

Th1 细胞在肿瘤免疫中的研究进展

谢叶文, 戚春建

南京医科大学附属常州市第二人民医院中心实验室肿瘤研究所, 江苏 常州 213000

摘要: 辅助性 T 细胞(helper T cell, Th)1 作为最早发现的一类 CD4⁺ 辅助性 T 细胞亚群, 具有促进细胞免疫、增强抗肿瘤作用, 它的增殖分化受肿瘤微环境和多种免疫细胞的共同调控, 参与各种肿瘤免疫, 越来越多的治疗方案被应用于临床, 对肿瘤治疗的发展发挥重要作用。本文对近年 Th1 细胞在肿瘤中的研究进展做一综述。

关键词: 辅助性 T 细胞 1; 细胞因子; 肿瘤免疫

中图分类号: R 730.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2019)10-1427-03

CD4⁺ 辅助性 T 细胞(helper T cell, Th)是体内重要的效应细胞, 主要通过分泌特异性的细胞因子调节免疫应答。在特定细胞因子环境中, 初始 CD4⁺ T 细胞接受抗原刺激后, 朝不同的辅助性 T 细胞方向分化, 在调控免疫应答和维持免疫平衡的过程中发挥重要的作用。1986 年 Mosmann 等^[1] 运用 T 细胞克隆和细胞因子技术首次发现 Th 细胞可以分为两种具有不同功能的细胞亚群, 即 Th1 和 Th2 细胞, Th1 细胞主要介导细胞免疫, 在肿瘤中的分化、免疫调控和肿瘤的发展中发挥重要作用, 本文对近几年 Th1 细胞在肿瘤免疫中作用的研究进展加以综述。

1 Th1 细胞与免疫细胞在肿瘤中的关系

有研究表明, Th1 细胞的分化受多种因素的影响, 如转录激活因子(STAT)4、T-bet、干扰素调节因子(IRF)1 等转录因子, 如白介素(IL)-12、干扰素(IFN)- γ 、IL-27 等细胞因子和共刺激分子等都是影响 Th1 细胞分化的重要调控因素^[2-3], 除此之外, 免疫细胞如树突状细胞(DC)、B 细胞、巨噬细胞以及其他免疫细胞在 Th1 的分化过程中有重要作用。

1.1 DC 对 Th1 细胞的调控 DC 是体内一种重要的抗原递呈细胞(APC), 根据其来源、表型、分泌细胞因子的不同, 分为不同的亚型。p38 MAPK 信号通路的激活可以促进 DC 产生大量的 IL-12, 促进 CD4⁺ T 细胞向 Th1 细胞分化, 诱导 Th1 型免疫应答^[4]。反应性关节炎(ReA)的小鼠体内 TNFRp55^{-/-} DC 在感染耶尔森鼠疫杆菌(Ye)后, 与 WT CD4⁺ T 细胞共培养, 可以上调 IL-12/23 p40, 同时抑制 IL-10 的表达, 促进 T 细胞向 Th1 细胞的分化^[5]。map 1981c 作为一种核酸结合蛋白, 识别 Toll 样受体 4(TLR4), 通过 MyD88 和 TRIF-MAP 激酶以及 NF- κ B 依赖的信号通路诱导 DC 的成熟, 活化小鼠体内幼稚 CD4⁺ T 细胞表达 T-bet、IFN- γ 和/或 IL-2, 促进 Th1 型免疫反应, 有助于克罗恩病的治疗^[6]。Shi 等^[7] 发现, 沉默细胞因子信号转导抑制因子 1(SOCS 1)可以促进 DC 的成熟, 用 socs 1-siRNA 处理 DC 后, 感染系统性白色念珠菌小鼠血清中 IFN-

γ 的表达, 在感染早期比其他时期有明显的增加, 这与脾脏中 Th1 细胞高度分化有关。在人乳头瘤病毒(HPV)DNA 阳性的宫颈癌患者中, 经肿瘤溶解产物致敏的 DC 能增加 IL-12p40 分泌、CC 趋化因子配体(CCL)19 和 CCL 21 的表达, 更好的刺激 T 细胞增殖和 IFN- γ 的分泌, 促进 Th1 免疫反应, 显示其有效抗肿瘤免疫反应的功功效, 这些结果均显示成熟的 DC 能促进 TH1 分化^[8]。

