

## Th17细胞与肿瘤微环境关系的研究进展\*

齐文慧 黄小娟 综述 王俊艳 审校

**摘要** Th17细胞在炎症、自身免疫、过敏和肿瘤等多种疾病中发挥着重要作用,但在肿瘤免疫中的作用却知之甚少。本文主要对Th17细胞在肿瘤微环境中分化相关的细胞因子,细胞内的信号传导通路和Th17细胞的迁移活动内容进行回顾,并进一步阐述其在肿瘤形成过程中所发挥的双向作用,为寻求治疗肿瘤的靶点提供依据。

**关键词** Th17细胞 肿瘤微环境 IL-17

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2013.05.014

### Correlation between Th17 cells and tumor microenvironment

Wenhui QI, Xiaojuan HUANG, Junyan WANG

Correspondence to: Junyan WANG; E-mail: junyan73@hotmail.com

Department of Histology and Embryology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

This study was supported by the Research Program of Application Foundation and Advanced Technology of Tianjin, China (Grant No.10JCYBJC12900)

**Abstract** Th17 cells have important functions in several diseases, including autoimmunity, inflammations, allergies, and tumors. However, the function of these cells in most tumor immunity cases remains unknown. The current study reviewed the current understanding of molecular interactions, signal pathways, and cell migration that contribute to cell differentiation and functions of Th17 cells in a tumor microenvironment. This paper also summarized the conclusions regarding the functions of these cells in tumorigenesis to provide basic guidelines for Th17-targeted therapy of tumors.

**Keywords:** Th17 cells, tumor microenvironment, IL-17

肿瘤微环境是指肿瘤局部浸润的免疫细胞、间质细胞及所分泌的活性介质等与肿瘤细胞共同构成的局部内环境<sup>[1]</sup>。肿瘤就是在这样一个复杂、动态的微环境中形成。在肿瘤微环境中,免疫细胞及相关细胞因子在肿瘤发生和发展过程中发挥着重要作用。CD4<sup>+</sup>T细胞是效应T细胞的重要成分,在免疫调节中发挥关键作用。根据所产生的细胞因子和效应细胞的生物功能特征,将CD4<sup>+</sup>T细胞分为Th1、Th2、Treg和Th17。Th17细胞以分泌浸润性细胞因子IL-17为主要特征,并通过IL-17上调其他相关因子来调控浸润性的微环境,从而介导了炎症、自身免疫和肿瘤等多种疾病的发生,是近年来研究的一个热点。目前,Th17细胞的相关研究已经取得了很大进展,但仍存在很多问题,特别是其在肿瘤发生发展中的作用,有待进一步研究。本文主要对Th17细胞在肿瘤微环境中的分化中发挥的作用及其目前的研究状况进行综述。

#### 1 Th17细胞在肿瘤微环境中的发育

##### 1.1 Th17细胞分化相关的细胞因子

初始CD4<sup>+</sup>T细胞分化方向受抗原性质、局部环境中的激素及细胞因子等多种因素调控,其中细胞因子的种类和平衡对Th细胞的分化具有重要的调节作用。初始CD4<sup>+</sup>T细胞在IL-12和IFN- $\gamma$ 的诱导下激活特异性转录因子T-bet,向Th1方向分化,从而参与细胞免疫应答;在IL-4存在时诱导特异性转录因子GATA-3,向Th2方向分化,从而参与体液免疫应答;在TGF- $\beta$ 单独诱导下激活特异性转录因子Foxp3,向Treg方向分化,从而维护机体的免疫平衡<sup>[2]</sup>。Th17细胞也由初始CD4<sup>+</sup>T细胞分化而来,其发育和分化调节机制不同于Th1、Th2和Treg细胞,局部肿瘤微环境对于Th17细胞分化是十分重要的。

