒素 C3a 和 C5a 的释放和溶解细胞的膜攻击复合物的形成^[31]。在动物肿瘤模型中,C5a 等过敏毒素的释放,与肿瘤对 MDSCs 的招募相关,从而促进免疫抑制^[31]。在小鼠肉瘤模型中,依赖凝集素途径的 C3a-C3aR 轴在 TAMs 招募和功能重编程中起关键作用,诱导免疫

抑制并促进肿瘤进展^[31]。在鳞状癌发生过程中,尿激酶+巨噬细胞在癌前进展过程中调控 C5a 的释放,进而促进 C5aR1⁺肥大细胞和巨噬细胞的促肿瘤性,并抑制 T 细胞的抗肿瘤效应^[31]。此外,大量研究已证实了补体分子 C4d、C5a 和 C5aR1 在不同类型的癌症中的预后潜力^[31]。例如,补体激活片段 C4d 可以作为肺癌诊断和预后的指标;C5-C5aR1 可作为乳腺癌诊断和预后标志物^[32];C1s 和 C4d 可作为肾透明细胞癌患者预后不良的生物标志物^[33]。另外,癌症基因组图谱数据库中的转录组学数据显示,经典和旁路途径基因的高表达与某些肿瘤的不良预后相关,包括葡萄膜黑色素瘤、胶质瘤、肺鳞癌和肾透明细胞癌^[31]。

与本研究一致,在肾透明细胞癌中产生 C1q 的 TAMs 浸润与免疫抑制的肿瘤微环境相关,其特征是免疫检查点分子 PD-1、淋巴细胞活化基因 3、PD-1 和 PD-L2 的高表达,暗示补体激活与 T 细胞衰竭之间存在相关性^[33]。补体和 PD-L1/PD-1 免疫检查点轴的联合使用在多种肿瘤中表现出协同作用。在肺癌模型中,C5a 和 PD-1 联合阻断可显著减少肿瘤生长和转移并延长生存时间,增加肿瘤内 CD8⁺ T 细胞浸润,减少 MDSCs 浸润,恢复抗肿瘤免疫应答^[31]。此外,与单独抗 PD-1 或 C3aR 治疗相比,C3aR 拮抗剂与抗 PD-1 治疗联合使用可显著降低原发肿瘤的生长和发病率,提示补体抑制增加了 ICB 的临床疗效^[31]。基于上述证据,靶向补体治疗肿瘤策略值得深入研究。

2.1.4 TAMs 上的免疫检查点 清道夫受体在 TAMs 中大量表达,大量证据表明靶向清道夫受体已成为增强巨噬细胞促炎反应的一种有效策略。临床研究证实,巨噬细胞表达的清道夫受体 CD163 与胰腺癌和黑色素瘤等几种癌症的肿瘤进展存在显著关联^[12];并且 CD163 的表达一般与 M2 型巨噬细胞有关。然而,其促肿瘤功能的确切机制尚未完全阐明。在抗 PD-1 治疗的黑色素瘤小鼠模型中,通过基因编辑或利用纳米颗粒清除 CD163⁺巨噬细胞可诱导肿瘤消退^[34]。此外,在肠道炎症模型中,清道夫受体 CD206 可诱导巨噬细胞的免疫抑制表型,增加 IL-10 的产生^[12]。有研究发现,RP-182 合成肽可与 CD206 结合并诱导构象改变,并部分清除 CD206⁺巨噬细胞,且将剩余的 TAMs 重新编程为抗肿瘤 M1 型巨噬细胞,从而增强炎症细胞因子的产生和

吞噬肿瘤细胞的能力。在小鼠肿瘤模型中, RP-182 抑制肿瘤生长, 延长生存期, 并与免疫治疗联合发挥协同作用^[12]。MARCO 同样在 TAMs 上高表达, 在肿瘤微环境中表现为免疫抑制的表型。在胶质母细胞瘤中, MARCO 高表达的 TAMs 显著加速肿瘤在体内的繁殖和生长^[12]。阻断 MARCO 受体可将 TAMs 重编程为促炎型 TAMs 来诱导抗肿瘤免疫反应^[12]。总之, 靶向 TAMs 上的清道夫受体可一定程度上抑制 TAMs 的免疫抑制。

