

共生菌调控机体肺泡巨噬细胞抗肿瘤免疫应答的研究进展

母英杰, 胡世莲, 程民

(安徽医科大学附属省立医院、安徽省立医院老年医学科, 安徽省老年医学研究所, 肿瘤免疫与营养治疗安徽省重点实验室, 合肥 230001)

[摘要] 机体黏膜组织中存在大量的“共生菌”, 共生菌及其代谢产物不仅是机体维持免疫稳态所必需, 并可影响机体对多种免疫介导性疾病的易感性。肺泡巨噬细胞是肺泡腔表面分布最为丰富的固有免疫细胞, 在肺脏免疫应答及相关疾病发生发展中发挥重要作用。呼吸道及肠道菌群均可对肺泡巨噬细胞的表型及功能产生调控作用, 共生菌缺失可以导致肺泡巨噬细胞的比例和数量发生变化, 并影响肺泡巨噬细胞的功能和极化状态。长链非编码 RNA 是巨噬细胞免疫稳态和功能的重要调控分子, 可以调控巨噬细胞的炎性反应及极化等, 同时机体 lncRNA 的表达亦受共生菌信号的影响。

[关键词] 微生物群; 免疫, 黏膜; 巨噬细胞, 肺泡; 长链非编码 RNA; 综述

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2020.04.032

Advance on commensal microbiota in regulating the anti-tumor immune response of alveolar macrophages Mu Yingjie, Hu Shilian, Cheng Min (Department of Geriatrics, Anhui Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Anhui Institute of Gerontology, Anhui Provincial Key Laboratory of Tumor Immunotherapy and Nutrition Therapy, Hefei 230001, China)

Corresponding author: Hu Shilian, Email: hushilian@126.com

[Abstract] There are a lot of "commensal microbiota" in the mucosal tissues of the body. Commensal microbiota and their metabolites are not only necessary for the maintenance of immune homeostasis, but also can affect the susceptibility of the body to a variety of immune-mediated diseases. Alveolar macrophages are the most abundant innate immune cells on the surface of alveolar cavity, which play an important role in the immune response of the lung and the occurrence and development of related diseases. Commensal microbiota of the respiratory and intestinal tract can regulate the phenotype and function of alveolar macrophages. The absence of commensal microbiota can lead to the decrease in the proportion and number of alveolar macrophages. Long non-coding RNA is an important regulatory molecule for the immune homeostasis and function of macrophages, which can regulate the inflammatory response and polarization of macrophages. Meanwhile, the expression of lncRNA is also affected by the signal of commensal bacteria.

[Keywords] Microbiota; Immunity, mucosal; Macrophages, pulmonary alveoli; RNA, long noncoding; Review

共生菌及其代谢产物不仅是机体维持免疫稳态所必需, 并可影响机体对多种免疫介导性疾病的易感性。呼吸道共生菌群被喻为呼吸道健康的“看门人”, 在器官发育和免疫稳态维持中发挥重要作用, 对肺脏免疫应答的调控具有精密性和特异性。肠道菌群与肺脏关系密切, 在机体内形成“肠-肺”轴, 调控肺脏免疫系统的发育与成熟及其免疫应答。肺

泡巨噬细胞是肺泡表面分布最为丰富的固有免疫细胞, 作为机体抵抗病原体 and 污染源的第一道防线, 启动及调控肺脏的免疫应答, 共生菌缺失可以导致肺泡巨噬细胞的比例和数量下降, 从而影响肺脏免疫。

1 共生菌在维持机体免疫稳态中发挥重要的调控作用

呼吸道、消化道、泌尿生殖道、皮肤等黏膜组织

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81471552); 肿瘤免疫与营养治疗安徽省重点实验室绩效补助项目(20183400002555)

作者简介: 母英杰, 硕士研究生, Email: 121406777@qq.com

通信作者: 胡世莲, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, Email: hushilian@126.com

