

医学参考报

放射医学与防护频道
Radiological Medicine and Protection
Number 01

执行主编介绍



姜恩海 教授

主任医师，教授，硕士研究生导师，现任中国医学科学院血液病医院放射病科及放射医学研究所临床部主任、卫生部核事故医学应急中心第一临床部副主任、全国放射性疾病诊断标准专业委员会秘书长、卫生部突发卫生事件医学应急专家咨询委员会辐射组副组长、中华医学会放射防护学会辐射血液学组副组长等职。

获省部级科技进步二等奖2项、科技进步三等奖4项、科技成果16项。填补天津市医药新技术空白1项。发表论文80余篇、主编及参编专著8部、主持制、修订国家职业卫生标准27册。

天津市人民政府授衔专家、天津市“十五”立功先进个人。享受国务院特殊津贴专家。

主要从事急、慢性辐射损伤基础和临床诊治、职业性放射性疾病诊断鉴定工作。承担国家及省部级科研课题20余项。

导读

Rad51在辐射损伤后DNA修复中的作用 **2版**

刺激固有免疫增强辐射治疗诱导的肿瘤调控 **4版**

电离辐射诱导淋巴管内皮细胞表面整合蛋白配体ICAM-1和VCAM的表达 **6版**

放射引起的肠道菌群失调可促炎症及传递炎症易感性 **8版**

值得关注的肿瘤放射治疗免疫效应

吉林大学公共卫生学院卫生部放射生物学重点实验室 龚守良
中国医学科学院放射医学研究所 姜恩海

近年来，人们认识到肿瘤与免疫效应密切相关，并深入探讨放射治疗（放疗）诱导和改善抗肿瘤免疫效应机制。研究表明，放疗联合免疫治疗能诱导或调节全身免疫反应，激发远位效应，引起DNA损伤反应和免疫功能增强。因此，在肿瘤放疗中，既应注意不同放疗方案诱导的免疫效应，也应联合应用合理的免疫治疗方法，以便达到有效治疗肿瘤的目的。

1. 肿瘤与免疫之间的相互作用

免疫系统既可抑制肿瘤发生、发展，也可诱导肿瘤的免疫耐受，其过程主要分为清除肿瘤细胞、免疫平衡和免疫逃逸3个阶段。肿瘤免疫逃逸是多因素参与的结果，包括肿瘤细胞免疫原性减弱或缺失、抗原调变和肿瘤细胞表面抗原封闭等，主要与肿瘤特异抗原（TSA）和肿瘤相关抗原（TAA）的隐藏、丢失以及肿瘤自身分泌一些免疫抑制因子抑制免疫杀伤和抗原呈递细胞有关。在免疫逃逸中，虽然肿瘤相关抗原的改变或丧失是其主要原因，但由于肿瘤细胞的基因组不稳定性及肿瘤细胞原发性坏死等，仍可产生新抗原被免疫系统所识别。如放疗可增加肿瘤新抗原的释放，增强机体免疫系统对肿瘤杀伤

作用。可以说放疗既能导致肿瘤细胞DNA损伤，也能增加肿瘤细胞的免疫原性。以这种方式构建的免疫机制，可使受照细胞表达多种抗原，易于免疫识别和杀伤。肿瘤细胞死亡所释放的细胞内容物，能够刺激免疫反应，产生“原位疫苗”作用，进而产生放疗的远位效应。

2. 分割和单次放疗的免疫效应

常规放疗可能激活了免疫抑制通路，因而不足以明显地诱导抗肿瘤免疫反应。因此，放疗中常用的分次照射次数、每次照射剂量和总剂量这3个变量的相互影响需要因肿瘤情况而定。

每次2Gy的常规放疗，免疫功能可能受到抑制，而局部单次高剂量照射肿瘤能够增强免疫反应。有研究证实，单次20Gy消融照射，可明显诱导肿瘤细胞衰老、凋亡和坏死，这可能与免疫原性死亡有关，涉及细胞表面分子组分、可溶性介质的释放及信号转导等机制。单次分割的大剂量放疗方案（单次15和20Gy）比寡分割放疗方案（3Gy×5次和5Gy×4次）更有效地抑制肿瘤生长和募集引流淋巴结中的T细胞。但小鼠模型的研究发现，单次20Gy或寡分割照射（8Gy×3次、6Gy×5次）在抑制局部肿瘤的

效果类似，都不能抑制远位肿瘤；而且在联合细胞毒T细胞相关抗原4（CTLA-4）抗体情况下，寡分割照射比单次照射更能导致远位肿瘤缩小。因此，放疗受多种因素的影响，其机制复杂，需要进一步深入探讨。目前，临床研究较多采用立体定向体部放疗（SBRT）联合免疫治疗，因其分割次数少、单次剂量大，兼顾了各方面的优缺点。

3. 放疗引发肿瘤免疫效应的机制

放疗可激发肿瘤免疫效应：①放疗作用于局部肿瘤，可产生细胞毒效应及炎症反应。放疗具有免疫刺激作用，产生炎症性信号，可影响淋巴细胞和树突状细胞（DC）的活化；并短暂地激活补体，在照射局部产生前炎症过敏毒素，同时刺激肿瘤特异免疫生。②适宜的放疗剂量能够引起肿瘤免疫原性细胞死亡，即接受照射的肿瘤细胞死亡后，能释放肿瘤新抗原、高迁徙率族蛋白等物质，激活并促进T细胞成熟，提高肿瘤细胞对免疫细胞杀伤作用的敏感性，促进肿瘤免疫识别，增强淋巴细胞浸润。③放疗诱导或上调细胞表面分子的表达，刺激趋化因子介导的效应T细胞在肿瘤的募集，通过上调主要组织相容抗原、黏附分

专家介绍



龚守良 教授

博士生导师，1969年毕业于白求恩医科大学，1982年和1988年在该校分别获硕士和博士学位。1991—1992年和1997年分别赴英国和美国做访问学者。曾任或现任吉林大学卫生部放射生物学重点实验室主任、放射生物学教研室主任、吉林省核学会理事长和名誉理事长、中华预防医学会放射卫生专委会常委、国家自然科学基金委生命科学部及中华医学科技奖评审专家。主要从事电离辐射生物效应及肿瘤基因放射治疗等领域的研究，已发表论文300余篇；主编、副主编和参编专著和教材20余部。负责和参加国家及省部级等科研课题研究20余项。获省部级奖10余项，并享受国务院政府特殊津贴。

子和死亡受体而促进T细胞的识别和杀伤。④放疗杀伤肿瘤间质细胞，调节其相关抗原的表达，加强树突状细胞与T细胞交叉提呈肿瘤来源的抗原，

下转第5版 ▶

医学参考报—放射医学与防护频道 2017年总结与2018年计划会议纪要

2017年12月3日下午15:00—18:00在北京大学第三医院门诊楼6层会议室召开了放射医学与防护频道2017年总结和2018年计划工作会议。与会人员有专家委员会主任尉可道教授，副主任贾廷珍和白光教授，专家委员会成员周湘艳、王文学、张淑兰。主编马力文，副主编邹跃、梁莉，编辑部主任张照辉，及编委会其他成员王墨培、肖宇和岳瑶等。

马力文主编总结2017年医学参考报（放射医学与防护频

道）工作，肯定了优点，指出了不足，表示2018年将继续再接再厉办好频道，并对2018年工作做了初步考虑。与会者对马主任工作总结予以充分肯定，并补充了发刊以来工作成绩，对2018年工作进行充分讨论，

提出了很好的建议。此外，对年轻人积极参加频道工作给予鼓励和赞扬。

为办好2018年医学参考报形成如下共识：

1、坚持每期有一名专家委员会专家来把关和点评。但点

评标题应该统一，刊登的版面应固定。

2、2017年频道的质量有明显提高，进步很大，报道很多新理念和新技术，为广大读者群体提供了新知识。

3、继续提高办报质量，重视报道内容的先进性和时效性。

4、学术部未发挥作用，今后应着手举办学术会议，为广大放射医学与防护工作者提供展示和交流的平台，充分发挥频道的组织和学术交流作用。

记录者：张照辉
2017年12月15日

2018年发行组稿计划

期	出版时间	执行主编	点评专家	主题
第一期	2018年1月28日	刘强	姜恩海	辐射与免疫
第二期	2018年3月28日	刘玉龙	傅保华	核应急与放射性损伤临床救治
第三期	2018年5月28日	张照辉	马力文	核应急
第四期	2018年7月28日	岳保荣	邹跃	锥形束CT应用、剂量和防护
第五期	2018年9月28日	左慧雅	李幼忱	辐射剂量—效应和应急
第六期	2018年11月28日	田梅	刘青杰	辐射生物标志物
第一期	2019年1月28日	冉新泽	王军平	辐射与造血调控

终校	排版设计	年 月 日	经营监管部	年 月 日
	编辑出版	年 月 日	总编室	年 月 日

Rad51 在辐射损伤后 DNA 修复中的作用

【据《Nucleic Acids Research》2017年2月报道】题: Rad51在DNA复制、DNA修复以及免疫应答中发挥枢纽作用(作者 Souparno Bhattacharya 等)

RAD51是一种多功能蛋白,在DNA复制、同源重组修复DNA双链断裂(DSB)损伤以及肿瘤形成发展中发挥重要作用。研究人员最新发现,RAD51在免疫应答信号通路中也发挥作用,并且DNA复制、DNA双链断裂修复以及免疫应答信号相互关联,RAD51在其中发挥枢纽作用。

电离辐射诱导产生DNA损伤和复制压力,使短的细胞核DNA片段(Self-DNA)进入细胞质并在细胞质中积累,从而引起固有免疫应答。研究人员发现,电离辐射的RAD51缺陷细胞中固有免疫应答功能基因表达上调(图1),self-DNA在细胞质中积累,激活STING-TBK1-STAT3固有免疫应答信号通路(图2)。进一步研究表明,在受照的RAD51缺陷细胞中,细胞质self-DNA增多的原因有2个:(1)在应答DNA复制压力

的过程中,MRE11核酸外切酶降解复制的DNA使细胞质中self-DNA增多(图3);(2)在应答DNA损伤过程中,RAD51缺陷使S/G2期同源重组(HR)介导的DSB修复产生功能障碍,未修复的DSB增多,从而导致self-DNA在细胞质中积累(图4)。

传统的观点认为RAD51在DNA复制以及S/G2期HR介导的DSB修复中发挥重要作用,而来自美国德克萨斯大学西南医学中心的Souparno Bhattacharya等研究人员揭示了RAD51在起始固有免疫应答中前所未有的功能:正常情况下,RAD51能够促进HR介导的DSB修复,抑制MRE11核酸外切酶降解复制的DNA,从而维持基因组稳定。而RAD51缺陷时,DSB修复受到抑制,MRE11降解复制的DNA,导致细胞质中self-DNA累积,从而激活STING介导的固有免疫应答(图5)。因此,协调RAD51在DSB修复、DNA复制以及固有免疫应答信号中的活性,为RAD51功能障碍相关的肿瘤形成提供一种新的视角。(孔阳阳 刘强 报道)

