

# 肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

## 髓源性抑制细胞联合免疫检查点抑制剂抗肿瘤治疗的研究进展

孙海燕, 弓磊, 于振涛, 潘战宇

### 引用本文:

孙海燕, 弓磊, 于振涛, 等. 髓源性抑制细胞联合免疫检查点抑制剂抗肿瘤治疗的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2020, 47(9): 716-721.

SUN Haiyan, GONG Lei, YU Zhentao, et al. Advances in Anti-tumor Therapy of Myeloid-derived Suppressor Cells Combined with Immunological Checkpoint Inhibitors[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2020, 47(9): 716-721.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2020.19.1628>

## 您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

### 肠道菌群与免疫检查点抑制剂研究进展

Research Progress of Intestinal Microbiota and Immune Checkpoint Inhibitors

肿瘤防治研究. 2019, 46(11): 1026-1030 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0311>

### 免疫检查点抑制剂在非小细胞肺癌治疗中面临的问题

Challenges of Immune Checkpoint Inhibitors in Treatment of Non-small Cell Lung Cancer

肿瘤防治研究. 2019, 46(06): 556-560 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1563>

### 免疫检查点抑制剂的心脏毒性及其机制

Cardiotoxicity and Mechanisms of Immune Checkpoint Inhibitors

肿瘤防治研究. 2018, 45(11): 858-863 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.1397>

### 非小细胞肺癌免疫治疗生物标志物研究进展

Research Progress of Biomarkers for Immunotherapy on Non-small Cell Lung Cancer

肿瘤防治研究. 2018, 45(10): 805-810 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.1514>

### 天然免疫检查点CD47-SIRP $\alpha$ 在恶性肿瘤中的研究进展

Research Progress of CD47-SIRP $\alpha$  Signaling Axis as An Innate Immune Checkpoint in Cancer

肿瘤防治研究. 2018, 45(08): 604-608 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.0217>



杂志官网



微信公众号

# 髓源性抑制细胞联合免疫检查点抑制剂 抗肿瘤治疗的研究进展

孙海燕<sup>1</sup>, 弓磊<sup>2</sup>, 于振涛<sup>2</sup>, 潘战宇<sup>1</sup>

**Advances in Anti-tumor Therapy of Myeloid-derived Suppressor Cells Combined with Immunological Checkpoint Inhibitors**

SUN Haiyan<sup>1</sup>, GONG Lei<sup>2</sup>, YU Zhentao<sup>2</sup>, PAN Zhanyu<sup>1</sup>

1. Department of Integrative Oncology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy of Tianjin City, Tianjin 300060, China; 2. Department of Esophageal Cancer, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy of Tianjin City, Tianjin 300060, China

Corresponding Author: PAN Zhanyu, E-mail: zpan@tmu.edu.cn

**Abstract:** Immunity checkpoint inhibitors (ICI) can enhance the original anti-tumor immune response by restoring the identification and killing of T cells to tumor cells. ICI have been approved for melanoma, NSCLC and renal cells carcinoma, etc. However, many patients do not respond to immunotherapy due to immunosuppression, which is mediated partly by myeloid-derived suppressor cells (MDSCs). This heterogeneous population of immature bone marrow cells strongly inhibit the anti-tumor activity of T cells and NK cells and stimulate regulatory T cells (Treg), leading to tumor progression. MDSCs can promote the patient's resistance to immune checkpoint inhibition. Increasing evidence show that the proportion of MDSCs in cancer patients and immunosuppressive function can be used as the predictors of therapeutic response. This review highlights the role of MDSCs in the suppression of immune checkpoints and analyzes the combined strategy of MDSCs and ICI, to improve the therapeutic efficacy of cancer patients.

**Key words:** Myeloid-derived suppressor cells; Immunosuppression; Tumor immunotherapy; Immunological checkpoint inhibitor

**Competing interests:** The author declare that they have no competing interests.

**摘要:** 免疫检查点抑制剂 (ICI) 可通过恢复T细胞对肿瘤细胞的识别和损伤功能来增强原有的抗肿瘤免疫应答。ICI已被批准用于黑色素瘤、非小细胞肺癌 (NSCLC) 和肾细胞癌等多种肿瘤的治疗。然而, 许多患者对免疫治疗没有反应。其中部分原因是由髓源性抑制细胞 (MDSCs) 介导的。这种异质的未成熟骨髓细胞群可以强烈抑制T细胞和NK细胞的抗肿瘤活性并刺激调节性T细胞 (Treg) 产生免疫抑制, 导致肿瘤进展。MDSCs可以促进患者对免疫检查点抑制的耐药。越来越多的证据表明MDSCs在肿瘤患者中的比例和免疫抑制功能可用于治疗反应的预测。本综述重点介绍了MDSCs在免疫检查点抑制中的作用, 并提供了MDSCs与ICI靶向联合治疗的策略, 以提高后者在肿瘤治疗中的疗效。

