

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.05.001

· 专家论坛 ·

## 固有淋巴样细胞与癌症免疫编辑

吴克复<sup>1</sup>, 郑国光<sup>1,2</sup>, 马小彤<sup>1,2</sup>, 宋玉华<sup>1</sup> [1. 中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所), 实验血液学国家重点实验室, 国家血液系统疾病临床医学研究中心, 细胞生态海河实验室, 天津 300020; 2. 天津医学健康研究院, 天津 301600]



**吴克复** 中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)实验血液学国家重点实验室研究员, 博士生导师。1964年毕业于北京中国医科大学(现北京协和医学院), 1982至1984年赴澳大利亚昆士兰医学研究所访问学习, 1991年任美国内布拉斯加大学医学中心访问教授。在中国医学科学院所属研究所从事基础医学研究近40年, 建立了人白血病细胞系填补国内空白, 发现人成纤维细胞产生肿瘤抑制因子和白血病细胞增殖抑制因子, 后续从事细胞因子及其受体和细胞间通讯的研究。曾任中国医学科学院血液病医院(血液学研究所)副所长、中国病理生理学会实验血液学会常务委员。发表论文180余篇(其中SCI论文50余篇), 主编专著5部。主持国家自然科学基金和国家级、省、部级基金课题15项。获省部级一等奖1项、二等奖4项。



**郑国光** 中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)实验血液学国家重点实验室研究员, 博士生导师。1999年中国协和医科大学获得博士学位。中国免疫学会第八届理事会理事、中华医学会医学细胞生物学会第六届常务委员、天津市免疫学会第三届理事会副理事长。任《中国肿瘤生物治疗》、《中华血液学》、*Cancer Lett, Blood Sci*等杂志编委。从事血液细胞生物学基础研究30年, 近年主要从事白血病免疫微环境相关研究, 以第一/通信作者(含共同通信作者)发表SCI论文30余篇, 包括 *Cancer Res, Haematologica, J Hematol & Oncol, Cancer Lett, Cell Death Dis, Oncogene*等国际主流期刊。主持国家自然科学基金10项、省部级科研课题3项。



**马小彤** 博士, 研究员, 博士生导师。天津细胞生物学会理事。主要研究方向为造血干细胞生物学与白血病发生机制, 通过对正常干细胞、白血病干细胞、造血微环境调控机制的研究, 深入阐释正常造血干细胞的维持、恶性转化过程, 造血微环境在其中所起的作用。作为课题负责人先后承担1项国家高技术研究发展计划(863计划), 8项国家自然科学基金面上项目, 3项天津市应用基础重点项目, 1项中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目, 1项天津市自然科学基金资助, 1项教育部博士点基金。作为研究骨干参加1项国家重点研发计划。在 *Blood, Cancer Res, Haematologica, Stem cells* 等高水平SCI杂志发表多篇研究论文。

**[摘要]** 癌症的发生发展是机体对癌症的免疫编辑过程, 亦即机体与肿瘤的微进化博弈过程, 可分为清除、平衡和逃逸三个时相。对小鼠肿瘤和部分人类肿瘤的研究表明, 以T细胞为主的获得性免疫和以固有淋巴样细胞(ILC)为主的固有免疫均参与癌症免疫编辑。ILC是十多年前发现的固有免疫系统的独特分支, 属于组织驻留细胞, 由多个细胞亚群组成, 其性质和功能具有显著的异质性, 并受到多种细胞分泌的各种因子的调节。ILC不仅参与组织稳态调节和炎症反应, 而且通过多种机制参与肿瘤微环境的形成和癌症免疫编辑过程。本文探讨ILC的分类和性质以及在肿瘤中的作用和机制, 为肿瘤发生发展机制和诊疗研究拓展新的思路。

**[关键词]** 癌症; 免疫编辑; 固有淋巴样细胞

**[中图分类号]** R730.2; R730.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)05-0429-08

## Innate lymphoid cells and cancer immunoediting

WU Kefu<sup>1</sup>, ZHENG Guoguang<sup>1,2</sup>, MA Xiaotong<sup>1,2</sup>, SONG Yuhua<sup>1</sup> (1. State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Haihe Laboratory of Cell Ecosystem, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital,

**[基金项目]** 国家自然科学基金(No. 82170174, No. 82070113, No. 82270122)

**[作者简介]** 吴克复(1938—), 男, 博士生导师, 主要从事血液细胞生物学基础研究。E-mail: hiwukefu@163.com

**[通信作者]** 郑国光, E-mail: zhenggtjchn@aliyun.com

Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin 300020, China; 2. Tianjin Institutes of Health Science, Tianjin 301600, China)

**[Abstract]** The genesis and progression of cancer is a process of immunoediting that consists of 3 phases, namely elimination, equilibrium and escape phases. This process is also a microevolutionary game process between the body and the tumor. Data from mouse tumors and some human tumors shows that both T cell-based adaptive immunity and innate lymphoid cell (ILC)-based innate immunity participate in cancer immunoediting. The ILCs, which belong to tissue-resident cells and consist of multiple subsets, are a unique branch of the innate immune system discovered over a decade ago. The characteristics and functions of ILCs exhibit significant heterogeneity and are regulated by a variety of factors secreted by various kinds of cells. ILCs participate not only in the regulation of tissue homeostasis and inflammatory responses, but also, through various mechanisms, in the formation of tumor microenvironment and cancer immunoediting process. This paper studies the classification and characteristics of ILCs and their roles and mechanisms in tumors, aiming to explore new thoughts for the pathogenesis, diagnosis and treatment of tumors.