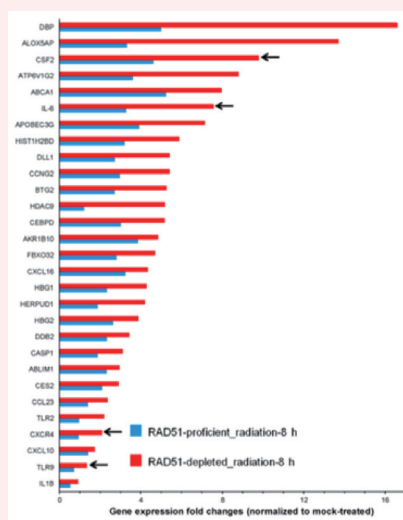


图1

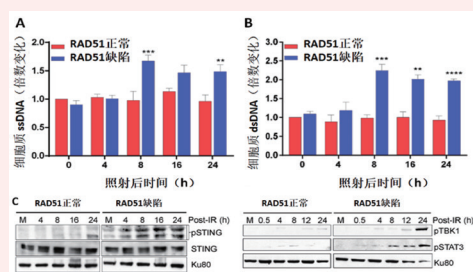


图2

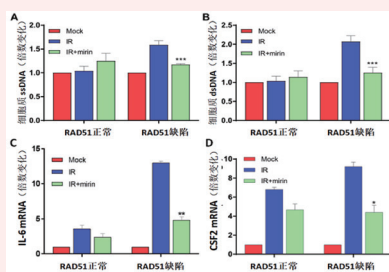


图3

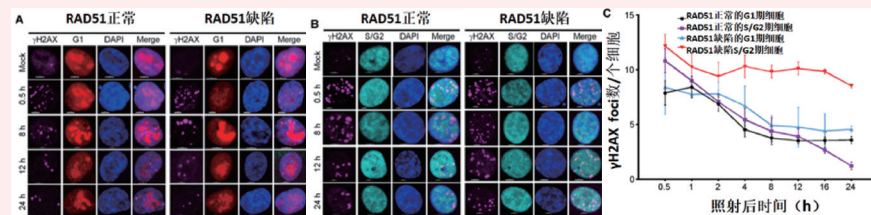


图4

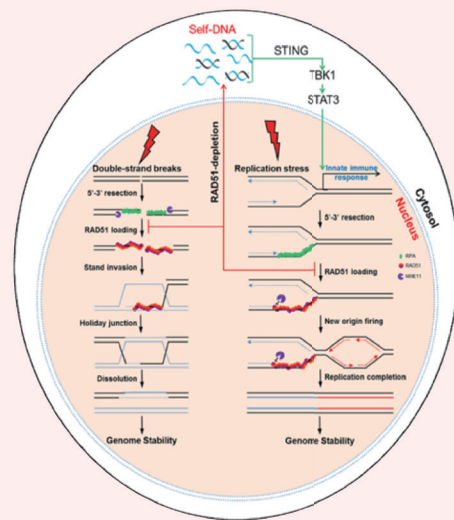


图5

图1 电离辐射诱导固有免疫应答功能基因表达倍数变化;图2 RAD51 缺陷细胞中过量的DNA在细胞质中累积,激活固有免疫应答信号通路。(A) 细胞质单链DNA(ssDNA)倍数变化;(B) 细胞质双链DNA(dsDNA)倍数变化;(C) STING-TBK1-STAT3固有免疫应答信号通路活化;图3 RAD51 缺陷细胞中,抑制MRE11核酸外切酶活性会抑制固有免疫应答基因表达。Mirin:MRN(MRE11、Rad50和Nbs1)复合物的抑制剂,可抑制MRE11活性。(A)和(B)抑制MRE11活性会导致RAD51缺陷细胞中self-DNA减少;(C)和(D)抑制MRE11活性使固有免疫应答功能基因IL-6和CSF2表达降低;图4 RAD51 缺陷的S/G2期细胞DSB增多。γH2AX foci:DSB标志物。(A)和(B)G1期细胞和S/G2期细胞γH2AX foci代表性图片;(C)RAD51 缺陷的S/G2期细胞γH2AX foci显著增多;图5 RAD51在DNA复制、DSB修复以及固有免疫应答中的功能

cGAS 识别照射后产生的微核

【据《Nature》2017年8月报道】题:cGAS识别照射后产生的微核(作者 Karen J. Mackenzie 等)

DNA是一种主要的病原相关分子模式,胞质和内涵体中的DNA可以被固有免疫受体识别,而定位在核中和线粒体中的DNA可以避免自身DNA的识别。cGAS

是一种重要的胞质核酸感受器,识别双链DNA后催化产生cGAMP,cGAMP通过与下游STING结合最终引起I型干扰素的应答。异源DNA识别有利于宿主抵抗病原入侵,然而,不适当的自身DNA感受导致异常的干扰素和其他细胞因子的产生,而这些产物可能导致自身炎症和自身免疫疾病。 下转第7版

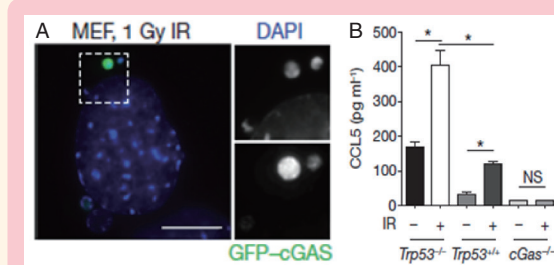


图1 cGAS定位在微核中。A 微核与cGAS的定位情况,DAPI标示细胞核;B 照射后CCL5的含量与cGAS关系,*P < 0.05

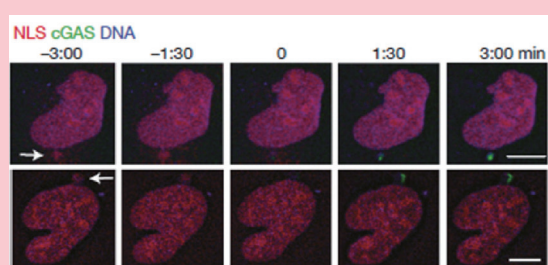


图2 微核核膜破裂的情况下,cGAS定位在微核中。NLS标记完整的核膜,箭头指示微核,0min表示微核膜破裂时刻

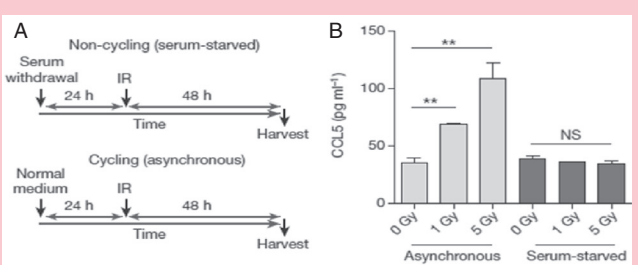


图3 cGAS对微核的监视呈现周期依赖性。A 血清饥饿组将细胞周期同步在G0期(上),非同步化组给予正常培养基(下);B 照射后非同步化组和血清饥饿组CCL5含量变化,**P < 0.01, NS:无显著差异

医学参考报		放射医学与防护频道											
理事长兼总编辑: 巴德年	社长: 魏海明	名誉主编: 吴祖泽	潘自强	张玉松	张庆	朱卫国	赵刚	赵超英	左雅慧				
副理事长: 曹雪涛等	副社长: 吕春雷	主编: 马力文		专家委员会主任委员: 尉可道									
理事会秘书长: 周赞	副社长: 周赞	副主编: 陈英	刘强	梁莉	刘芬菊	尚兵	专家委员会副主任委员: 贾廷珍	白光					
		常务编委:					委员:						
		陈红红	丁振华	郭国栋	江其生	金顺子	吕慧敏	傅宝华	龚守良	龚饴芬	姜恩海	李开宝	罗庆良
		吕玉民	李君利	李蓉	李连波	刘玉龙	冉新泽	施仲齐	粟永萍	童建	王洪复	王继先	王文学
		田梅	问清华	万玲	邢志伟	张照辉	朱国英	王桂林	杨业鹏	周湘艳	张淑兰		
		编委:											
		崔凤梅	崔勇	曹宝山	高林峰	高玲	何玲	编辑部主任: 张照辉					
		鞠永健	金义光	刘福东	凌光华	李丹	刘鉴峰	编辑部副主任: 曹宝山	廖京辉	宋娜玲			
		林智	廖京辉	马庆录	马国林	宁静	任福利	编辑: 陈森	岳瑶	尹文净	张煜		
		邹家龙	乌丽娅	王墨培	王嘉东	王治东	王志成						
		魏伟奇	肖德涛	谢萍	肖宇	徐畅	姚波	学术发展部主任: 梁莉					
		余长林	余祖胤	杨文峰	尹再哲	岳瑶	张继勉	学术发展部副主任: 王墨培					

辐射诱导的 VEGF 靶向 4-1BB 共刺激增强抗肿瘤 T 细胞活性

【据《Cancer Research》2017年3月报道】题: 辐射诱导的 VEGF 靶向的 4-1BB 共刺激增强抗肿瘤 T 细胞活性 (作者 Brett Schrand 等)

放疗和化疗可以有效控制肿瘤细胞毒性, 并且都可通过“免疫原性细胞死亡”引发保护性抗肿瘤免疫应答。放疗还可引起全身性的免疫反应从而对未照射的肿瘤病灶进行控制 (远隔效应)。在所有的癌症类型中, 肿瘤细胞几乎都表达血管内皮生长因子 (VEGF), 4-1BB 是在活化的 CD8⁺T 细胞上表达的一个主要的免疫刺激性受体。来自美国迈阿密大学的 Brett Schrand 等人通过研究发现, 辐射诱导的 VEGF 靶向 4-1BB 共刺激增强局部肿瘤控制和远隔效应, 表明辐射诱导的肿瘤靶向免疫疗法可以提高治疗指数, 并拓宽免疫调节剂的范围。

VEGF 靶向的 4-1BB 共刺激能够增强多种肿瘤模型的肿瘤免疫性。研究发现, 皮下植入 4T07 肿瘤 (VEGF 低表达) 的小鼠经辐射后, VEGF 表达上调。小鼠静脉注射 VEGF 后, VEGF-4-1BB 适配体主要集中在受照的肿瘤部位, 明显抑制肿瘤生长, 提高小鼠存活率 (图 1)。

小鼠用治疗剂量的激动性 4-1BB 抗体处理后, 肝脏和脾脏的重量增加, 两种器官中 CD8⁺T 细胞的比例升高, 血清中 IFN γ 的含量增加, 脾中的 CD8⁺T 细胞表现出表达粒酶 B 的活化效应子表型; 肿瘤部位受照后的小鼠则出现肺部白细胞大量浸润和肝脏中特征性炎性病灶 (局部积聚白细胞) 的症状, 相比之下, 用治疗剂量的 VEGF-4-1BB 适配体联合治疗的小鼠则没有出现这些变化。辐射和 VEGF-4-1BB 适配体联合治疗能明显降低肿瘤小鼠中的急性期蛋白丙氨酸转氨酶 (ALT) 和天冬氨酸转氨酶 (AST) 水平 (肝功能障碍的量度), 说明 VEGF 靶向的 4-1BB 共刺激具有更好的治疗效果 (图 2)。对小鼠的小肠, 肝脏和肺的炎症浸润进行分析, 辐射和 VEGF-4-1BB 适配体单独作用或联合作用都未显示出增加隐窝结构白细胞浸润或组织损伤的迹象, 说明 VEGF 靶向的 4-1BB 共刺激未产生免疫相关的不利作用。并且 VEGF-4-1BB 适配体联合辐射增强了免疫细胞向受照射的肿瘤部位浸润, 促进肿瘤细胞死亡 (图 3), 增强了抗肿瘤活性。