**关键词:** 髓源性抑制细胞; 免疫抑制; 肿瘤免疫治疗; 免疫检查点抑制剂

中图分类号: R730.5

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



## 0 引言

在过去的十年中, 免疫疗法已经成为肿瘤治疗的新希望<sup>[1]</sup>, 目前正在研究的新型肿瘤免疫疗法

将影响未来肿瘤患者的生存预后。在免疫治疗方法中, 免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICI) 是最有前途的免疫疗法。而其他类型的免疫疗法, 如抗肿瘤相关抗原的单克隆抗体、肿瘤疫苗、过继性细胞疗法以及免疫系统的非特异性增强剂如白细胞介素 (interleukins, IL)、干扰素 (interferons, IFN) 或Toll样受体 (toll-like receptor, TLR) 配体也正在研究中<sup>[2]</sup>。

免疫检查点途径对于限制过度免疫反应很重要。然而, 在肿瘤微环境下, 肿瘤细胞可利用这

收稿日期: 2020-01-02; 修回日期: 2020-03-03

作者单位: 1. 300060 天津, 天津医科大学肿瘤医院中西医结合科, 天津市肿瘤防治重点实验室; 2. 300060 天津, 天津医科大学肿瘤医院食管科, 天津市肿瘤防治重点实验室

通信作者: 潘战宇 (1966-), 男, 硕士, 主任医师, 主要从事肿瘤中西医结合治疗的研究, E-mail: zpan@tmu.edu.cn

作者简介: 孙海燕 (1981-), 女, 硕士, 主治医师, 主要从事肿瘤中西医结合治疗的研究

些机制来削弱或阻止靶向肿瘤的免疫应答, 通过免疫检查点如程序性细胞死亡蛋白1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 或细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4) 传递给T细胞的信号促进T细胞无反应性, 从而关闭免疫应答。因此, 这些免疫检查点的分子阻断剂已被用于恢复针对肿瘤的免疫应答, 以提高患者存活率。尽管这些免疫检查点抑制剂已被证明是有效的, 大多数患者仍发生治疗耐药, 导致肿瘤进展。可能的解释是涉及其他免疫耐受机制, 如免疫抑制微环境, 而髓源性抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs) 是肿瘤免疫抑制微环境的主要细胞之一<sup>[3-5]</sup>, 已有报道肿瘤免疫疗法的疗效与MDSCs比例的增加呈负相关<sup>[6-7]</sup>。

髓源性抑制细胞在各种肿瘤类型的免疫抑制中起主导作用。近年来积累的证据都证实他们在免疫抑制肿瘤微环境起主要作用<sup>[3-5]</sup>。因此, MDSCs可能是肿瘤免疫治疗中的一个有前途的靶点, 特别是与ICI联合使用。本文讨论了MDSCs的表型和功能特性以及它们的靶向治疗策略, 说明了MDSCs在免疫检查点抑制中的作用, 并分析了MDSCs和ICI的组合靶向策略, 以提高后者在肿瘤治疗中的疗效。

## 1 MDSCs的表型、功能特性与免疫检查点抑制剂的耐药

MDSCs来源于骨髓祖细胞和未成熟髓细胞, 是一类处于未分化成熟状态的具有免疫抑制功能的异质性细胞群体, 是树突状细胞、巨噬细胞和粒细胞的前体<sup>[8]</sup>。MDSCs通过降低先天性免疫应答来抑制抗肿瘤免疫应答。MDSCs可通过消耗T细胞增殖和功能所必需的氨基酸 (色氨酸、精氨酸和半胱氨酸), 减少T细胞向肿瘤组织的聚集、诱导T细胞凋亡, 产生活性氧和活性氮、干扰抗原呈递以抑制T细胞功能。MDSCs还可以促进免疫抑制细胞如Treg细胞和肿瘤相关巨噬细胞的积累。此外, MDSCs可通过降低NK细胞的功能以引起免疫耐受<sup>[9]</sup>。MDSCs已确定在各种肿瘤类型中起免疫抑制作用。

### 1.1 MDSCs表型

小鼠MDSCs基于其Ly6C、Ly6G的差异表达, 分为单核细胞亚群M-MDSCs和粒细胞亚群G-MDSCs。这两个MDSCs的亚类被认为在肿瘤、感染性和自身免疫性疾病中具有不同的功能。它们具

