

多发性骨髓瘤的免疫微环境研究进展

郭红艳 潘铭* 黄建霞 吴庆 张国梁

(武威市人民医院血液内科 甘肃武威 733000)

摘要: 多发性骨髓瘤的发生发展是一个复杂的多步骤的过程, 免疫微环境稳态破坏是引起肿瘤细胞逃避免疫监视的关键因素, 其中 T 细胞亚群比例失调、细胞因子差异表达以及某些细胞表面分子等被证实 MM 发病中起着重要作用。深入了解免疫微环境变化及其机制将有助于更高效阻止肿瘤细胞逃避免疫监视, 重塑免疫微环境稳态, 为探索新的免疫疗法提供思路。现结合国内外相关文献对 MM 患者的免疫微环境研究进展作一综述。

关键词: 多发性骨髓瘤; 免疫微环境; T 细胞亚群; 细胞因子

中图分类号: R730.3 文献标志码: A

多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是一种 B 细胞肿瘤, 其特征是骨髓中恶性浆细胞克隆性扩增, 并分泌单克隆免疫球蛋白或其片段 (M 蛋白), 导致相关器官或组织损伤。MM 的发病机制复杂, 包括染色体缺失、基因异常表达以及免疫微环境改变等。已经证明所有 MM 都是由意义未明的单克隆免疫球蛋白血症 (monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS) 进展而来。MGUS 在特定条件下可进展为 MM 前期无症状临床阶段, 即冒烟型骨髓瘤 (smoldering multiple myeloma, SMM)。SMM 在某些高危因素诱导下最终转化为 MM。目前尚无准确可靠的方法来预测疾病进展, 虽然已经提出一些预后评价指标, 如 M 蛋白峰值变化、单克隆免疫球蛋白类型、血清游离轻链比值等, 但在临床上预测疾病进展的效果有限。免疫微环境对 MM 的发生、进展、转归及预后意义重大, 潜在的机制至今尚未完全阐明。免疫微环境中包含参与机体免疫反应的所有免疫细胞及其分泌的细胞因子、细胞表面分子及代谢物, 各组分之间相互作用构成一个复杂的网络, 其中同时存在免疫激活和免疫抑制信号, 由于肿瘤细胞干扰免疫功能正常发挥, 引起免疫微环境稳态被破坏, 抗肿瘤免疫减弱而导致疾病进展。

1 免疫细胞

免疫细胞是免疫微环境的主要组成部分, 多种细胞共同维持免疫微环境的动态平衡, 一旦其比例失调, 则免疫微环境紊乱, 导致 MGUS 或者 SMM 向 MM 进展。已经证明 MM 患者的免疫功能缺陷与微环境中免疫效应细胞功能失调、免疫抑制性

细胞群扩增相关, 其中以 T 细胞介导的细胞免疫功能受损占主导地位。另外, 细胞因子反馈调节免疫细胞分化和扩增, 共同参与肿瘤细胞逃避免疫监视, 从而促进肿瘤发生及发展。

1.1 树突状细胞

树突状细胞 (dendritic cell, DC) 是人体内功能最强的抗原递呈细胞, 为 T 细胞活化提供刺激信号, 是免疫系统发挥识别、清除肿瘤作用的主要组成部分。成熟 DC 表达主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 分子与抗原结合后, 直接将抗原提呈给 CD8+T 细胞, 诱导细胞毒反应。DC 在肿瘤相关抗原刺激下诱导细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic T cell, CTL) 杀伤骨髓瘤细胞^[1]。但是, MM 患者的 DC 功能缺陷, 其抗原提呈能力显著降低, DC 与骨髓瘤细胞相互作用后不能使 T 细胞充分活化。此外, MM 免疫微环境中存在多种免疫抑制性细胞因子, 如白细胞介素 10 (interleukin-10, IL-10)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 等, 抑制 DC 的功能。

1.2 自然杀伤细胞

自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK) 是先天免疫系统的效应细胞, 对肿瘤细胞有强大的杀伤活性。NK 细胞可释放穿孔素和颗粒酶直接杀伤靶细胞, 也可分泌细胞因子参与免疫调节, 达到免疫监视和免疫稳态的目的。有文献报道 MGUS、SMM 和 MM 患者 NK 细胞百分比无显著差异^[2], 提示 MM 免疫微环境中, NK 细胞以功能受损占主导地位。然而, 最新的研究证明 MM 患者的 NK 细胞计数是移植后疾病转归的独立预测因子^[3], 自体