除清道夫受体外, TAMs 还高表达免疫检查点分子 PD-1 和 TREM2。有研究表明, PD-1⁺TAMs 吞噬能力显著弱于 PD-1 TAMs^[35], 因此, 肿瘤细胞上 PD-L1 的表达可能同时减弱 T 细胞的细胞毒性和巨噬介导的吞噬作用, 得以逃避免疫监视, 阻断 PD-1/PD-L1 可能通过适应性免疫和固有免疫增强抗肿瘤免疫反应。然而, PD-1 作用于巨噬细胞引发吞噬抑制的机制尚不清楚, 诱导 PD-1 上调的因素也尚不清楚。TREM2 在多种组织的巨噬细胞中表达, 并在人和小鼠肿瘤中的 TAMs 中显著上调^[36]。靶向抑制 TREM2⁺巨噬细胞可延缓肿瘤生长并增强抗 PD-1 治疗的反应^[36]。靶向 TREM2⁺巨噬细胞的单抗已进入临床试验, 用于治疗难治性晚期实体肿瘤 (NCT04691375)^[12]。

2.2 激活抗肿瘤型 TAMs

尽管大量研究已证明直接清除 TAMs 具有抗肿瘤能力, 但巨噬细胞的抗肿瘤功能不容忽视。除了具有免疫抑制作用的促肿瘤型 TAMs 外, 在肿瘤微环境中还有具有抗肿瘤作用的巨噬细胞。过度清除巨噬细胞的后果尚不清楚, 长期使用存在慢性炎症或感染性疾病等隐患。由于巨噬细胞的高度可塑性, 重新编程 TAMs 为抗肿瘤表型有望成为癌症免疫治疗更好的策略^[6, 19]。

包括巨噬细胞在内的髓系细胞可表达识别 CD47 的 SIRPα。CD47 与 SIRPα 结合可抑制巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬^[12]。因此, CD47/SIRPα 轴成为肿瘤免疫治疗的潜在靶点。有研究证明, 阻断 CD47/SIRPα 轴可恢复巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬功能并激活抗肿瘤免疫反应^[18]。在多种肿瘤模型中, CD47 抗体可抑制肿瘤生长, 促进肿瘤对抗肿瘤型巨噬细胞的招募, 激活 CD8⁺T 细胞^[12]。一项胶质母细胞瘤的研究表明, 阻断 CD47 可将促肿瘤型巨噬细胞转变为抗肿瘤型^[18]。此外, 除了抑制原发肿

瘤进展和减少转移外, 抗 CD47 治疗还可以与免疫检查点抑制剂协同增强抗肿瘤作用^[18]。

除了 CD47 抗体这样靶向肿瘤细胞的治疗策略外, 还有许多针对 TAMs 的药物, 如 CD40 激动剂、磷脂酰肌醇 3-激酶 γ (phosphoinositide 3-kinase γ, PI3Kγ) 抑制剂和 IIa 类组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 抑制剂等^[16, 19]。CD40 是 TNF 受体家族的一员, 在肿瘤细胞和包括巨噬细胞在内的抗原呈递细胞上表达^[16]。CD40 被激活后可诱导抗原呈递细胞释放促炎细胞因子, 增加共刺激分子 CD80 和 CD86 的表达, 通过维持 T 细胞活性增强抗肿瘤作用^[19]。在胰胆管腺癌的实验研究中, CD40 激活将免疫抑制型巨噬细胞逆转为免疫激活型巨噬细胞, 重建肿瘤免疫监视^[16]。另外, 最近的一项研究表明, 在小鼠结肠癌模型中 CSF-1R 抑制剂与 CD40 激动剂联合使用可导致免疫抑制细胞减少, 抗肿瘤型巨噬细胞增加^[19]。也有研究报道, CD40 激动剂与检查点阻断治疗或化疗的协同作用^[19]。上述证据表明, CD40 激活有助于巨噬细胞从免疫抑制状态恢复到免疫激活状态, 并可增强对检查点抑制剂治疗的反应^[16]。

