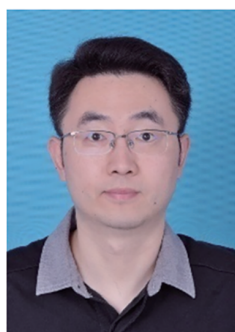


DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.04.001

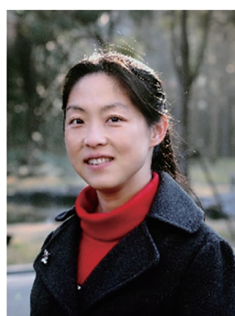
· 专家论坛 ·

基于表观遗传调控的肿瘤相关巨噬细胞极化和功能重塑：肿瘤治疗新策略

胡向嘉, 张迁, 李楠(海军军医大学 免疫学研究所暨医学免疫学国家重点实验室, 上海 200433)



张迁, 博士、教授、硕士生导师, 国家自然科学基金委优秀青年科学基金和首届中国科协“青年人才托举工程”获得者、上海市青年科技启明星。主要从事抗病原体感染免疫和肿瘤免疫的分子机制研究, 发现了固有免疫和炎症的表观调控关键靶点, 如 TET2 和 DNMT3A 等表观修饰酶在炎症起始和消退及抗病毒固有免疫中的关键调控作用, 鉴定了新型微小 RNA 在肿瘤免疫中的表观调控功能。曾主持国家自然科学基金优秀青年科学基金项目、面上项目和青年基金项目等多项研究, 以第一或共同第一作者和共同通信作者在 *Nature*、*Nat Immunol*、*Cancer Commun*、*Cell Rep* 等杂志发表 SCI 收录论文十余篇, 以共同通信作者身份在 *Nat Rev Immunol* 和 *Annu Rev Immunol* 等顶级专业期刊发表综述论文数篇。相关研究成果两次入选“中国高等学校十大科技进展”。



李楠, 博士、教授、博士生导师, 医学免疫学国家重点实验室副主任, 全国“百篇优博”论文、中国青年科技奖和求是杰出青年奖获得者, 上海市三八红旗手标兵。主要从事分子免疫学研究, 利用人免疫细胞差异/cDNA 文库大规模测序和生物信息学分析成功鉴定了 30 余条具有重要科研价值和应用前景的全长基因, 均在国际基因库登录, 并得到国际遗传组织的统一命名; 利用这些新型免疫分子进一步研发出多种活性小分子化合物、肿瘤抗原肽和优化肽, 并制备了体内、外具有明显特异性抗肿瘤作用的抗原肽疫苗。研究结果以第一或共同第一及通信或共同通信作者身份共发表 SCI 收录论文 20 余篇, 获国家发明专利授权 28 项。作为负责人承担国家科技重大专项、“863”、“973”、国家科技攻关计划、国家重点研发计划、国家自然科学基金等国家及上海市重大科研项目 20 余项, 总金额 3 700 余万元; 作为核心成员获得首届全国创新争先奖(2017 年)。

[摘要] 肿瘤相关巨噬细胞(TAM)在肿瘤发展、转移和治疗抵抗中扮演了关键角色。TAM 包含两种可相互极化的类型: 促炎、抑制肿瘤生长的 M1 型和抑炎、促进肿瘤进展的 M2 型。表观遗传机制在肿瘤微环境对 TAM 的功能塑造中的作用十分独特, 主要介导极化相关信号通路、细胞因子、代谢酶、关键转录因子和 MHC 及其调控因子等功能基因的转录或转录后调控, 从而决定 TAM 的极化状态和功能。因此, 从表观调控入手抑制 M2 极化、促进 M1 极化, 进而引起 TAM 功能重塑, 已逐渐成为肿瘤治疗的一个新兴策略。通过鉴定 TAM 特异性及关键表观调节机制、开发靶向 TAM 的新型表观药物递送系统、有效联合其他抗肿瘤疗法等方式, 可进一步提高基于表观遗传调控的靶向巨噬细胞治疗的特异性, 降低不良反应, 实现更理想的抗肿瘤效果。

[关键词] 表观遗传学; 巨噬细胞极化; 肿瘤相关巨噬细胞; 靶向治疗

[中图分类号] R730.51; R730.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)04-0267-09

Epigenetic regulation of polarization and functional reprogramming of tumor-associated macrophages: a novel strategy of cancer therapy

HU Xiangjia, ZHANG Qian, LI Nan (National Key Laboratory of Medical Immunology & Institute of Immunology, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Tumor-associated macrophages (TAMs), key players in tumor development, metastasis and drug resistance, contain two polarizable phenotypes: inflammatory, tumor-inhibitory M1 type and anti-inflammatory, tumor-promoting M2 type. Epigenetic regulation plays a distinct role in functional programming of TAMs in the tumor microenvironment. It determines the polarization and

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目资助(No.82071762)

[作者简介] 胡向嘉(1997—), 男, 硕士生, 主要从事固有免疫表观调控的研究, E-mail: hxj15821673375@163.com

[通信作者] 李楠, E-mail: nanli@immunol.org

function of TAMs mainly through mediating transcriptional or post-transcriptional regulation of polarization-related signal pathways, cytokines, metabolic enzymes, key transcription factors, MHC and its regulators. Therefore, epigenetic regulation-based inhibition of M2 polarization and promotion of M1 polarization to induce functional reprogramming of TAMs has gradually developed into a novel strategy in the field of antitumor immunotherapy. Identification of more specific and pivotal mechanisms in epigenetic regulation of TAMs and development of new TAM-targeting epigenetic drug delivery system, combined with other antitumor therapies, might improve targeting specificity of epigenetic regulation of TAMs, reduce adverse effects and achieve better antitumor effects.

[Key words] epigenetics; macrophage polarization; tumor-associated macrophage (TAM); targeted therapy

[Chin J Cancer Biother, 2022, 29(4): 267-275. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.04.001]

肿瘤内浸润的巨噬细胞称为肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM),是肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中最主要的免疫细胞,在肿瘤免疫和肿瘤治疗中发挥着重要作用,通常与不良预后和治疗抵抗相关。TAM具有高度异质性和功能的可塑性,主要包含M1型和M2型两种极化类型。在肿瘤发生早期,TAM以M1型为主,主要发挥抗肿瘤作用,能够抑制肿瘤生长并激活肿瘤免疫;然而在TME的持续影响下,TAM会朝M2极化方向转变,表现为免疫抑制作用增强,这反过来强化了TME的驯化作用,促进肿瘤的恶性进展,易化肿瘤的免疫逃逸、增殖和转移。基于M1和M2型TAM的功能特点,如何诱导TAM中的M2型向M1型发生复极化并重塑其功能,成为目前肿瘤治疗研究的一个重要方向。

TAM的极化和功能状态受到TME中各种调控因素的诱导与调节,其中表观遗传调控具有独特的作用。深入研究包括DNA甲基化、以甲基化和乙酰化为主的组蛋白修饰和非编码RNA在内的表观遗传机制介导的TAM功能调控,并进一步挖掘其在抗肿瘤治疗的应用潜力,有助于进一步理解TAM在不同类型肿瘤和各种治疗方法中所起的重要作用,并为靶向TAM辅助肿瘤治疗提供新的思路。