**[Key words]** cancer; immunoediting; innate lymphoid cell (ILC)

[Chin J Cancer Biother, 2024, 31(5): 429-436. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.05.001]

人类癌症(肿瘤)属于慢性病,其发生发展是不连续的非线性的复杂过程,是由内源性和微环境等多种因素调控的复杂疾病,受到从分子到细胞和组织微环境各个层面多种因素的影响,其中免疫微环境在癌症发生、发展中发挥重要的作用<sup>[1-3]</sup>。固有免疫和适应性免疫均参与癌症免疫微环境的形成,近年来,固有淋巴样细胞(innate lymphoid cell, ILC)在癌症中的作用受到关注。

## 1 癌症的免疫编辑过程

癌症进展是机体与肿瘤微进化机制的博弈过程,整个过程被称为癌症的免疫编辑(cancer immunoediting)。癌症的全过程可以经历三个时相(图1):清除相(elimination)、平衡相(equilibrium)和逃逸相(escape)。在辐射、感染等致癌因子作用下,正常细胞发生转化和癌变;清除相的固有免疫机制和适应免疫机制协同发挥作用,在NK细胞、巨噬细胞、DC以及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> T细胞等多种免疫细胞的参与下,通常能及时识别并摧毁这些细胞,这个过程也被称为免疫监视(immunosurveillance)。个别在清除阶段没有被摧毁的转化细胞或携带罕见变异的癌细胞进入平衡相;平衡相的适应性免疫机制发挥重要作用,在IL-12和IFN- $\gamma$ 等作用下T细胞可有效抑制肿瘤的生长,维持肿瘤细胞的功能休眠状态,总体上肿瘤组织没有增长,临床表现为肿瘤休眠。这个阶段还发生着肿瘤细胞免疫原性的编辑,即免疫系统不仅控制肿瘤细胞的数量,还影响肿瘤细胞的质量,最终结果有两种:一是通过持续抑制肿瘤的生长使之终生不进入逃逸相,二是通过提供持续选择压在遗传不稳定的肿瘤细胞群体中筛选出变异细胞进入(免疫)逃逸相。肿瘤细胞抗原丢失、对免疫机制不敏感以及免疫抑制肿瘤微环境的形成等多种机制均

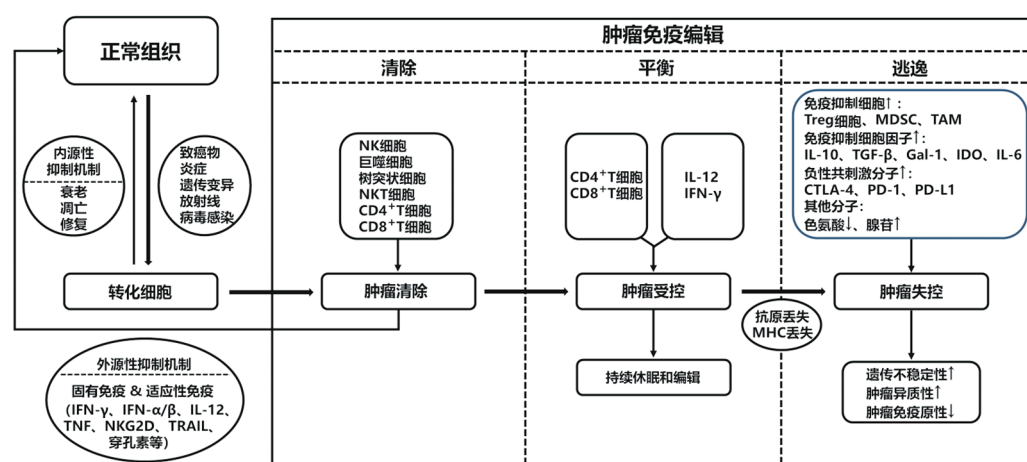
与肿瘤细胞的逃逸密切相关,在这些因素作用下,肿瘤疾患进入发展期,临床表现为癌症。在免疫系统正常的机体中,绝大多数转化细胞被清除,极少数进入平衡相;平衡相持续时间不等,可以长达数十年甚至终生;多数人没有逃逸相,即没有癌症,仅少数人罹患癌症<sup>[4-7]</sup>。

免疫系统与肿瘤微进化博弈形成了对肿瘤细胞的选择压。固有免疫和适应性免疫在肿瘤疾患中起双刃剑作用,一方面通过不同而互补的机制控制或阻止肿瘤的生长和扩散;另一方面也可能选择出适应免疫机制和肿瘤微环境的肿瘤细胞,导致新的肿瘤细胞克隆性生长。“癌症免疫编辑”一词整合了免疫系统的宿主保护和促进肿瘤生长的双重作用,逐渐被研究者接受并用于诊疗研究中,也为深入研究癌症的发病机制开拓了视野<sup>[7-9]</sup>。

肿瘤微环境中的基质细胞和免疫细胞在癌症免疫编辑中起重要作用,不同肿瘤有不同的微环境基质细胞和免疫细胞。对成纤维细胞和巨噬细胞的研究形成了专门的领域,近十多年来,ILC在癌症免疫编辑中作用的研究进展受到关注。

## 2 ILC的分类和性质

ILC是固有免疫系统的独特分支,是获得性免疫T细胞的对应细胞,受到多种细胞来源的因子调节,有独特的性质,在组织中调节组织稳态和早期炎症反应。近十多年来对ILC的研究进展改变了人们对免疫系统维持组织稳态及其在慢性炎症和自身免疫疾患中作用的认识,确认ILC参与肿瘤微环境形成以及癌症免疫编辑(包括肿瘤抑制作用和肿瘤促进作用),作为免疫屏障和稳态的调节剂,整合免疫系统在癌症发生发展过程中的双重作用<sup>[8,10-14]</sup>。