PI3Kγ 在包括巨噬细胞在内的髓系细胞上大量表达^[19]。激活的 PI3Kγ 信号可以抑制核因子 κB (nuclear factor kappa-B, NF-κB) 的激活, 进而促进肿瘤进展过程中的免疫抑制^[37]。因此, 抑制 PI3Kγ 可能通过激活 T 细胞活性来恢复免疫监视并阻碍肿瘤进展^[37]。在乳腺癌和胰腺导管腺癌等动物模型中已证明, 抑制或敲除 PI3Kγ 可通过重编程巨噬细胞和抑制肿瘤细胞转移和侵袭来缓解肿瘤微环境的免疫抑制状态^[19]。PI3Kγ 抑制剂还在荷瘤小鼠模型中显示出与检查点抑制剂治疗的协同作用, 抑制肿瘤生长并改善预后^[19]。

此外, 抑制 II a 类 HDAC 是重编程巨噬细胞发挥抗肿瘤作用的一种新兴方法^[19]。HDAC 能够去除组蛋白和非组蛋白中含有赖氨酸残基的乙酰基, 从而调控表观遗传学修饰干预基因表达^[38]。Guerriero 等^[39]指出, 选择性 II a 类 HDAC 抑制剂 TMP195 可诱导肿瘤微环境中促炎和吞噬性巨噬细胞的招募和分化, 并使巨噬细胞重编程为抗肿瘤表型, 从而减少肿瘤负荷和转移的风险。他们还发现, 在小鼠乳腺癌模型中, TMP195 联合化疗或检查点阻断治疗可增强其肿瘤杀伤作用^[39]。综上所述, 将 TAMs 重

编程为肿瘤杀伤表型的策略具有巨大的潜力,并为肿瘤免疫治疗提供了一种新的方式。

2.3 巨噬细胞治疗

近年,嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T)疗法在治疗血液系统恶性肿瘤中取得了令人瞩目的成效,然而在实体瘤中作用受限。但其最大限制是实体瘤的异质性和高度免疫抑制^[40]。而嵌合抗原受体巨噬细胞(chimeric antigen receptor macrophages, CAR-M)可以增强吞噬和分泌促炎症细胞因子的能力,能将肿瘤抗原提呈给T细胞,激活T细胞对肿瘤的免疫反应^[41],有望突破实体瘤治疗的限制。目前正在进行或计划进行临床试验,以评估CAR-M在不同肿瘤中的潜力。有研究表明,使用靶向人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)的CAR-M治疗在小鼠肿瘤模型中显示出良好的肿瘤杀伤效果,且能将M2巨噬细胞转化为M1巨噬细胞,也可增强T细胞的抗肿瘤效应。但CAR-M疗法存在一些限制需要解决,巨噬细胞的分化增殖能力远低于T细胞等其他免疫细胞,会严重限制其治疗效果。另外,巨噬细胞一旦在被过度激活,会释放过量促炎因子产生细胞毒性^[41]。尽管CAR-M取得瞩目疗效,仍需进一步研究和开发。

3 总结与展望

巨噬细胞的表型和功能在肿瘤微环境中存在较大异质性,受肿瘤微环境中的细胞、代谢物、介质等影响可相互转化。因此,不同肿瘤中TAMs浸润水平可预示患者预后的情况。由于大多数肿瘤中TAMs的高浸润水平与患者预后不良相关,因此TAMs已成为癌症免疫治疗的新兴靶点。大量研究表明,抑制TAMs的招募、清除TAMs和重编程TAMs可以有效缓解肿瘤微环境的免疫抑制、抑制肿瘤进展、延长生存时间。目前多项针对TAMs的药物正在临床试验中,能够有效地清除、抑制或重编程TAMs并发挥抗肿瘤作用。此外,靶向TAMs免疫治疗可作为其他肿瘤治疗手段的补充疗法,包括经典放化疗和新兴的免疫治疗。因此,靶向TAMs免疫治疗是一种很有前景的癌症免疫治疗策略,值得深入研究。