1 表观遗传修饰对TAM极化和功能重塑的调控作用及其机制

巨噬细胞的异质性来源于其对微环境中纷繁复杂的刺激因素的积极响应,在此过程中,巨噬细胞表型的呈现需要相关基因在特定时空下的表达,这依赖于众多因素的相互作用,其中,表观遗传机制通过对基因启动子和增强子进行动态而可逆的表观修饰,促使巨噬细胞能够快速响应不同刺激^[1]。

表观遗传调控包含DNA甲基化、组蛋白修饰、非编码RNA等多种机制,其修饰的靶基因或靶蛋白在TAM的功能中发挥不同作用,因此表观遗传调控对TAM发挥着复杂而多样的作用,不可一概而论。总体来说,表观遗传主要通过以下途径调控TAM功能:(1)对染色质的表观修饰(DNA甲基化、多种组蛋白修饰等)精密调节基因表达;(2)通过染色质重塑而动态

调节基因组转录水平;(3)通过非编码RNA特异性调控基因转录和翻译;(4)通过RNA修饰而调节mRNA翻译和稳定性来影响TAM所参与的生理与病理进程^[2]。上述表观调控作用共同建立了TAM的基因特异性表观调控组,在染色质和RNA层面调节基因的转录活性和表达水平,在确立TAM的功能特性中发挥了关键而独特的作用^[3]。

表观遗传调控不改变基因序列,通常受环境因素的影响并且可逆,从而在肿瘤治疗中具有潜在的应用前景。近年来,在表观遗传层面调控TAM极化的各个环节,抑制M2极化、促进M1极化,从而引起TAM的功能重塑,已经逐渐成为肿瘤治疗的一个新兴策略。

1.1 DNA甲基化

哺乳动物的DNA甲基化是指发生在CpG二核苷酸中胞嘧啶C-5位的甲基化;由DNA甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT,包括DNMT1、DNMT3a和DNMT3b)催化,其产物称为5-甲基胞嘧啶(5-methylcytosine, 5-mC)。启动子、增强子以及转录起始位点附近的甲基化CpG(methyl-CpG)会阻止转录起始复合物的组装,导致转录沉默。

实体瘤中高表达的DNMT可催化TAM极化相关的转录因子、信号通路及其调控因子和能量代谢相关基因的DNA甲基化,与M1极化过程密切相关。例如, DNMT1能够抑制Kruppel样因子4(Krüppel-like factor 4, KLF4)和细胞因子信号转导抑制因子1(suppressor of cytokine signaling 1, SOCS1)等转录因子的基因表达,增强促炎细胞因子TNF- α 和IL-6的分泌,调控巨噬细胞M1极化过程^[4-5]。与之类似, DNMT1和DNMT3b可抑制M2极化调控因子过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor γ , PPAR γ),从而促进M1极化^[5-6]。然而, DNMT并非只促进M1极化。一项关于胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)的研究^[7]发现,肿瘤细胞与TAM的细胞间直接接触能够通过诱导氧化磷酸化相关基因的DNA甲基化水平升高,进而抑制M1样TAM的葡萄糖代谢,使之重编程为M2样TAM,从而抑制TAM

的抗肿瘤作用;而通过 DNMT 抑制剂预处理抑制 DNA 甲基化后可抑制 TAM 重编程,使 TAM 能够发挥抗肿瘤作用。因此, DNMT 在 TAM 极化中扮演的角色不能一概而论,需要开展更为深入而明确的研究。

甲基化 DNA 的去甲基化过程由甲基胞嘧啶双加氧酶 TET (ten-eleven translocation) 介导。TET 可将 5-mC 依次氧化为 5-羟甲基胞嘧啶 (5-hydroxymethyl cytosine, 5-hmC)、5-甲酰基胞嘧啶 (5-formylcytosine, 5-fC) 和 5-羧基胞嘧啶 (5-carboxylcytosine, 5-caC)。它们不仅代表 DNA 的顺序去甲基化,还可作为转录调控的独立修饰位点^[8-9]。

在 TET 家族分子中, TET2 已被报道可诱导 M2 极化相关分子表达,发挥抗炎、促肿瘤作用。TET2 是小鼠巨噬细胞中表达最高的 TET 酶之一,能够在炎症后期抑制炎症因子 IL-1 β 、IL-6 及趋化因子的表达,诱导巨噬细胞的功能重塑,在抑制炎症持续发展、促进炎症消退中发挥重要作用^[10]。研究^[11]表明,在小鼠和人黑色素瘤组织中, TET2 的表达依赖于 IL1R/MyD88 通路;髓系特异性敲除后, TAM 由免疫抑制的 M2 型向促炎的 M1 型转变,并减缓肿瘤生长速度,这提示 TET2 可能是 TAM 参与肿瘤免疫的关键节点。TET2 的表达依赖于 IL1R/MyD88 通路,而已报道肿瘤来源的 IL-1 α 与肺癌的转移密切相关^[12]。因此,以 TET2 的表观调控作用为最终出口的 IL-1 α /IL1R/MyD88/TET2 轴在诱导 TAM 重塑的肿瘤治疗中具有潜在的应用价值^[9, 13]。

1.2 组蛋白修饰

组蛋白是维持染色质结构的重要成分。约 147 bp 的 DNA 缠绕在组蛋白八聚体周围,以形成核小体核心颗粒,而组蛋白 H1 与长度不等的 DNA 连接相邻的核小体核心。组蛋白的翻译后修饰 (post-translational modifications, PTM), 又称为组蛋白密码 (histone code), 是表观遗传调控机制的核心;尤其是组蛋白 H3、H4 的 N 端,即组蛋白尾部 (histone tail), 包含大多数组蛋白修饰酶的作用位点。组蛋白修饰种类繁多,包括经典的甲基化、乙酰化、磷酸化、泛素化、类泛素化 (sumoylation), 以及新近发现的 ADP 核糖基化、精氨酸瓜氨酸化、脯氨酸异构化等。上述研究结果表明,组蛋白甲基化和乙酰化修饰对 TAM 的功能调控具有重要意义。

1.2.1 组蛋白甲基化

组蛋白甲基化可影响染色质压缩和染色质对转录因子及其他调控因子的可及性,从而调控转录激活或沉默。组蛋白甲基化发生在组蛋白的精氨酸或赖氨酸上,分别由组蛋白赖氨酸甲基转移酶和组蛋白精氨酸甲基转移酶

(protein-arginine methyltransferase, PRMT) 介导^[14-15]。组蛋白甲基转移酶与 TAM 的 M2 极化和促肿瘤作用密切相关。PRMT1 通过添加启动子区组蛋白 H4 第 3 位精氨酸非对称二甲甲基化 (H4R3me2a) 修饰上调 PPAR γ 基因表达,而 PPAR γ 基因是促进 M2 极化的关键转录因子之一^[16]。进一步的研究^[17]发现,在人肝细胞癌样品分离的 TAM 中, PRMT1 表达与可引起肿瘤细胞增殖、抗凋亡、转移和血管形成的 STAT3 活化密切相关;在酒精饮食小鼠模型中, PRMT1/IL-6/STAT3 轴通过促进 M2 极化介导酒精相关肝细胞癌进展。