IDO: indoleamine 2,3-dioxygenase, 吲哚胺2,3-二氧化酶。

图1 癌症免疫编辑的三个时相<sup>[9]</sup>

ILC通常存在于组织中,用特殊的受体阵列感知细胞密度、神经元信号、炎症介质、补体、病原体和组织损伤相关分子及生成因子。ILC可被神经肽、激素、类二十烷酸、细胞因子和其他警报素(alarmin)等多种刺激激活,参与免疫、炎症和维持组织稳态。此外,表观遗传调节回路可以使ILC的功能程序快速启动。基于这些能力,ILC作为前哨细胞,对组织变化迅速反应,必要时唤醒获得性免疫系统,从血液循环中招募各种免疫细胞,最终恢复组织稳态。ILC反应失调可导致慢性炎症性疾病、代谢紊乱和癌症。在微环境因素作用下,不同的ILC亚群可以发生转分化,显示其有显著的可塑性<sup>[8,15]</sup>。研究ILC的多样性及其独特功能有助于深入了解免疫相关疾病的机制,可能为干预和治疗提供新的靶点<sup>[15-17]</sup>。

目前,已阐明的ILC包括NK细胞、ILC1、ILC2、ILC3和淋巴组织诱导细胞(lymphoid tissue inducer, LTi)五个细胞亚群。所有的ILC成员都呈现典型的淋巴样细胞形态,但是缺乏其他免疫细胞的系列特征分子,为系列标志阴性(lineage negative, Lin<sup>-</sup>)细胞。ILC表达细胞因子受体亚单位,如IL-2受体 $\alpha$ (CD25)和IL-7受体 $\alpha$ (CD127),在调控网络中起节点作用;但是ILC不表达体细胞重排抗原受体,不产生抗原特异性免疫反应。

ILC可分为细胞毒ILC和非细胞毒ILC,细胞毒ILC包括NK细胞,非细胞毒ILC包括ILC1、ILC2、ILC3和LTi细胞,其中ILC1、ILC2和ILC3为辅助性ILC。根据细胞表面标志、分化所需转录因子和效应细胞因子表达模式也可将ILC分为三组,第一组ILC包括NK细胞和ILC1,第二组ILC包括ILC2,第三组ILC包括LTi细胞和ILC3<sup>[12]</sup>。NK细胞的分化需要转录因子脱中胚蛋白(eomesodermin, Eomes),而其成熟需要T-box转录因子21(T-box transcription factor 21, T-bet),产生

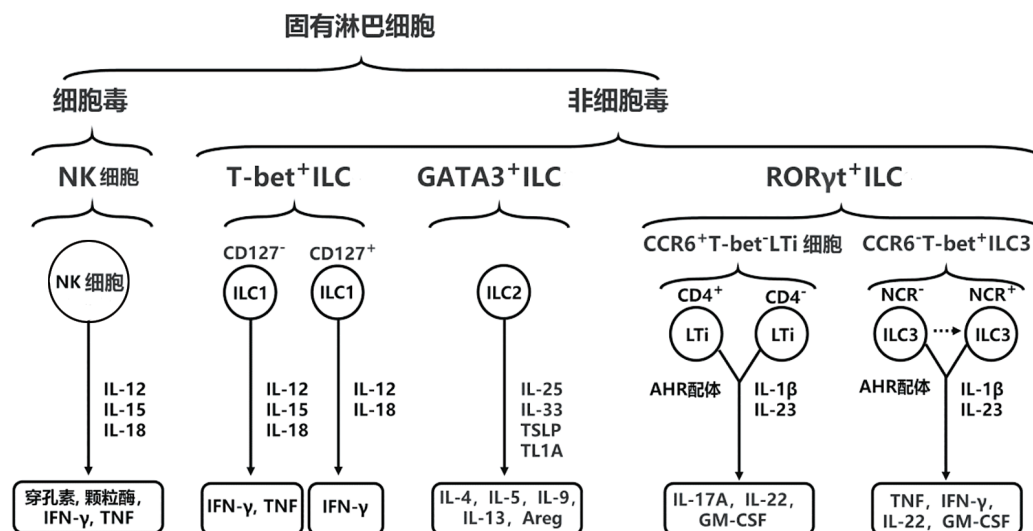
IFN- $\gamma$ 、TNF等Th1细胞因子;ILC1依赖于转录因子T-bet,产生IFN- $\gamma$ 等Th1细胞因子;ILC2依赖于GATA结合蛋白3(GATA-binding protein 3, GATA3),产生IL-4、IL-5、IL-9和IL-13等Th2细胞因子;LTi细胞和ILC3表达视黄酸受体相关孤儿受体 $\gamma$ t(retinoic acid receptor-related orphan receptor gamma t, ROR $\gamma$ t),产生IL-17、IL-22和GM-CSF等Th17/22细胞因子<sup>[16]</sup>。在小鼠和人类中第三组ILC异质性很强,小鼠中CCR6<sup>+</sup>的LTi细胞包括CD4<sup>+</sup>和CD4<sup>-</sup>两个亚群,CCR6<sup>+</sup>的ILC3包括天然细胞毒性受体(natural cytotoxicity receptor, NCR)<sup>+</sup>和NCR<sup>-</sup>两个亚群;人类中ILC3为CCR6<sup>+</sup>CD117<sup>+</sup>,可进一步分为NCR<sup>+</sup>和NCR<sup>-</sup>两个亚群<sup>[16]</sup>。ILC的分类与性质总结于图2。近年的文献中还提出一个新的ILC亚群,即免疫抑制性ILC或者调节性ILC(regulatory ILC, ILCreg),ILCreg与Treg细胞类似具有免疫抑制功能,表达IL-10和OX40L等免疫抑制性分子;然而,有很多证据不支持ILCreg作为一个新亚群,常规ILC(conventional ILC)在微环境作用下可以转变为具有免疫抑制功能的ILC<sup>[14]</sup>。