1.2 B 细胞对 Th1 细胞的调控 B 细胞在抗原递呈过程中可以通过分泌细胞因子, 对 T 细胞的分化进行调控, Zhu 等^[9] 发现, 乳腺癌患者体内富含一群表达 IFN- γ 的 B 细胞, 这群 CD21^{low/Med}CD27⁺ 促炎 B 细胞的富集能显著上调 TBX21(其编码 T-bet)并下调叉头转录因子(FOXP)3, 具有促进抗肿瘤 Th1 应答的效力。而 Wu 等^[10] 发现活化幼稚 B 细胞过继转移到恶性肠腔积液(MPE)B 细胞缺陷的小鼠体内, 通过不同途径对 Th1/Th17 反应进行调节, 增加 Th1 细胞、减少 Th17 细胞, 使小鼠生存时间缩短, 促进了 MPE 形成。Rong 等^[11] 在感染肺孢子虫肺炎(PCP)BAFF-R^{-/-}小鼠的研究中也显示, 通过 B 细胞可以介导 Th1/Th17 细胞免疫应答, 并且这种免疫应答的抑制可能受 IL-1 β 调控, 以上结果说明 B 细胞可以从不同方面对 Th 免疫应答起调控作用。

1.3 巨噬细胞对 Th1 细胞的调控 在不同肿瘤微环境的作用下, 巨噬细胞能在促炎和抗炎或调节模式之间快速切换, Bongiorno 等^[12] 发现携带 GL261 脑肿瘤的小鼠经鼻内感染狂犬病毒(RABV)后, 肿瘤微环境中促炎因子 IFN- γ 、TNF- α 和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)表达升高, 这种促炎反应导致 M2 型巨噬细胞减少和 M1 型巨噬细胞的增加, 有利于抗肿瘤免疫应答的产生, 并在中枢神经系统组织中诱导强烈的 1 型免疫反应, 延长了小鼠的存活时间, 而 T-bet 缺乏的小鼠没有从 RABV 感染中获得任何生存优势, 说明 M1 巨噬细胞可以促进 Th1 型免疫。Tellechea 等^[13] 的研究显示活化 T 细胞核因子 5(NFAT5)可以上调经典激活 M1 巨噬细胞中 Th1 刺激细胞因子 IL-12, 在交替极化的巨噬细胞中, 增强 Th1 前介体 Fizz-1 和

精氨酸酶 1 的表达,促进炎症功能,NFAT5 缺陷的巨噬细胞对同源 Lewis 肺癌和 ID8 卵巢癌细胞的抗肿瘤能力降低,这些结果提示巨噬细胞也可以调节 Th1 细胞的分化。

1.4 调节性 T 细胞 (Treg) 对 Th1 细胞的调控 Treg 细胞在维持免疫稳态中起着重要作用。Kachler 等^[14]在诱导肺癌的小鼠模型中发现约 40% 的 T-bet⁺ CD4⁺ T 细胞共表达 Foxp3, 这群 T-bet⁺ Foxp3⁺ CD4⁺ T 细胞的积累受转化生长因子 (TGF)- β 介导,具有调控功能。同样在非小细胞肺癌患者中也显示 T-bet⁺ Foxp3⁺ CD4⁺ T 细胞抑制功能的增加与抗肿瘤免疫治疗相关。Galdino 等^[15]指出 Treg 细胞与人类副孢子菌病 (PCM) 疾病的严重程度相关,对 Treg 细胞的消耗可以提高 Th1/Th17 免疫保护,使感染的宿主逃离致命危险。Zou 等^[16]发现,对肺癌患者用姜黄素治疗后,Foxp3 的转录受抑制,IFN- γ 的表达增加,外周血中 Tregs 细胞可以转化为 Th1 细胞。这些结果提示对 Tregs 细胞进行控制,以此作为靶向目标调节肿瘤特异性免疫耐受,对肿瘤的诊断治疗有重要意义。