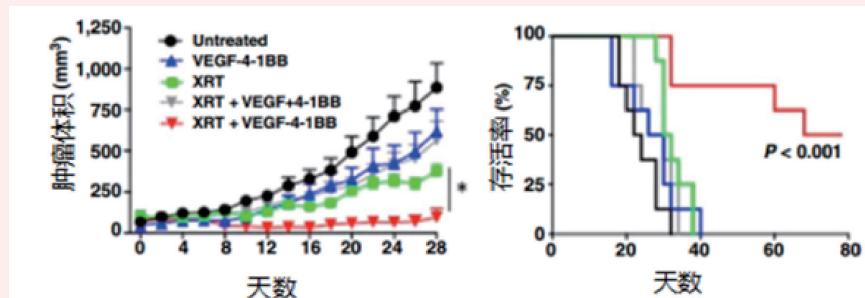


图 1 辐射和 VEGF-4-1BB 适配体联合抑制肿瘤生长, 增加小鼠存活率

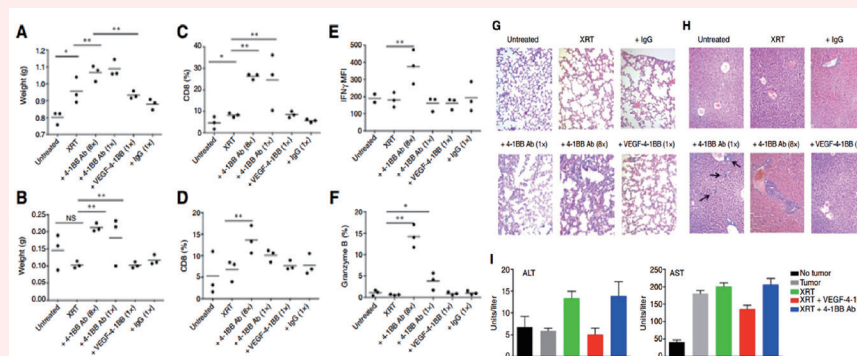


图 2 辐射与 4-1BB 抗体联合引起非特异性免疫应答和炎症。激动性 4-1BB 抗体处理后, 肝脏 (A) 和脾脏 (B) 的重量增加, 肝 (C) 和脾 (D) 中 CD8⁺T 细胞的比例升高, 血清中 IFN γ 的含量增加 (E), 脾中的 CD8⁺T 细胞表现出表达粒酶 B 的活化效应子表型 (F); 肿瘤部位受照后的小鼠则出现肺部白细胞大量浸润 (G) 和肝脏中特征性炎性病灶 (H), 丙氨酸转氨酶 (ALT) 和天冬氨酸转氨酶 (AST) 水平升高

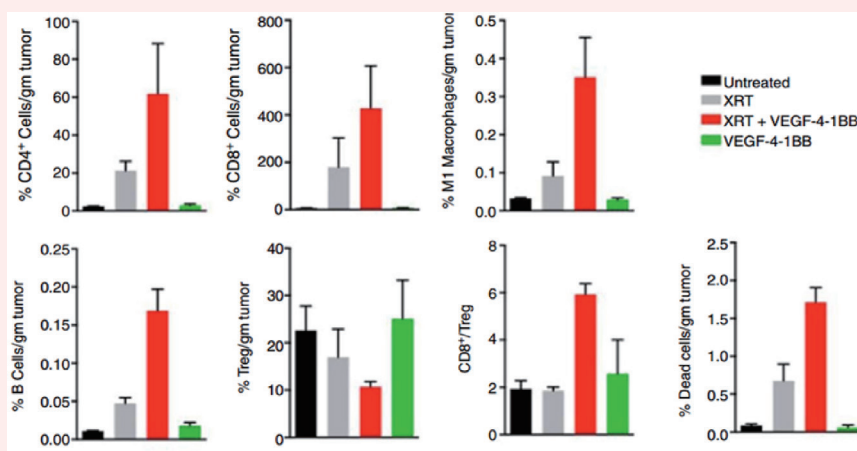


图 3 VEGF-4-1BB 适配体联合辐射增强了免疫细胞向受照射的肿瘤部位浸润, 促进肿瘤细胞死亡

放射免疫治疗的主要目标是通过产生全身免疫抵抗远端未照射的肿瘤部位。对增强辐射诱导的全身性免疫反应以有效控制远处病变肿瘤的生长来说, 与免疫增强药物联用是必不可少的。在小鼠模型中的研究已经证明了辐射与免疫调节剂相结合的益处, 未来的研究将会确定基质靶点, 免疫配体和细胞毒性疗法的最佳选择。 (高飘阳 刘强 报道)

辐射与免疫治疗相结合的肿瘤治疗策略

【据《Cancer Immunol Immunother》2017年3月报道】题: 辐射与免疫治疗相结合的肿瘤治疗策略 (作者 F. Eckert 等)

随着免疫检查点抑制的临床应用成功, 癌症免疫疗法再度兴起。免疫检查点抑制剂在治疗晚期黑色素瘤和其他实体肿瘤中的应用, 正在使免疫疗法成为除全身性抗癌治疗 (常规化疗和靶向治疗)、手术和放疗之外的第四大治疗手段。免疫疗法的范围比较广泛, 包括 T 细胞、肿瘤特异性疫苗、抗体或免疫因子等。例如, 细胞毒性 T 细胞相关蛋白 4 (CTLA4)、程序性细胞死亡蛋白 1 受体 (PD-1) / PD-1 配体 (PD-L1) 的抗体已被 FDA 批准用于恶性黑色素瘤和非小细胞肺癌以及其他类型肿瘤的治疗。

该报道重点关注了放射免疫效应以及其与免疫治疗相结合的证据。在过去的十年中, 人们逐渐转向承认除了电离辐射与辐射敏感性 DNA 的直接或间接相互作用外, 还存在次级辐射效应。辐射同样可以调节肿瘤的微环境。研究发现辐射 (IR) 可诱导产生新的多肽序列和增强 I 类 MHC 的表达及瘤内 T 细胞受体库的多样性等。低剂量辐射还可对巨噬细胞产生抗炎作用, 以用于治疗良性自身免疫性 T 细胞驱动的炎症或退行性疾病。

放射治疗产生的肿瘤微、宏观环境可在多个方面对肿瘤疫苗进行补充。辐射 (IR) 除了造成 DNA 突变产生新的抗原外, 还可触发肿瘤组织释放的危险信号, 强烈地吸引和激活固有免疫细胞, 从而引起局部 APC 的高效抗原呈递与启动 T 细胞建立持久的 T 细胞免疫, 即产生强烈而持久的抗肿瘤免疫效应。

尽管现有数据表明联合治疗具有巨大潜力, 但同时人们也对照射剂量、分次、时间和最有前景的多模式策略提出了质疑。如, 免疫治疗是如何与主要性或辅助性的大剂量分次放疗相结合的, 其中包括对辅助性淋巴结区域的照射。

总之, 对于多数肿瘤患者而言, 免疫疗法和放射疗法相结合可能是肿瘤得到

长期控制而生存的有效治疗方法, 并可能以此避免侵害性的全身性治疗。能够与 IR 相结合的免疫疗法比检测点抑制法范围更加广泛 (图 1)。此诱人领域的进一步发展将会把重点放在用于不同类型肿瘤与不同临床环境中的养生方法和免疫治疗上。

(肖长艳 刘强 报道)

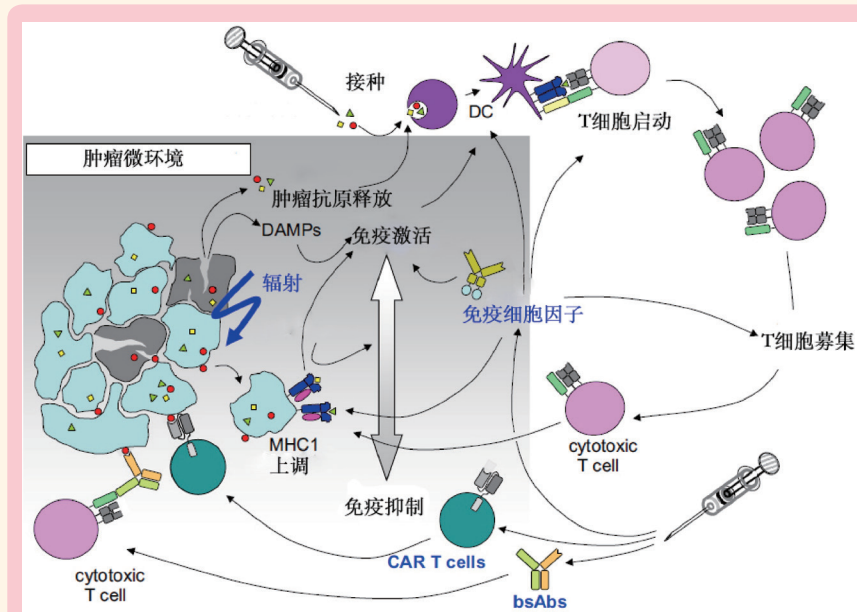


图 1 肿瘤辐射导致细胞死亡和危险因子的释放。辐射可改变肿瘤微环境和细胞因子环境, 增强 T 细胞启动和 T 细胞募集, 通过抗原的释放增强接种疫苗效果和激发抗肿瘤免疫反应

刺激固有免疫增强辐射治疗诱导的肿瘤调控

【据《International Journal of Radiation Oncology · Biology · Physics》2017年4月报道】题: 刺激固有免疫增强辐射治疗诱导的肿瘤调控 (作者 Jason R 等)

电离辐射有诱导各种类型细胞死亡的能力, 包括凋亡、程序性死亡、坏死和自噬, 并且已经被证明具有免疫抑制性或免疫原性效应。虽然放射治疗是一种使用较多的癌症治疗方法, 少数远隔效应 (靶向一个位点的治疗会引起远端没有治疗的其他位点的疾病消退) 也会发生, 这是因为它虽然是杀死癌细胞的高效手段, 但可能无法作为一种有效的内源性疫苗来传递适当的炎症信号, 这表明单独放疗不会产生有临床意义的全身免疫。

靶向 Toll 样受体和其它固有识别途径的新配体是调节固有免疫从而产生抗肿瘤免疫的有效策略。虽然目前临床上很多成功的免疫疗法靶向适应性 T 细胞反应, 临床前和临床研究均表明佐剂有增强癌症免疫治疗范围和功效的潜力。最近的研究表明辐射治疗是作为临床前免疫治疗以及在临床中使

用免疫疗法阻断 T 细胞检查点调节分子从而使 T 细胞释放出完整的 T 细胞效应器功能的有效合作伙伴, 这说明辐射可能和固有免疫疗法发挥很好的协同作用。

因为放射治疗仍然是一个诱导细胞死亡并为免疫系统提供抗原的有效手段, 那么为什么辐射单独使用时不能产生全身性免疫? 虽然辐射提供死亡的细胞作为抗原的来源, 但是我们认为辐射不能提供足够的共刺激分子和细胞因子的释放以有效地激活适应性免疫系统。虽然放疗后肿瘤也释放细胞因子, 但是和外源性疫苗相