ILC是围产期产生的组织驻留细胞。目前,对从成年小鼠骨髓中的淋巴样祖细胞发育而来的ILC研究得较为深入,已鉴定了多个ILC祖细胞,在外周组织中也发现了ILC祖细胞<sup>[17]</sup>。已经初步揭示了五个ILC细胞亚群的分化、成熟路径:所有ILC都由共同淋巴祖细胞(common lymphoid progenitor, CLP)分化而来,CLP产生早期固有淋巴样细胞祖细胞(early innate lymphoid progenitor, EILP)和共同固有淋巴样细胞祖细胞(common innate lymphoid progenitor, CILP);CILP进一步分化为NK细胞或共同辅助性固有淋巴样细胞祖细胞(common helper innate lymphoid progenitor, ChILP);ChILP接下来产生LTi细胞和固有淋巴样细胞前体细胞



(innate lymphoid cell precursor, ILCP); ILCP 最终生成 ILC1、ILC2 和 ILC3。值得注意的是, ILC 细胞亚群具有较强的可塑性, 在炎症等条件下, 不同 ILC 亚群可以通过转分化机制形成其他亚群 ILC 或者其

他亚群样 ILC: 在 TGF- $\beta$  和 IL-12 的作用下, NK 细胞可以转分化为 ILC1; IL-1 $\beta$  和 IL-23 可诱导 ILC1 和 ILC2 转分化为 ILC3; 而 IL-1 $\beta$  和 IL-12 可将 ILC2 和 ILC3 转分化为 ILC1 (图 3)<sup>[11,17]</sup>。



AHR: aryl hydrocarbon receptor (芳香烃受体); Areg: amphiregulin (双调蛋白, 一种表皮生长因子受体配体); TSLP: thymic stromal lymphopoietin (胸腺基质淋巴细胞生成素)。

图2 ILC 的分类和性质<sup>[16]</sup>

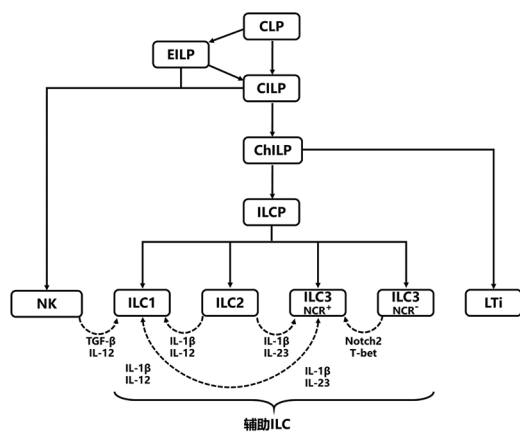


图3 ILC 的分化和转分化<sup>[11]</sup>

NK 细胞是 20 世纪七十年代发现的, 它们通过细胞表面的大量受体 (非基因重排受体) 与应激、病毒感染或转化细胞上的特定细胞配体相互作用后触发多种免疫效应, 是固有免疫系统的重要组成部分。NK 细胞能产生穿孔素和颗粒酶杀伤肿瘤细胞, 通过死亡受体介导的途径 (如 TRAIL 和 FasL) 触发靶细胞凋亡; 活化 NK 细胞产生的 IFN- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$  有直接抗肿瘤活性, 也具有 Treg 细胞等免疫细胞的活性。

非细胞毒 ILC 通过多种形式在免疫调节中发挥作用 (表 1)。ILC1 与 NK 细胞有诸多相似之处, 例如表达转录因子 T-bet 和 NCR 并分泌 IFN- $\gamma$ , 但 ILC1 的

细胞毒活性较低, 与 NK 细胞有显著的差异。ILC1 主要发挥非细胞毒作用, 能够产生 IFN- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$  发挥肿瘤抑制活性, 也参与针对细胞内细菌和寄生虫的免疫。ILC2 和 ILC3 在组织稳态维持和修复中很重要, 在黏膜炎症和移植物抗宿主病中有保护作用。ILC2 主要通过产生 IL-4、IL-5、IL-9 和 IL-13 等 Th2 细胞因子和/或 Areg 调节免疫微环境, 同时还能调节 Th2 细胞、M2 巨噬细胞和嗜酸性粒细胞等其他类型免疫细胞的功能, 在抗蠕虫免疫、过敏性炎症和组织修复中发挥作用, 其功能失调参与了相关疾病的病理过程<sup>[13]</sup>。此外, ILC2 也可以被肿瘤细胞激活, 丧失对肿瘤细胞的免疫监视功能。LTi 被认为是与 ILC3 性质相近的一个独特亚群, 在胚胎期淋巴结形成的过程中是必不可少的。根据刺激物的不同, ILC3 产生 IL-17a、IL-17f、IL-22、GM-CSF 和 TNF, 还可促进抗菌免疫、慢性炎症或组织修复<sup>[8,10-14]</sup>。研究资料<sup>[18-19]</sup>表明, ILC 在巨噬细胞的发育、稳态、极化、炎症和病毒感染中也发挥着复杂而多样的作用。

