



肿瘤相关巨噬细胞的线粒体调控*

蔡秀娥^{1,3)} 苏士成^{1,2)} 黎江^{1,2)**}⁽¹⁾ 广东省恶性肿瘤表观遗传学与基因调控重点实验室, 中山大学孙逸仙纪念医院医学研究中心, 广州 510120;⁽²⁾ 中山大学孙逸仙纪念医院乳腺肿瘤中心, 广州 510120; ⁽³⁾ 中山大学孙逸仙纪念医院呼吸科, 广州 510120)

摘要 肿瘤免疫微环境是肿瘤发生发展的重要微生态, 肿瘤相关巨噬细胞是肿瘤免疫微环境中最丰富的免疫细胞, 具有高度可塑性和异质性。受各种环境因素的调控, 肿瘤相关巨噬细胞可分化为肿瘤促进或肿瘤抑制的不同亚群。这些环境因素复杂多变, 但最终都是通过影响细胞内部组分、结构和功能的时间以及空间异质性来调控肿瘤相关巨噬细胞。线粒体是重要的细胞器, 负责能量产生、物质代谢, 也是多种信号传导的中枢。越来越多的研究发现, 线粒体可以通过形态改变、代谢重编程、中间代谢产物或线粒体遗传物质等多种机制调控细胞功能。本文综述了线粒体调控巨噬细胞极化、重塑肿瘤免疫微环境的机制, 并针对巨噬细胞线粒体相关肿瘤免疫治疗的现状进行了讨论和展望。

关键词 肿瘤相关巨噬细胞, 线粒体, 肿瘤, 肿瘤微环境, 免疫原性细胞死亡

中图分类号 Q291

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0275

肿瘤免疫微环境是肿瘤发生发展的主要生态, 具有组成复杂、可塑性强和动态改变的特征。免疫细胞是肿瘤免疫微环境的重要组成部分, 包括了T细胞、巨噬细胞和自然杀伤(NK)细胞等。其中, 巨噬细胞是一类具有高度吞噬和抗原提呈作用的细胞, 在固有免疫和适应性免疫中发挥重要作用。肿瘤微环境中的巨噬细胞, 根据对肿瘤的影响, 可分为促癌和抑癌巨噬细胞。一些肿瘤相关巨噬细胞吞噬肿瘤细胞或坏死的物质, 不仅可以直接消灭肿瘤细胞, 还能提高抗原提呈效率, 促进局部的适应性免疫反应, 从而抑制肿瘤^[1-5]。另一些巨噬细胞则通过化学因子或细胞因子的分泌直接或间接调控肿瘤^[6-8]。

线粒体是细胞能量生产和物质代谢的主要场所, 也是细胞内多种信号调控的枢纽。随着近年分子生物学技术、高清显微镜和组学技术的进步, 线粒体在炎症^[9-11]、氧化应激^[12]、代谢紊乱^[13-15]、衰老^[16-17]、癌症^[18]、神经病变^[19-23]等领域掀起了一股新的研究热潮。近年相关研究显示, 线粒体不仅调控自身细胞的糖、脂和氨基酸代谢, 还可以释放代谢产物来调控其他细胞的功能或重塑局部微环境^[24]。另外, 线粒体拥有独立的遗传体系, 可产

生一些非编码RNA或线粒体肽发挥调控作用^[25-28]。在免疫系统中, 线粒体代谢物、线粒体DNA或RNA对免疫细胞的信号通路、细胞分化和细胞命运具有关键的调节作用^[29-30]。因此, 以线粒体及其下游为靶点将是肿瘤免疫治疗的一个有效新方向。有多个研究显示, 巨噬细胞中线粒体的调控是肿瘤微环境重塑和肿瘤治疗的一个重要因素, 这些调控过程涉及多个步骤和多条信号, 且处于一个动态的改变过程, 容易使科研工作者产生困惑, 干扰大家对线粒体调控肿瘤相关巨噬细胞的理解和研究。本综述主要围绕线粒体形态结构、代谢和遗传物质等方面, 讨论这些线粒体的改变如何调控巨噬细胞极化, 促使巨噬细胞在肿瘤中发挥促进或抑制作用。此外, 本文回顾了近些年以肿瘤相关巨噬细胞线粒体为靶点的肿瘤治疗方案, 并进一步总结了