组蛋白去甲基化酶包括组蛋白赖氨酸去甲基酶 (histone lysine demethylase, KDM)、含有 Jumonji 结构域的羟化酶 (JmjC-domain-containing hydroxylase, JMJD) 和肽酰精氨酸脱氨酶 (peptidyl arginine deiminase, PADI) 等。

鉴于组蛋白甲基转移酶能够促进 M2 极化,推测组蛋白去甲基化酶可介导 M1 极化。然而,通过诱导 M2 相关基因的转录激活,组蛋白去甲基化酶同样与 M2 极化密切相关。例如, JMJD1A 可增加 TAM 数量和增强 TAM 促肿瘤功能,使肿瘤获得更高的侵袭性^[18]。JMJD3 的表达受 IL-4/STAT6 信号通路调控, JMJD3 可以减少干扰素调节因子 4 (interferon regulatory factor 4, IRF4) 和 M2 极化相关基因 [如精氨酸酶 1 (arginase 1, Arg1)、壳多糖酶 3 样分子 3 (chitinase 3-like 3, Chi3l3)、抵抗素样分子 α (resistin-like alpha, Retnl α) 的组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸] 二甲甲基化/三甲甲基化 (H3K27me2/3) 标记,从而激活 M2 相关基因的转录,促进 M2 极化^[19-20]。最近一项研究^[21]认为,乳腺癌细胞通过分泌含有 miRNA-138-5p 的外泌体诱导巨噬细胞表达更多的 JMJD3,从而促进 TAM 发生 M2 极化。以上研究表明,组蛋白甲基转移酶和去甲基化酶对 TAM 极化和功能的影响具有高度的复杂性,不能简单地根据已有知识进行推测。

1.2.2 组蛋白乙酰化

组蛋白乙酰化修饰发生在赖氨酸的 ϵ -氨基,其添加或去除分别由组蛋白乙酰转移酶 (histone acetyltransferase, HAT) 和组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 介导。组蛋白乙酰化修饰既可中和赖氨酸所携带的正电荷,使染色质结构松散而有利于转录因子与 DNA 的结合,又可产生新的结合位点,被含有布罗莫 (bromo) 结构域的蛋白质识别并结合,从而有利于基因的转录活化。

组蛋白乙酰化修饰可通过损伤 TAM 的抗原提呈功能而促进 M2 极化表型。研究^[22]发现, MHC II 表达的主要调控分子 II 类转录激活因子 (class II

transactivator, C II TA) 启动子区的组蛋白去乙酰化, 介导了 TNF 受体超家族成员 DcR3 (decoy receptor 3) 下调 MHC II 依赖性抗原提呈相关分子表达, 从而促进肿瘤的生长作用。而 HDAC 抑制剂处理能够解除 DcR3 特异性过表达所诱导的结直肠癌肿瘤生长和侵袭^[23]。此外, 结直肠癌细胞可通过外泌体介导的 miRNA-145 分泌来下调 TAM 中 HDAC11 的表达, 从而诱导 M2 极化, 促进肿瘤生长^[24]。

除了 HAT 和 HDAC 对组蛋白乙酰化修饰的直接催化, 对表观修饰酶功能或表观修饰状态的调节同样可以参与对 TAM 功能的表观调控。例如, 在肺癌患者肿瘤组织样品中, 瘤内浸润的 TAM 比瘤周浸润的 TAM 细胞表达更高水平的泛素特异性蛋白酶 24 (ubiquitin-specific peptidase 24, USP24)。USP24 可以促进组蛋白乙酰转移酶 p300 的稳定性, 从而提高 NF- κ B 和 IL-6 启动子区的组蛋白 H3 乙酰化水平, 促进 NF- κ B 和 IL-6 的表达和肿瘤进展^[25]。布罗莫结构域和外末端结构域 (bromodomain and extraterminal, BET) 蛋白家族成员中所含的布罗莫结构域蛋白 4 (bromodomain containing 4, BRD4) 能够识别并结合组蛋白乙酰化修饰, 而 BET 抑制剂处理 TAM 能够阻断 BRD4 与 IL-4 依赖的基因启动子的结合, 抑制 TAM 向 M2 方向极化, 减缓肿瘤生长^[26]。

组蛋白乙酰化修饰还可在代谢产物对 TAM 极化和功能调控中发挥重要作用。目前认为, M1 极化能够增加糖代谢通量, 使乙酰辅酶 A、琥珀酸等中间代谢产物的含量增加, 而这些糖代谢产物对 TAM 极化具有重要作用^[10, 27-32]。例如, 乙酰辅酶 A 作为组蛋白乙酰化的底物, 可促进组蛋白乙酰化和 M1 极化相关基因的转录^[33]; 这一作用可被三磷酸甘油脱氢酶 2 (glycerol 3-phosphate dehydrogenase 2, GPD2) 所限制, 从而诱导 TAM 的免疫抑制和耐受^[34], 这也从某种程度上解释了 TME 中葡萄糖的匮乏和 M2 样 TAM 的抑炎表型。

1.3 非编码 RNA

非编码 RNA 是一类调节性 RNA, 不能翻译为蛋白, 而在 RNA 水平行使生物学功能。参与调节基因表达的非编码 RNA 主要包括 lncRNA、miRNA 等。miRNA 主要通过靶向 mRNA 的 3'-UTR, 诱导其降解或抑制其翻译而发挥转录后抑制作用; 而 lncRNA 可以通过分子内的不同基序同时与 DNA、RNA 或蛋白质相互作用, 直接介导反式和顺式表观遗传调控。

在不同极化状态下, TAM 中大量 miRNA 发生差异表达, 直接影响极化相关基因的表达水平, 从而调控其功能状态^[35]。已有报道^[36], miRNA-125、miRNA-146、miRNA-155、miRNA-7a/f 和 miRNA-37 参与 M1 极

化过程, 而 miRNA-let-7c/e、miRNA-9、miRNA-21、miRNA-147、miRNA-187 和 miRNA-223 则参与 M2 极化。在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中发现, 过表达 miRNA-155 能够抑制 M2 极化相关基因表达。miRNA-511-3p 可与甘露糖受体 1 (mannose receptor 1, MRC1) 基因一同转录, 而 miRNA-511-3p 的强制过表可抑制 TAM 的 M2 极化和促肿瘤功能, 抑制肿瘤生长, 这提示内源性 miRNA 可能参与建立 TAM 极化基因表达和功能活化的阈值水平^[37]。有研究^[38]分析人肝细胞癌、肺癌和胶质母细胞瘤样品发现, TAM 高表达 HIF-2 α ; 而多种 miRNA 可在转录后水平调控 HIF-2 α 表达, 例如 miRNA-17 和 miRNA-20a 能够在非缺氧条件下上调 HIF-2 α 水平, 从而促进肿瘤内血管生成。