2 Th1 细胞在肿瘤免疫中的作用

2.1 乳腺癌 乳腺癌是全球女性癌症中最常见的一种肿瘤。对招募的 12 名患有 1、2 或 3 期乳腺癌的女性患者进行自体 DC 疫苗的治疗。用自体肿瘤特异性裂解物、TLR-3/7/8 激动剂以及一种含有 IFN 的混合物诱导成熟的 DCs 能产生高水平的 Th1 型细胞因子 IL12-p70,并可以增强抗原特异性 CD8⁺ T 细胞对人表皮生长因子受体 (HER)-2 和黏蛋白 (MUC)-1 四聚体的反应,这种反应对自体乳腺癌细胞具有抗肿瘤作用^[17]。乳腺癌中 HER-2 过度表达通常会导致预后较差,在对原位癌 (DCIS) 和侵袭性乳腺癌 (IBC) 的 HER-2 靶向治疗过程中,存在外周血中抗 HER-2 CD4⁺ Th1 的缺失显著减少,对这种特异性的抗 HER-2 Th1 反应的纠正可能对提高 HER-2 靶向治疗有显著影响^[18]。同时,逆转三阴性乳腺癌中抗 HER-3 CD4 Th1 的免疫抑制功能有助于减少复发^[19]。微波消融联合 OK-432 的治疗方式也可以诱导 4T-1 乳腺癌小鼠 (BALB/c) 产生 Th1 型应答引发更强的特异性抗肿瘤免疫,延长存活时间,并保护大多数存活的小鼠免于肿瘤复发^[20]。

2.2 黑色素瘤 Tian 等^[21]发现联合程序性死亡受体-1 (PD-1) 与粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 的肿瘤疫苗可以改善皮肤黑色素瘤 B16-F10 小鼠的体内抗肿瘤反应并延长存活时间,这种抗肿瘤效果和存活时间的延长与强烈的抗原特异性 T 细胞反应相关,主要依赖 CD4 Th1 免疫应答。Kim 等^[22-23]指出几丁质酶-3 样蛋白 (Chi3L) 1 对 T 细胞活化和增殖中具有负调控作用,可以作为一个增强抗肿瘤免疫的治疗靶点。Chi3L1 缺陷型 T 细胞对 TCR 刺激具有高反应性,并易分化为 Th1 细胞。对 Chi3L1 缺失的 T 细胞小鼠研究显示,肺中产生 IFN- γ 和 TNF- α 的 T 细胞增加,黑色素瘤肺转移减少; Chi3L1 siRNA 和细胞膜穿透肽 dNP2 结合后,dNP2-siChi3L1 的靶向敲除,使 Th1 和 CTL 应答增强,有效抑制黑色素瘤肺转移。

2.3 其他肿瘤 除了以上肿瘤,Th1 免疫在其他肿瘤上也被广泛研究和应用。Langdon 等^[24]报道了 mTORC1/2 双激酶抑

制剂 (Visuserdib) 和免疫卡控点阻断抗体 (抗 α CTLA4、 α PD-1 或 α PDL-1) 的联合使衰竭表型的肿瘤浸润淋巴细胞 (TILs) 减少,Th1 极化频率增加,抑制肿瘤生长,提高 MC-38 或 CT-26 结肠肿瘤的存活率。Ma 等^[25]指出,非小细胞肺癌患者经唾液链球菌和无乳链球菌刺激后,外周血、肺癌组织和胃肠道的 CD4⁺ T 细胞对 Th1 反应频率增高,并能有效激活单核细胞分泌更高水平的 IL-12,显著上调细菌特异性 Th1 免疫应答。Aue 等^[26]发现,经药物来那度胺治疗后的慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 患者,T 细胞在肿瘤微环境中增加并显示出 Th1 型极化,淋巴结活检基因表达谱显示 IFN- γ 及其许多目标基因上调,说明 Th1 免疫与临床反应密切相关。Th1 型免疫相关细胞因子也可以作为乙型肝炎病毒相关肝细胞癌的预测因子^[27]。