比作用非常微弱。此外, 研究表明辐射后的癌细胞使未分化的巨噬细胞向 M2 (区别于经典活化, 或 M1 巨噬细胞的一种替代激活表型) 极化, 这种巨噬细胞在一系列小鼠模型中限制了放射治疗的功效, 因此防止 M2 极化增强了辐射治疗对肿瘤的控制 (图 1)。研究表明辐射后癌细胞提供的内源性佐剂活性往往不足以克服既有的肿瘤环境, 那么通过外源性佐剂的使用增加放射治疗的免疫原性就显得更加重要了。

外源性佐剂的种类有很多, Toll 样受体 (TLR) 是能够识别微生物产物的模式识别

受体。通过识别 TLR 产生的信号有共同的下游信号通路, 例如 MyD88 和 TRIF, 但是 TLR 在不同细胞系中的表达情况不同 (图 2)。因此, TLR 的配体在不同细胞系中的表达情况不同。最近有研究表明 STING (干扰素基因的刺激剂) 和 RIG-I 样受体也能引发关键固有细胞因子的释放, 如 IFN 和 TNF- α , 从而填补辐射治疗作为内源性佐剂的空缺。

但是, 使用佐剂时, 我们必须学会如何平衡其疗效和毒性。此外, 我们必须解决局部与全身用药的问题。局部用药可以使局部肿瘤作用最大化同

时减少了全身毒性, 但是这可能限制其临床应用。另外, 我们必须考虑这些疗法是如何干扰抑制性适应性免疫反应的, 因为研究表明佐剂引起的炎症反应的过度激活可以导致适应性免疫抑制。适应性免疫需要一系列关键的信号反应, 在时间和程度上的任何偏差都有可能限制抗原特异性免疫。此外, 辐射治疗时需要确定佐剂应用的最佳时机以确保治疗的成功。虽然关于佐剂的癌症免疫治疗已经有很多了, 但是佐剂的治疗效能仍有待充分开发。

(杜亚南 刘强 报道)

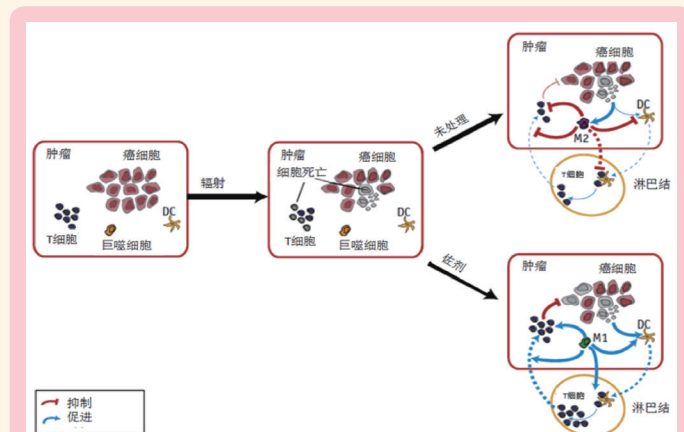


图 1 佐剂对肿瘤免疫细胞关系和引流淋巴结的影响

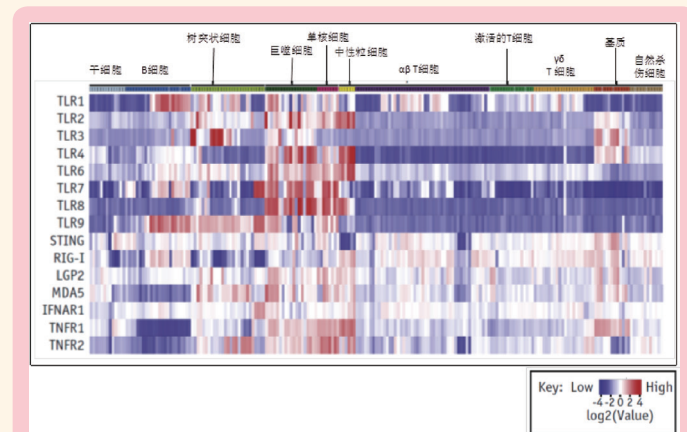


图 2 免疫群体中不同细胞类型的固有免疫受体基因表达水平比较

癌症的免疫疗法: 低水平电离辐射如何发挥关键作用

【据《Cancer Immunol Immunother》2017年3月报道】题: 癌症的免疫疗法: 低水平电离辐射如何发挥关键作用 (作者 Marek K. Janiak 等)

免疫系统是机体控制肿瘤发生发展的关键因素。经过多年的争论, 癌症免疫监视的早期概念, 即特定激活的 (适应性的) 免疫性可阻止成瘤转化细胞的增殖, 现在已经被纳入了现代肿瘤免疫编辑的过程。

肿瘤免疫编辑认为免疫系统可以保护机体以抵抗早期肿瘤, 但同时也对幸存肿瘤细胞的免疫原性进行编辑, 以及协助肿瘤微环境重塑为免疫抑制和肿瘤前状态。如在肿瘤晚期, 肿瘤细胞会通过相关因子与信号通路产生免疫抑制效应 (图 1)。对肿瘤生长与免疫系统之间关系的进一步认识, 为最近被公认的电离辐射 (IR) 与癌症相关免疫的复杂相互作用提供了新的见解。标准放疗中的局部肿瘤照

射可通过杀死肿瘤细胞和产生炎症激活抗肿瘤免疫, 和 / 或部分逆转促癌免疫抑制。这类效应是由中等剂量 (0.1 ~ 2.0Gy) 或者高剂量 (> 2Gy)

的电离辐射诱发的, 并且也可以也损害正常组织, 阻碍免疫功能, 以及增加继发肿瘤的风险。相反, 当暴露于低 LET 辐射 ($\leq 0.1Gy$ 急性照射的或

$\leq 0.1mGy/min$ 剂量率的慢性照射) 时, 这些并发症不再发生。此外, 大量证据表明, 这种低水平的辐射 (LLR) 暴露可以阻止人和实验动物的肿

瘤发展, 使促癌免疫机制被阻断和 / 或逆转。

在该篇报道中, 来自波兰军事卫生和流行病学研究所的 Marek K. Janiak 等人回顾了生长肿瘤诱导的免疫抑制机制, 以及与低剂量辐射暴露的抑癌结果显然或者可能相关的 LLR 免疫调节作用。作者还提供了在癌症晚期 LLR 如何恢复和 / 或激发有效的抗肿瘤免疫的见解。因其具有成为全身性癌症患者的一种可行性的免疫治疗选择的潜能, 以及根据过去几十年积累的流行病学和实验数据, 作者认为全身或半身的 LLR 照射应当被系统地研究。LLR 是时候被用作独立或者辅助治疗方式来恢复全身免疫系统的抗癌功能, 并成为最有力的抗肿瘤方式。这种方法有望被用于调节癌症患者改善后的临床反应, 以及保护正常组织免受目前癌症治疗中与标准的化、放疗相关的常见副作用的影响。

(肖长艳 刘强 报道)

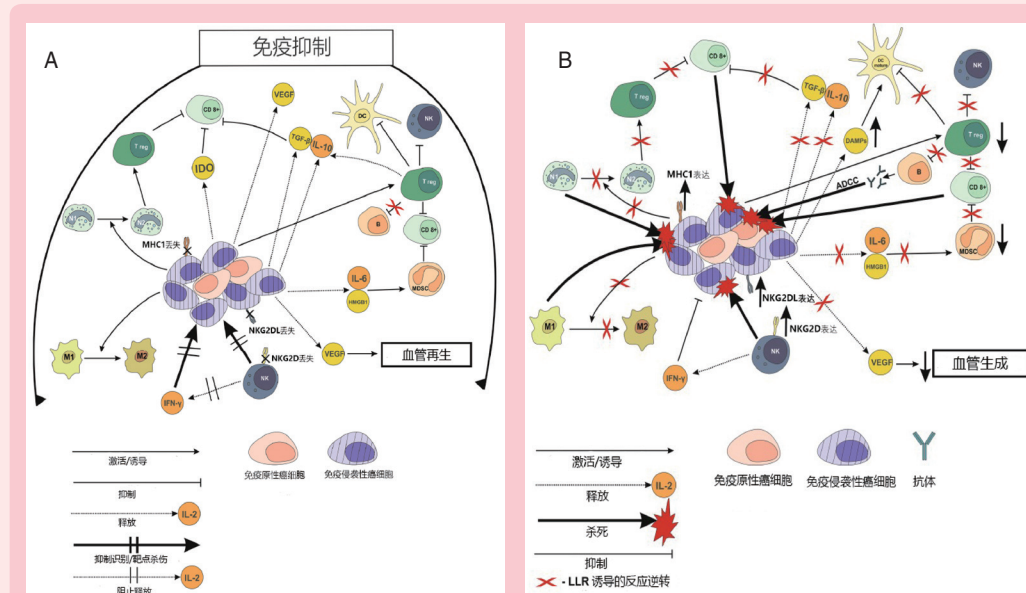


图 1 辐射与免疫相关机制。A: 癌症发展后期的肿瘤微环境中免疫抑制影响。B: LLR 诱导的免疫相关机制介导抗肿瘤效应: 推荐机制。ADCC 抗体依赖的细胞细胞毒作用, B B 淋巴细胞, CD8⁺ T 淋巴细胞, HMGB1: 高迁移率族蛋白 B1, IDO 吡哆-2,3- 双加氧酶, M1 型巨噬细胞, M2 型巨噬细胞, N1 型中性粒细胞, N2 型中性粒细胞, Treg T 淋巴细胞, NKG2DL 自然杀伤细胞 2D 配体, NKG2DL 自然杀伤细胞 2D 受体, VEGF 血管内皮生长因子

放疗治疗新靶点、潜在生物标志物——中性粒细胞

【据《Acta Oncologica》2017年6月报道】题: 中性粒细胞——放疗治疗的新靶点、潜在生物标志物? (作者 Antoine Schemberga 等)

1879年, Ehrlich首次发现并描述了中性粒细胞。中性粒细胞虽然寿命不到24小时, 但是它在骨髓中连续不断产生, 是含量最高的白细胞。一般认为中性粒细胞通过牺牲自己来消灭入侵的病原体, 具体机制有: 吞噬作用, 分泌活性氧(ROS)、抗菌蛋白(防御素、溶解酶素、蛋白酶), 中性粒细胞外陷阱(NETs)等。近年来越来越多证据证明, 中性粒细胞参与调节固有免疫和获得性免疫在肿瘤发展中的作用, 所以在肿瘤免疫疗法中人们开始关注中性粒细胞。

癌症作为一种慢性疾病, 肿瘤细胞与肿瘤微环境(TME)之间的相互作用是影响其发展的重要因素。在肿瘤细胞与肿瘤微环境的相互作用过程中, 炎症反应通过改变细胞增殖、细胞死亡、细胞衰老、DNA突变、DNA甲基化、血管生成等

起到促进或抵抗癌症发展的作用。肿瘤免疫疗法就是基于这个原理发展起来的一种新型治疗方法。癌症传统治疗方法——放疗治疗的效果一方面依赖于肿瘤细胞自身的辐射敏感性, 另一方面也受到肿瘤微环境的影响。免疫系统在免疫疗法和放疗治疗中的重要作用有待于进一步探索, 中性粒细胞在此过程中发挥的作用不容小觑。