* 国家重点研发计划(2023YFC3404500), 广东省青年顶尖人才专项支柱项目(2024), 国家自然科学基金(82203867, 82301975), 广东省基础与应用基础研究基金(2023A1515011033)和广州市基础研究计划2024基础与应用基础研究专题(2024A04J6556)资助。

** 通讯联系人。

Tel: 15523407334, E-mail: Lijiang27@mail2.sysu.edu.cn

收稿日期: 2024-06-28, 接受日期: 2024-09-13

当前这些治疗方案的主要问题和不足。

1 线粒体与肿瘤相关巨噬细胞的分型

巨噬细胞主要有两种来源,一种是髓系单核母细胞,经血液循环进入组织,分化形成单核来源的巨噬细胞。另一种是组织中固有的巨噬细胞,例如肺泡巨噬细胞、肝巨噬细胞(Kupffer细胞)和小胶质细胞等^[31]。从功能极化方面,巨噬细胞可以分化为促炎的经典活化型和抑炎的替代活化型巨噬细胞,也称M1型和M2型巨噬细胞^[32]。在肿瘤中,巨噬细胞又可分化为促癌和抑癌巨噬细胞。抑癌巨噬细胞不仅直接吞噬肿瘤细胞,呈递抗原,还可以通过分泌干扰素 γ (interferon, IFN- γ)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等细胞因子杀伤肿瘤,促进适应性免疫。促癌巨噬细胞则表达细胞程序性死亡受体配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)使细胞毒T细胞失活、招募调节性T细胞,分泌各种炎症因子维持肿瘤的炎症和免疫抑制环境,分泌蛋白酶和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)重塑细胞外基质、促进血管生成以促进肿瘤转移。不同功能的巨噬细胞在肿瘤中有特定的空间分布。在肝脏转移瘤模型中,发挥抗肿瘤作用的肝脏驻留Kuffer细胞分布在肿瘤外缘,而促癌的肿瘤相关巨噬细胞则浸润于肿瘤内部^[33]。巨噬细胞极化与代谢密切相关^[34-36],作为代谢中枢的线粒体,在肿瘤相关巨噬细胞的调控中发挥十分重要的作用。

1.1 线粒体膜与巨噬细胞极化

线粒体拥有双层膜结构,其中外膜通透性较高,含有孔道蛋白,允许一些小分子和离子通过。内膜向内折叠形成嵴,是生化反应、能量和膜电位产生的主要部位。在受到压力或者信号调控的作用后,线粒体的膜电位、通透性和线粒体孔道会发生急速的改变,促使线粒体内的物质,如中间代谢物、线粒体遗传物质等快速进入胞质。例如,在氧化应激时,线粒体DNA会向胞质释放,激活胞质DNA传感器环状GMP-AMP合酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS),cGAS将ATP和GTP催化为2',3'-cGAMP并进一步激活内质网接头——干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING)。激活的STING易位到高尔基体区室磷酸化干扰素调节因子3(interferon regulatory factor 3, IRF3)和人核因子 κ B抑制蛋白 α (inhibitor of NF- κ B, I κ B α),磷酸化IRF3和I κ B α 易位到细胞

核,启动I型IFN、TNF和白介素-6(interleukin-6, IL-6)的转录,促进巨噬细胞向抗肿瘤方向极化^[37],这一信号通路可被Mn²⁺放大并增强先天免疫^[38]。而在IL-4诱导的替代活化型巨噬细胞中, Sanin等^[39]发现,前列腺素E2可以诱导线粒体膜电位的降低,膜电位降低之后,通过调控核转录因子ETS变体转录因子1(ETS variant transcription factor 1, ETV1)促进调控苹果酸天冬氨酸穿梭的基因*got1*的转录,从而增强巨噬细胞的极化。