参与 miRNA 生物合成的蛋白也可能在 miRNA 介导的表观调控中发挥作用。例如, 核酸酶 DICER 是 miRNA 的加工酶, 在 TAM 中条件性敲除 DICER 能够诱导 TAM 向 M1 极化, 表现为 IFN- γ /STAT1 信号通路的过度活化。这种重编程削弱了 TAM 的免疫抑制作用, 促进肿瘤组织的细胞毒性 T 淋巴细胞浸润并抑制肿瘤生长^[39]。

除了 miRNA 外, lncRNA 也在 TAM 极化中发挥作用。例如, 过表达 lncRNA ANCR 下调 TAM 的 IL-1 β 和 IL-6 水平, 抑制 TAM 的 M1 极化, 从而促进胃癌肿瘤细胞的侵袭和转移^[40]。lncRNA COX-2 则能促进 TAM 发生 M1 极化, 提高 IL-12、诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 和 TNF- α 水平和降低 IL-10、Arg1 和抵抗素样分子 α (resistin-like molecule alpha, Retnla) 的水平, 抑制肝癌肿瘤细胞的增殖和侵袭^[41]。

研究^[42]表明, 多种非编码 RNA 可通过相互作用共同参与基因表达调控。例如, lncRNA 通过竞争性结合 miRNA 抑制后者的功能, 构成 lncRNA/miRNA/靶基因的调控轴, 从而介导 TAM 极化和肿瘤进展。在子宫内膜癌 TAM 中, lncRNA NIFK-AS1 通过负向调控 miRNA-146a 而增加 Notch1 的表达, 抑制 TAM 的 M2 极化和肿瘤进展^[42]。在非小细胞肺癌的 TAM 中, lncRNA GNAS-AS1 的过表达通过抑制 miRNA-4319 而促进 N 末端 EF 手型钙结合蛋白 3 (N-terminal EF-hand calcium-binding protein 3, NECAB3) 的表达, 从而上调 TAM 的 IL-10 和 Arg1 水平, 促进 TAM 的 M2 极化和肿瘤进展^[43]。此外, 在 ER 阳性乳腺癌的 TAM 中发现, GNAS-AS1 通过抑制 miRNA-433-3p 上调 GATA 结合蛋白 3 (GATA-binding protein 3, GATA3) 表达, 能够促进 TAM 的 M2 极化和肿瘤的增殖和转移^[44]。

最近研究^[45]发现, 一类新鉴定的短链非编码

RNA——sdnRNA (snRNA/snoRNA derived nuclear RNA)也参与TAM的功能调控。sdnRNA-3能够促进TAM中抑制性染色质重塑调控因子Mi-2 β 在iNOS基因启动子区的富集,并介导该位点的抑制性组蛋白H3第27位赖氨酸三甲基化(H3K27me3)修饰,从而选择性抑制iNOS基因在TAM中的转录。在TAM中沉默sdnRNA-3会显著提高iNOS的基因转录,而给B16黑色素瘤荷瘤小鼠回输sdnRNA-3沉默的TAM可显著抑制肿瘤的生长。

2 表观遗传调控TAM的极化和功能重塑为靶向TAM治疗肿瘤提供新思路

靶向TAM的肿瘤治疗是近年来肿瘤研究的热点之一。通过引发耗竭、抑制募集以及诱导复极化等手段逆转M2型TAM的免疫抑制功能,可能是调动免疫系统本身来抵抗肿瘤的关键。由于表观遗传调控具有快速、动态、灵活等特点,基于表观遗传调控诱导TAM发生复极化和功能重塑,逆转其促肿瘤表型和功能,不仅独自具有抗肿瘤作用,而且与常规治疗和免疫治疗相联合后,可能会对临床产生更重大影响。

2.1 TAM对传统疗法治疗效果的影响

M2样TAM因其促肿瘤生长、促血管生成和促肿瘤转移作用,在很大程度上参与了传统的肿瘤化疗和放疗中发生的治疗抵抗和复发过程。在路易斯肺癌(Lewis lung cancer, LLC)小鼠移植瘤模型中,在化疗药物环磷酰胺处理后, M2样TAM显著富集于肿瘤血管周围区域,通过分泌VEGF促进血运重建和肿瘤复发,这一过程由CXC趋化因子家族的受体-配体对CXCR4-CXCL12所介导^[46]。放疗同样会因TME中TAM的募集而影响治疗效果^[47]。

此外, TAM可显著影响肿瘤靶向治疗的疗效。例如,在乳腺癌小鼠模型中,一部分与肿瘤转移相关的TAM高表达VEGFR1,介导肿瘤血管生成的VEGF信号可以通过VEGFR1激活TAM的CSF-1信号通路,增强其促肿瘤活性;因此, VEGF靶向治疗除抑制肿瘤血管生成外,还能通过抑制TAM延缓肿瘤进展^[48]。血管生成素-2(angiotensin-2, ANG-2)介导血管壁完整性,其促血管生成功能与TAM密切相关^[49]。因此,研究者^[50-51]开发出抗ANG-2/VEGF双特异性抗体,在胶质母细胞瘤小鼠模型中,该抗体不仅具有较强的抗肿瘤活性,还能介导TAM向M1极化的重编程。因此,靶向TAM可能有助于提高传统肿瘤疗法的有效性。

2.2 基于表观调控机制靶向TAM的免疫治疗策略

靶向TAM免疫治疗的经典思路是减少TME中TAM的数量、促进TAM的耗竭。主要策略包括以下2种:(1)募集抑制和直接杀伤TAM。例如TAM杀伤药物双

膦酸盐(bisphosphonates)具有直接和间接抗肿瘤活性^[52];曲贝替定(trabectedin)通过结合凋亡受体TRAIL选择性诱导单核细胞和TAM的凋亡^[53],对软组织肉瘤和卵巢癌已经显示了较好的疗效。(2)阻断细胞因子或趋化因子与其受体相互作用,减少TAM的募集和分化。靶向TAM CSF1R阻断其向TME募集的多种小分子和抗体已进入临床试验^[54-55]。阻断单核细胞所表达的CC趋化因子家族受体2(C-C motif chemokine receptor 2, CCR2)可使肿瘤细胞无法通过释放CCR2的配体2(C-C motif chemokine ligand 2, CCL2)来募集单核细胞,从而减少TAM数量。CCR2抑制剂与标准胰腺癌化疗方案(FOLFIRINOX)联合应用于不适合手术的晚期胰腺癌患者,可使患者对化疗的反应性增加40%以上^[56]。CCL5/CCR5的拮抗剂能够通过抑制单核细胞和TAM的募集,抑制CCL5对TAM促肿瘤作用的增强效应而发挥抗肿瘤作用,在结直肠癌肝转移患者的I期试验中已得到证实^[57]。