肿瘤细胞、纤维母细胞和抗原提呈细胞等分泌一系列细胞因子TGF- $\beta$ 、IL-6、IL-23、IL-1 $\beta$ 、IL-21,从而形成一个效应因子网络系统,通过此网络系统调节Th17细胞的分化与增殖<sup>[3]</sup>。TGF- $\beta$ 对Th17细胞的诱导及分化目前有两种不同的观点,传统观点认为TGF- $\beta$ 是初始CD4<sup>+</sup>T细胞分化成为Th17细胞的启动因素,其与IL-6是诱导Th17细胞分化的启动者<sup>[4]</sup>。

作者单位:天津医科大学基础医学院(天津市300070)

\*本文课题受天津市应用基础及前沿技术研究项目(编号:10JCYBJC12900)资助

通信作者:王俊艳 junyan73@hotmail.com

在高表达 TGF- $\beta$  的小鼠体内 Th17 细胞数量明显增加。也有观点认为在缺乏 TGF- $\beta$  的情况下,仅 IL-6、IL-23、IL-1 $\beta$ 、IL-21 也足以促进 Th17 细胞分化<sup>[5]</sup>。IL-23 在 Th17 细胞分化发育过程中也起着重要作用,过去一度认为 IL-23 是 Th17 细胞分化的必需因子,但如今发现 IL-23 缺陷并不影响 Th17 细胞的正常产生。IL-23 对初始 CD4<sup>+</sup>T 细胞不起作用,只能引起分化的 Th17 细胞增殖,因此 IL-23 不是 Th17 细胞分化的必需因子,却是 Th17 细胞存活、繁殖的重要因子。与 IL-23 类似,IL-1 $\beta$  可由活化的髓系细胞产生,对 Th17 细胞分化起促进作用<sup>[6]</sup>。另外,Th17 细胞能分泌产生 IL-21,可通过正反馈回路来促进 Th17 细胞的分化。Th17 细胞分化可以被不同组合形式的启动因子诱导:1)不论 IL-6 存在与否,TGF- $\beta$  和 IL-21 可协同诱导初始 CD4<sup>+</sup>T 细胞向 Th17 细胞分化。2)不论 TGF- $\beta$  和 IL-23 存在与否,IL-1 $\beta$  和 IL-6 可协同诱导 Th17 细胞分化。3)IL-1 $\beta$  和 IL-23 联合刺激源于胸腺的初始 CD4<sup>+</sup>T 细胞,诱导 Th17 细胞分化。4)不论 IL-23 和 TGF- $\beta$  存在与否,IL-2 和 IL-1 $\beta$  可共同刺激人类前体 Foxp3<sup>+</sup> Treg 细胞,产生 Th17 细胞<sup>[7]</sup>。

## 1.2 Th17 细胞分化相关的细胞内信号通路

Th17 细胞分化相关的细胞因子 TGF- $\beta$ 、IL-6、IL-23、IL-21 等可激活 STAT3。在 STAT3 基因敲除的 T 细胞或是转染了 STAT3 siRNA 的野生型 T 细胞内,Th17 细胞不能完成其分化过程<sup>[8]</sup>,因此 STAT3 是调节 Th17 细胞分化的关键转录因子。STAT3 通路可活化 ROR $\gamma$ t,ROR $\gamma$ t 参与诱导编码 IL-17A 和 IL-17F 细胞因子基因的表达。在 ROR $\gamma$ t 基因敲除的脑脊髓炎的大鼠模型中,Th17 细胞分化障碍,体内外 IL-17 明显减少<sup>[9]</sup>。ROR $\gamma$ t 可以作为染色体重塑因子开放 IL-17 基因座并使其他因子结合到 IL-17 启动子上,因此 ROR $\gamma$ t 是 Th17 细胞分化的特异性转录因子。另外,此通路也存在一些负性调节机制。研究发现 IFN- $\gamma$  通过激活 STAT1 抑制下游信号 ROR $\gamma$ t,从而抑制 Th17 细胞分化,在 STAT1 基因缺陷的大鼠内,不存在 IFN- $\gamma$  对 Th17 细胞的分化抑制作用<sup>[10]</sup>。Socs3 是 STAT3 磷酸化的重要调控因子,因此 Socs3 也可抑制 Th17 细胞的分化,Socs3 缺乏时则可诱导更多的 Th17 细胞并伴随 STAT3 高磷酸化。