3 Th1 细胞在肿瘤免疫中的应用

Th1 细胞作为辅助性 T 细胞亚群中最早发现的一类的细胞亚群,具有独特的分化发育途径,它所发挥的作用与其所在肿瘤微环境关系密切,多种免疫细胞、细胞因子和转录因子的相互作用最终决定了 Th1 细胞的分化。目前,根据 Th1 免疫应答在肿瘤治疗过程中的作用,各种新的治疗方案和思路被证实,如 GPC 3 特异性 CARs T 细胞能促进 GPC3⁺ 的实体肿瘤免疫治疗^[28],卵清白蛋白 (OVA) 和姬松茸多糖 (ABP-AW1) (100 或 200 g) 联合的免疫佐剂能使 C57BL/6 小鼠的肿瘤生长明显变慢^[29],对开发富含血浆细胞的排斥反应 (PCRR) 的治疗提供了新的策略^[30] 等等,此外,在不断进步的研究道路上,越来越多新颖的研究方向将会为肿瘤患者带来更多的福音。

参考文献

- [1] Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, et al. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. 1986 [J]. J Immunol, 2005, 175 (1): 5-14.
- [2] Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties [J]. Annu Rev Immunol, 1989, 7: 145-173.
- [3] 程万民, 郑春泉. Th 细胞及其分化调节 [J]. 国际免疫学杂志, 2007, 30(3): 167-170.
- [4] 于哲, 邢飞跃, 曾耀英. MAPK 信号通路在诱导 Th1/Th2 分化中的作用 [J]. 现代免疫学, 2006, 26(6): 516-519.
- [5] Mayordomo AC, Silva JE, Gorlino CV, et al. IL-12/23p40 overproduction by dendritic cells leads to an increased Th1 and Th17 polarization in a model of Yersinia enterocolitica-induced reactive arthritis in TNFRp55^{-/-} mice [J]. PLoS One, 2018, 13(3): e0193573.
- [6] Kim WS, Shin M, Shin SJ. MAP1981c, a putative nucleic acid-binding protein, produced by Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis, induces maturation of dendritic cells and Th1-polarization [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2018, 8: 206.
- [7] Shi DM, Li DM, Wang Q, et al. Silencing SOCS1 in dendritic cells promote survival of mice with systemic Candida albicans infection via inducing Th1-cell differentiation [J]. Immunol Lett, 2018, 197: 53

-62.