另一种受到更广泛关注的策略是诱导TAM的表型和功能重塑,从而削弱其促肿瘤活性而恢复其抗肿瘤特性。与直接杀伤TAM和抑制TAM募集策略相比,诱导TAM复极化不仅能减少免疫抑制型TAM,还可增加促炎TAM的数量,对免疫抑制型TME实现高效逆转;同时可避免巨噬细胞急剧减少对正常组织的影响,减少不良反应。例如,靶向CSF-1R、c-Kit和Fms相关受体酪氨酸激酶3(Fms-related receptor tyrosine kinase 3, Flt3)的酪氨酸激酶抑制剂PLX3397可使M2样TAM表型去极化,抑制肿瘤进展,在黑色素瘤(NCT02071940、NCT02975700)、前列腺癌(NCT0149043)和胶质母细胞瘤(NCT01349036)患者中正在进行着临床试验^[58]。激动型CD40抗体与抗CSF1R抗体联用能够使TAM向促炎的M1表型复极化,从而改变TME,激活肿瘤浸润的T淋巴细胞,使肿瘤对免疫检查点抑制剂产生反应性^[59-60]。碳纳米管可通过激活TLR4/NF- κ B信号诱导M2极化的TAM复极化为M1型,从而阻止肺癌转移^[61]。

2.3 表观调控治疗对TAM的功能重塑

表观遗传调控为肿瘤治疗提供了新的思路,也是肿瘤药物开发的热点之一。其中,利用表观酶抑制剂诱导TAM复极化和功能重塑,从而抑制肿瘤的进展、改善预后,这一方法目前已开始应用于临床肿瘤治疗。

DNMT抑制剂可诱导M2型TAM的复极化和功能重塑。在小鼠卵巢癌模型中, DNMT抑制剂地西他滨处理能够增强TME中TAM的I型干扰素信号转导,使M1样TAM增多、M2样TAM减少^[62]。在小鼠肿瘤肺转移模

型中,地西他滨和HDAC抑制剂恩替司他联用能够促进MDSC向肺泡TAM的表型发生转化,从而破坏肿瘤的转移前生态位(premetastatic niche),抑制肺转移灶的形成和生长^[63]。在小鼠的肺癌和肾细胞癌模型中,恩替司他与PD-1抗体联用可增强PD-1抗体的抗肿瘤作用,增加小鼠存活率^[64]。此外,HDAC的IIA类特异性抑制剂TMP195也能够改变TAM的表观基因组,使其向M1样促炎表型转化,并能增强T细胞的肿瘤杀伤功能。在乳腺癌小鼠模型中,TMP195通过改变TAM表型,增强TAM抗肿瘤作用,增强其活化CTL的功能从而改变TME,与标准化疗方案和免疫检查点抑制剂联用能够显著减少肿瘤负荷和肺转移^[65]。

除了表观修饰酶以外,某些间接参与表观调控的蛋白同样可作为表观治疗的靶点应用于肿瘤治疗。例如,间接介导表观调控的WD重复蛋白5(WD repeat protein 5,WDR5)自身不具有催化活性,主要通过参与甲基转移酶MLL1(mixed-lineage leukemia 1)组成复合物来催化H3K4甲基化,发挥表观调控作用。在小鼠胰腺癌模型中,通过阻断WDR5来抑制MLL复合物的酶活性,降低骨桥蛋白(osteopontin,OPN)基因启动子H3K4me3甲基化水平从而抑制其表达,能够抑制肿瘤发展,亦可协同提高与PD-1/PD-L1抑制剂的疗效^[66]。

3 临床应用的挑战及可能的对策

大量的临床前实验证据支持表观遗传调控药物能够通过改变TAM极化方向、重塑其功能从而发挥抗肿瘤效果,相关临床研究也正在进行之中。但是,有限的临床数据显示,靶向TAM的表观遗传调控治疗在肿瘤治疗中的应用仍面临很大的挑战。

3.1 阐明TAM在肿瘤发生发展过程的关键表观调节机制

合理且有效利用表观调控来靶向TAM进行抗肿瘤治疗的关键在于从表观遗传角度阐明TAM在肿瘤发生发展过程中的关键调节机制,这将为肿瘤的精准治疗提供切实有效的表观靶点。目前,在TAM致敏、激活、极化和耐受等多个过程中的表观调控机制研究中仍存在诸多尚不明确之处。例如,在转录前调控中,基因的表达学标志,如DNA甲基化等,是如何在TAM极化过程中建立下游信号转导通路的;这些通路是否与模式识别受体(PRR)激活的通路存在交互作用(crosstalk);在肿瘤中,各种TME相关的调控因素对这些表观修饰是否存在协同或拮抗效应等。尤为重要的是,某一表观遗传修饰所发挥的作用是否对TAM存在特异性调控,这将决定相关表观治疗全身应用是否会产生脱靶效应和其他不良反应及

其程度。此外,由于表观遗传酶的活性受特定代谢产物的调节,因此深入研究表观遗传调控与TAM不同极化及其功能状态下的代谢组改变之间的联系也将是未来的一个研究重点。对于这些问题的深入理解将有助于发现切实有效且可靠的治疗靶标,实现更加有效治疗肿瘤的目的。

上述目的的实现有赖于各种高通量、高灵敏度和全域化表观遗传研究技术的支持,包括通过全基因组/精准DNA甲基化和羟甲基化测序绘制TAM的DNA甲基化图谱、利用定量测量方法生成可识别染色质表观修饰的“蛋白质招募图”、利用各种灵敏的空间基因组学技术捕获全基因组范围内各基因元件的相互作用及高级结构,并将精度提高到单细胞水平,从而分析复杂TME下不同TAM亚群的表观修饰异质性等。这些研究技术和分析方法将为阐明TAM对肿瘤发生发展的关键表观调节机制提供巨大的帮助。

3.2 开发靶向TAM的表观调控治疗药物新型递送系统

如前所述,针对不同表观修饰酶和表观调控分子靶标的药物,包括小分子、抗体和RNA等,具有诱导TAM复极化进而产生对抗肿瘤的效能。针对这些药物的临床应用,一个最大的挑战就是如何将表观调节药物高效、特异、精准地传递给TME中的TAM,最大程度地提高其生物利用率、增加其稳定性、降低脱靶效应和减少其他不良反应。当前纳米递药技术的研究取得了突飞猛进的发展,在此基础上出现的纳米材料(脂质体、聚合物纳米颗粒、纳米氧化铁和碳纳米材料等)介导的TAM靶向策略在临床前研究中已经展现出明显的抗肿瘤效应,因而可能是应对该问题的一个候选解决方案。目前,靶向TAM纳米载体的设计主要包括“被动靶向”和“主动靶向”两种策略。被动靶向,如双膦酸盐脂质体依赖于TAM的吞噬和内化作用,且通常M2样TAM比M1样TAM表现出更高的纳米粒内化效率。然而仍有大部分纳米颗粒在TME中被肿瘤细胞或其他非恶性细胞内吞,从而降低其在TAM中的富集水平,削弱了调控效果。因此,基于TAM高表达的表面受体与配体的相互作用,设计特异性主动靶向TAM的纳米载体,可有效提高内吞和调控效率。如利用MRC1、叶酸受体 β (folate receptor β ,FR β)、豆荚蛋白(legumain)和转铁蛋白受体(transferrin receptor)的抗体、配体和激活剂,以及特异性靶向M2样TAM的多肽偶联或包裹,均可显著提高药物的递送效果。此外,设计同时靶向TAM和肿瘤细胞的纳米递送系统,可在逆转免疫抑制型TME、削弱微环境介导的耐药性的同时,结合肿瘤细胞靶向治疗,产生抗肿瘤协同效应,达到更理想的