中存在着大量的“共生菌”,这些共生菌以及代谢产物在免疫组织发育和免疫细胞活化过程中提供免疫调节信号,对于维持机体免疫稳态具有重要作用。肺脏内共生菌对于肺脏免疫应答的调控具有其精密性和特异性,在多种肺脏慢性疾病,如慢性阻塞性肺疾病、哮喘、特发性纤维化、囊性纤维化等发生发展过程中具有重要作用,肺内共生菌可能通过调控炎症和(或)免疫过程参与慢性阻塞性肺病的发病机制,同时肺脏慢性疾病的发生发展也影响肺脏菌群的组成和功能^[1-3]。肠道是人体微生物群的主要储藏库,肠道菌群在宿主的免疫启动过程中发挥重要的作用,可以调控肠道免疫细胞的活性,并能刺激肠黏膜淋巴组织的发育和分化,肝脏因其与肠道特有的解剖学位置关系,其免疫稳态亦受到共生菌的调控。共生菌缺失导致肝脏 iNKT 细胞显著减少,亦可导致肝脏 Kupffer 细胞数量显著减少,且低表达 MHC-II 类分子,从而影响肝脏免疫应答。肠道菌群与肺脏关系密切,在机体内形成“肠-肺”轴,调控肺脏免疫系统的发育与成熟及其免疫应答,肠道 G^+ 共生菌通过诱导肺脏 Th17 细胞应答进而在肺部抗真菌感染中发挥重要的调控作用,肠道共生菌通过“远端”效应调控肺脏的抗病毒免疫应答^[4,6]。

2 共生菌在机体抗肿瘤免疫应答过程中发挥重要作用

共生菌调控机体免疫应答,与多种重大疾病的发生发展密切相关,黏膜组织亦是肿瘤好发部位,肺癌、肝癌、肠癌等均是危害人类健康的严重问题。共生菌信号对机体抗肿瘤免疫应答的作用及其如何影响肿瘤的发生发展是值得深入探讨的科学问题。有研究表明,炎症信号的激活、饮食的改变和 nod2 缺乏等因素会导致菌群失调^[7-8],而菌群失调可以在多个水平上调控恶性肿瘤的易感性,包括基因毒性和毒力效应的增强、代谢的改变、免疫应答和促炎作用。最近研究发现,膳食纤维会促进肠道菌群对短链脂肪酸的发酵,而短链脂肪酸具有抗炎的作用,可降低结肠癌和乳腺癌的发生率^[9]。共生菌在形成适应性免疫过程中起重要作用。病态微生物群促进慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者上皮细胞白细胞介素(IL)17C 表达,从而通过肿瘤微环境中的中性粒细胞炎症促进肿瘤生长^[10],此外白细胞介素 6(IL-6)已被证实通过促进类 COPD 炎症在肺癌中发挥重要作用^[11]。本课题组的研究发现,共生菌缺失小鼠更容易发生肺脏黑色素瘤及 Lewis 肺癌,小鼠

机体产生有效的肺脏抗肿瘤免疫应答需要完整的共生菌群存在,任何菌群组分的缺失均会导致其抗肿瘤效应减低,这与共生菌促进肺脏 $\gamma\delta T17$ 细胞、肺泡巨噬细胞抗肿瘤免疫应答密切相关^[12-13]。共生菌可以通过调节肿瘤微环境来控制肿瘤对治疗药物的反应,Lida 等^[14]评估了共生菌对免疫治疗[CpG(胞嘧啶、鸟苷、磷酸二酯链)寡核苷酸]和奥沙利铂(抗肿瘤药物)疗效的影响,结果表明,在共生菌缺失的荷瘤小鼠中抗癌药物的疗效降低。