然而,仍有大量的问题和限制需要解决。第一,TAMs在肿瘤微环境中的活性受到含有大量炎症介质的复杂环境的调节,因此对TAMs的研究应置于肿瘤环境中,而不是在研究工作中使用骨髓来源的巨噬细胞或巨噬细胞系^[42]。不同类型的免疫细胞间的相互作用是复杂的,很难清楚地阐明。因此,可以考虑使用单细胞测序或新兴的空间转录组测序等技术来解析TAMs的异质性和功能。第二,在乳腺癌、结肠癌和前列腺癌的临床前和临床研究中,许多研究结果报道TAMs清除治疗导致巨噬细胞明显减少,CD4⁺ T细胞减少,CD8⁺ T细胞增加^[42]。因此,在靶向TAMs免疫治疗中如何平衡巨噬细胞和T细胞亚群以改善癌症患者的预后是一个难题。第三,尽管大量研究显示,CSF-1R拮抗剂治疗在灵长类动物中具有抗肿瘤作用,但也有报道称肿瘤患者在停止CCL2抑制治疗后复发或恶化^[42]。在临床试验中应考虑到靶向TAMs药物导致的巨噬细胞过度消耗以及停药后复发和加重所引起的毒性。因此,临床研究应评估靶向TAMs药物的剂量和持续时间,设计个性化的治疗方案,以改善癌症患者的预后,减少不良反应的发生。第四,TAMs清除疗法取得成功后,小鼠肿瘤模型却展现出了对CSF-1R抑制疗法的获得性耐药性^[43]。耐药一直是肿瘤治疗的巨大障碍,已有研究揭示了对CSF-1R抑制剂耐药的部分机制。例如,由胰岛素样生长因子1引发的高度激活的PI3K信号有助于胶质母细胞瘤对CSF-1R抑制剂的抵抗^[44]。然而,在靶向TAMs免疫治疗的耐药性中起关键作用的许多机制尚不清楚,需要更多的研究。最后,在临床试验中评估适合靶向巨噬细胞免疫治疗的患者群体也很重要。考虑到TAMs抑制治疗可能产生的耐药性,以及巨噬细胞显著减少或过量巨噬细胞表型逆转可能引起的细胞毒性,靶向TAMs免疫治疗与其他成熟的治疗方法相结合,可能会对癌症患者,特别是既往治疗产生耐药性的患者,发挥更有效的抗肿瘤作用。因此,肿瘤微环境富含功能和表型上促肿瘤型巨噬细胞的患者将最适合靶向巨噬细胞免疫治疗。由此可引出另一个问题:目前还缺乏能够在不同肿瘤中很好的标记促肿瘤型巨噬细胞的特异性标志物^[42]。因此,需要在不同肿瘤模型中开展更多的工作,探索TAMs上更特异的诊断、治疗和预后的标志物。

参考文献:

- [1] SHARMA P, SIDDIQUI B A, ANANDHAN S, et al. The next decade of immune checkpoint therapy[J]. *Cancer discovery*, 2021, 11(4):838-857.
- [2] HAVEL J J, CHOWELL D, CHAN T A. The evolving landscape of biomarkers for checkpoint inhibitor immunotherapy[J]. *Nature reviews cancer*, 2019, 19(3): 133-150.
- [3] VESELY M D, ZHANG T, CHEN L. Resistance mechanisms to anti-PD cancer immunotherapy[J]. *Annual review of immunology*, 2022, 40:45-74.
- [4] KOMOHARA Y, FUJIWARA Y, OHNISHI K, et al. Tumor-associated macrophages: Potential therapeutic targets for anti-cancer therapy[J]. *Advanced drug delivery reviews*, 2016, 99 (Pt B):180-185.
- [5] PATHRIA P, LOUIS T L, VARNER J A. Targeting tumor-associated macrophages in cancer[J]. *Trends immunol*, 2019, 40(4):310-327.
- [6] DENARDO D G, RUFFELL B. Macrophages as regulators of tumour immunity and immunotherapy[J]. *Nature reviews immunology*, 2019, 19(6):369-382.
- [7] SHI T, ZHANG Y P, WANG Y, et al. DKK1 promotes tumor immune evasion and impedes anti-PD-1 treatment by inducing immunosuppressive macrophages in gastric cancer[J]. *Cancer immunology research*, 2022, 10(12): 1506-1524.
- [8] MURRAY P J, ALLEN J E, BISWAS S K, et al. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines[J]. *Immunity*, 2014, 41(1): 14-20.
- [9] ARORA S, DEV K, AGARWAL B, et al. Macrophages: Their role, activation and polarization in pulmonary diseases[J]. *Immunobiology*, 2018: 1878-3279 (Electronic).
- [10] DAVULURI G V N, CHAN C H. Regulation of intrinsic and extrinsic metabolic pathways in tumour-associated macrophages[J]. *Febs journal*, 2023, 290(12):3040-3058.
- [11] BASAK U, SARKAR T, MUKHERJEE S, et al. Tumor-associated macrophages: an effective player of the tumor microenvironment[J]. *Frontiers in immunology*, 2023, 14: 1295257.
- [12] MANTOVANI A, ALLAVENA P, MARCHESI F, et al. Macrophages as tools and targets in cancer therapy[J]. *Nature reviews drug discovery*, 2022, 21(11):799-820.
- [13] BIED M, HO W W, GINHOUX F, et al. Roles of macrophages in tumor development: a spatiotemporal perspective[J]. *Cellular & molecular immunology*, 2023, 20(9): 983-992.
- [14] MITSUDOMI T, YATABE Y. Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development: EGFR gene and cancer[J]. *Febs journal*, 2010, 277(2):301-308.
- [15] SALMANINEJAD A, VALILOU SF, SOLTANI A, et al. Tumor-associated macrophages: role in cancer development and therapeutic implications[J]. *Cellular oncology (dordrecht)*, 2019, 42(5):591-608.
- [16] GUERRIERO J L. Macrophages: The road less traveled, changing anticancer therapy[J]. *Trends in molecular medicine*, 2018, 24(5):472-489.
- [17] WEI C, YANG C G, WANG S Y, et al. Crosstalk between cancer cells and tumor associated macrophages is required for mesenchymal circulating tumor cell-mediated colorectal cancer metastasis[J]. *Molecular cancer*, 2019, 18(1): 64.
- [18] MANTOVANI A, MARCHESI F, MALESCI A, et al. Tumor-associated macrophages as treatment targets in oncology[J]. *Nature reviews clinical oncology*, 2017, 14(7): 399-416.
- [19] LI X L, LIU R, SU X, et al. Harnessing tumor-associated macrophages as aids for cancer immunotherapy[J]. *Molecular cancer*, 2019, 18(1):177.
- [20] LI X G, YAO W B, YUAN Y, et al. Targeting of tumour-infiltrating macrophages via CCL2/CCR2 signalling as a therapeutic strategy against hepatocellular carcinoma[J]. *Gut*, 2017, 66(1):157-167.
- [21] BONAPACE L, COISSIEUX M M, WYCKOFF J, et al. Cessation of CCL2 inhibition accelerates breast cancer metastasis by promoting angiogenesis[J]. *Nature*, 2014, 515(7525): 130-133.
- [22] PIENTA K J, MACHIEL J P, SCHRIJVERS D, et al. Phase 2 study of carlumab (CNTO 888), a human monoclonal antibody against CC-chemokine ligand 2 (CCL2), in metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Investigational new drugs*, 2013, 31(3):760-768.
- [23] NYWENING T M, WANG- GILLAM A, SANFORD D E, et al. Targeting tumour-associated macrophages with CCR2 inhibition in combination with FOLFIRINOX in patients with borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer: a single-centre, open-label, dose-finding, non-randomised, phase 1b trial[J]. *Lancet oncology*, 2016, 17(5):651-662.
- [24] LI X, BU W H, MENG L, et al. CXCL12/CXCR4 pathway orchestrates CSC-like properties by CAF recruited tumor associated macrophage in OSCC[J]. *Experimental cell research*, 2019, 378(2): 131-138.