## 2 Th17 细胞在肿瘤微环境中的表达

### 2.1 Th17 细胞在肿瘤中数量变化

在肿瘤患者的外周血、癌组织、骨髓、脾等可检测到高水平的 Th17 细胞。研究发现在人肝细胞癌患者中,肿瘤组织内 IL-17 的表达水平明显高于正常肝脏组织<sup>[11]</sup>;胃癌患者与健康者相比,外周血 Th17 细胞比例明显增高,而且 Th17 细胞比例增高程度与胃癌

临床分期相关<sup>[12]</sup>;结肠癌患者肿瘤组织内 Th17 细胞比例明显高于自身正常结肠内的 Th17 细胞水平并与患者预后显著相关<sup>[13]</sup>;与以上研究结论不同的是,卵巢癌患者和正常人外周血中 Th17 细胞水平相近,但在肿瘤组织中浸润性 Th17 细胞比率显著上升。Munn<sup>[14]</sup>在卵巢癌组织中发现,肿瘤浸润性 Th17 细胞及 IL-17 表达水平是下降的,相应地在腹水中 IL-17 表达水平也是下降的。可能是因为 Th17 细胞在早期肿瘤组织中比例明显升高,但随着疾病进展,肿瘤浸润性 Th17 细胞和 IL-17 表达水平反而降低,不过发生这一变化的原因目前尚不清楚。

除上述所提到的肿瘤类型外,高水平表达的 Th17 细胞也出现在头颈部肿瘤、乳腺癌、肾癌等恶性肿瘤,表明 Th17 细胞浸润是恶性肿瘤的一个普遍特性。

### 2.2 Th17 细胞在肿瘤微环境中的迁移活动

Th17 细胞表达 CCR2、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CXCR3 等趋化型受体分子,表达的这些分子标志物都可能参与 Th17 细胞的迁移,并与其滞留在肿瘤微环境中有关<sup>[15]</sup>。Th17 细胞的另一特征是分泌 IL-17A、IL-17F、IL-21、IL-22、IL-26 和 CCL20。CCL20 是 CCR6 的配体,在肝癌患者的肿瘤组织内 CCL20 显著增多,二者可特异性结合诱导 Th17 细胞迁移。因此,Th17 细胞向肿瘤组织中的迁移是依赖 CCR6/CCL20 途径,而肿瘤微环境中的 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  和 IL-17A 又可促进 CCL20 的分泌,并通过 CCL20/CCR6 依赖的方式来募集 Th17 细胞<sup>[16]</sup>。这些研究提示,Th17 细胞的分化和迁移与肿瘤的发生与发展有关,并通过肿瘤微环境中的细胞因子联系起来。

## 3 Th17 细胞在肿瘤微环境中的作用

### 3.1 Th17 细胞的促血管生成作用

Th17 细胞是调节肿瘤免疫的重要细胞,其分泌的 IL-17 是介导肿瘤发生及发展的炎症因子,因此 Th17 细胞在肿瘤中的作用机制已成为研究热点。IL-17 及 Th17 细胞相关因子在肿瘤中高表达能促进肿瘤血管生成,并与肿瘤的临床病理特征紧密相关。Zhang 等<sup>[17]</sup>发现,高表达 IL-17mRNA 的肿瘤组织中,血管内皮细胞的数量明显高于低表达 IL-17mRNA 的肿瘤组织。因此 Th17 细胞与肿瘤微血管密度有显著相关性。