3 肺泡巨噬细胞在肺脏免疫应答及相关疾病发生发展中发挥重要作用

肺脏内的巨噬细胞按照其所在的位置分为肺泡巨噬细胞、间质内巨噬细胞及游离在肺脏血管内的巨噬细胞。肺泡巨噬细胞是肺泡腔表面分布最为丰富的固有免疫细胞,作为机体抵御病原体和污染源的第一道防线,启动及调控肺脏的免疫应答^[15]。肺泡巨噬细胞具有典型的 $F4/80^+ CD11c^+$ 巨噬细胞表型,但与其他巨噬细胞不同,肺泡巨噬细胞高表达 CD11c、CD200R、CD206 以及 Siglec-F 分子,低表达 MHC-II 分子和共刺激分子,抗原递呈能力较弱。与肺脏间质内巨噬细胞相比,肺泡巨噬细胞具有更强的清除微生物感染的能力,能够产生高水平的活性氧中间体(ROI)、一氧化氮(NO)、肿瘤坏死因子(TNF- α)和细胞毒性。正常生理状态下,肺泡巨噬细胞在黏膜层与肺泡上皮细胞“并列”存在,通过 CD200 受体(CD200R)、转化生长因子- β (TGF- β)和白细胞介素 10 受体(IL-10R)与上皮细胞发生相互作用;同时肺泡巨噬细胞来源的 TGF- β 和前列腺素抑制 T 细胞活化^[16]。肺泡巨噬细胞调节肺脏上皮细胞、树突状细胞和 T 细胞之间的相互作用^[16-17]。在肺纤维化、慢性阻塞性肺脏疾病中肺泡巨噬细胞的功能均出现异常^[16]。肺泡巨噬细胞通过分泌促炎因子可增强机体抗肿瘤功能及细胞毒性,进而抑制肿瘤生长,但肺泡巨噬细胞在肺癌中的促肿瘤功能亦有报道,肺泡巨噬细胞通过分泌 IL-8 和血管内皮生长因子(VEGF)促进血管生成和肿瘤生长^[18]。在外部环境信号刺激下,巨噬细胞发生极化并发挥不同的功能^[19],肺泡巨噬细胞所处的微环境变动较大,明显受到环境抗原性物质、急性感染、慢性炎症反应等因素的影响^[16]。

4 共生菌对肺泡巨噬细胞的表型及功能具有重要的调控作用

呼吸道共生菌信号调控肺泡巨噬细胞的功能和

极化状态。新生儿肺泡巨噬细胞对卡氏肺囊虫感染表现出反应迟钝,这与新生儿肺脏的本身特点及免疫抑制环境密切相关^[20];出生前,胎儿肺泡“niche”并未出现,出生后的第一次自主呼吸促发了肺泡“niche”结构,迅速地被循环单核细胞填充,进而发育分化为肺泡巨噬细胞^[15]。在小鼠出生后,呼吸道等黏膜组织内的共生菌群逐步建立和完善,调节组织局部免疫微环境,精密调控肺泡巨噬细胞的表型和功能^[16]。来自上呼吸道的共生菌信号可为肺泡巨噬细胞极化提供必要的刺激,TLR2-ligand⁺金黄色葡萄球菌通过 TLR2 信号将外周 CCR2⁺CD11b⁺单核细胞招募至肺脏组织中并极化形成 M2 肺泡巨噬细胞,进而通过抗炎细胞因子抑制流感病毒介导的致死性炎症^[2]。已有的研究^[13]揭示呼吸道共生菌通过维持肺泡巨噬细胞处于 M1 状态,低表达 CCL24,从而促进肺脏 $\gamma\delta$ T17 细胞抗肿瘤免疫应答。肠道共生菌信号对肺泡巨噬细胞的功能亦具有重要的调控作用。肠道 Candida(共生真菌假丝酵母)的过度生长可导致血清前列腺素 E₂(PGE₂)的水平升高,进而诱导肺脏 M2 巨噬细胞极化,导致气道变应性炎症的发生^[21]。肠道菌群可增强肺泡巨噬细胞吞噬肺炎链球菌的能力,加速肺部细菌的清除^[5]。研究已证实肠道共生菌来源的信号是建立巨噬细胞活化阈值所必不可少的免疫刺激^[22]。因此,肠共生菌群对肺泡巨噬细胞的远端调控是不容忽视的一个重要方面。