中性粒细胞在肿瘤发展过程中是一把双刃剑。首先, 其抗癌作用: 中性粒细胞生成释放的ROS对肿瘤细胞具有细胞毒性; 通过分泌MMP-8降低肿瘤形成率; 通过Fas受体激活肿瘤细胞凋亡途径; 通过募集和激活淋巴细胞, 产生大量对肿瘤细胞具有杀伤作用的趋化因子和细胞因子。其次, 其促癌作用: 通过MMP-9的产生减少肿瘤细胞凋亡, 促进肿瘤形成; 中性粒细胞弹性蛋白酶可以活化AKT信号通路, 胶原酶促进肿瘤细胞溢出; MMPs和趋化因子募集促进血管生成等。

传统观点认为, 放疗治疗会抑制免疫系统抗肿瘤的功能, 然而, 最近放疗治疗与免疫疗法的联合作用使人们重新认识这一观点。放疗治疗可以通过抑制免疫系统增强肿瘤细胞的适应性。然而, 放疗治疗促使肿瘤细胞释放促炎因子可以放大固有免疫应答, 募集效应T细胞起到杀伤肿瘤细胞作用。另外, 由于放疗治疗的“异位效应”, 受照肿瘤细胞可以增加MHC I类分子的产生, 有利于免疫细胞识别肿瘤细胞。中性粒细胞作为免疫系统中重要的细胞

对放疗治疗效应的影响相当复杂, 有时在不同类型的癌症中表现出相反的作用。接受放疗治疗后, 中性粒细胞可以通过识别TLRs和调节STAT3信号通路增强固有免疫对肿瘤细胞的杀伤作用; 也可以改变肿瘤细胞微环境, 促进活性氧产生, 活化T细胞, 促进肿瘤细胞凋亡起到抗肿瘤作用。然而, 也有报道指出某些受照肿瘤细胞募集的中性粒细胞通过产生MMP-9促进肿瘤生长, 血管生成以及肿瘤细胞转移。中性粒细胞还可以通过TGF- β 、PI3K-

AKT、MAPK、SMAD等信号通路发挥不同功能。肿瘤细胞, TME, 中性粒细胞, 以及放疗治疗之间相互作用机制复杂(如图1)有待于更详尽的研究。

在癌症患者中已广泛应用炎症为基础的评分系统作为预后生物标志物。这些生物标志物因为能有效反应免疫反应的不同阶段而具有一定效果, 但是它们不具有特异性和可控性, 需要开发新的生物标志物。中性粒细胞因为其在放疗治疗和免疫疗法中的重要作用, 有望成为新的癌症预后生物标志物。

以中性粒细胞为靶点的药物已经被开发用于炎症和自身免疫性疾病。因为中性粒细胞表现出的抗肿瘤作用, 研究人员开始探索以中性粒细胞为靶点, 通过对其功能的调节起到杀伤肿瘤细胞的作用。另外化学治疗, 放疗治疗等其他疗法结合对中性粒细胞的调节或许可以起到更好的癌症治疗效果。

(孙晓辉 刘强 报道)

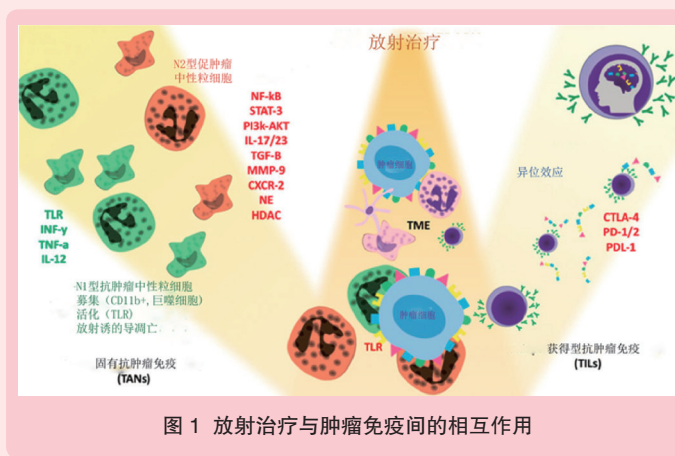


图1 放疗治疗与肿瘤免疫间的相互作用

放疗与免疫检查点阻滞剂联合应用的新型生物标志物

【据《Seminars in Cancer Biology》2017年12月报道】题: 放疗与免疫检查点阻滞剂联合应用的新型生物标志物 (作者 Claire Lhuillier)

在过去的十年中, 免疫检查点阻滞剂(ICB)已被证实能够通过诱导个体持续的临床反应而影响肿瘤, 目前已有6种ICBs被监管机构批准用于癌症患者。然而, 只有一小部分癌症患者对独立ICB的治疗有反应, 开发新的联合治疗方案是提高癌症治疗效果的必要措施。

放疗治疗(RT)作为治疗肿瘤的重要手段, 其有效性已

被广泛证实。RT不仅能够通过细胞毒性和细胞生长抑制机制介导抗肿瘤作用, 而且其效应受免疫功能调控。RT与ICB联合治疗, 使治疗不仅限于照射局部, 也会影响整个系统, 从而促进ICBs的治疗效果。因此, RT联合ICB对癌症的治疗是非常有前景的。

目前RT联合ICB在临床试验中的快速发展, 确定可靠的预测患者应答可能性的生物标志物至关重要。有研究已发现一些具有预测RT联合ICBs治疗改善临床反应的相关生物标志物, 主要有NKG2D配体和I型IFN。

NKG2D主要通过活化NK细胞受体(NKAR), 启动固有淋巴免疫, 并且能够稳定CD8⁺CTL与其靶细胞之间的免疫效应, 增强适应性免疫。RT所导致的DNA损伤反应能够促进NKG2D配体暴露于肿瘤细胞表面, 使肿瘤细胞易受到NK细胞依赖性裂解或改善CTL的识别。因此, 可溶性的NKG2D配体和其中和抗体能够作为预测病人接受RT联合ICBs治疗的生物标志物。

I型IFN是肿瘤细胞和树突状细胞(DC)释放的抗癌免疫反应物质。许多肿瘤对

ICBs有抗性, 因为它们很少被碱性亮氨酸ATF样转录因子3(BATF3)依赖型DCs所浸润。然而, RT能够创造一个有利的肿瘤微环境, 从而募集和激活BATF3依赖的DC和CTL。在此过程中, cGAS-STING信号传导受损限制了辐射增强BATF3依赖型DC募集到肿瘤的能力, 由此可用于鉴别可能从中获得良好治疗效果的患者。除此之外, 在肿瘤细胞中, RT上调DNA核酸外切酶三重修复外切核酸酶1(TREX1)的表达, TREX1能够减弱RT的作用, 通过降解胞质内dsDNA驱使I型IFN分

泌。RT后检测TREX1水平可用于鉴定具有最佳免疫刺激效应的RT剂量。

在精准医学时代, 预测性的新型生物标志物的发现至关重要。放疗治疗和免疫检查点阻滞剂联合应用, 也需要有特异性的预测性标志物来指导病人临床治疗。目前, 虽然仅有一部分生物标志物在临床试验中被纳入, 在研究探索中有很多问题亟待解决, 但这一领域在大规模的生物信息学数据分析方面取得了新进展, 并在功能成像方面提供了新机遇。

(王爽 刘强 报道)

◀ 上接第1版

促进效应T细胞的浸润, 达到清除肿瘤细胞及间质细胞的目的。⑤引发抗肿瘤免疫的远位效应。在远位效应中, 电离辐射的关键是与免疫检查点抑制剂的协同作用, 即与靶向T细胞抑制性受体抗体(如CTLA-4和PD-1/PD-L1)的协同作用。⑥除了电离辐射直接对癌细胞的靶效应, 还存在

间接的非靶效应, 其效应大部分通过免疫系统介导。

4. 放疗与免疫治疗联合应用效应

①在免疫治疗中, 免疫检查点阻滞剂CTLA-4抗体、程序性细胞死亡1(PD-1)及其配体PD-L1抗体在某些恶性肿瘤中疗效可观, 可直接刺激细胞毒性T细胞(CTL)的活

化, 启动抗肿瘤免疫, 介导持续的肿瘤抑制过程。②分次放疗与DC联合应用, DC介导的放疗远位效应, 可诱导免疫原性肿瘤细胞死亡, 产生以自身肿瘤细胞为基础的疫苗, 增强抗肿瘤免疫反应。③Toll样受体7/8(TLR7/8)激动剂可促进DC的抗原提呈活性, 联合放疗明显诱导荷瘤小鼠局部和全身免疫反应, 具有潜在的佐剂

作用。④干扰素 γ (IFN- γ)在介导放疗的抗肿瘤效应中起到关键的作用。放疗后肿瘤所获得的T细胞显示很大的溶解肿瘤细胞的能力, 这一过程依赖IFN- γ , 因CD8⁺T细胞是IFN- γ 的主要细胞。⑤放疗与热休克蛋白多肽复合物联合应用, 抑制原发肿瘤的生长, 使肿瘤细胞转移到肺部的数量明显减少。⑥放疗联合粒细胞-

巨噬细胞集落刺激因子, 可诱发全身抗肿瘤免疫反应。

大量研究证实, 放疗能够增强肿瘤细胞的免疫原性, 联合免疫治疗可有效治疗某些恶性肿瘤。未来主要的挑战是确定最佳的放疗剂量、分次方案及联合的免疫治疗策略, 获得长效抗肿瘤免疫, 同时避免不良反应的发生, 获得更为理想的疗效。

电离辐射诱导淋巴管内皮细胞表面整合蛋白配体 ICAM-1 和 VCAM 的表达

【据《Radiation Oncology》2016年10月报道】题: 电离辐射诱导淋巴管内皮细胞表面整合蛋白配体细胞间粘附分子1(ICAM-1)和血管细胞粘附分子(VCAM)的表达(作者 Maria E 等)

放射治疗, 作为治疗肿瘤的传统手段, 不仅有对肿瘤组织及周围非恶性肿瘤微环境的强大杀伤作用, 还具有对肿瘤微环境的免疫调节作用。免疫肿瘤微环境的再造, 包括重塑白细胞迁移穿过血管屏障, 受到广泛关注。有文献报道, 放疗诱导整合蛋白配体 ICAM-1 和 VCAM 在血管内皮的表达, 从而指导白细胞的运输。该研究探讨了电离辐射对淋巴管内皮细胞表面整合蛋白配体 ICAM-1 和 VCAM 的影响。

研究发现, 给予人肺淋巴管内皮细胞(LEC)单剂量 20Gy 照射后, 随着时间的延长(0、2天、4天以及8天), 流式细胞仪检测 ICAM-1 和 VCAM 的表达量逐渐增加。电离辐射后 LEC 中 ICAM-1 和 VCAM 在 mRNA 水平的表达与上述结果一致, 如图 1。

C57BL/6 小鼠皮下注射 B16-VEGF-C 鼠源黑色素瘤细胞以建立肿瘤模型。照射后, 小鼠移植瘤中 LVs 的 ICAM-1 和 VCAM 的表达水平呈剂量依赖性的增加。最大剂量 20Gy 照射可使 ICAM-1 的表达水平增加至 2 倍, VCAM 的表达水平增加至 3 倍。在小鼠的肿瘤组织中, 电离辐射增加了 CD8⁺T 细胞和 CD11c+DC 细胞的数量; 但是,