有粒细胞或单核细胞表型, 但缺乏单核细胞、巨噬细胞或树突状细胞的特异性细胞表面标志物。例如, 与嗜中性粒细胞相比, G-MDSCs具有更少的颗粒, CD16和CD62L表达减少, 漂浮能力改变<sup>[10]</sup>; 在癌症患者中, MDSCs表达一种或两种常见骨髓标志物CD33或CD11b, Lin阴性和 (或) MHC-II类分子HLA-DR阴性, 外周血中的MDSCs表型分型一般被认为是HLA-DR阴性、CD11b阳性、CD33阳性的细胞。根据表面标志物CD14及CD15的表达和功能差异, 分为M-MDSCs和PNM-MDSCs。PMN-MDSCs高表达CD15, M-MDSCs高表达CD14。最近提出了含有更多未成熟HLA-DR<sup>-</sup>CD33<sup>+</sup>CD15<sup>-</sup>CD14<sup>-</sup>MDSCs的人MDSCs的三分之一亚型, 称为早期MDSCs (eMDSCs) <sup>[11]</sup>。

### 1.2 MDSCs聚集和激活

稳态条件下髓源性抑制细胞在循环中不存在, 但可在慢性炎症反应和肿瘤等病理条件下聚集和激活。MDSCs的聚集和激活具有不同的机制。真正的MDSCs的聚集需要两套信号。第一个信号是支持未成熟骨髓细胞的扩增, 并且主要由粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)、巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage colony stimulating factor, M-CSF)、粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF) 和由肿瘤细胞及肿瘤基质产生的其他生长因子介导。尽管这些因子的表达足以导致具有MDSCs样表型细胞的扩增与聚集, 但是这些细胞并不具有的免疫抑制表型, 这需要第二信号。第二信号为促炎性细胞因子 (IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-13/4、IFN- $\gamma$ 等)。然而, 这些细胞因子的作用主要是在体外祖细胞的延长培养过程中观察到的。通过基因敲除或体内阻断一种或几种介质显示其对MDSCs抑制T细胞反应的能力是有限的。此外, 由吸烟或皮肤刺激引起的慢性炎症反应模型显示, 这些模型不足以产生真正的功能性MDSCs。因此, 控制扩增的未成熟骨髓细胞转化为有功能的MDSCs的机制是复杂的, 需要进一步的研究。

STAT转录因子家族 (STAT3、STAT5和STAT6) 的成员长期以来一直被认为是调控MDSCs扩增和活性的关键因素。STAT3可以通过由C/EBP $\beta$ 和IFN调节因子-8 (IRF8) 介导直接结合ARG1启动子来调节精氨酸酶的产生而影响MDSCs聚集和抑制功能。

HIF-1 $\alpha$ 是MDSCs分化和产生功能的另一个重

要调节因子。在肿瘤部位, HIF-1 $\alpha$ 促进MDSCs分化为肿瘤相关巨噬细胞(tumour-associated macrophages, TAMs), 并通过iNOS和精氨酸酶的上调以及NADPH氧化酶复合物成分的下调, 促进MDSCs的抑制活性。HIF-1 $\alpha$ 还可以与程序性细胞死亡配体-1(PD-L1)的启动子结合, 上调其在髓样细胞上的表达, 影响MDSCs的免疫抑制功能。

ER应激反应也涉及MDSCs介导的免疫抑制。ER应激诱导剂毒胡萝卜素增加MDSCs在肿瘤部位的抑制能力, 但不增加外周血中MDSCs的作用。

调节MDSCs功能的炎性反应介质还包括高迁移率组蛋白1(High mobility group box-1 protein, HMGB1)和PPAR $\gamma$ 。HMGB1促进MDSCs的生成, 并促进其抑制T细胞的抗原活化的能力。PPAR $\gamma$ 的过度表达通过激活STAT3、NF- $\kappa$ B、Erk1/2和p38导致具有免疫抑制活性的PMN-MDSCs的扩增。