5 lncRNA 是巨噬细胞免疫稳态和功能的重要调控分子

长链非编码 RNA(lncRNA)是指超过 200 个核苷酸的非编码 RNA,为高等动物基因组的重要组成部分,可以通过 DNA-lncRNA、RNA-lncRNA 或 protein-lncRNA 等方式调控靶基因的表达^[23],在基因组印记、胚胎发育、细胞分化、肿瘤转移及细胞周期调控等生理和病理过程中发挥重要作用。已有研究证实多种 lncRNA 在维持固有免疫和适应性免疫细胞稳态和功能中发挥重要的作用,包括诱导细胞因子生成、免疫受体表达,影响细胞分化、细胞存活等,且与机体多种疾病的发生发展密切相关,其中约 20 种 lncRNA 在固有免疫细胞中的功能已明确^[23-24]。lncRNA 可以调控巨噬细胞的炎症反应及极化等,巨噬细胞受到 TLR 信号刺激后 30 min 之内迅速产生 lincRNA-Cox2,与 hnRNP-A/B 和 hnRNP-A₂/B₁ 发生相互作用,进而抑制 CCL5 和 CX3CL1 的表达^[25]。

巨噬细胞也可通过 lncRNA Mirt2 负向调控炎症细胞因子的表达,以控制炎症程度^[26]。在多发性硬化症中,lncRNA GAS5 通过抑制 TRF4 转录并招募 PRC2,进而抑制巨噬细胞向 M2 型极化^[27]。同时,共生菌信号影响机体 lncRNA 的表达,有研究表明,普通小鼠和悉生小鼠心脏、海马、肝脏、脾脏及胸腺等组织中 lncRNA 的表达与无菌小鼠存在显著的差异,表明共生菌与 lncRNA 之间可能存在相互作用关系^[28]。而且,不同的共生菌群种类会诱导不同的 lncRNA 差异表达,探索有功能的差异表达的 lncRNA,揭示其在共生菌调控机体免疫应答中的作用将具有重要的科学意义^[28]。

6 小结

正常黏膜组织中存在着大量的共生菌,这些共生菌及其代谢产物对于机体维持免疫稳态及抗肿瘤免疫应答具有重要的意义,肺泡巨噬细胞对肺脏免疫稳态维持及抗肿瘤免疫应答具有重要作用,共生菌群对肺泡巨噬细胞具有重要的调控作用,但其具体机制尚不十分明确,特别是共生菌-肺泡巨噬细胞-lncRNA 之间的相互关系有待深入探究。因此,揭示共生菌调控肺脏抗肿瘤免疫应答中的作用具有重要的科学意义,并可为肺脏肿瘤的发生、发展以及治疗提供新靶点。

参考文献

- [1] ICHINOHE T, PANG I K, KUMAMOTO Y, et al. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(13): 5354-5359.
- [2] WANG J, LI F, SUN R, et al. Bacterial colonization dampens influenza-mediated acute lung injury via induction of M2 alveolar macrophages[J]. Nat Commun, 2013, 4: 2106.
- [3] BROWN R L, SEQUEIRA R P, CLARKE T B. The microbiota protects against respiratory infection via GM-CSF signaling[J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 1512.
- [4] MCALEER J P, KOLLS J K. Contributions of the intestinal microbiome in lung immunity[J]. Eur J Immunol, 2018, 48(1): 39-49.
- [5] SCHUIJT T J, LANKELMA J M, SCICLUNA B P, et al. The gut microbiota plays a protective role in the host defence against pneumococcal pneumonia[J]. Gut, 2016, 65(4): 575-583.
- [6] HUANG Y J, LIPUMA J J. The Microbiome in Cystic Fibrosis[J]. Clin Chest Med, 2016, 37(1): 59-67.
- [7] ARTHUR J C, PEREZ-CHANONA E, MUHLBAUER M,

