

放射治疗重塑肿瘤免疫微环境相关机制的研究进展

赵小慧 张宇哲 何欣 华胜妮 石玉生*

暨南大学珠海临床医学院(珠海市人民医院) 广东 珠海 519000

摘要:放射治疗不仅通过电离辐射直接杀死肿瘤细胞,还能重塑肿瘤免疫微环境,显著影响全身抗肿瘤疗效。探讨放射治疗调节肿瘤免疫微环境的机制,对于增强放疗引发的抗肿瘤免疫反应、减弱其免疫抑制作用具有重要意义。本综述聚焦电离辐射如何影响肿瘤免疫微环境,深入解析关键机制及其对抗肿瘤疗效的作用,以期为放疗联合免疫治疗的优化策略提供科学依据。

关键词:放射治疗;免疫治疗;肿瘤免疫微环境

前言

“远隔效应”由R.H. Mole于1953年提出,指电离辐射(IR)诱导辐射场外肿瘤细胞消退的现象。1975年首次报道显示,局部放疗可使转移性黑色素瘤的远处病灶消退,此后在淋巴瘤、肾细胞癌中也有类似观察。研究表明,放疗通过诱导肿瘤免疫原性死亡(ICD),释放肿瘤抗原和促炎介质,增强免疫刺激并激活抗肿瘤免疫,同时增敏免疫治疗。然而,放疗也会通过促进TGF- β 、MDSCs、Tregs的积累及PD-L1的表达等引发免疫抑制作用。

1 辐射促进肿瘤新抗原形成

肿瘤抗原主要分为肿瘤相关性抗原(TAA)和肿瘤特异性抗原(TSA)。其中,TSA因其在癌细胞中的特异性表达和缺乏中枢耐受性,成为抗肿瘤T细胞的重要靶点,尽管它们通常具有肿瘤特异性。突变相关的新抗原已被证实是强效的抗肿瘤T细胞反应的目标。研究显示,放疗(RT)能够增强免疫原性,通过上调突变蛋白编码基因的表达,调节受照射肿瘤细胞的肽库,诱导新抗原的生成,从而促进抗肿瘤免疫反应。

此外,RT可通过DNA损伤修复信号通路上调肿瘤细胞的PD-L1表达,抑制抗原提呈细胞的吞噬作用,削弱肿瘤抗原的交叉提呈及免疫激活。一项研究发现,在辐射后,肿瘤微环境中树突状细胞、巨噬细胞及肿瘤细胞的PD-L1表达显著增加,从而抑制效应T细胞功能,削弱抗肿瘤免疫反应。然而,RT联合PD-L1抑制剂能够有效延缓肿瘤生长,展现了抗肿瘤免疫治疗的潜力。

2 电离辐射调节树突状细胞交叉呈递肿瘤抗原

在肿瘤免疫微环境中,树突状细胞(DC)是关键的

抗原呈递细胞,连接先天免疫和适应性免疫,并在介导电离辐射后的抗肿瘤免疫中发挥重要作用。电离辐射诱导免疫原性细胞死亡(ICD),促进损伤相关分子模式(DAMPs)释放,包括高迁移率族蛋白1(HMGB1)、钙网蛋白(CRT)、三磷酸腺苷(ATP)和热休克蛋白(HSP),从而激活并促使DC成熟。成熟的DC迁移至肿瘤引流淋巴结,分泌IL-6、IL-1 β 和TNF- α ,促进CD8+ T细胞分化为细胞毒性T淋巴细胞(CTL),进一步诱导肿瘤细胞凋亡。环GMP-AMP合成酶(cGAS)作为细胞质DNA传感器,通过激活干扰素基因刺激物(STING)和NF κ B信号通路,上调I型干扰素(IFN-1)基因的转录。放疗使肿瘤细胞核DNA释放至细胞质,突变DNA激活cGAS-STING通路,增强DC功能并诱导适应性免疫反应。除cGAS外,放疗还通过ATM和IFI16激活STING通路。此外,放疗改变肿瘤来源的外泌体(RT-TEX),RT-TEX将肿瘤dsDNA转运至DC,依赖STING通路诱导DC产生IFN-1,并通过调控TREX1表达参与免疫调控。研究显示,12-18 Gy以上辐射剂量诱导DNA外切酶(TREX1)产生,降解细胞质中积累的DNA,减弱免疫原性;而低剂量重复照射则增加干扰素- β 生成,招募并激活Batf3+ DC。放疗联合免疫检查点抑制剂(如抗CTLA-4)可增强Batf3+ DC数量,诱导全身抗肿瘤免疫反应。Batf3+ DC在放疗诱导的抗肿瘤免疫中具有关键作用,是实现免疫治疗协同效应的重要环节。