在小鼠的淋巴结组织中, 电离辐射仅增加了 CD8⁺T 细胞的数量, CD11c+DC 细胞的数量未有明显变化, 如图 2。

由于电离辐射可增加细胞基质中细胞因子 TGF β 的产生, 因此, 作者猜测提前给予 TGF β 封闭性单克隆抗体(即抑制 TGF β)可能会影响电离辐射对 LVs 整合蛋白配体表达增加的程度。结果发现, 抑制 TGF β 并未影响 ICAM-1 的表达水平, 但是降低了电离辐射诱导的 VCAM 的表达, 如图 2。提前给予 TGF β 抑制剂 SB431542, LEC 中 ICAM-1 和 VCAM 的表达水平同上述结果一致。电离辐射增加 LEC 中 SMAD2 的磷酸化水平(照射后 2 天、4 天、及 8 天)。抑制 TGF β 后, 由电离辐射诱导

的以及原来的 SMAD2 的磷酸化消失。照射后 48h, CD8⁺T 淋巴细胞向 LEC 的粘附性增加, 封闭 ICAM-1 和抑制 TGF β 均能降低电离辐射诱导 CD8⁺T 淋巴细胞向 LEC 的粘附性, 并且封闭 ICAM-1 联合抑制 TGF β 可起到累积效应, 如图 3。

该研究发现电离辐射可增加人肺淋巴管内皮细胞以及小鼠移植瘤 LVs 表面的整合蛋白配体 ICAM-1 和 VCAM 的表达水平, 并且 TGF β 参与了电离辐射诱导对 VCAM 的诱导, 电离辐射诱导的 ICAM-1 和 VCAM 增加 CD8⁺T 淋巴细胞的粘附作用。总体而言, 电离辐射对肿瘤组织中淋巴管及血管的粘附作用有可能对调节肿瘤中白细胞的运输起到重要作用。(杨文廷 刘强 报道)

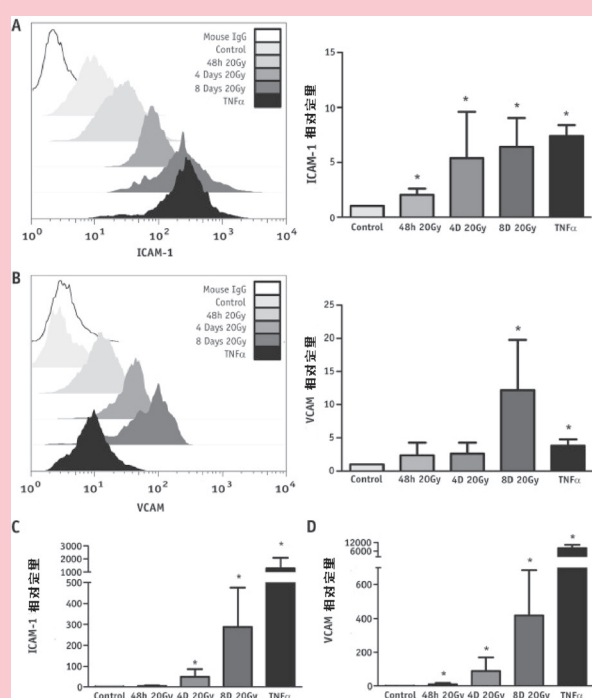


图1 电离辐射增加淋巴管内皮细胞 ICAM-1 和 VCAM 的表达。A: 流式细胞仪检测电离辐射后淋巴管内皮细胞 ICAM-1 表达增加; B: 流式细胞仪检测电离辐射后淋巴管内皮细胞 VCAM 表达增加; C: 电离辐射增加淋巴管内皮细胞 ICAM-1 在 mRNA 水平的表达; D: 电离辐射增加淋巴管内皮细胞 VCAM 在 mRNA 水平的表达, (*P < 0.05)

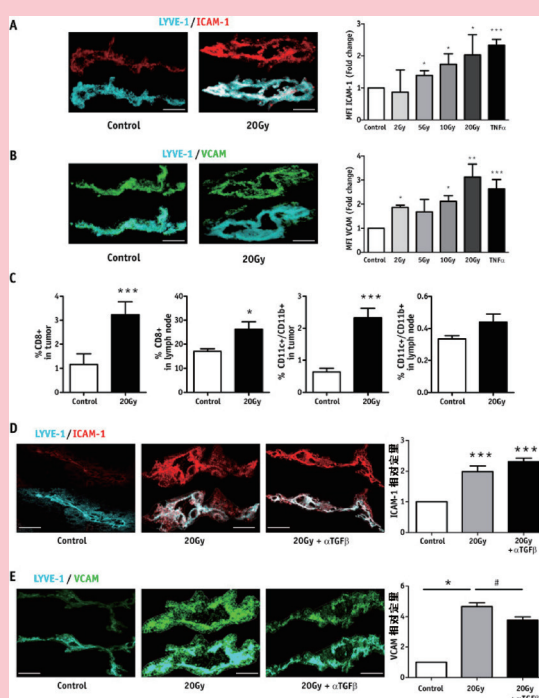


图2 电离辐射增加移植瘤 B16-VEGF-C 中 LVs 表面 ICAM-1 和 VCAM 的表达。A、B: 电离辐射增加 ICAM-1 和 VCAM 在 LYVE-1 上的表达; C: 小鼠肿瘤和淋巴结组织中 CD8⁺T 和 CD11c+DC 细胞的数量; D、E: 抑制 TGF β 对 LYVE-1 表面 ICAM-1 和 VCAM 表达量的影响, (*P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001, #P < 0.01)

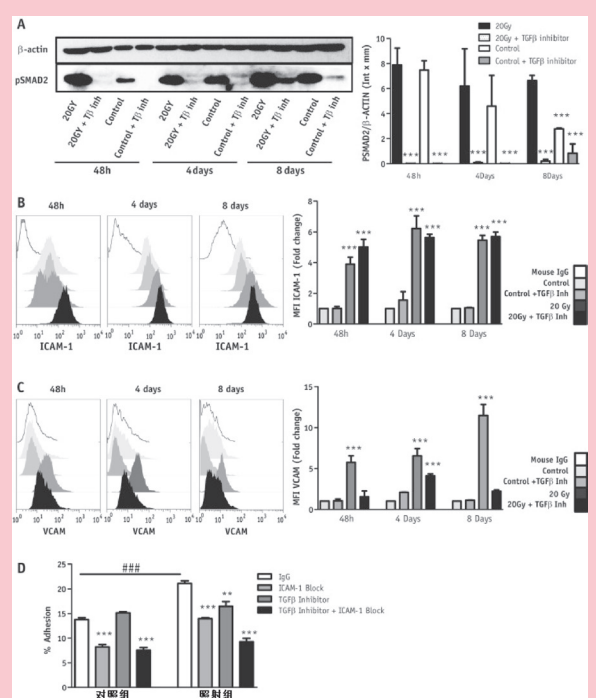


图3 干扰 TGF β 对电离辐射诱导的 LEC 表面整合蛋白配体及 CD8⁺T 细胞粘附性的影响。A: 电离辐射及 TGF β 抑制剂对 LEC 内 SMAD2 磷酸化的影响; B、C: TGF β 抑制剂对电离辐射诱导的 LEC 表面整合蛋白配体 ICAM-1 和 VCAM 的影响; D: 封闭 ICAM-1 及抑制 TGF β 对 CD8⁺T 细胞粘附性的影响, (*P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001, #P < 0.01)

放射诱导的 DC 亚型改变影响免疫应答

【据《International Immunopharmacology》2017年3月报道】题: 放射诱导的 CD8⁺ DC 减少导致 Th1/Th2 偏移(作者 Hu Liu 等)

接触电离辐射常导致免疫抑制, 影响肿瘤放射治疗的作用。树突细胞(DC)是最可能引起免疫应答或免疫抑制的抗原呈递细胞。DC 可分为多种亚型, 在小鼠淋巴组织中, DC 可以分成浆树突细胞(pDC)和经典树突细胞(cDC), cDC 又可以分为 CD8⁺ 和 CD8⁻ 亚群。人的血液 DC 有 BDCA1⁺, BDCA2⁺ 和 BDCA3⁺ 亚型, BDCA3⁺ DC 等同于小鼠的 CD8⁺ cDC, 可引起 Th1 型免疫应答, 而 BDCA1⁺ 接近于 CD8⁻ cDC, 引起 Th2 型免疫应答。据报道, 放射可引起持续的 Th2 免疫应答和减少的 Th1 免疫应答, Th1/Th2 失调导致放射诱导的免疫抑制。然而不同细胞亚群在放射诱导的 Th1/Th2 失调中的作用尚不明确。

来自中国第二军医大学的 Hu Liu 等人通过研究发现, 在接受过放射治疗的患者血液 DC 中, BDCA3⁺ DC 数量显著减少, 同样, 小鼠接受 6Gy 亚致死剂量的电离辐射后 CD8⁺ DC 数量显著降低, CD8⁺ DC/CD8⁻ DC 比例也显著降低。随后检测照射后脾脏中相关细胞因子产生, 发现 Th1 相关细胞因子 IL-2 等表达显著降低, Th1 相关转录因子 Tbet 显著降低, Th2 相关转录因子 Gata3 显著升高, Tbet/Gata3 比值

显著降低, 说明在放射诱导的 Th1/Th2 失调过程中, CD8⁺ DC 缺失起到一定作用。

随后作者探究全身照射后 CD8⁺ DC 减少的机制。首先考虑照射诱导的凋亡, 然而用体外细胞 Annexin V 标记和脾脏 TUNEL 凋亡检测试剂盒检测, CD8⁺ DC 和 CD8⁻ DC 均没有发现明显凋亡。随后考虑细胞分化的影响, 研究照射后的小鼠骨髓细胞分化成不同 DC 亚群潜能, 发现照射后骨髓中 CD11c⁺DC 的总数比对照组少, 而且照射后的小鼠的 CD8⁺ DC 数量显著减少。

据报道 FLT3 配基缺失的小鼠中 CD8⁺ DC 含量低, 且 FLT3 是已知的鲜有的促进 CD8⁺ DC 更新的细胞因子。该研究发现 FLT3 配基处理可显著增加照射后小鼠骨髓细胞分化的 CD8⁺ DC 百分比。给予 FLT3 预处理, 全身照射小鼠的 DC 总数增高, 并且可以抵抗全身照射引起的 CD8⁺/CD8⁻ DC 比例的降低, 逆转 Th1/Th2 失调。

总之, 该研究发现接受过放射治疗的患者 BDCA3⁺ DC 减少, 在小鼠身上, 与之等价的 CD8⁺ DC 在照射后同样下调。由于 CD8⁺ DC 主要诱导 Th1 免疫, 该研究发现照射可引起 Th1 免疫向 Th2 免疫的偏移, 而这种偏移可以通过 FLT3 预处理逆转, 揭示放射诱导的免疫抑制的可能机制。

(路倩颖 刘强 报道)

ATP 作为关键的信号分子调控辐射诱导的生物学效应

【据《Dose-Response》2017年2月报道】题: ATP作为关键的信号分子调控辐射诱导的生物学效应(作者 Shuji Kojima 等)