Th17 细胞可通过以下几种方式促进肿瘤血管生成:1)IL-17 能促进成纤维细胞产生促血管生成因子 VEGF、PGE2,并进一步调控 TGF- $\beta$  (TGF- $\beta$  可通过上调内皮细胞上 VEGF 受体来增强 VEGF 的作用)从而刺激肿瘤血管的生成<sup>[18]</sup>。2)IL-17 既可抑制肿瘤细胞分泌抗血管生成类趋化因子 CXCL9、CXCL10、CX-

CL11,又可促进分泌促血管生成类趋化因子CXCL1、CXCL5、CXCL6、CXCL8,从而增强肿瘤细胞对血管内皮细胞的趋化活性来促进肿瘤血管生成<sup>[19]</sup>。3)IL-17可促进IL-6、IL-8分泌,从而激活促血管生成基因<sup>[20]</sup>。所以,IL-17调节肿瘤局部促血管生成和抗血管生成因子的平衡,促进肿瘤血管的生成从而促进肿瘤发展。

### 3.2 Th17细胞的双向免疫作用

Th17细胞在肿瘤中可发挥抗肿瘤免疫作用。Th17细胞缺陷的小鼠易患肺黑色素瘤,用肿瘤特异性Th17细胞治疗可抑制肿瘤生长。在肿瘤微环境中,Th17细胞能正性调节分泌性Th1和NK细胞的功能,从而介导抗肿瘤免疫反应;此外也有研究发现Th17细胞可以通过CCR6/CCL20途径调节树突状细胞募集来间接发挥抗肿瘤免疫效应<sup>[21]</sup>。实验证明,在前列腺癌患者中Th17细胞的数量与肿瘤进展分期呈负相关<sup>[22]</sup>,这与上述研究结果一致。

但Th17细胞在肿瘤患者中仍有相反结论,其在肿瘤中也可发挥促肿瘤免疫作用。Prabhala等<sup>[23]</sup>发现IL-17通过与骨髓瘤细胞高表达的IL-17R结合,促进骨髓瘤细胞增长和集落形成从而促进肿瘤发展。Kryczek等<sup>[24]</sup>发现在结肠癌患者肿瘤中Th17细胞数量明显增多,促肿瘤生长可能是通过Th17细胞诱导浸润性细胞因子IL-1、IL-8、TNF- $\alpha$ 表达或是募集大量中性粒细胞。此外也有研究发现IL-17能抑制肿瘤组织内CD8<sup>+</sup>T细胞,增加髓源性抑制细胞(MDSCs)的浸润,MDSCs抑制T细胞的增殖和杀伤能力,诱导产生Treg细胞,参与肿瘤免疫逃逸、免疫耐受、免疫抑制等病理过程,从而起到Th17细胞的促肿瘤免疫活性<sup>[25]</sup>。因此肿瘤内Th17细胞具有抗肿瘤和促肿瘤双向免疫活性,其在不同阶段,不同类型的肿瘤中,由于受肿瘤微环境影响而可能处于不同的状态,从而使其发挥促进或抑制肿瘤生长的作用。

### 4 小结

Th17细胞是近年来发现的一类新型CD4<sup>+</sup>T细胞亚群。其发现不仅改变了人们对传统CD4<sup>+</sup>T细胞分化发育机制的认识,更使人们对CD4<sup>+</sup>T细胞的免疫机制有了更深刻了解,但在肿瘤发生中的作用机制尚需进一步研究。Th17细胞在肿瘤中是通过抗肿瘤免疫来抑制肿瘤生长,还是通过促肿瘤细胞生长增殖、抗凋亡能力及血管生成来促进肿瘤生长,目前仍存在争议,因此Th17细胞更具有研究的必要和价值。对Th17细胞分化调节的机制及其在肿瘤微环境中所发挥作用,将有助于解决其调节肿瘤进展的许多问题,形成以Th17细胞为基础的靶向肿瘤免疫治疗的新策略。