联合治疗效果。

3.3 有效联合其他抗肿瘤疗法

目前,靶向表观遗传药物的疗效尚不理想,即使通过更有效的药物筛选和递送系统能够提高药物靶向性和生物利用度,仍有必要将靶向TAM的表观调控治疗与其他抗肿瘤疗法进行合理且有效的联合。动物模型和临床试验均已显示,通过诱导TAM的复极化和功能重塑从而靶向TAM的治疗方式不仅独自具有抗肿瘤作用,而且还和免疫检查点抑制剂等免疫治疗手段具有良好的协同作用,显示出巨大的应用潜力。例如,TAM中miRNA加工酶DICER的条件性缺失会促进TAM发生M1样重编程,在此基础上和PD-1检查点抑制剂或CD40激动剂联用能够实现肿瘤的完全根除^[39]。DNMT抑制剂或HDAC抑制剂与PD-1/PD-L1抑制剂、CTLA-4抑制剂及CAR-T细胞的联用等联合治疗方案的临床应用已经初见成效。如利用HDAC的IIA类特异性抑制剂TMP195诱导抗肿瘤TAM表型可提高标准化疗方案(卡铂和紫杉醇)和免疫疗法(抗PD-1抗体)的疗效和持久性^[65]。但对于不同来源及类型的肿瘤,此类联合治疗方案仍旧存在较大挑战。通过建立基于患者自身基因组、转录组和表观组学分析的个性化表观调控方案,确立能准确预测表观治疗效果的生物标志物,从而建立基于临床指征和适应证的联合治疗方案,将有望切实增强表观调控药物的临床有效性。

作为TME中最主要的免疫细胞类群,TAM通过表观遗传调控广泛参与肿瘤的发生和发展过程。从DNA甲基化、组蛋白修饰、非编码RNA调控等表观遗传调控入手,重塑TAM极化表型及功能,是肿瘤治疗的新兴策略。众多的临床前和临床研究表明,从表观遗传学的角度重塑TAM表型和功能可以显著提高传统治疗和免疫治疗的效果。尽管其中最合适、最有效率的治疗方案仍有待于进一步探究,但无可否认,深入研究表观遗传调控和TAM极化和功能状态间的联系,将为推动免疫相关的肿瘤等重大疾病的诊断及治疗提供新的重要的理论和实验依据。

[参考文献]

- [1] GHISLETTI S, BAROZZI I, MIETTON F, *et al.* Identification and characterization of enhancers controlling the inflammatory gene expression program in macrophages[J]. *Immunity*, 2010, 32(3): 317-328. DOI: 10.1016/j.immuni.2010.02.008.
- [2] KLEMM S L, SHIPONY Z, GREENLEAF W J. Chromatin accessibility and the regulatory epigenome[J]. *Nat Rev Genet*, 2019, 20(4): 207-220. DOI: 10.1038/s41576-018-0089-8.
- [3] ZHANG Q, CAO X T. Epigenetic remodeling in innate immunity and inflammation[J]. *Annu Rev Immunol*, 2021, 39: 279-311. DOI: 10.1146/annurev-immunol-093019-123619.
- [4] TANG R Z, ZHU J J, YANG F F, *et al.* DNA methyltransferase 1 and Krüppel-like factor 4 axis regulates macrophage inflammation and atherosclerosis[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 128: 11-24. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2019.01.009.
- [5] CHENG C, HUANG C, MA T T, *et al.* SOCS1 hypermethylation mediated by DNMT1 is associated with lipopolysaccharide-induced inflammatory cytokines in macrophages[J]. *Toxicol Lett*, 2014, 225(3): 488-497. DOI: 10.1016/j.toxlet.2013.12.023.
- [6] YANG X S, WANG X F, LIU D X, *et al.* Epigenetic regulation of macrophage polarization by DNA methyltransferase 3b[J]. *Mol Endocrinol*, 2014, 28(4): 565-574. DOI: 10.1210/me.2013-1293.
- [7] ZHANG M, PAN X, FUJIWARA K, *et al.* Pancreatic cancer cells render tumor-associated macrophages metabolically reprogrammed by a GARP and DNA methylation-mediated mechanism[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 366-387. DOI: 10.1038/s41392-021-00769-z.
- [8] WU X J, ZHANG Y. TET-mediated active DNA demethylation: mechanism, function and beyond[J]. *Nat Rev Genet*, 2017, 18(9): 517-534. DOI: 10.1038/nrg.2017.33.
- [9] LIO C J, RAO A. TET enzymes and 5hmC in adaptive and innate immune systems [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 210-219. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00210.
- [10] ZHOU B, MAGANA L, HONG Z, *et al.* The angiocrine Rspodin3 instructs interstitial macrophage transition via metabolic-epigenetic reprogramming and resolves inflammatory injury[J]. *Nat Immunol*, 2020, 21(11): 1430-1443. DOI: 10.1038/s41590-020-0764-8.
- [11] PAN W, ZHU S, QU K, *et al.* The DNA methylcytosine dioxygenase TET2 sustains immunosuppressive function of tumor-infiltrating myeloid cells to promote melanoma progression[J/OL]. *Immunity*, 2017, 47(2): 284-297.e5[2022-02-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28813659>. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.07.020.
- [12] WATARI K, SHIBATA T, KAWAHARA A, *et al.* Tumor-derived interleukin-1 promotes lymphangiogenesis and lymph node metastasis through M2-type macrophages[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e99568 [2022-02-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24924428>. DOI: 10.1371/journal.pone.0099568.
- [13] JIANG S. TET2 at the interface between cancer and immunity[J]. *Commun Biol*, 2020, 3(1): 667. DOI: 10.1038/s42003-020-01391-5.
- [14] BHAT K P, UMIT KANISKAN H, JIN J, *et al.* Epigenetics and beyond: targeting writers of protein lysine methylation to treat disease[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(4): 265-286. DOI: 10.1038/s41573-020-00108-x.
- [15] RUGO H S, JACOBS I, SHARMA S, *et al.* The promise for histone methyltransferase inhibitors for epigenetic therapy in clinical oncology: a narrative review[J]. *Adv Ther*, 2020, 37(7): 3059-3082. DOI: 10.1007/s12325-020-01379-x.
- [16] TIKHANOVICH I, ZHAO J, OLSON J, *et al.* Protein arginine methyltransferase 1 modulates innate immune responses through regulation of peroxisome proliferator-activated receptor γ -dependent macrophage differentiation[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(17): 6882-6894. DOI: 10.1074/jbc.M117.778761.
- [17] ZHAO J, O'NEIL M, VITTAL A, *et al.* PRMT1-dependent macrophage IL-6 production is required for alcohol-induced HCC progression[J]. *Gene Expr*, 2019, 19(2): 137-150. DOI: 10.3727/105221618X15372014086197.