- [8] Ramanathan P, Dhandapani H, Jayakumar H, et al. Dendritic cells primed with HPV positive cervical tumor lysate are superior to unprimed DCs in migratory capacity and induce a potent Th1 response[J]. *Hum Immunol*, 2014, 75(12):1216-1224.
- [9] Zhu SG, Wang XM, Wang J, et al. CD210/medCD27 + proinflammatory B cells are enriched in breast cancer patients and promote anti-tumor T cell responses[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 361(1):149-154.
- [10] Wu XZ, Shi XY, Zhai K, et al. Activated naïve B cells promote development of malignant pleural effusion by different regulation of TH1 and TH17 response[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2018, 315(3):L443-L455.
- [11] Rong HM, Li T, Zhang C, et al. IL-10-producing B cells regulate Th1/Th17-cell immune responses in *Pneumocystis pneumonia*[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2019, 316(1):L291-L301.
- [12] Bongiorno EK, Garcia SA, Sauma S, et al. Type 1 immune mechanisms driven by the response to infection with attenuated rabies virus result in changes in the immune bias of the tumor microenvironment and necrosis of mouse GL261 brain tumors[J]. *J Immunol*, 2017, 198(11):4513-4523.
- [13] Tellechea M, Buxadé M, Tejedor S, et al. NFAT5-regulated macrophage polarization supports the proinflammatory function of macrophages and T lymphocytes[J]. *J Immunol*, 2018, 200(1):305-315.
- [14] Kachler K, Holzinger C, Trufa DI, et al. The role of Foxp3 and Tbet co-expressing Treg cells in lung carcinoma[J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(8):e1456612.
- [15] Galdino NAL, Loures FV, de Araújo EF, et al. Depletion of regulatory T cells in ongoing paracoccidioidomycosis rescues protective Th1/Th17 immunity and prevents fatal disease outcome[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):16544.
- [16] Zou JY, Su CH, Luo HH, et al. Curcumin converts Foxp3 + regulatory T cells to T helper 1 cells in patients with lung cancer[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(2):1420-1428.
- [17] Tomasicchio M, Semple L, Esmail A, et al. An autologous dendritic cell vaccine polarizes a Th-1 response which is tumoricidal to patient-derived breast cancer cells[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(1):71-83.
- [18] Nocera NF, Lee MC, De La Cruz LM, et al. Restoring lost anti-her-2 Th1 immunity in breast cancer: a crucial role for Th1 cytokines in therapy and prevention[J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7:356.
- [19] Fracol M, Datta J, Lowenfeld L, et al. Loss of anti-HER-3 CD4⁺ T-helper type 1 immunity occurs in breast tumorigenesis and is negatively associated with outcomes[J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(2):407-417.
- [20] Li L, Wang W, Pan H, et al. Microwave ablation combined with OK-432 induces Th1-type response and specific antitumor immunity in a murine model of breast cancer[J]. *J Transl Med*, 2017, 15(1):23.
- [21] Tian H, Shi G, Wang Q, et al. A novel cancer vaccine with the ability to simultaneously produce anti-PD-1 antibody and GM-CSF in cancer cells and enhance Th1-biased antitumor immunity[J]. *Signal Transduct Targeted Ther*, 2016, 1:16025.
- [22] Kim DH, Park HJ, Lim S, et al. Regulation of chitinase-3-like-1 in T cell elicits Th1 and cytotoxic responses to inhibit lung metastasis[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):503.
- [23] Kim DH, Choi JM. Chitinase 3-like-1, a novel regulator of Th1/CTL responses, as a therapeutic target for increasing anti-tumor immunity[J]. *BMB Rep*, 2018, 51(5):207-208.
- [24] Langdon S, Hughes A, Taylor MA, et al. Combination of dual mTORC1/2 inhibition and immune-checkpoint blockade potentiates antitumor immunity[J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(1):1-25.
- [25] Ma QY, Huang DY, Zhang HJ, et al. Upregulation of bacterial-specific Th1 and Th17 responses that are enriched in CXCR5CD4 T cells in non-small cell lung cancer[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 52:305-309.
- [26] Aue G, Sun C, Liu D, et al. Activation of Th1 Immunity within the Tumor Microenvironment Is Associated with Clinical Response to Lenalidomide in Chronic Lymphocytic Leukemia[J]. *J Immunol*, 2018, 201(7):1967-1974.
- [27] Saxena R, Kaur J. Th1/Th2 cytokines and their genotypes as predictors of hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma[J]. *World J Hepatol*, 2015, 7(11):1572-1580.
- [28] Li WP, Guo LJ, Rathi P, et al. Redirecting T cells to glypican-3 with 4-1BB Zeta chimeric antigen receptors results in Th1 polarization and potent antitumor activity[J]. *Hum Gene Ther*, 2017, 28(5):437-448.
- [29] Jiang LY, Yu ZP, Lin Y, et al. Low-molecular-weight polysaccharides from *Agaricus blazei* Murrill modulate the Th1 response in cancer immunity[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(3):3429-3436.
- [30] Nishimura A, Masuzawa N, Nakamura T, et al. Clinicopathological and immunohistochemical analysis of plasma cell-rich rejection in renal transplantation: Involvement of intratubular Th1 Th2 balance in plasma cell enrichment[J]. *Nephrology*, 2018, 23 Suppl 2:52-57.

收稿日期:2019-01-28 修回日期:2019-03-03 编辑:石嘉莹