- et al. Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota [J]. *Science*, 2012, 338 (6103): 120-123.
- [8] HOLMES E, LI J V, MARCHESI J R, et al. Gut microbiota composition and activity in relation to host metabolic phenotype and disease risk [J]. *Cell Metab*, 2012, 16 (5): 559-564.
- [9] ELANGO VAN S, PATHANIA R, RAMACHANDRAN S, et al. The niacin/butyrate receptor GPR109A suppresses mammary tumorigenesis by inhibiting cell survival [J]. *Cancer Res*, 2014, 74 (4): 1166-1178.
- [10] JUNG NICKEL C, SCHMIDT L H, BITTIGKOFFER L, et al. IL-17C mediates the recruitment of tumor-associated neutrophils and lung tumor growth [J]. *Oncogene*, 2017, 36 (29): 4182-4190.
- [11] OCHOA C E, MIRABOLFATHINEJAD S G, RUIZ V A, et al. Interleukin 6, but not T helper 2 cytokines, promotes lung carcinogenesis [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2011, 4 (1): 51-64.
- [12] CHENG M, QIAN L, SHEN G, et al. Microbiota modulate tumoral immune surveillance in lung through a gamma delta T17 immune cell-dependent mechanism [J]. *Cancer Res*, 2014, 74 (15): 4030-4041.
- [13] CHENG M, CHEN Y, WANG L, et al. Commensal microbiota maintains alveolar macrophages with a low level of CCL24 production to generate anti-metastatic tumor activity [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 7471.
- [14] HIDA N, DZUTSEV A, STEWART C A, et al. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment [J]. *Science*, 2013, 342 (6161): 967-970.
- [15] JOSHI N, WALTER J M, MISHARIN A V. Alveolar Macrophages [J]. *Cell Immunol*, 2018, 330: 86-90.
- [16] HUSSELL T, BELL T J. Alveolar macrophages: plasticity in a tissue-specific context [J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14 (2): 81-93.
- [17] KOPF M, SCHNEIDER C, NOBS S P. The development and function of lung-resident macrophages and dendritic cells [J]. *Nat Immunol*, 2015, 16 (1): 36-44.
- [18] ALMATROODI S A, MCDONALD C F, POUNIOTIS D S. Alveolar macrophage polarisation in lung cancer [J]. *Lung Cancer Int*, 2014; 721087. DOI:10.1155/2014/721087.
- [19] MANTOVANI A, SICA A, SOZZANI S, et al. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization [J]. *Trends Immunol*, 2004, 25 (12): 677-686.
- [20] KURKJIAN C, HOLLIFIELD M, LINES J L, et al. Alveolar macrophages in neonatal mice are inherently unresponsive to pneumocystis murina infection [J]. *Infect Immun*, 2012, 80 (8): 2835-2846.
- [21] KIM Y G, UDAYANGA K G, TOTSUKA N, et al. Gut dysbiosis promotes M2 macrophage polarization and allergic airway inflammation via fungi-induced PGE (2) [J]. *Cell Host & Microbe*, 2014, 15 (1): 95-102.
- [22] ABT M C, OSBORNE L C, MONTICELLI L A, et al. Commensal bacteria calibrate the activation threshold of innate antiviral immunity [J]. *Immunity*, 2012, 37 (1): 158-170.
- [23] MOWEL W K, KOTZIN J J, MCCRIGHT S J, et al. Control of immune cell homeostasis and function by lncRNAs [J]. *Trends Immunol*, 2018, 39 (1): 55-69.
- [24] CHEN Y G, SATPATHY A T, CHANG H Y. Gene regulation in the immune system by long noncoding RNAs [J]. *Nat Immunol*, 2017, 18 (9): 962-972.
- [25] CARPENTER S, AIELLO D, ATIANAND M K, et al. A long noncoding RNA mediates both activation and repression of immune response genes [J]. *Science*, 2013, 341 (6147): 789-792.
- [26] DU M, YUAN L, TAN X, et al. The LPS-inducible lncRNA Mirt2 is a negative regulator of inflammation [J]. *Nat commun*, 2017, 8 (1): 2049.
- [27] SUN D, YU Z, FANG X, et al. LncRNA GAS5 inhibits microglial M2 polarization and exacerbates demyelination [J]. *EMBO Rep*, 2017, 18 (10): 1801-1816.
- [28] LIANG L, AI L, QIAN J, et al. Long noncoding RNA expression profiles in gut tissues constitute molecular signatures that reflect the types of microbes [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 11763. DOI:10.1038/srep11763.

(收稿日期:2019-08-06)