### 1.3 MDSCs功能

MDSCs通过细胞内表达iNOS和精氨酸酶I, 降低肿瘤微环境中鸟氨酸和精氨酸水平, 产生NO、过氧化氢和尿素等代谢产物, 从而产生免疫抑制作用。MDSCs在肿瘤生长和转移中的作用大致分为四种:(1)抑制免疫功能, 保护肿瘤细胞免受免疫介导的杀伤; 如怀孕小鼠的NK细胞功能的降低依赖于MDSCs积聚。此外, MDSCs的免疫抑制潜力的增加也显示与乳腺癌患者的淋巴结转移相关。(2)肿瘤微环境的重塑。MDSCs可以产生VEGF、bFGF、VEGF类似物Bv8和MMP9等细胞因子, 这些是肿瘤部位产生新生血管和组织浸润所必需的介质。这些介质的表达与MDSCs介导的转移有关, 并且与其免疫抑制能力有关。(3)参与建立肿瘤预转移微环境<sup>[12]</sup>。转移前微环境的概念是指骨髓来源的细胞为肿瘤细胞到达远端器官在器官内聚集的情况。小鼠MDSCs在转移前两周出现在肺部, 这些细胞的存在与肺部免疫功能下降有关。(4)与肿瘤细胞的相互作用后诱导细胞产生“干细胞特性”并促进上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)。Toh等<sup>[13]</sup>研究了MDSCs在EMT中的作用, 发现PMN-MDSCs的体内耗竭可减少表达EMT标志物(S100A4和Vimentin)的细胞数量。MDSCs在体内和体外诱导鼻咽癌细胞中的EMT。研究发现, MDSCs增加了卵巢肿瘤组织中肿瘤干细胞的数量。MDSCs通过升高miRNA101水平, 降低辅阻遏物C末端结合蛋白-2(CtBP2)表达, CtBP2表达的减少刺激了干

性。当M-MDSCs与胰腺癌细胞共培养时, 具有干性和EMT特征的肿瘤细胞增多<sup>[14]</sup>。

### 1.4 MDSCs作为免疫检查点抑制剂治疗肿瘤的预测标记

髓源性抑制细胞是ICI治疗的重要预后标志物。与非应答者相比, 对Ipilimumab治疗有临床应答的患者外周血中Lin<sup>-</sup>CD14<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>M-MDSCs的百分比显著降低, 这一发现表明可以使用外周循环血中M-MDSCs比例作为治疗反应的标志物<sup>[15]</sup>。较高比例的M-MDSCs可阻止Ipilimumab诱导的肿瘤特异性T细胞的激活和扩增, 导致临床疗效降低; 研究证实较低比例的基线循环MDSCs可以被用来作为恶性黑色素瘤患者Ipilimumab治疗的预测性标志物<sup>[16]</sup>。此外, 在使用肿瘤疫苗与Ipilimumab联合治疗的前列腺癌患者中, 较低比例的循环MDSCs与患者的总生存增加相关。

## 2 靶向MDSCs治疗逆转免疫检查点抑制剂耐药性的策略与应用

### 2.1 靶向MDSCs治疗逆转免疫检查点抑制剂耐药性的策略

由于MDSCs在肿瘤诱导的免疫抑制中的重要作用, 这些细胞可能成为与ICI联合治疗的有希望的靶标。靶向MDSCs有三种不同的方法:(1)消除MDSCs;(2)使骨髓细胞中MDSCs积累减少;(3)使MDSCs功能失活, 即抑制MDSCs介导的免疫抑制。

**2.1.1 消除MDSCs** 某些化学药物显示可以影响携带肿瘤的宿主中的MDSCs, 用相对较低剂量的化疗可以去除MDSCs。吉西他滨可以消耗MDSCs, 而对T细胞没有不良影响, 导致肿瘤生长减慢并延长生存期以及增强对免疫治疗的反应。顺铂和5-氟尿嘧啶可优先消耗MDSCs, 增加CD8<sup>+</sup>T细胞应答能力。在结直肠癌患者中, FOLFOX(亚叶酸, 5-氟尿嘧啶和奥沙利铂)方案化疗可通过降低MDSCs数量和恢复抗肿瘤免疫延长患者生存。

超低非细胞毒性剂量的紫杉醇可以降低RET转基因小鼠MDSCs数量及其免疫抑制活性, 导致携带黑色素瘤的小鼠的存活率增加, 目前低剂量化疗增加疫苗诱导的免疫应答能力的几项试验正在进行中。小鼠MDSCs选择性上调TRAIL受体DR5和下调人MDS112 Cs中诱饵受体DCR1和DCR2, 这使靶向TRAIL受体成为消耗MDSCs的具体可行的方法, 可以通过CD8<sup>+</sup>T细胞依赖的方式抑制小鼠的

肿瘤生长。由抗体Fc片段缀合的S100A9衍生肽组成的新工程化抗体已经在小鼠模型中显示出去除MDSCs的潜力,然而,需要确定这种靶向抗体的特异性及其对人类肿瘤的适用性。

全反式视黄酸(all-trans retinoic acid, ATRA)通过阻断视黄酸信号转导导致MDSCs分化成巨噬细胞和DC。ATRA可降低转移性肾细胞癌和晚期小细胞肺癌患者MDSCs比例并改善患者的生存期。