ILC 最初被定为组织驻留细胞, 深入的研究发现, ILC 和其他免疫细胞一样, 在炎症、肿瘤等条件下能够在器官内和器官间迁移。免疫细胞从血液或淋巴到组织的迁移受到众多趋化因子的精细控制, 这些趋化因子形成局部梯度, 引导免疫细胞进入组织。ILC 在组织中的定位和驻留依赖于其表面整合素和

选择素等黏附分子组合以及微环境中的趋化因子, 这些分子的表达通常受到炎症、肿瘤等不同微环境信号的调节。免疫细胞被招募到肿瘤微环境后会与微环境相互作用, 塑造肿瘤免疫微环境。研究资料<sup>[15-16]</sup>显示, ILC在炎症和肿瘤微环境中表现出可塑性, ILC的表型和功能对于能否有效消除肿瘤细胞和抑制肿瘤生长至关重要。

表1 ILC亚群的主要性质

ILC 亚群	标志物		转录因子	细胞因子	功能
	强阳/阳性	弱阳/阴性			
ILC1	CD127	CRTN2 CD117 CD56	T-bet	IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$	分泌细胞因子 抗病毒 抗肿瘤
ILC2	CD117* CD127 CRTN2	CD117* CD56	GATA3	IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, Areg	抗寄生虫 气道炎症
ILC3	CD56* CD127 CD117	CD56* CRTN2	ROR $\gamma$ t AHR	IL-17, IL-22, GM-CSF	组织重构 防御胞外病原
CD56 <sup>bright</sup> NK	CD56	CD16	Eomes	IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$	分泌细胞因子 抗病毒 抗肿瘤
CD56 <sup>dim</sup> NK	CD16	CD56	T-bet	IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$	细胞毒作用 抗病毒 抗肿瘤

\*该分子标志在细胞中的表达为阳性/阴性。

3 ILC在癌症免疫编辑中的作用

作为组织驻留细胞的 ILC 大多存在于黏膜、皮肤和器官的屏障部分, 防御病原侵袭。近年的研究资料表明, ILC 参与癌症免疫编辑的各个时相, 在肿瘤的发生、发展中也发挥重要作用<sup>[20-23]</sup>。由于 ILC 的异质性和可塑性, 进入肿瘤组织中的 ILC 与肿瘤微环境中其他细胞相互作用, 通过不同机制塑造肿瘤免疫微环境, 抑制或促进肿瘤的进展。NK 细胞一方面表达 IFN- $\gamma$ 、穿孔素和颗粒酶等抗肿瘤活性分子; 另一方面也表达 NKG2A 等免疫检查点分子抑制抗肿瘤免疫功能, 在 TGF- $\beta$  作用下 NK 细胞还能转分化为抗肿瘤作用较弱的 ILC1。与 NK 细胞类似, ILC1 通过产生 IFN- $\gamma$  和颗粒酶对抗肿瘤生长; 但由于 ILC1 细胞表面表达免疫检查点分子以及微环境中 TGF- $\beta$  的积累, 减弱其抗肿瘤活性, 有利于肿瘤生长。ILC2 表达大量多种细胞因子和趋化因子影响肿瘤生长, 其表达的 IL-33 调控 IL-5、GM-CSF 和 CCL5 的分泌, 可募集和激活有抗肿瘤活性的嗜酸性粒细胞、DC 以及 CD8<sup>+</sup> T 细胞; 同时, ILC2 表达免疫检查点分子 (如 PD-1)<sup>[24]</sup>、IL-4 和 IL-13, 减弱其抗肿瘤活性; 此外, ILC2 还可募集 M2 巨噬细胞和髓系抑制细胞 (MDSC) 促进肿瘤进

展。ILC3 表达 IL-17 和 IL-22, 在不同肿瘤微环境中发挥不同的作用, 产生抗肿瘤或促肿瘤的效果; 此外, ILC3 能通过启动和刺激 CD4<sup>+</sup> T 细胞, 有利于抗肿瘤效应; 然而, 在 TGF- $\beta$  作用下, ILC3 能转分化为 ILC1 或 ILCreg, 抑制抗肿瘤免疫作用<sup>[11, 20]</sup>。

肿瘤进展过程中, 肿瘤细胞群体以及肿瘤微环境都会发生显著变化: 由于肿瘤细胞的遗传不稳定性, 肿瘤细胞群体中会出现新的变异细胞; 肿瘤微环境中发生营养物匮乏、低氧和代谢产物堆积、酸碱度改变以及微环境细胞组成和性质的改变等。在微环境选择压作用下, 适应的肿瘤细胞可以通过多种机制绕过 ILC 的免疫监视 (图 4)<sup>[11, 16]</sup>。这些变异的肿瘤细胞可通过释放 MICA/B、ULBP 等 NK 细胞激活受体的可溶性配体抑制 NK 细胞的活化, 表达抑制性 NK 细胞受体的配体 (如 PD-L1) 靶向 NK 细胞的免疫检查点, 以及表达其他抑制性分子 [如小鼠中的 Dickkopf 相关蛋白 2 (dickkopf-related protein, DKK2) 和人类中的半乳糖素 3 (galectin-3, Gal-3)] 抑制 NK 细胞的活性。肿瘤细胞可以利用 ILC 的可塑性, 改变其肿瘤抑制活性, 如 TGF- $\beta$  介导的 NK 细胞转化为 ILC1。肿瘤细胞可以募集 LTi 细胞重塑肿瘤微环境基质, 进一步促进局部免疫抑制和/或促进淋巴结转移。新的肿

瘤组织伴随损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)的释放,通过 ILC2 介导的方式募集 M2 巨噬细胞等免疫抑制性细胞促进局部免疫抑制微环境的形成。肿瘤细胞可以下调 IL-33 等参与 ILC2 活化的细胞因子的表达从而抑制 ILC2 的活化<sup>[11,16]</sup>。