三磷酸腺苷(ATP)作为信号分子应答多种细胞毒性物质,在辐射应激反应中起重要的作用。前期研究表明低剂量辐射可以激活细胞的保护机制,如抗肿瘤免疫应答。ATP信号通路参与肿瘤细胞辐射抗性机制。来自日本东京理科大学的 Shuji Kojima 等介绍了 ATP 在低剂量 γ 射线辐射中的作用,包括增强细胞抗氧化能力,调控免疫应答,抑制肿瘤的生长和转移以及促进 DNA 损伤修复。

低剂量 γ 射线辐射调控免疫功能和抗氧化剂合成

生物体内源的抗氧化剂可以应答

多种细胞毒性物质,如 ROS、抗癌药物、电离辐射等。前期研究表明低剂量辐射(0.25 ~ 0.5Gy)显著增加小鼠脾细胞中谷胱甘肽(GSH)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)、超氧化物歧化酶(SOD)以及过氧化氢酶(CAT)的表达,抑制 ROS 的产生。此外,研究发现低剂量辐射激活小鼠脾脏中自然杀伤细胞(NK细胞),并且其活性依赖于 GSH 的浓度。表明低剂量辐射可以增加抗氧化剂的合成,调控细胞免疫应答。

低剂量全身 γ 射线辐射抑制实体瘤的生长

此外有研究表明低剂量全身辐射抑制肿瘤的生长和转移。低剂量全身

辐射通过激活 NK 细胞、细胞毒性 T 淋巴细胞、巨噬细胞等调控抗肿瘤免疫,抑制肿瘤的生长。进一步研究表明低剂量辐射影响 Th1 的免疫平衡增强细胞抗肿瘤活性。全身低剂量 γ 射线部分通过激活细胞免疫应答,促进细胞内抗氧化剂的生成抑制肿瘤的生长。

基质金属蛋白酶在低剂量全身 γ 射线辐射抑制肿瘤转移中的作用

研究小鼠肺转移瘤模型中发现,在还原条件下低剂量辐射抑制基质金属蛋白酶活性,调控 Th1/Th2 和基质金属蛋白酶 2/ 金属蛋白酶组织抑制因子的平衡,抑制肿瘤的生长和转移(如图 1 所示)。

ATP 在辐射抗性中的作用

此外 ATP 信号通过促进 DNA 损伤修复增加细胞的辐射抗性。如图 2 所示 γ 射线辐射后细胞会通过 P2X₇ 受体释放 ATP, 激活 P2Y₆ 和 P2Y₁₂ 受体。促进 DNA 损伤位点上 ATM 的激活, 招募 γ H2AX 和 53BP1 修复损伤的 DNA。

总之, ATP 信号通路在辐射诱导的生物学效应中具有重要的作用。低剂量辐射会通过结合素 43 释放 ATP, 激活 P2Y₆ 和 P2Y₁₂ 受体, 引起一系列分子事件, 包括 EGFR-ERK1/2 的激活, DNA 损伤修复, ROS 的产生以及抗氧化剂的产生(如图 3 所示)。

(方连英 刘强 报道)

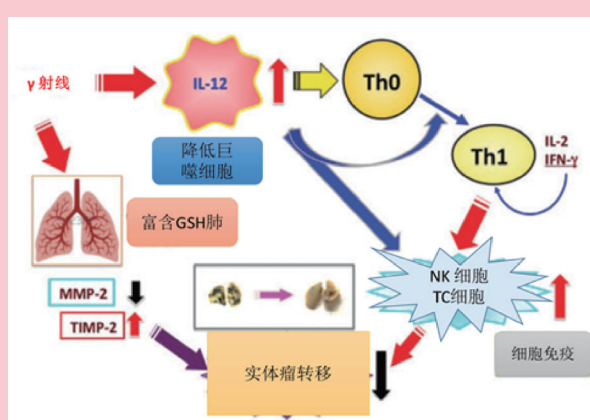


图 1 还原条件下的细胞免疫应答

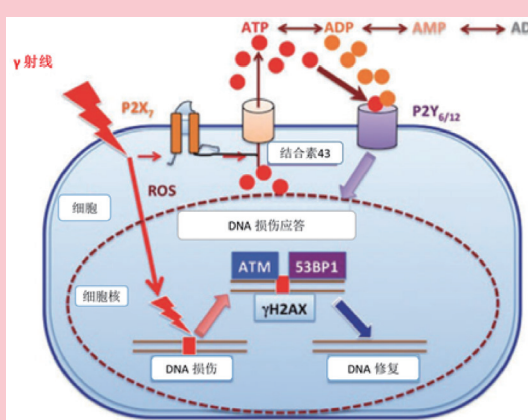


图 2 ATP 在低剂量辐射诱导的 DNA 损伤修复中的作用

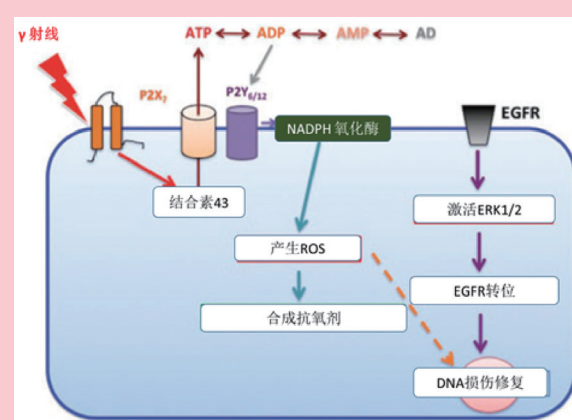


图 3 ATP 在低剂量辐射中的生物学效应

上接第 2 版

该研究发现 cGAS 与辐射诱导的微核结合, 并产生相应的免疫应答。首先 1Gy 的 X 射线照射 MEF 后, cGAS 富集在微核上。照射后 CCL5 (一种诱导 IFN 产生的基因) 的含量升高, 而这种升高是 cGAS 依赖的(图 1)。

其次, 微核外面有一层核膜包被, 而 cGAS 识别胞质中游离的 DNA, 那 cGAS 又是如何识别微核中的 DNA 呢? 微核 DNA 对 DNA 损伤敏感, 从而导致核膜破裂。来自 XXXX 的 Karen J. Mackenzie 等人推测 cGAS 识别核膜破裂的微核中 DNA。的确 U2OS 细胞实时成像显示, 在微核核膜完整的时候, 微核中没有 cGAS 荧光表达, 核膜破裂后, cGAS 开始在微核中聚集(图 2)。

最后, 由于微核是在有丝分裂期形成的, 作者推测从 GAS 对微核的监视作用有周期依赖性。利用血清饥饿将细胞周期同步在 G0 期, X 射线照射后, 血清饥饿组与给予正常培养基的非同步化组相比, DNA 损伤情况没有显著差异, 而 X 射线照射后非同步化组的微核细胞百分比和 CCL5 含量显著升高, 血清饥饿组的这两项指标照射与不照射没有显著差异(图 3)。说明照射后微核的形成以及 cGAS 对微核的监视有周期依赖性而 DNA 损伤没有。

DNA 损伤是癌症发展早期阶段, 该研究预测在肿瘤转化的过程中, cGAS 是激活的, 从而引起 cGAS- 和 STING- 依赖的肿瘤抑制免疫反应, 此外, 该研究可能对自身炎症疾病的炎症反应的发生的机制的阐明提供帮助。

(路倩颖 刘强 报道)

电离辐射诱导的巨噬细胞炎症基因表达的传感器和信号通路

【据《Immunity》2017年9月报道】题: 电离辐射诱导的巨噬细胞炎症基因表达的传感器和信号通路(作者 Prabhat K. Purbey 等)

真核生物已经形成了许多策略来应对各种各样的环境污染。对这些损伤和刺激信号需要感受器来参与应答, 最终导致生理变化, 使细胞或机体从损伤中恢复过来。电离辐射(IR)是生物体暴露于其中的最古老的环境污染之一。低剂量的环境暴露无疑推动了辐射反应机制的演变。然而, 对高剂量辐射应答的了解有利于制定减轻放射治疗和非预期辐射暴露的不良后果, 并优化联合的癌症疗法。

电离辐射通过诱导基因表达改变导致细胞死亡和炎症反应。巨噬细胞是在受照射后, 极易引起一些疾病的发展。例如, 巨噬细胞和其他先天免疫系统的细胞被认为是调节急性放射综合征(ARS), 影响骨髓和胃肠道, 以及肺和其他组织中的晚期纤维化。因此来自美国加州大学的 Prabhat K. Purbey 等人采用对全高剂量照射后的小鼠骨髓来源的巨噬细胞进行 RNA 测序和染色质沉淀测序, 来分析巨噬细胞对电离辐射引起炎症基因表达的感受器和信号通路研究。

结果表明: 作者用不同转基因小鼠的模型, 确定了电离辐射诱导的高表达基因所产生的信号通路。大多数辐射诱导的基因仅依赖于少数几个传感器和信号传导途径之一, 特别是 DNA 损伤诱导的激酶 ATM, 其调节大部分电离辐射应答基因。此外, 与微生物炎症诱导剂相比, 由电离辐射的基因中仅有一小部分基因通过 p53 和 NRF2 通路(图 1)。

通过该项研究, 发现和确定了不同的感应机制和信号通路在电离辐射的高表达基因中起主要作用。通过脂质 A (一种微生物炎症诱导物) 的反应与电离辐射的反应相对比, 发现了电离辐射对一些基因的选择性高表达很大程度上是诱导 p53 和 NRF2 信号通路。在本文的基础上, 作者希望通过进一步深入研究, 最终可以全面了解巨噬细胞对辐射的响应。

(王津晗 刘强 报道)

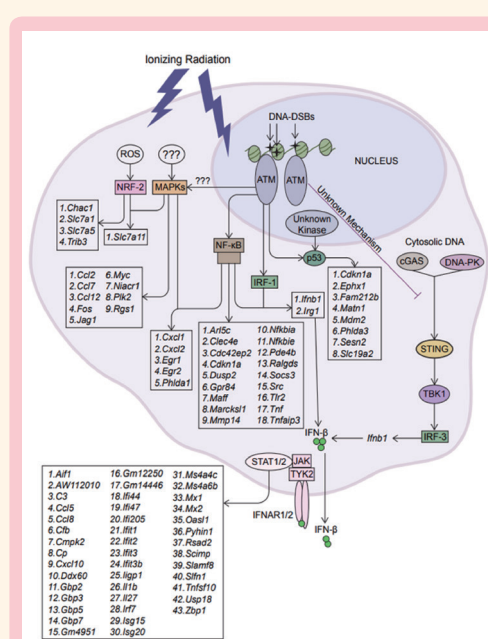


图 1 电离辐射诱导的巨噬细胞基因表达的传感器和信号通路

放射引起的肠道菌群失调可促炎症及传递炎症易感性

【据《Gut》2017年1月报道】题：放射诱导促炎症生态失调：通过宿主细胞因子诱导传递炎症易感性（作者 Shiran Gerassy-Vainberg 等）

放疗可引起急性和慢性毒性，导致其使用受限。而肠道因其上皮细胞的快速周转，具有特殊的辐射敏感性。有研究表明，人体内放射引起的组织损伤与细胞因子 IL-2、IL-6、IL-8 特别是 IL-1β 相关。在小鼠放射性直肠炎模型中，IL-1β 也与组织损伤密切相关。此外，也有研究表明，在小肠节段性放射小鼠模型和移植宿主病中放疗也能引起肠道微生物组成改变。然而，迄今为止没有放射引起生态失调的因果效应研究。该研究使用局部定向直肠放射小鼠模型来研究肠道微生物的动态变化，其与宿主免疫系统的相互作用及其在放射引起组织损伤中的作用。