**2.1.2 使MDSCs在肿瘤部位募集积累减少** MDSCs要发挥作用,必须到达肿瘤部位。此过程主要由肿瘤微环境分泌趋化因子与MDSCs细胞的趋化因子受体相互作用而介导<sup>[17]</sup>。C-C趋化因子基序配体(C-C motif chemokine ligand, CCL)2与其M-MDSCs相应受体C-C趋化因子受体(C-C chemokine receptor, CCR)2和4在MDSCs招募中具有重要作用。此外,最近发现CCR5在RET基因黑色素瘤荷瘤小鼠和黑色素瘤患者MDSCs上表达,通过与肿瘤微环境中的CCR5配体相互作用,在MDSCs的招募中发挥了重要作用<sup>[18]</sup>。并且,据报道CCR5<sup>+</sup>MDSCs比阴性者具有更强的免疫抑制作用。通过mCCR5-Ig融合蛋白阻断CCR5与其配体的相互作用可显著改善黑素瘤荷瘤动物的存活率<sup>[19]</sup>。此外,CD11b<sup>+</sup>Gr1<sup>+</sup>MDSCs的募集可被CCR2拮抗剂阻断,从而增强化疗药物多西紫杉醇的治疗效果。

Nod样受体蛋白3(Nod-like receptor protein 3, NLRP3)炎性体是一种关键的先天免疫途径,在人头颈部鳞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)组织中过表达,负责产生活性白细胞介素IL-1 $\beta$ , NLRP3炎性体活化阻断剂MCC950显著降低了HNSCC小鼠IL-1 $\beta$ 的产生,并可减少MDSCs和肿瘤相关巨噬细胞(TAM)的数量<sup>[20]</sup>。

**2.1.3 抑制MDSCs介导的免疫抑制** ROS和NO是MDSCs发挥抑制功能的重要因子。Nf-E2相关因子2(NRF2)是一种在保护细胞免于自由基损伤中发挥重要作用的转录因子。NRF2调节几种抗ROS和NO的抗氧化酶的表达,合成三萜类化合物可以上调NRF2,减少MDSCs产生ROS,并降低其免疫抑制功能。已经显示磷酸二酯酶-5(PDE-5)抑制后精氨酸酶和iNOS表达都下调。最近的一项临床报告指出,用PDE-5抑制剂他达拉非治疗头颈部癌患者和转移性黑色素瘤可以降低循环MDSCs细胞表达iNOS和精氨酸酶水平,并且产生更多的肿瘤

特异性T细胞<sup>[21]</sup>。磷酸二酯酶-5抑制剂西地那非可下调MDSCs中的ARG-1和iNOS表达,增强肿瘤内浸润和活化的T细胞抗肿瘤免疫作用,从而减慢肿瘤生长。此外,在炎症反应依赖性小鼠结肠癌模型中,西地那非通过抑制肿瘤浸润MDSCs来预防肿瘤发生<sup>[22]</sup>。

另一种可能抑制MDSCs功能的方法是靶向STAT3,它是MDSCs发挥免疫抑制活性的主要信号通路。已经在I期临床试验中应用STAT3反义寡核苷酸抑制剂AZD9150治疗肺癌和淋巴瘤患者。旨在通过将STAT3抑制剂与TLR9配体CpG偶联而将STAT3抑制剂特异性靶向骨髓细胞,从而降低ARG-1表达,可恢复急性髓性白血病患者的T细胞功能。

**2.2 靶向MDSCs治疗逆转免疫检查点抑制剂耐药性的应用**

近年来,靶向MDSCs与ICI治疗联合应用于临床前肿瘤模型,抗PD-1抗体本身对来自肿瘤患者的外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMC)也具有直接作用。抗PD-1抗体可刺激抗CD3抗体诱导的体外PBMC增殖,并抑制MDSCs的产生。

**2.2.1 ICI联合消除MDSCs药物的应用** 组蛋白去乙酰化酶抑制剂恩替司他与抗CTLA-4和PD-1抗体联合应用可减少小鼠MDSCs,消除80%的肿瘤,而单独应用这些ICI未能产生抗肿瘤效应。在Lewis肺癌和肾细胞癌小鼠模型中,与单独的抗PD-1治疗相比,恩替司他与PD-1抗体联合应用可消除MDSCs,显著增加小鼠存活率<sup>[23]</sup>。此外,在BRAF V600E/PTEN无突变黑色素瘤小鼠中,双胍类抗糖尿病药物苯乙双胍通过对MDSCs的抑制作用增加CD8<sup>+</sup>T细胞浸润,从而增加PD-1抗体的疗效<sup>[20]</sup>。