3 辐射激活 ZBP1-MLKL 坏死信号通路

坏死参与肿瘤发展和死亡细胞的免疫原性。然而,目前尚不清楚肿瘤细胞内源性坏死信号是如何参与辐射诱导的抗肿瘤免疫机制。最新的研究发现,辐照肿瘤细胞中的ZBP1-MLKL坏死级联信号反应对抗肿瘤免疫至关重要。肿瘤细胞照射后ZBP1依赖的MLKL的激活可以增

第一作者简介:赵小慧,女,硕士研究生,住院医师

通信作者:石玉生,Email:syszxm@hotmail.com

强IFN-1反应,照射的肿瘤细胞通过ZBP1-MLKL坏死性级联诱导细胞质DNA积累,进而自主激活cGAS-STING信号,这两种途径之间形成正反馈循环,从而驱动持续炎症反应。ZBP1-MLKL坏死信号通路通过与肿瘤细胞固有的STING通路相互作用,最大化了辐射诱导的抗肿瘤免疫反应²¹。

4 辐射激活炎症小体通路

炎症小体是细胞质多蛋白复合物,通过响应PAMPs和DAMPs形成,在感染防御和肿瘤发生中具有重要作用。其在肿瘤微环境中表现出双重功能,具体作用因炎症小体类型和肿瘤差异而异。研究表明,炎症小体调节恶性肿瘤的发生、侵袭、转移、免疫逃逸及治疗反应。AIM2作为双链DNA传感器,在放疗后检测受损DNA并启动炎症小体组装,辐射可诱导AIM2和NLRP3炎症小体形成,促进IL-1分泌,进一步激活CD8+ T细胞,增强抗肿瘤免疫。此外,辐射还通过cGAS激活caspase-11信号,揭示cGAS与炎症小体信号的相互作用。

5 辐射对NK细胞的调节

NK细胞属于固有免疫细胞的一种,依靠颗粒酶和穿孔素直接杀伤细胞,在肿瘤免疫监视中发挥重要作用²⁹。NK细胞介导的肿瘤细胞杀伤是多个激活受体和抑制受体信号整合而来的结果,其最典型的激活配体是NKG2D配体。研究表明,电离辐射能够诱导肿瘤细胞NKG2D配体表达增加,增强NK细胞对肿瘤细胞的杀伤敏感性³⁰。研究发现,辐射激活mTOR通路,活化的mTOR通路通过降低 $\text{i}\kappa\text{B}-\alpha$ 在辐照细胞中的表达水平来激活NF- κB ,NF- κB 和mTOR协调CXCL8的释放,释放的CXCL8促进了NK细胞向肿瘤组织迁移³¹。在一项针对自发性骨肉瘤的首次犬临床试验发现放疗增强了犬NK细胞的归巢。

6 辐射调节T淋巴细胞的浸润

在适应性免疫反应中,CD4+ T细胞和DC是重要的介质,细胞毒性CD8+T淋巴细胞(CTL)则发挥最终的肿瘤杀伤作用。在一项转移性小鼠乳腺癌的临床前研究中发现,放疗可促进T细胞浸润所必需的细胞因子的分泌,辐射诱导肿瘤细胞固有的细胞因子CXCL16的分泌,CXCL16与辅助性T细胞1(Th1)上的CXC趋化因子受体6(CXCR6)结合,使CD8+T细胞向肿瘤组织浸润³³。有研究表明小鼠肿瘤的低剂量放射治疗(LDRT)促进T细胞浸润,并以IFN依赖的方式在联合免疫治疗中产生反应³⁴。