与 Treg 细胞等免疫抑制性细胞类似,ILCreg 通过多种机制在诱导免疫抑制性肿瘤微环境中发挥作用<sup>[14]</sup>(图 5)。ILCreg 可通过接触性机制发挥免疫抑制活性,一方面通过细胞表面的 TRAIL、Nkp46 和 NKG2D 等分子杀伤免疫细胞从而抑制免疫活性;另一方面通过细胞表面的 OX40L、ICOSL 和 GITRL 等分子扩增、活化 Treg 细胞等其他免疫抑制性细胞发挥免疫抑制作用。ILCreg 可表达 CD39 和 CD73 等胞外核苷酸酶促进 ATP 降解为 AMP 和腺苷,腺苷直接抑制 T 细胞增殖和细胞毒作用。ILCreg 分泌 IL-10 和 TGF- $\beta$  等免疫抑制细胞因子抑制抗肿瘤免疫。ILCreg 还可通过分泌穿孔素和颗粒酶等细胞毒分子杀伤免疫细胞。

#### 4 结语与展望

研究资料表明,ILC 不仅是 T 细胞在固有免疫中的对应细胞,还是感知微环境变化的感受器,可以接收食物代谢物、微生物产物、激素、神经肽和细胞因子等众多信号;同时,ILC 也能分泌激素、神经肽和生长因子,介导微环境中双向细胞间通信<sup>[25]</sup>。在免疫逃逸相中随着肿瘤的进展,肿瘤微环境中代谢产物

堆积、乏氧、pH 下降等代谢因素导致免疫细胞的抗肿瘤作用减弱,促肿瘤作用增强。炎症与肿瘤密切相关,慢性炎症已被证明有助于肿瘤的发生发展,ILC 对炎症的调节必然对肿瘤产生影响。感染是最常见的诱发炎症的因素,肿瘤病毒与普通病毒感染并无绝对界限,众多持续性隐性感染可能参与癌症的免疫编辑<sup>[26-27]</sup>,多种因子产生的免疫原性细胞死亡(immunogenic cell death, ICD)对炎症的诱发作用是平衡相的重要影响因素,引起学者的关注<sup>[28]</sup>。最近的研究进展揭示了微环境中辅助细胞的重要作用,基质细胞在调节免疫反应中发挥的作用已经研究多年,ILC 是近年研究最多的细胞类型之一,开拓了新的研究领域<sup>[29]</sup>。

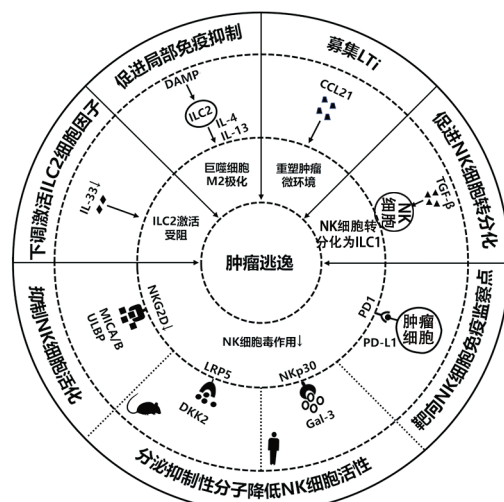


图4 肿瘤细胞逃逸 ILC 免疫监视的机制

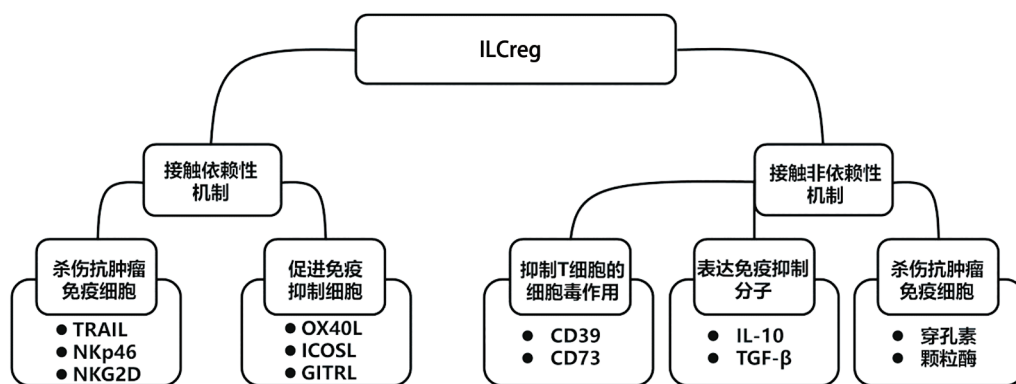


图5 ILCreg 的作用机制

虽然 ILC 在癌症免疫编辑中的作用受到关注,但 ILC 在不同肿瘤中的作用机制以及如何利用 ILC 预防和治疗肿瘤尚未完全阐明。以血液系统恶性肿瘤为例,免疫微环境的异常在其发生发展过程中发挥着重要的作用<sup>[2-3,30-31]</sup>,而免疫治疗也取得了积极的进展<sup>[32]</sup>。近年 ILC 在血液系统恶性肿瘤中的作用受

到关注<sup>[33]</sup>。一方面,ILC 在白血病微环境中出现异常扩增并发生分化和功能改变<sup>[34-36]</sup>,笔者团队也曾揭示白血病微环境中 NK 细胞的性质变化<sup>[30]</sup>;另一方面,ILC1 控制白血病干细胞的命运和白血病进展<sup>[37]</sup>,抑制细胞毒性 ILC 成为 B 细胞非霍奇金淋巴瘤细胞免疫逃逸的重要机制<sup>[38]</sup>。与此同时,如何利用 ILC 用于