- [18] OSAWA T, TSUCHIDA R, MURAMATSU M, *et al.* Inhibition of histone demethylase JMJD1A improves anti-angiogenic therapy and reduces tumor-associated macrophages[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(10): 3019-3028. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-3231.
- [19] ISHII M, WEN H, CORSA C A, *et al.* Epigenetic regulation of the alternatively activated macrophage phenotype [J]. *Blood*, 2009, 114(15): 3244-3254. DOI: 10.1182/blood-2009-04-217620.
- [20] SATOH T, TAKEUCHI O, VANDENBON A, *et al.* The Jmjd3-Irf4 axis regulates M2 macrophage polarization and host responses against helminth infection[J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(10): 936-944. DOI: 10.1038/ni.1920.
- [21] XUN J, DU L, GAO R, *et al.* Cancer-derived exosomal miRNA-138-5p modulates polarization of tumor-associated macrophages through inhibition of KDM6B[J]. *Theranostics*, 2021, 11(14): 6847-6859. DOI: 10.7150/thno.51864.
- [22] CHANG Y C, CHEN T C, LEE C T, *et al.* Epigenetic control of MHC class II expression in tumor-associated macrophages by decoy receptor 3[J]. *Blood*, 2008, 111(10): 5054-5063. DOI: 10.1182/blood-2007-12-130609.
- [23] TAI S K, CHANG H C, LAN K L, *et al.* Decoy receptor 3 enhances tumor progression *via* induction of tumor-associated macrophages[J]. *J Immunol*, 2012, 188(5): 2464-2471. DOI: 10.4049/jimmunol.1101101.
- [24] SHINOHARA H, KURANAGA Y, KUMAZAKI M, *et al.* Regulated polarization of tumor-associated macrophages by miRNA-145 *via* colorectal cancer-derived extracellular vesicles[J]. *J Immunol*, 2017, 199(4): 1505-1515. DOI: 10.4049/jimmunol.1700167.
- [25] WANG Y C, WU Y S, HUNG C Y, *et al.* USP24 induces IL-6 in tumor-associated microenvironment by stabilizing p300 and β -TrCP and promotes cancer malignancy[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 3996-4015. DOI: 10.1038/s41467-018-06178-1.
- [26] JOSHI S, SINGH A R, LIU K X, *et al.* SF2523: dual PI3K/BRD4 inhibitor blocks tumor immunosuppression and promotes adaptive immune responses in cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2019, 18(6): 1036-1044. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-18-1206.
- [27] LIU P S, WANG H P, LI X Y, *et al.* A-ketoglutarate orchestrates macrophage activation through metabolic and epigenetic reprogramming[J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(9): 985-994. DOI: 10.1038/ni.3796.
- [28] TANNAHILL G M, CURTIS A M, ADAMIK J, *et al.* Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α [J]. *Nature*, 2013, 496(7444): 238-242. DOI: 10.1038/nature11986.
- [29] PALSSON-MCDERMOTT E, CURTIS A, GOEL G, *et al.* Pyruvate kinase M2 regulates HIF-1 α activity and IL-1 β induction and is a critical determinant of the warburg effect in LPS-activated macrophages[J]. *Cell Metab*, 2015, 21(2): 65-80. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.12.005.
- [30] MILLS E L, RYAN D G, PRAG H A, *et al.* Itaconate is an anti-inflammatory metabolite that activates Nrf2 *via* alkylation of KEAP1[J]. *Nature*, 2018, 556(7699): 113-117. DOI: 10.1038/nature25986.
- [31] CHEN L L, MORCELLE C, CHENG Z L, *et al.* Itaconate inhibits TET DNA dioxygenases to dampen inflammatory responses[J]. *Nat Cell Biol*, 2022, 24(3): 353-363. DOI: 10.1038/s41556-022-00853-8.
- [32] RUNTSCH M C, ANGIARI S, HOOFTMAN A, *et al.* Itaconate and itaconate derivatives target JAK1 to suppress alternative activation of macrophages[J/OL]. *Cell Metab*, 2022, 34(3): 487-501.e8[2022-02-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35235776>. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.02.002.
- [33] LAUTERBACH M A, HANKE J E, SEREFIDOU M, *et al.* Toll-like receptor signaling rewires macrophage metabolism and promotes histone acetylation *via* ATP-citrate lyase[J/OL]. *Immunity*, 2019, 51(6): 997-1011.e7[2022-02-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31851905>. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.11.009.
- [34] LANGSTON P K, NAMBU A, JUNG J, *et al.* Glycerol phosphate shuttle enzyme GPD2 regulates macrophage inflammatory responses [J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(9): 1186-1195. DOI: 10.1038/s41590-019-0453-7.
- [35] ZHANG Y Y, ZHANG M Y, ZHONG M, *et al.* Expression profiles of miRNAs in polarized macrophages[J]. *Int J Mol Med*, 2013, 31(4): 797-802. DOI: 10.3892/ijmm.2013.1260.
- [36] POLES W A, NISHI E E, DE OLIVEIRA M B, *et al.* Targeting the polarization of tumor-associated macrophages and modulating miR-155 expression might be a new approach to treat diffuse large B-cell lymphoma of the elderly[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(2): 269-282. DOI: 10.1007/s00262-018-2273-2.
- [37] SQUADRITO M L, PUCCI F, MAGRI L, *et al.* miRNA-511-3p modulates genetic programs of tumor-associated macrophages[J]. *Cell Rep*, 2012, 1(2): 141-154. DOI: 10.1016/j.celrep.2011.12.005.
- [38] XU Z Q, ZHAO L, ZHU L Y, *et al.* microRNA-17, 20a regulates the proangiogenic function of tumor-associated macrophages *via* targeting hypoxia-inducible factor 2 α [J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e77890 [2022-02-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3806827/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0077890.
- [39] BAER C, SQUADRITO M L, LAOUI D, *et al.* Suppression of microRNA activity amplifies IFN- γ -induced macrophage activation and promotes anti-tumour immunity[J]. *Nat Cell Biol*, 2016, 18(7): 790-802. DOI: 10.1038/ncb3371.
- [40] XIE C Y, GUO Y Y, LOU S Y. LncRNA ANCR promotes invasion and migration of gastric cancer by regulating FoxO1 expression to inhibit macrophage M1 polarization[J]. *Dig Dis Sci*, 2020, 65(10): 2863-2872. DOI: 10.1007/s10620-019-06019-1.
- [41] YE Y B, XU Y, LAI Y, *et al.* Long non-coding RNA cox-2 prevents immune evasion and metastasis of hepatocellular carcinoma by altering M1/M2 macrophage polarization[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(3): 2951-2963. DOI: 10.1002/jcb.26509.
- [42] ZHOU Y X, ZHAO W, MAO L W, *et al.* Long non-coding RNA NIFK-AS1 inhibits M2 polarization of macrophages in endometrial cancer through targeting miRNA-146a[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018, 104: 25-33. DOI: 10.1016/j.biocel.2018.08.017.
- [43] LI Z X, FENG C J, GUO J H, *et al.* GNAS-AS1/miRNA-4319/NECB3 axis promotes migration and invasion of non-small cell lung cancer cells by altering macrophage polarization[J]. *Funct Integr Genomics*, 2020, 20(1): 17-28. DOI: 10.1007/s10142-019-00696-x.
- [44] LIU S Q, ZHOU Z Y, DONG X, *et al.* LncRNA GNAS-AS1 facilitates ER⁺ breast cancer cells progression by promoting M2 macrophage polarization *via* regulating miRNA-433-3p/GATA3 axis [J/OL]. *Biosci Rep*, 2020, 40(7): BSR20200626[2022-02-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7327181/>. DOI: 10.1042/bsr20200626.