干细胞移植后 MRD 阴性组的 NK 细胞计数显著高于 MRD 阳性组,表明有效的治疗可能恢复 NK 细胞针对骨髓瘤细胞的免疫监测机制。

1.3 巨噬细胞

巨噬细胞大部分来自于单核细胞,在机体内发挥吞噬和降解病原体的作用。肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)是肿瘤免疫微环境中数量最多的一类免疫细胞,在细胞因子和趋化因子作用下,可极化为具有抗肿瘤活性的 M1 型或具有促肿瘤作用的 M2 型^[4]。骨髓瘤细胞可诱导 M2 型巨噬细胞极化,而巨噬细胞又可以促使骨髓瘤细胞中促血管生成因子的表达,支持肿瘤细胞存活、增殖,并保护其免受药物诱导的细胞死亡^[5]。

2 细胞因子

肿瘤免疫微环境中存在大量细胞因子,与免疫细胞、肿瘤细胞形成一个复杂的相互作用网络,其中包括促炎因子和抗炎因子,参与抗肿瘤免疫,也可能促进肿瘤的发生、发展。

2.1 白细胞介素

IL-6 是目前发现的功能最为广泛的细胞因子之一,它主要参与机体的抑制性免疫应答,并在多种细胞的增殖和分化过程中起作用。MM 免疫微环境中的 IL-6 来源于骨髓瘤细胞的自分泌以及免疫细胞的旁分泌,其与骨髓瘤细胞表面的 IL-6 受体结合,可激活多条信号通路,促进骨髓瘤细胞增殖、抑制凋亡。

2.2 转化生长因子- β

TGF- β 是一种高度多效性的细胞因子,在伤口愈合、血管生成、免疫调节和肿瘤等方面发挥重要作用。TGF- β 除介导肿瘤生长、血管生成、转移和侵袭等多个过程外,还参与形成免疫抑制性微环境,负性调控抗肿瘤免疫。TGF- β 能促进 Th17、Treg 细胞分化。

3 细胞表面分子

共刺激分子是 T 细胞活化的第二信号,可调节信号强度和性质,直接和间接调节免疫微环境。CD28 是 T 细胞表面表达的共刺激分子,是 T 细胞增殖、存活和细胞因子产生的必需条件。

CD28 也表达在骨髓瘤细胞上,是骨髓瘤细胞存活和抗凋亡的关键介质。在抗原作用下,CD28 通过诱导 ICOS 表达促使 T 细胞向 Th1 细胞分化,然而持续的 CD28 刺激则通过增加 IL-4 的反应性促进 IL-4 介导的 Th2 细胞分化。

4 总结与展望

免疫微环境在 MM 早期已发生改变,随着疾病进展,机体免疫系统功能进一步受损,抗肿瘤免疫应答被微环境中的抑制性细胞和负性免疫调控因子抑制,导致免疫逃逸和免疫耐受。随着对 MM 肿瘤免疫微环境的深入研究,人们发现 T 细胞、NK 细胞比例、多种细胞因子以及某些细胞表面分子的表达水平能有效预测疾病进展风险,可作为免疫治疗靶点被广泛应用于临床,例如近年来逐渐兴起的嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法、免疫检查点抑制剂、单克隆抗体疗法等,它们将不断为探索新的免疫疗法提供思路。

参考文献

- [1]Ma Ning,Liu Huihui,Zhang Yang et al. Identification of CD8 T-cell epitope from multiple myeloma-specific antigen AKAP4.[J].Front Immunol, 2022, 13: 927804.
- [2]Zambello R, Barilò G, Manni S, et al. NK cells and CD38: Implication for (Immuno)Therapy in Plasma Cell Dyscrasias[J].Cells,2020,9(3):768.
- [3]Kerukous AR,Asch A,Aljumaily R,et al.Prognostic impact of natural killer cell recovery on minimal residual disease after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma[J].Transpl Immunol,2022,71(1): 101544.
- [4]Ehlers Femke A I,Mahaweni Niken M,van de Waterweg Berends Annet et al. Exploring the potential of combining IL-2-activated NK cells with an anti-PDL1 monoclonal antibody to target multiple myeloma-associated macrophages.[J].Cancer Immunol Immunother, 2023, 72: 1789-1801.
- [5]李珂颖,郝振华.Tfh 细胞和 Tfr 细胞的免疫平衡在自身免疫性疾病中的研究进展[J].医学综述,2019,25(23):4657-4661.