预防和治疗血液系统恶性肿瘤也成为讨论的热点<sup>[39-41]</sup>。因此,深入研究 ILC 在各种肿瘤清除相、平衡相以及逃逸相中的性质、作用机制以及对肿瘤进展的影响,将有助于揭示癌症发生、发展的深层机制,并为各类肿瘤的预防和精准治疗提供新的线索、依据和靶点<sup>[11,39-42]</sup>。

## [参考文献]

- [1] DE VISSER K E, JOYCE J A. The evolving tumor microenvironment: from cancer initiation to metastatic outgrowth[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(3): 374-403. DOI: 10.1016/j.ccell.2023.02.016.
- [2] YANG F F, FENG W L, WANG H, *et al.* Monocyte-derived leukemia-associated macrophages facilitate extramedullary distribution of T-cell acute lymphoblastic leukemia cells[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(17): 3677-3691. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-0034.
- [3] WANG R, FENG W L, WANG H, *et al.* Blocking migration of regulatory T cells to leukemic hematopoietic microenvironment delays disease progression in mouse leukemia model[J]. *Cancer Lett*, 2020, 469: 151-161. DOI: 10.1016/j.canlet.2019.10.032.
- [4] BORRONI E M, GRIZZI F. Cancer immunoediting and beyond in 2021 [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(24): 13275[2024-03-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34948072/>. DOI: 10.3390/ijms222413275.
- [5] TAVAKOLI F, SARTAKHTI J S, MANSHAEI M H, *et al.* Cancer immunoediting: a game theoretical approach[J]. *In Silico Biol*, 2021, 14(1/2): 1-12. DOI: 10.3233/ISB-200475.
- [6] WORKENHE S T, POL J, KROEMER G. Tumor-intrinsic determinants of immunogenic cell death modalities[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2021, 10(1): 1893466[2024-03-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33717656/>. DOI: 10.1080/2162402X.2021.1893466.
- [7] DUNN G P, BRUCE A T, IKEDA H, *et al.* Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape[J]. *Nat Immunol*, 2002, 3(11): 991-998. DOI: 10.1038/ni1102-991.
- [8] SIVORI S, PENDE D, QUATRINI L, *et al.* NK cells and ILCs in tumor immunotherapy[J/OL]. *Mol Aspects Med*, 2021, 80: 100870 [2024-03-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32800530/>. DOI: 10.1016/j.mam.2020.100870.
- [9] SCHREIBER R D, OLD L J, SMYTH M J. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion[J]. *Science*, 2011, 331(6024): 1565-1570. DOI: 10.1126/science.1203486.
- [10] VIVIER E, ARTIS D, COLONNA M, *et al.* Innate lymphoid cells: 10 years on[J]. *Cell*, 2018, 174(5): 1054-1066. DOI: 10.1016/j.cell.2018.07.017.
- [11] JACQUELOT N, SEILLET C, VIVIER E, *et al.* Innate lymphoid cells and cancer[J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(3): 371-379. DOI: 10.1038/s41590-022-01127-z.
- [12] CALVI M, DI VITO C, FRIGO A, *et al.* Development of human ILCs and impact of unconventional cytotoxic subsets in the pathophysiology of inflammatory diseases and cancer[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 914266 [2024-03-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35720280/>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.914266.
- [13] SPITS H, MJÖSBORG J. Heterogeneity of type 2 innate lymphoid cells[J]. *Nat Rev Immunol*, 2022, 22(11): 701-712. DOI: 10.1038/s41577-022-00704-5.
- [14] CHUNG D C, JACQUELOT N, GHAEDI M, *et al.* Innate lymphoid cells: role in immune regulation and cancer[J/OL]. *Cancers*, 2022, 14(9): 2071[2024-03-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35565201/>. DOI: 10.3390/cancers14092071.
- [15] COLONNA M. Innate lymphoid cells: diversity, plasticity, and unique functions in immunity[J]. *Immunity*, 2018, 48(6): 1104-1117. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.05.013.
- [16] ARTIS D, SPITS H. The biology of innate lymphoid cells[J]. *Nature*, 2015, 517(7534): 293-301. DOI: 10.1038/nature14189.
- [17] GHAEDI M, TAKEI F. Innate lymphoid cell development[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147(5): 1549-1560. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.03.009.
- [18] SONNENBERG G F, HEPWORTH M R. Functional interactions between innate lymphoid cells and adaptive immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(10): 599-613. DOI: 10.1038/s41577-019-0194-8.
- [19] YIN G Q, ZHAO C, PEI W Y. Crosstalk between macrophages and innate lymphoid cells (ILCs) in diseases[J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 110: 108937[2024-03-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35779490/>. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.108937.
- [20] WAGNER M, KOYASU S. Cancer immunoediting by innate lymphoid cells[J]. *Trends Immunol*, 2019, 40(5): 415-430. DOI: 10.1016/j.it.2019.03.004.
- [21] WARNER K, GHAEDI M, CHUNG D C, *et al.* Innate lymphoid cells in early tumor development[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 948358[2024-03-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36032129/>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.948358.
- [22] CASTILLO-GONZÁLEZ R, VALLE-NOGUERA A, GÓMEZ-SÁNCHEZ M, *et al.* Innate lymphoid cells type 3 in cancer[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1033252[2024-03-18]. <https://www.semanticscholar.org/paper/Innate-lymphoid-cells-type-3-in-cancer-Castillo-Gonz%C3%A1lez-Valle-Noguera/d24efabf4c731b23d2282a4c6cf4b4df00d69d95>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1033252.
- [23] SUGIMURA R, WANG C Y. The role of innate lymphoid cells in cancer development and immunotherapy[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 803563[2024-03-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35557940/>. DOI: 10.3389/fcell.2022.803563.
- [24] PAUKEN K E, TORCHIA J A, CHAUDHRI A, *et al.* Emerging concepts in PD-1 checkpoint biology[J/OL]. *Semin Immunol*, 2021, 52: 101480[2024-03-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34006473/>. DOI: 10.1016/j.smim.2021.101480.
- [25] XIONG L, NUTT S L, SEILLET C. Innate lymphoid cells: more than just immune cells[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1033904 [2024-03-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36389661/>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1033904.
- [26] 吴克复, 郑国光, 马小彤, 等. 人类β-疱疹病毒感染的促癌作用[J]. *医学研究杂志*, 2023, 52(2): 1-6. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.02.001.
- [27] HILDRETH A D, O' SULLIVAN T E. Tissue-resident innate and innate-like lymphocyte responses to viral infection[J/OL]. *Viruses*, 2019, 11(3): 272[2024-03-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30893756/>. DOI: 10.3390/v11030272.
- [28] KROEMER G, GALASSI C, ZITVOGEL L, *et al.* Immunogenic cell stress and death[J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(4): 487-500. DOI: 10.1038/s41590-022-01132-2.
- [29] KELLERMAYER Z, VOJKOVICS D, BALOGH P. Innate lymphoid