1.2 线粒体形态与巨噬细胞极化

线粒体通过动态的融合、分裂调节线粒体形态。在肿瘤微环境中,线粒体形态的动态改变不仅可以帮助肿瘤细胞协调能量代谢、调整线粒体质量、缓解外来压力,还能调控巨噬细胞等免疫细胞的极化过程。在胰腺癌进展过程中,巨噬细胞自噬相关5(autophagy related 5, Atg5)的敲除可通过线粒体分裂,改变线粒体和胞质钙离子的平衡,促进肿瘤相关巨噬细胞向替代活化型极化,增强细胞因子的分泌、细胞外组织蛋白酶L和D活性,从而促进肿瘤进展^[40]。在骨髓来源的巨噬细胞和基质小室等体外试验中,研究人员也发现这些巨噬细胞内线粒体的形态与巨噬细胞的表型存在明显的相关性,与抗炎的巨噬细胞相比较,促炎性巨噬细胞具有更小、更短的线粒体,这些表型的改变与糖酵解和三羧酸循环依赖性的转变密切相关^[41]。在体内,鹅去氧胆酸通过促进巨噬细胞线粒体的分裂之后抑制巨噬细胞向替代活化型极化,从而抑制急性髓系淋巴瘤患者的进展^[42]。因此,针对肿瘤免疫微环境中巨噬细胞线粒体形态的控制将是未来肿瘤治疗的一个新策略。

1.3 线粒体代谢与巨噬细胞极化

线粒体是细胞代谢的主要场所,包括糖代谢、脂肪酸代谢等,为机体提供能量的同时,也可以产生许多中间代谢产物,从而调控细胞的功能。Artyomov实验室^[43]发现,经典活化型巨噬细胞中异柠檬酸转化为 α 酮戊二酸的过程出现障碍,使三羧酸循环碎片化。抑制天冬氨酸氨基转移酶,阻止天冬氨酸-精氨酸琥珀酸分流,可维持线粒体呼吸,促使细胞向替代活化型巨噬细胞转化,并且抑制一氧化氮(nitric oxide, NO)和IL-6的产生,增加趋化因子CCL22(C-C motif chemokine ligand 22)的生成,从而调控局部的免疫微环境构成。经典活化型巨噬细胞主要依靠糖酵解代谢,而未极化或替代活化型巨噬细胞,则更依赖氧化磷酸化和脂肪酸氧化

等线粒体代谢途径^[44-45]。线粒体复合物I是线粒体代谢的主要调控蛋白,其功能异常导致细胞线粒体脂肪酸代谢转向糖酵解过程,促使脂肪酸的堆积,后者可以促进巨噬细胞线粒体氧化物活性氧类(ROS)的产生增多,抑制经典巨噬细胞向破骨细胞极化^[46]。

2 肿瘤相关巨噬细胞线粒体在肿瘤发生发展中的作用

肿瘤微环境中的巨噬细胞是一个相对笼统的概念,因为这些巨噬细胞可以是抑制肿瘤的经典活化型,也可以是促进肿瘤进展的替代活化型,虽然既往分别被称为M1型和M2型,但随着测序技术和分子生物学的进步,M1和M2中的部分亚型与常认为的促肿瘤和抗肿瘤并不一致。因此,本文统称为促癌巨噬细胞和抑癌巨噬细胞。巨噬细胞在肿瘤微环境中的可塑性较强,因此抗癌表型和抑癌表型可以在一定的环境中发生不断的变化。由于线粒体形态、代谢等过程的动态改变,这些巨噬细胞的促癌和抗癌表型可能与线粒体存在动态的调控关系。