- [45] SHI Y, SHI Q Z, SHEN Q C, *et al.* Dicer-independent snRNA/snoRNA-derived nuclear RNA 3 regulates tumor-associated macrophage function by epigenetically repressing inducible nitric oxide synthase transcription[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021, 41(2): 140-153. DOI: 10.1002/cac2.12131.
- [46] HUGHES R, QIAN B Z, ROWAN C, *et al.* Perivascular M2 macrophages stimulate tumor relapse after chemotherapy[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(17): 3479-3491. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3587.
- [47] XU J Y, ESCAMILLA J, MOK S, *et al.* CSF1R signaling blockade stanches tumor-infiltrating myeloid cells and improves the efficacy of radiotherapy in prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(9): 2782-2794. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-3981.
- [48] QIAN B Z, ZHANG H, LI J F, *et al.* FLT1 signaling in metastasis-associated macrophages activates an inflammatory signature that promotes breast cancer metastasis[J]. *J Exp Med*, 2015, 212(9): 1433-1448. DOI: 10.1084/jem.20141555.
- [49] COFFEELT S B, TAL A O, SCHOLZ A, *et al.* Angiopoietin-2 regulates gene expression in TIE2-expressing monocytes and augments their inherent proangiogenic functions[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(13): 5270-5280. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0012.
- [50] PETERSON T E, KIRKPATRICK N D, HUANG Y H, *et al.* Dual inhibition of Ang-2 and VEGF receptors normalizes tumor vasculature and prolongs survival in glioblastoma by altering macrophages[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(16): 4470-4475. DOI: 10.1073/pnas.1525349113.
- [51] KLOEPPER J, RIEDEMANN L, AMOOZGAR Z, *et al.* Ang-2/VEGF bispecific antibody reprograms macrophages and resident microglia to anti-tumor phenotype and prolongs glioblastoma survival[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(16): 4476-4481. DOI: 10.1073/pnas.1525360113.
- [52] PANG Y C, FU Y, LI C, *et al.* Metal-organic framework nanoparticles for ameliorating breast cancer-associated osteolysis[J]. *Nano Lett*, 2020, 20(2): 829-840. DOI: 10.1021/acs.nanolett.9b02916.
- [53] BANERJEE P, ZHANG R H, IVAN C, *et al.* Trabectedin reveals a strategy of immunomodulation in chronic lymphocytic leukemia[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(12): 2036-2051. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-19-0152.
- [54] ZHU Y, YANG J, XU D, *et al.* Disruption of tumour-associated macrophage trafficking by the osteopontin-induced colony-stimulating factor-1 signalling sensitises hepatocellular carcinoma to anti-PD-L1 blockade[J]. *Gut*, 2019, 68(9): 1653-1666. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318419.
- [55] RAMESH A, KUMAR S, NANDI D, *et al.* CSF1R- and SHP2-inhibitor-loaded nanoparticles enhance cytotoxic activity and phagocytosis in tumor-associated macrophages[J/OL]. *Adv Mater*, 2019, 31(51): e1904364[2022-02-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31659802>. DOI: 10.1002/adma.201904364.
- [56] NYWENING T M, WANG-GILLAM A, SANFORD D E, *et al.* Targeting tumour-associated macrophages with CCR2 inhibition in combination with FOLFIRINOX in patients with borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer: a single-centre, open-label, dose-finding, non-randomised, phase 1b trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(5): 651-662. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00078-4.
- [57] HALAMA N, ZOERNIG I, BERTHEL A, *et al.* Tumoral immune cell exploitation in colorectal cancer metastases can be targeted effectively by anti-CCR5 therapy in cancer patients[J]. *Cancer Cell*, 2016, 29(4): 587-601. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.03.005.
- [58] FUJIWARA T, YAKOUB M A, CHANDLER A, *et al.* CSF1/CSF1R signaling inhibitor pexidartinib (PLX3397) reprograms tumor-associated macrophages and stimulates T-cell infiltration in the sarcoma microenvironment[J]. *Mol Cancer Ther*, 2021, 20(8): 1388-1399. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-20-0591.
- [59] PERRY C J, MUÑOZ-ROJAS A R, MEETH K M, *et al.* Myeloid-targeted immunotherapies act in synergy to induce inflammation and antitumor immunity[J]. *J Exp Med*, 2018, 215(3): 877-893. DOI: 10.1084/jem.20171435.
- [60] HOVES S, OOI C H, WOLTER C, *et al.* Rapid activation of tumor-associated macrophages boosts preexisting tumor immunity[J]. *J Exp Med*, 2018, 215(3): 859-876. DOI: 10.1084/jem.20171440.
- [61] WU L L, TANG H L, ZHENG H, *et al.* Multiwalled carbon nanotubes prevent tumor metastasis through switching M2-polarized macrophages to M1 via TLR4 activation[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2019, 15(1): 138-150. DOI: 10.1166/jbn.2019.2661.
- [62] TRAVERS M, BROWN S M, DUNWORTH M, *et al.* DFMO and 5-azacytidine increase M1 macrophages in the tumor microenvironment of murine ovarian cancer[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(13): 3445-3454. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-4018.
- [63] LU Z H, ZOU J L, LI S, *et al.* Epigenetic therapy inhibits metastases by disrupting premetastatic niches[J]. *Nature*, 2020, 579(7798): 284-290. DOI: 10.1038/s41586-020-2054-x.
- [64] ORILLION A, HASHIMOTO A, DAMAYANTI N, *et al.* Entinostat neutralizes myeloid-derived suppressor cells and enhances the antitumor effect of PD-1 inhibition in murine models of lung and renal cell carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(17): 5187-5201. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0741.
- [65] GUERRIERO J L, SOTAYO A, PONICHTERA H E, *et al.* Class II a HDAC inhibition reduces breast tumours and metastases through anti-tumour macrophages[J]. *Nature*, 2017, 543(7645): 428-432. DOI: 10.1038/nature21409.
- [66] LU C W, LIU Z Q, KLEMENT J D, *et al.* WDR5-H3K4me3 epigenetic axis regulates OPN expression to compensate PD-L1 function to promote pancreatic cancer immune escape[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(7): e002624[2022-02-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8323468/>. DOI: 10.1136/jitc-2021-002624.

[收稿日期] 2022-02-15

[修回日期] 2022-04-01

[本文编辑] 阮芳铭, 沈志超