- cells and their stromal microenvironments[J]. *Immunol Lett*, 2017, 189: 3-9. DOI: 10.1016/j.imlet.2017.04.008.
- [30] YANG F F, WANG R, FENG W L, *et al.* Characteristics of NK cells from leukemic microenvironment in MLL-AF9 induced acute myeloid leukemia[J]. *Mol Immunol*, 2018, 93: 68-78. DOI: 10.1016/j.molimm.2017.11.003.
- [31] YANG X, FENG W L, WANG R, *et al.* Repolarizing heterogeneous leukemia-associated macrophages with more M1 characteristics eliminates their pro-leukemic effects[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2017, 7(4): e1412910[2024-03-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29632729/>. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1412910.
- [32] TIAN C, CHEN Z H. Immune therapy: a new therapy for acute myeloid leukemia[J]. *Blood Sci*, 2022, 5(1): 15-24. DOI: 10.1097/BS9.000000000000140.
- [33] LORDO M R, SCOVILLE S D, GOEL A, *et al.* Unraveling the role of innate lymphoid cells in Acute Myeloid leukemia[J/OL]. *Cancers*, 2021, 13(2): 320[2024-03-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33477248/>. DOI: 10.3390/cancers13020320.
- [34] DE WEERDT I, VAN HOEVEN V, MUNNEKE J M, *et al.* Innate lymphoid cells are expanded and functionally altered in chronic lymphocytic leukemia[J/OL]. *Haematologica*, 2016, 101(11): e461-e464[2024-03-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27662009/>. DOI: 10.3324/haematol.2016.144725.
- [35] LORDO M R, WU K G, ALTENOVA E, *et al.* Acute myeloid leukemia alters group 1 innate lymphoid cell differentiation from a common precursor[J]. *J Immunol*, 2021, 207(6): 1672-1682. DOI: 10.4049/jimmunol.2100023.
- [36] FIORDI B, SALVESTRINI V, GUGLIOTTA G, *et al.* IL-18 and VEGF-A trigger type 2 innate lymphoid cell accumulation and pro-tumoral function in chronic myeloid leukemia[J]. *Haematologica*, 2023, 108(9): 2396-2409. DOI: 10.3324/haematol.2022.282140.
- [37] LI Z L, MA R, MA S B, *et al.* ILC1s control leukemia stem cell fate and limit development of AML[J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(5): 718-730. DOI: 10.1038/s41590-022-01198-y.
- [38] ROMA S, CAMISASCHI C, MANCUSO P, *et al.* Dampening of cytotoxic innate lymphoid cells: a new tumour immune escape mechanism in B cell non-Hodgkin's lymphoma[J/OL]. *Cell Immunol*, 2022, 382: 104615[2024-03-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36228388/>. DOI: 10.1016/j.cellimm.2022.104615.
- [39] SZUDY-SZCZYREK A, AHERN S, KOZIOŁ M, *et al.* Therapeutic potential of innate lymphoid cells for multiple myeloma therapy[J/OL]. *Cancers*, 2021, 13(19): 4806[2024-03-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34638291/>. DOI: 10.3390/cancers13194806.
- [40] ALLEGRA A, CASCIARO M, PRESTI E L, *et al.* Harnessing unconventional T cells and innate lymphoid cells to prevent and treat hematological malignancies: prospects for new immunotherapy [J/OL]. *Biomolecules*, 2022, 12(6): 754[2024-03-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35740879/>. DOI: 10.3390/biom12060754.
- [41] NAKAMURA K, SMYTH M J, MARTINET L. Cancer immunoediting and immune dysregulation in multiple myeloma[J]. *Blood*, 2020, 136(24): 2731-2740. DOI: 10.1182/blood.2020006540.
- [42] DESAI, COXON A T, DUNN G P. Therapeutic applications of the cancer immunoediting hypothesis[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 78: 63-77. DOI: 10.1016/j.semcancer.2021.03.002.

[收稿日期] 2024-03-20

[修回日期] 2024-05-09

[本文编辑] 黄静怡