2.1 线粒体调控肿瘤相关巨噬细胞的抗肿瘤作用

巨噬细胞是机体对抗外来物质侵犯的第一道屏障,是预防和治疗疾病的主要靶细胞。在疾病的发生发展过程中,细胞器发挥着不同的调控作用,而线粒体参与肿瘤微环境中巨噬细胞功能表型的调控过程,通过不同的机制来发挥肿瘤的抑制作用(图1)。研究显示,线粒体DNA进入胞质后可通过cGAS-STING-IFN信号通路诱导肿瘤相关巨噬细胞向抗肿瘤方向极化。根据来源,线粒体DNA可分为外源性和内源性。肿瘤细胞在损伤应激时会释放线粒体DNA,这些外源性线粒体DNA经骨髓巨噬细胞摄取后激活cGAS-STING-IFN信号通路,可增强吞噬功能和增加IFN的分泌,从而抑制急性髓系白血病的发展^[47]。Liu团队^[48]通过使用CD11b激动剂诱导巨噬细胞线粒体氧化应激和ROS产生,使内源性线粒体DNA氧化并流入胞质,触发cGAS-STING-IFN信号通路促使巨噬细胞向抗肿瘤方向极化。近期研究显示,即使是从应激或垂死的肿瘤细胞中释放低水平DNA也足以增强CD11b激动剂对STING信号的激活,DNA损伤疗法结合CD11b激动剂可放大IFN的信号。然而,STING信号通路对肿瘤相关巨噬细胞的极化作用并不总是一致的,有证据表明STING通路在某些癌症模型中具有促肿瘤作用,可能与肿瘤免疫微环境的异质性和

STING依赖性炎症相关^[49-51]。

巨噬细胞是专职吞噬细胞,线粒体对巨噬细胞吞噬功能的调节至关重要。既往研究发现,更低的线粒体膜电位^[52]、线粒体分裂及继发的线粒体钙向胞质流入^[53]可增强巨噬细胞吞噬功能。我们团队揭示了线粒体裂变调控巨噬细胞吞噬肿瘤的具体机制:线粒体钙离子随线粒体分裂进入胞质,胞质钙离子水平升高破坏吞噬机器Wiskott-Aldrich综合征蛋白(proteins of the Wiskott-Aldrich syndrome protein, WASP)和WASP相互作用蛋白(WASP-interacting protein, WIP)的相分离,使蛋白激酶C- θ (protein kinase C- θ , PKC- θ)更易磷酸化WIP,促进细胞骨架的极化,增加巨噬细胞吞噬肿瘤细胞的作用。此外,我们还发现,耐药肿瘤细胞通过高表达GFPT2大量消耗免疫微环境中的谷氨酰胺,使巨噬细胞对谷氨酰胺摄取不足,不能产生有效的线粒体分裂,从而干扰促吞噬单抗的治疗作用^[54]。在Ding等^[55]的研究中,经 β 葡聚糖诱导的肺间质巨噬细胞和骨髓巨噬细胞表现出对脂多糖和肿瘤衍生因子的反应性增加,吞噬功能和毒性作用增加,并且过继转移这种 β 葡聚糖诱导的巨噬细胞可以减少荷瘤小鼠的肺转移,作者进一步证明 β 葡聚糖对巨噬细胞抗肿瘤的诱导作用是通过代谢物鞘氨醇-1-磷酸和线粒体分裂介导的。

除调节肿瘤相关巨噬细胞的吞噬功能和抗肿瘤极化外,线粒体分裂过程还参与调节细胞因子分泌。Jin Jin团队^[56]通过基因敲除线粒体外膜蛋白(mitoguardin 2, Miga2)促进线粒体分裂,Miga2的敲除促使巨噬细胞分泌IL-12增加,IL-10、IL-23分泌减少,从而抑制黑色素瘤和甲基胆蒎(methylcholeracene, MCA)诱导的纤维肉瘤模型的进展。当自身线粒体呈现持续分裂状态时,巨噬细胞能够促进T细胞产生IFN- γ ,并显著增强其抗肿瘤免疫的能力。多项研究显示,线粒体分裂促进Parkin蛋白募集于线粒体,直接诱导单泛素化CHIP降解并稳定关键的下游转录因子IRF1,而转录因子IRF1是IL-12表达和IL-10、IL-23抑制所必需的。