### 参考文献

- 1 Sautès-Fridman C, Cherfils-Vicini J, Damotte D, et al. Tumor microenvironment is multifaceted[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2011, 30(1):13-25.
- 2 Wraith DC, Nicolson KS, Whitley NT. Regulatory CD4<sup>+</sup>T cells and the control of autoimmune disease[J]. *Curr Opin Immunol*, 2004, 16(6):695-701.
- 3 Su X, Ye J, Hsueh EC, et al. Tumor microenvironments direct the recruitment and expansion of human Th17 cells[J]. *J Immunol*, 2010, 184(3):1630-1641.
- 4 Ye ZJ, Zhou Q, Gu YY, et al. Generation and differentiation of IL-17-producing CD4<sup>+</sup>T cells in malignant pleural effusion[J]. *J Immunol*, 2010, 185(10):6348-6354.
- 5 Ghoreschi K, Laurence A, Yang XP, et al. Generation of pathogenic T(H)17 cells in the absence of TGF- $\beta$  signaling[J]. *Nature*, 2010, 467(7318):967-971.
- 6 Tuomela S, Salo V, Tripathi SK, et al. Identification of early gene expression changes during human Th17 cell differentiation[J]. *Blood*, 2012, 119(23):e151-160.
- 7 Ersvæer E, Melve GK, Bruserud O. Future perspectives: should Th17 cells be considered as a possible therapeutic target in acute myeloid leukemia patients receiving allogeneic stem cell transplantation[J]? *Cancer Immunol Immunother*, 2011, 60(12):1669-1681.
- 8 Yang XO, Panopoulos AD, Nurieva R, et al. STAT3 regulates cytokine-mediated generation of inflammatory helper T cells[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(13):9358-9363.
- 9 Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, et al. The orphan nuclear receptor ROR $\gamma$  directs the differentiation program of proinflammatory IL-17<sup>+</sup>T helper cells[J]. *Cell*, 2006, 126(6):1121-1133.
- 10 Stumhofer JS, Laurence A, Wilson EH, et al. Interleukin 27 negatively regulates the development of interleukin 17-producing T helper cells during chronic inflammation of the central nervous system[J]. *Nat Immunol*, 2006, 7(9):937-945.
- 11 Kuang DM, Peng C, Zhao Q, et al. Activated monocytes in peritumoral stroma of hepatocellular carcinoma promote expansion of memory T helper 17 cells[J]. *Hepatology*, 2010, 51(1):154-164.
- 12 Iida T, Iwahashi M, Katsuda M, et al. Tumor-infiltrating CD4<sup>+</sup>Th17 cells produce IL-17 in tumor microenvironment and promote tumor progression in human gastric cancer[J]. *Oncol Rep*, 2011, 25(5):1271-1277.
- 13 Liu J, Duan Y, Cheng X, et al. IL-17 is associated with poor prognosis and promotes angiogenesis via stimulating VEGF production of cancer cells in colorectal carcinoma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 407(2):348-354.
- 14 Munn DH. Th17 cells in ovarian cancer[J]. *Blood*, 2009, 114(6):1134-1135.
- 15 Maggi L, Santarlasci V, Capone M, et al. CD161 is a marker of all human IL-17-producing T-cell subsets and is induced by RORC[J]. *Eur J Immunol*, 2010, 40(8):2174-2181.
- 16 Hirata T, Osuga Y, Takamura M, et al. Recruitment of CCR6-expressing Th17 cells by CCL 20 secreted from IL-1 $\beta$ -, TNF- $\alpha$ -, and IL-17A-stimulated endometriotic stromal cells[J]. *Endocrinology*, 2010, 151(11):5468-5476.
- 17 Zhang JP, Yan J, Xu J, et al. Increased intratumoral IL-17-producing