7 辐射对肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)的调节

巨噬细胞(Macrophages)占肿瘤浸润免疫细胞的50%以上,根据巨噬细胞的功能可将巨噬细胞分为经典激活的

巨噬细胞(M1型)和替代激活的巨噬细胞(M2型)³⁵,巨噬细胞在实体肿瘤中被称为肿瘤相关巨噬细胞。M1型TAMs可以大量表达促炎因子,发挥抗肿瘤效应。相反,M2型TAMs表达高水平的IL-10和转化生长因子- β 等抑制性细胞因子,导致免疫抑制、血管生成、肿瘤的生长和转移³⁶。放射治疗增强TAMs向肿瘤部位募集,不同剂量辐照会干扰它们的表征。实验表明,低剂量辐照可使巨噬细胞分化为iNOS+M1表型,iNOS+ M1巨噬细胞对VEGF和GM-CSF的抑制,可能在局部肿瘤低剂量辐照后的血管正常化和提高免疫中发挥重要作用³⁷。相反,较高的放射治疗剂量通过促M2表型TAMs极化促进肿瘤浸润³⁸。

8 辐射对Tregs的调节

Tregs是CD4+ T细胞的免疫抑制亚群,特征性表达CD4、CD25和FOXP3,并且在不同肿瘤类型中表现出多样性和功能异质性,它们通过多种途径抑制效应T细胞对外源性或自身抗原的免疫反应,是肿瘤免疫逃避的关键因素之一³⁹。Treg表达CTLA-4与DC上的CD80和CD86结合,并下调共刺激信号CD80和CD86,抑制DC的功能⁴⁰。多项研究表明,放疗可增加多种类型肿瘤中的Tregs增加,Tregs比其他淋巴细胞抵抗辐射的能力更强,Tregs可能在辐射损伤组织中形成一种重要的稳态机制,在肿瘤免疫微环境中可能有助于免疫逃避⁴²。

9 辐射对MDSCs调节

MDSCs代表了具有不同转录活性和分化状态的未成熟骨髓细胞的异质群体,包括粒细胞或多形核MDSCs(PMN-MDSCs)和单核细胞MDSCs(M-MDSCs)⁴³,它们阻止T细胞介导的适应性免疫反应,具有强大的免疫抑制功能。同时,MDSCs通过分泌IL-10和TGF- β 损害CTL的功能,并促进Tregs的形成^{44,45}。电离辐射上调肿瘤细胞CCL2-CCR2信号,能够诱导小鼠MDSCs的分化,从而引起放射治疗后的免疫抑制作用⁴⁶⁻⁴⁸。敲除CCR2(C-C motif chemokine receptor 2)或CCl2(C-C motif chemokine ligand 2)的小鼠可以降低肿瘤微环境中MDSCs细胞的水平并增加放疗的抗肿瘤效应⁴⁹。

总结

大量的证据表明放射治疗可以重塑肿瘤免疫微环境,但是相关机制仍需要深入研究。一方面放射治疗可以增强抗肿瘤免疫反应,另一方面引起免疫抑制作用。值得注意的是不同的放射剂量及分割方案对肿瘤免疫微环境的影响不同,最佳的放疗剂量及分割方以增强抗肿瘤免疫效果同时减少免疫抑制作用值得我们进一步探究。

参考文献

- [1] Mole RH. Whole Body Irradiation—Radiobiology or Medicine? *BJR*. 1953;26(305):234-241. doi:10.1259/0007-1285-26-305-234
- [2] Kingsley DPE. An interesting case of possible abscopal effect in malignant melanoma. *BJR*. 1975;48(574):863-866. doi:10.1259/0007-1285-48-574-863
- [3] Robins HI, Buchon JA, Varanasi VR, Weinstein AB. The abscopal effect: Demonstration in lymphomatous involvement of kidneys. *Med Pediatr Oncol*. 1981;9(5):473-476. doi:10.1002/mpo.2950090510
- [4] Wersäll PJ, Blomgren H, Pisa P, Lax I, Kälkner KM, Svedman C. Regression of non-irradiated metastases after extracranial stereotactic radiotherapy in metastatic renal cell carcinoma. *Acta Oncologica*. 2006;45(4):493-497. doi:10.1080/02841860600604611
- [5] Nault JC, Galle PR, Marquardt JU. The role of molecular enrichment on future therapies in hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2018;69(1):237-247. doi:10.1016/j.jhep.2018.02.016