- [25] MOTA J M, LEITE C A, SOUZA L E, et al. Post- sepsis state induces tumor- associated macrophage accumulation through CXCR4/CXCL12 and favors tumor progression in mice[J]. *Cancer immunology research*, 2016,4(4): 312-322.
- [26] CONROY M J, LYSAGHT J. CX3CL1 Signaling in the tumor microenvironment[J]. *Advances in experimental medicine and biology*, 2020, 1231: 1-12.
- [27] ZHU Y, KNOLHOFF B L, MEYER M A, et al. CSF1/CSF1R blockade reprograms tumor-infiltrating macrophages and improves response to T-cell checkpoint immunotherapy in pancreatic cancer models[J]. *Cancer research*, 2014, 74(18): 5057-5069.
- [28] CARMINATI L, PINESSI D, BORSOTTI P, et al. Anti-metastatic and antiangiogenic activity of trabectedin in cutaneous melanoma[J]. *Carcinogenesis*, 2019, 40(2): 303-312.
- [29] VAN ACKER H H, ANGUILLE S, WILLEMEN Y, et al. Bisphosphonates for cancer treatment: Mechanisms of action and lessons from clinical trials[J]. *Pharmacology & therapeutics*, 2016, 158:24-40.
- [30] JUNANKAR S, SHAY G, JURCZYLUK J, et al. Real-time intravital imaging establishes tumor-associated macrophages as the extraskelatal target of bisphosphonate action in cancer[J]. *Cancer discovery*, 2015, 5(1):35-42.
- [31] PIO R, AJONA D, ORTIZ-ESPINOSA S, et al. Complementing the cancer-immunity cycle[J]. *Front immunol*, 2019,10:774.
- [32] DAUGAN M V, REVEL M, THOUENON R, et al. Intracellular factor H drives tumor progression independently of the complement cascade[J]. *Cancer immunology research*, 2021,9(8):909-925.
- [33] ROUMENINA L T, DAUGAN M V, NOE R, et al. Tumor cells Hijack macrophage-produced complement c1q to promote tumor growth[J]. *Cancer immunology research*, 2019, 7(7):1091-1105.
- [34] ETZERODT A, TSALKITZI K, MANIECKI M, et al. Specific targeting of CD163(+) TAMs mobilizes inflammatory monocytes and promotes T cell-mediated tumor regression [J]. *Journal of experimental medicine*, 2019,216(10): 2394-2411.
- [35] GORDON S R, AUTE R L M, DULKEN B W, et al. PD-1 expression by tumour-associated macrophages inhibits phagocytosis and tumour immunity[J]. *Nature*, 2017, 545(7655):495.
- [36] KATZENELNBOGEN Y, SHEBAN F, YALIN A, et al. Coupled scRNA-seq and intracellular protein activity reveal an immunosuppressive role of TREM2 in cancer[J]. *Cell*, 2020,182(4):872-885.
- [37] KANEDA M M, MESSER K S, RALAINIRINA N, et al. PI3K gamma is a molecular switch that controls immune suppression[J]. *Nature*, 2016,539(7629):437-442.
- [38] WRIGHT L H, MENICK D R. A class of their own: exploring the nondeacetylase roles of class II a HDACs in cardiovascular disease[J]. *American journal of physiology-heart and circulatory physiology*, 2016, 311(1): H199-H206.
- [39] GUERRIERO J L, SOTAYO A, PONICHTERA H E, et al. Class II a HDAC inhibition reduces breast tumours and metastases through anti-tumour macrophages[J]. *Nature*, 2017,543(7645):428.
- [40] CHEN Y Z, YU Z Y, TAN X W, et al. CAR-macrophage: A new immunotherapy candidate against solid tumors[J]. *Biomed pharmacother*, 2021,139: 111605.
- [41] KLICHINSKY M, RUELLA M, SHESTOVA O, et al. Human chimeric antigen receptor macrophages for cancer immunotherapy[J]. *Nature biotechnology*, 2020, 38(8): 947-953.
- [42] WILLIAMS C B, YE H E S, SOLOFF A C. Tumor-associated macrophages: unwitting accomplices in breast cancer malignancy[J]. *The nature partner journals breast cancer*, 2016,2:15025.
- [43] RUFFELL B, COUSSENS L M. Macrophages and therapeutic resistance in cancer[J]. *Cancer cell*, 2015,27(4):462-472.
- [44] QUAIL D F, JOYCE J A. Molecular pathways: Deciphering mechanisms of resistance to macrophage-targeted therapies[J]. *Clinical cancer research*, 2017,23(4):876-884.

本文引用格式:

张丝雨,周 琼.靶向肿瘤相关巨噬细胞在癌症免疫治疗中的研究进展[J]. *广西医科大学学报*, 2024, 41(11): 1549-1557.DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.11.017

ZHANG S Y, ZHOU Q. Progress in targeting tumor-associated macrophages in cancer immunotherapy[J]. *Journal of Guangxi medical university*, 2024, 41(11): 1549-1557.DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.11.017