**2.2.2 ICI联合阻止MDSCs聚集的药物** C-X-C趋化因子受体4型(C-X-C chemokine receptor type 4, CXCR4)的拮抗剂AMD3100与PD-1抗体联合治疗可降低肿瘤内MDSCs,增强抗肿瘤效果<sup>[24]</sup>;MEK抑制剂Trametinib与PD-1或PD-L1抗体联用可降低MDSCs比例,特别是PMN-MDSCs比例,增强CD8<sup>+</sup>T细胞作用,增强抗肿瘤疗效,改善小鼠生存<sup>[25]</sup>。Sema4D单抗通过减少肿瘤细胞产生MAPK依赖性趋化因子来消除PMN-MDSCs的募集,并且通过降低精氨酸酶表达降低PMN-MDSCs抑制能力,Sema4D单抗与CTLA-4或PD-1抗体联用可增强抗肿瘤反应,延长口腔癌荷瘤小鼠的存活时间<sup>[26]</sup>。此外,糖尿病药物苯乙双胍可通过对MDSCs的抑

制作用增加BRAF V600E/PTEN无突变黑色素瘤小鼠的CD8<sup>+</sup>T细胞浸润, 增强PD-1抗体的疗效<sup>[27]</sup>。BCG和抗PD-L1联合治疗可增强T细胞免疫应答、减少肿瘤微环境中MDSCs的积累, 从而增强宿主抗肿瘤免疫功能、抑制能肿瘤生长并且延长小鼠存活率<sup>[28]</sup>。

在小鼠口腔癌模型中, 应用抗Ly6G抗体消耗PMN-MDSCs, 可恢复抗原特异性T细胞的应答作用, 但未能提高小鼠存活率。然而, Ly6G抗体和CTLA-4抗体联合可使肿瘤达到完全缓解<sup>[29]</sup>。

2.2.3 ICI与抑制MDSCs功能药物的联合 在表达IDO的B16黑色素瘤小鼠模型中, 激酶抑制剂PLX647可通过阻断集落刺激因子1受体(CSF-1R)抑制肿瘤浸润MDSCs的功能并增强抗肿瘤T细胞应答。此外, 该疗法增敏PD-1抗体和CTLA-4抗体的抗肿瘤疗效, 与单独使用ICI相比, 联合治疗可促进肿瘤消退, 延长小鼠存活期。在CT26结肠癌和4T1乳腺癌小鼠模型中也可以显示相同的效果, CTLA-4抗体与阻断CSF-1/CSF-1R的联合治疗通过重编程MDSCs增强了治疗效果。此外, CSF-1在黑素瘤和NSCLC患者肿瘤细胞中的表达与MDSCs的聚集相关, 可通过阻断CSF-1/CSF-1R信号转导抑制MDSCs的聚集。BLZ945通过阻断M-CSF/CSF-1R相互作用抑制神经母细胞瘤小鼠的MDSCs功能, 从而改善PD-1抗体的功效。

组胺二盐酸盐(histamine dihydrochloride, HDC)是一种NADPH氧化酶(NADPH oxidase, NOX2)抑制剂, 可降低肿瘤内MDSCs的ROS表达, HDC可降低EL-4荷瘤小鼠肿瘤内MDSCs的积累并且降低MDSCs的T细胞抑制作用, HDC可增强PD-1抗体对EL-4和MC-38荷瘤小鼠的抗肿瘤作用<sup>[30]</sup>。据报道, 由于MDSCs的聚集导致ICI治疗头颈部肿瘤无效<sup>[31]</sup>。然而, IPI-145(一种磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶(PI3K)δ和PI3Kγ同种型的抑制剂)与PD-L1抗体联合治疗小鼠头颈部肿瘤, 可抑制MDSCs活性, 提高CD8<sup>+</sup>T细胞活性, 提高小鼠存活率<sup>[32]</sup>。

人肝细胞细胞周期相关激酶(cell cycle-related kinase, CCRK)通过NFκB/IL-6依赖性机制刺激CD11b<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>MDSCs的扩增。在CCRK转基因小鼠中, PMN-MDSCs比例和活性显著增加, 而在抑制CCRK后, PMN-MDSCs数量减少, IFN-γ<sup>+</sup>TNF-α<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T细胞的浸润增加, 抑制CCRK药物与PD-L1抗体联合后, 抗肿瘤疗效增加<sup>[33]</sup>。