- ing cells correlate with poor survival in hepatocellular carcinoma patients[J]. J Hepatol, 2009, 50(5):980-989.
- 18 Numasaki M, Fukushi J, Ono M, et al. Interleuin-17 promotes angiogenesis and tumor growth[J]. Blood, 2003, 101(7):2620-2627.
- 19 Numasaki M, Watanabe M, Suzuki T, et al. IL-17 enhances the net angiogenic activity and in vivo growth of human non-small cell lung cancer in SCID mice through promoting CXCR-2-dependent angiogenesis[J]. J Immunol, 2005, 175 (9):6177-6189.
- 20 Wang Z, Yuan Y, Zhuang H, et al. Hepatic haemangiomas: possible association with IL-17[J]. J Clin Pathol, 2012, 65(2):146-151.
- 21 Kryczek I, Wei S, Szeliga W, et al. Endogenous IL-17 contributes to reduced tumor growth and metastasis[J]. Blood, 2009, 114(2):357-359.
- 22 Sfanos KS, Bruno TC, Maris CH, et al. Phenotypic analysis of prostate-infiltrating lymphocytes reveals TH17 and Treg skewing[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(11):3254-3261.
- 23 Prabhala RH, Pelluru D, Fulciniti M, et al. Elevated IL-17 produced by TH17 cells promotes myeloma cell growth and inhibits immune function in multiple myeloma[J]. Blood, 2010, 115(26):5385-5392.
- 24 Kryczek I, Wu K, Zhao E, et al. IL-17<sup>+</sup> Regulatory T cells in the microenvironments of chronic inflammation and cancer[J]. J Immunol, 2011, 186(7):4388-4395.
- 25 He D, Li H, Yusuf N, et al. IL-17 promotes tumor development through the induction of tumor promoting microenvironments at tumor sites and myeloid-derived suppressor cells[J]. J Immunol, 2010, 184(5):2281-2288.

(2012-10-15 收稿)

(2013-01-17 修回)

(本文编辑:张佺)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## “奥先达”(注射用奈达铂)有奖征文活动通知

奥先达(注射用奈达铂)为新一代铂类抗肿瘤药,自2005年在国内上市以来,在临床上为肿瘤患者提供了铂类药物的新选择,也得到了广大肿瘤临床专家的认可和支持。江苏奥赛康药业股份有限公司在2011年与《中国肿瘤临床》杂志合作,开展了第1届“奥先达”有奖征文活动,得到了众多临床医生的积极参与,取得了良好的效果。我们将在2013年继续与《中国肿瘤临床》杂志合作,向全国医生公开征集相关文章进行评选。

### 一、征文内容

1)奥先达(注射用奈达铂)与其他铂类在临床疗效、不良反应方面的比较;2)奥先达(注射用奈达铂)在各适应症中应用病例报道及用药心得体会;3)铂类耐药相关研究(如ERCC1基因的研究等)。

### 二、征文要求

1)未在公开发行的期刊上发表的论文均可参加;2)内容侧重于奥先达的临床研究与应用,尤其欢迎前瞻性的临床研究;3)论文要求4 000字以内,并附400字以内中英文摘要和3~5个关键词;4)论文格式请参照《中国肿瘤临床》杂志要求;5)请注明作者姓名、单位及科室、地址、邮政编码、联系电话和电子邮箱等。

### 三、评选方法

文章收集后将邀请国内知名专家,根据论文的科学性、真实性、设计水平等进行评审,评选出一等奖1名(10 000元的学术会议赞助),二等奖2名(5 000元的学术会议赞助),三等奖5名(奖励价值3 000元礼品),并对评选出优秀的文章推荐在《中国肿瘤临床》杂志上发表。

征文邮寄:江苏奥赛康药业股份有限公司市场部郝艳鹏收;地址:江苏南京江宁科学园科建路699号;邮编:211112;电话:025-85090928;E-mail:haoyanpeng2007@163.com。论文尽可能用电子稿件发送,并在主题中注明“奥先达征文”字样。活动截止时间:2013年10月1日(以邮戳日期或E-mail发送日期为准)。征文注释:江苏奥赛康药业股份有限公司拥有本次活动的解释权。

——江苏奥赛康药业股份有限公司

2013年1月1日