该研究首先证明了局部递送的直肠放射可模拟人直肠炎诱导炎症。照射后 2 周及 6 周时，结肠组织损伤和炎症细胞因子表达正相关，特别是细胞因子 IL-6 和 IL-1β（图 1A）。随后作者对照射后两周及六周时的肠道菌群组成和结构进行高通量测序分析，非加权 Unifrac 和加权 Unifrac 分析结果显示小鼠放射性直肠炎与肠道菌群的失调具有相关性（图 1B、C）。为了验证放射引起的肠道菌群失调与免疫应

答之间的因果关系，作者收集照射后及照射前的粪便菌群经稀释处理后与肠道上皮细胞系 HT29 进行体外共培养。体外共培养结果显示，放射诱导的粪便菌群能够诱导 TNF-α 和 IL-1β 的分泌（图 2A）。当应用体内实验验证放射引起的肠道菌群失调与免疫应答之间关系时，作者将照射后及照射前的粪便菌群通过灌胃移植到无菌小鼠体内。将移植后的小鼠照射后发现，移植照射后菌群的小鼠与 IL-1β 的分泌具有明显的相关性（图 2B）。为了证明照射后的肠道菌群是否只与照射诱导的损伤特异相关，作者将照射后及照射前粪便菌群移植到无菌小鼠后进行 DSS 处理结肠炎造模。结果显示，移植照射后菌群的小鼠具有更严重的疾病活性，组化显示损伤也更严重且在该模型中也检测到 IL-1β 表达水平升高的趋势，这说明照射后变化的肠道菌群在照射及 DSS 响应中能够传递促炎信号（图 3）。

预防和治疗放疗引起的副作用是医学研究热点及急需解决的难点。该研究阐明放射引起的肠道菌群失调通过诱导 IL-1β 产生起到促炎症作用，这为预防和治疗放疗副作用提供新靶点和新思路。

（纪凯华 刘强 报道）

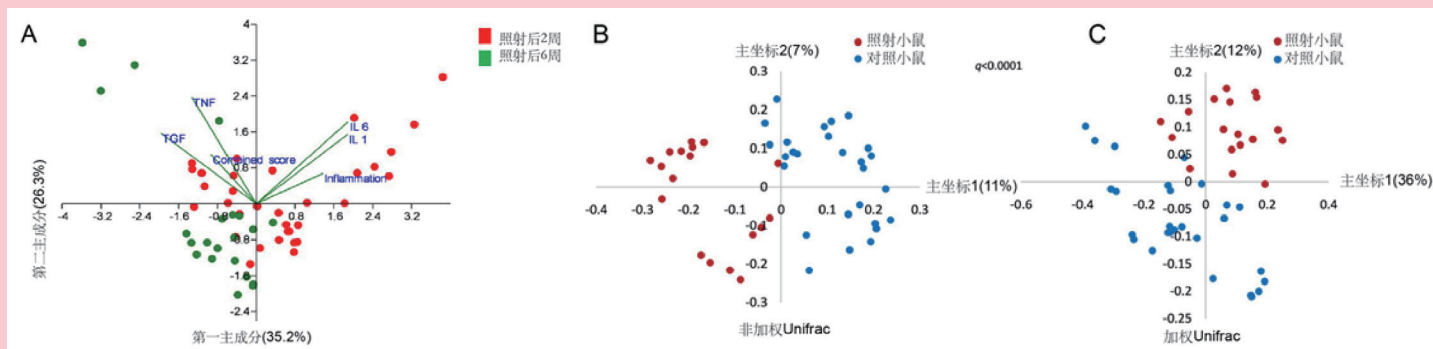


图 1 小鼠局部直肠照射引起细胞因子表达变化及肠道菌群失调。A：小鼠局部直肠照射 2w 和 6w 后炎症状态的 PCA 分析；B 和 C：小鼠局部直肠照射后粪便微生物组成变化分析，B：非加权 Unifrac，C：加权 Unifrac

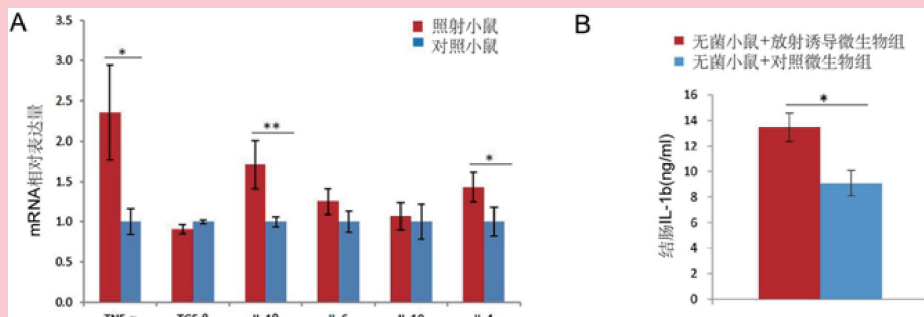


图 2 体内和体外实验证明放射引起的肠道菌群失调与免疫应答之间的因果关系。A：体外实验，将照射后及照射前粪便菌群与 HT-29 细胞系共培养后细胞因子的表达分析；B：体内实验，将照射后及照射前粪便菌群移植到无菌小鼠体内，小鼠照射后 IL-1β 的表达分析

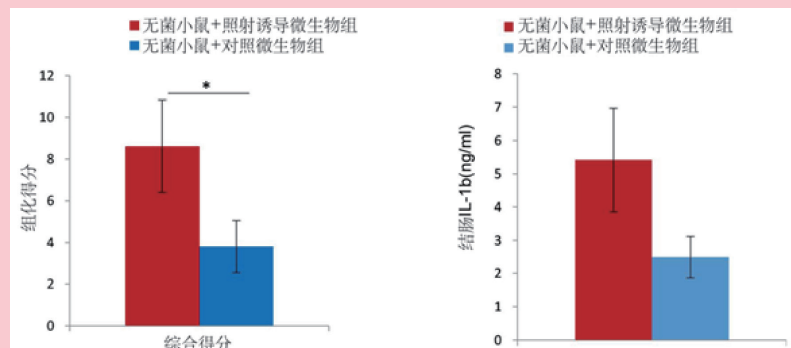


图 3 在 DSS 诱导结肠炎模型中，粪菌移植引起组织损伤和 IL-1β 表达量的变化差异分析

激活 TLR5 信号诱导造血祖细胞增殖可促进受照射小鼠的存活

【据《Blood Advances》2017年8月报道】题：激活 TLR5 信号诱导造血祖细胞增殖可促进受照射小鼠的存活（作者 Benyue Zhang 等）

细胞通过 Toll 样受体 5 (Toll-like Receptor 5, TLR5) 识别细菌鞭毛蛋白，TLR5 激活经典核因子 κB 介导的基因表达，NOD 样受体 C4 (NLRC4) 激活导致炎症介导的白细胞介素 -1β (IL-1β) 和 IL-18。上皮细胞，粘膜 CD11c+ 吞噬细胞和肝细胞的高表达 TLR5，为这些细胞赋予了针对感染，有毒化学品和 γ-辐射等一系列的刺激的应答能力。但这种炎症信号通路的受体 TLR5，造血系统中有着完全不同的作用。鞭毛蛋白治疗对免疫细胞增殖和 / 或动员具有促进作用。最近研究表明，通过对小鼠施用细菌蛋白质鞭毛蛋白激活先天性免疫信号传导，可以对电离辐射的损伤起保护作用。来自美国乔治亚州立大学的 Benyue Zhang 等人更加深入地探究这种保护是如何发挥作用的，并进一步探究鞭毛蛋白治疗对骨髓细胞的影响。

该研究结果表明，经鞭毛蛋白处理后，可诱导体内 LSK 细胞扩增，如图 1。此外，鞭毛蛋白处理驱动短期造血干细胞 (ST-HSC) 和髓样前体多能祖细胞 2 的增殖，尤其是多能祖细胞 3，其水平在鞭毛蛋白处理后增加 10 倍（图 2）。最后，作者将经细胞分选的鞭毛蛋白诱导的 MPP3 细胞与全骨髓细胞共移植至致死照射的小鼠，显示这些细胞主要在中性粒细胞隔室中重新繁殖长达 4 周，并且显著增加骨髓移植手术后小鼠的存活（图 3）。

该研究表明，鞭毛蛋白激活小鼠骨髓中的 TLR5 信号传导并诱导造血祖细胞增殖，而且鞭毛蛋白诱导的驱动短期造血干细胞和 MPP3 细胞可促进受到致死剂量照射小鼠的存活，以促进照射后小鼠生存（全文模式图如图 4）。因此，本文提出由鞭毛蛋白引发的 MPP3 细胞的施用作为一种新的方法来预防伴随骨髓移植和其他清髓性治疗程序的威胁生命的嗜中性粒细胞减少症。

（王津吟 刘强 报道）

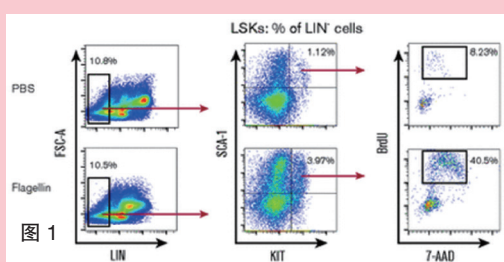


图 1 鞭毛蛋白处理导致小鼠 LSK 细胞的数量和百分比增加大约四倍

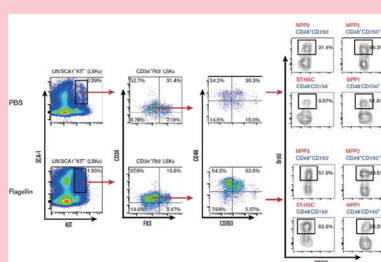


图 2 鞭毛蛋白处理驱动短期造血干细胞和髓样前体多能祖细胞 2，前体多能祖细胞 3 增殖

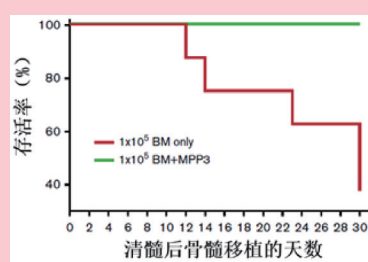


图 3 骨髓细胞与 TLR5 诱导的 MPP3 共同移植到全身照射骨髓的小鼠体内，促进了小鼠的存活

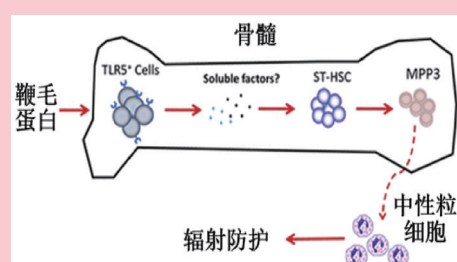


图 4 鞭毛蛋白激活骨髓 TLR5 并诱导 MPP3 细胞的辐射防护作用