### 3 结论

用于肿瘤治疗的免疫检查点抑制剂已被批准用于治疗皮肤黑色素瘤、NSCLC、肾癌、膀胱癌、头颈癌、Merkel细胞癌、胃癌和霍奇金淋巴瘤等肿瘤, 并且可以显著改善肿瘤患者的生存。然而, 仍有不少患者在初始有效之后耐药或完全缺乏疗效。这种耐药部分可以通过MDSCs介导, 使MDSCs联合ICI疗法成为有希望的治疗方式。在各种临床前肿瘤模型中, 靶向MDSCs可加强ICI的作用并可提高患者生存率甚至出现肿瘤完全消退, 这可能是逆转免疫检查点抑制剂耐药的有效途径, 但是仍需要更多的联合治疗试验来证实两者联合抗肿瘤免疫治疗的有效性。

### 参考文献:

- [1] Farkona S, Diamandis EP, Blasutig IM. Cancer immunotherapy: the beginning of the end of cancer?[J]. *BMC Med*, 2016, 14:73.
- [2] Emens LA, Ascierto PA, Darcy PK, *et al*. Cancer immunotherapy: Opportunities and challenges in the rapidly evolving clinical landscape[J]. *Eur J Cancer*, 2017, 81: 116-129.
- [3] Kumar V, Patel S, Tcyganov E, *et al*. The Nature of Myeloid-Derived Suppressor Cells in the Tumor Microenvironment[J]. *Trends Immuno*, 2016, 37(3): 208-220.
- [4] Ostrand-Rosenberg S, Fenselau C. Myeloid-Derived Suppressor Cells: Immune-Suppressive Cells That Impair Antitumor Immunity and Are Sculpted by Their Environment[J]. *J Immunol*, 2018, 200(2): 422-431.
- [5] Tcyganov E, Mastio J, Chen E, *et al*. Plasticity of myeloid-derived suppressor cells in cancer[J]. *Curr Opin Immunol*, 2018, 51: 76-82.
- [6] Chesney JA, Mitchell RA, Yaddanapudi K. Myeloid-derived suppressor cells-a new therapeutic target to overcome resistance to cancer immunotherapy[J]. *J Leukoc Biol*, 2017, 102(3): 727-740.
- [7] Martens A, Wistuba-Hamprecht K, Foppen MG, *et al*. Baseline Peripheral Blood Biomarkers Associated with Clinical Outcome of Advanced Melanoma Patients Treated with Ipilimumab[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(12): 2908-2918.
- [8] Veglia F, Perego M, Gabrilovich D. Myeloid-derived suppressor cells coming of age[J]. *Nat Immuno*, 2018, 19(2): 108-119.
- [9] Motallebnezhad M, Jadidi-Niaragh F, Qamsari ES, *et al*. The immunobiology of myeloid-derived suppressor cells in cancer[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(2): 1387-1406.
- [10] Baniyash M. Myeloid-derived suppressor cells as intruders and targets: clinical implications in cancer therapy[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2016, 65(7): 8578-67.
- [11] Bronte V, Brandau S, Chen SH, *et al*. Recommendations for myeloid-derived suppressor cell nomenclature and characterization standards[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12150.
- [12] Qu P, Wang LZ, Lin PC. Expansion and functions of myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment[J]. *Cancer Lett*, 2016, 380(1): 253-256.

- [13] Toh B, Wang X, Keeble J, *et al.* Mesenchymal transition and dissemination of cancer cells is driven by myeloid-derived suppressor cells infiltrating the primary tumor[J]. PLoS Biol, 2011, 9(9): e1001162.
- [14] Li ZL, Ye SB, Ouyang LY, *et al.* COX-2 promotes metastasis in nasopharyngeal carcinoma by mediating interactions between cancer cells and myeloid-derived suppressor cells[J]. Oncoimmunology, 2015, 4(11): e1044712.
- [15] Meyer C, Cagnon L, Costa-Nunes CM, *et al.* Frequencies of circulating MDSC correlate with clinical outcome of melanoma patients treated with ipilimumab[J]. Cancer Immunol Immunother, 2014, 63(3): 247-257.
- [16] Weide B, Martens A, Zelba H, *et al.* Myeloid-derived suppressor cells predict survival of patients with advanced melanoma: comparison with regulatory T cells and NY-ESO-1- or melan-A-specific T cells[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(6): 1601-1609.
- [17] Umansky V, Blattner C, Gebhardt C, *et al.* CCR5 in recruitment and activation of myeloid-derived suppressor cells in melanoma[J]. Cancer Immunol Immunother, 2017, 66(8): 1015-1023.
- [18] Blattner C, Fleming V, Weber R, *et al.* CCR5(+) Myeloid-Derived Suppressor Cells Are Enriched and Activated in Melanoma Lesions[J]. Cancer Res, 2018, 78(1): 157-167.
- [19] Hawila E, Razon H, Wildbaum G, *et al.* CCR5 Directs the Mobilization of CD11b(+)Gr1(+)Ly6C(low) Polymorphonuclear Myeloid Cells from the Bone Marrow to the Blood to Support Tumor Development[J]. Cell Rep, 2017, 21(8): 2212-2222.
- [20] Chen L, Huang CF, Li YC, *et al.* Blockage of the NLRP3 inflammasome by MCC950 improves anti-tumor immune responses in head and neck squamous cell carcinoma[J]. Cell Mol Life Sci, 2018, 75(11): 2045-2058.
- [21] Hassel JC, Jiang H, Bender C, *et al.* Tadalafil has biologic activity in human melanoma. Results of a pilot trial with Tadalafil in patients with metastatic Melanoma (TaMe)[J]. Oncoimmunology, 2017, 6(9): e1326440.
- [22] Lin S, Wang J, Wang L, *et al.* Erratum: Phosphodiesterase-5 inhibition suppresses colonic inflammation-induced tumorigenesis via blocking the recruitment of MDSC[J]. Am J Cancer Res, 2018, 8(12): 2590.
- [23] Orillion A, Hashimoto A, Damayanti N, *et al.* Entinostat Neutralizes Myeloid-Derived Suppressor Cells and Enhances the Antitumor Effect of PD-1 Inhibition in Murine Models of Lung and Renal Cell Carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(17): 5187-5201.
- [24] Zeng Y, Li B, Liang Y, *et al.* Dual blockade of CXCL12-CXCR4 and PD-1-PD-L1 pathways prolongs survival of ovarian tumor-bearing mice by prevention of immunosuppression in the tumor microenvironment[J]. FASEB J, 2019, 33(5): 6596-6608.
- [25] Lee JW, Zhang Y, Eoh KJ, *et al.* The Combination of MEK inhibitor with Immunomodulatory Antibodies Targeting PD-1 and PD-L1 Results in Prolonged Survival in Kras/p53-Driven Lung Cancer[J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(6): 1046-1060.
- [26] Clavijo PE, Friedman J, Robbins Y, *et al.* Semaphorin4D Inhibition Improves Response to Immune-Checkpoint Blockade via Attenuation of MDSC Recruitment and Function[J]. Cancer Immunol Res, 2019, 7(2): 282-291.
- [27] Kim SH, Li M, Trousil S, *et al.* Phenformin Inhibits Myeloid-Derived Suppressor Cells and Enhances the Anti-Tumor Activity of PD-1 Blockade in Melanoma[J]. J Invest Dermatol, 2017, 137(8): 1740-1748.
- [28] Wang Y, Liu J, Yang X, *et al.* Bacillus Calmette-Guerin and anti-PD-L1 combination therapy boosts immune response against bladder cancer[J]. Onco Targets Ther, 2018, 11: 2891-2899.
- [29] Clavijo PE, Moore EC, Chen J, *et al.* Resistance to CTLA-4 checkpoint inhibition reversed through selective elimination of granulocytic myeloid cells[J]. Oncotarget, 2017, 8(34): 55804-55820.
- [30] Wiktorin HG, Nilsson MS, Kiffin R, *et al.* Histamine targets myeloid-derived suppressor cells and improves the anti-tumor efficacy of PD-1/PD-L1 checkpoint blockade[J]. Cancer Immunol Immunother, 2019, 68(2): 163-174.
- [31] Höchst B, Knolle PA. Checkpoint Inhibition in Head and Neck Cancer: Immune Therapeutic Options, Limitations, and Beyond[J]. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 2017, 79(1-2): 24-33.
- [32] Davis RJ, Moore EC, Clavijo PE, *et al.* Anti-PD-L1 Efficacy Can Be Enhanced by Inhibition of Myeloid-Derived Suppressor Cells with a Selective Inhibitor of PI3Kdelta/gamma[J]. Cancer Res, 2017, 77(10): 2607-2619.
- [33] Zhou J, Liu M, Sun H, *et al.* Hepatoma-intrinsic CCRK inhibition diminishes myeloid-derived suppressor cell immunosuppression and enhances immune-checkpoint blockade efficacy[J]. Gut, 2018, 67(5): 931-944.

[编辑校对: 周永红]

作者贡献:

孙海燕: 论文撰写

弓 磊: 文献检索分析、指导论文写作

于振涛、潘战宇: 论文审核