此外,线粒体形态也协调代谢重编程,线粒体融合对于脂肪酸氧化和氧化磷酸化很重要,而裂变会促进有氧糖酵解^[57],这与观察到的肿瘤相关巨噬细胞促癌/抗癌转化中的代谢表型和线粒体形态关联是一致的。

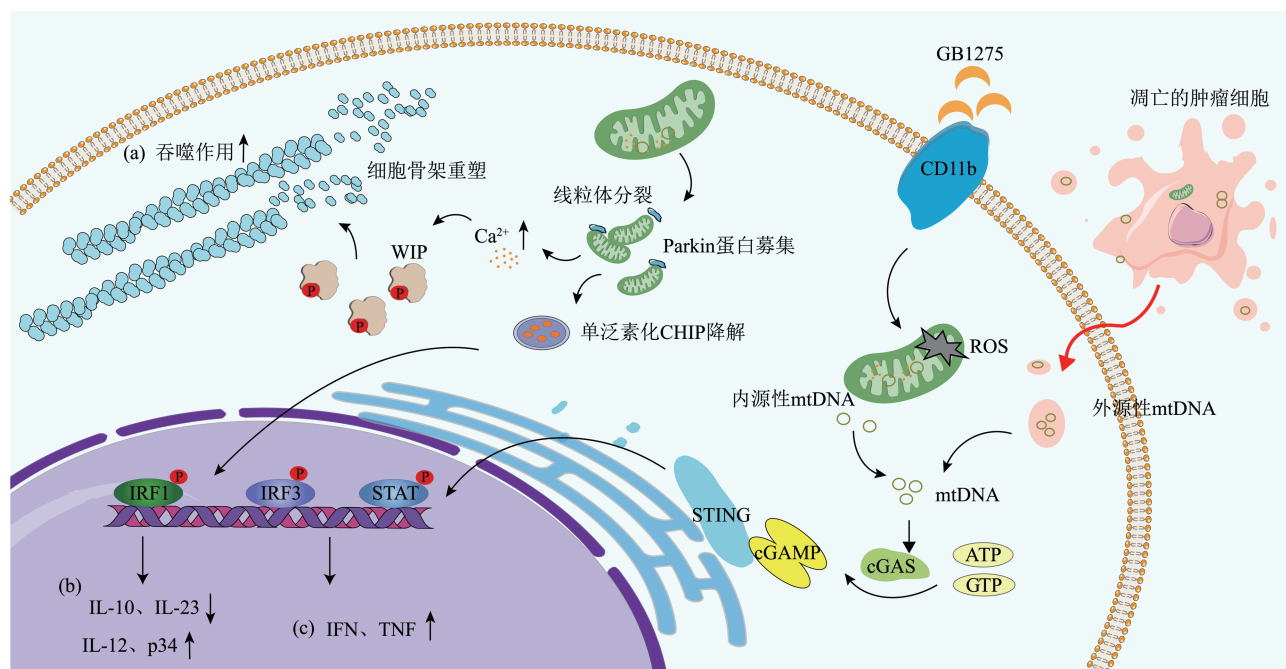


Fig. 1 Mitochondria regulate the antitumor effects of tumor-associated macrophages

图1 线粒体调控肿瘤相关巨噬细胞的抗肿瘤作用

(a) 肿瘤相关巨噬细胞线粒体分裂, 线粒体钙离子向胞质溢出, 破坏WASP/WIP相分离, WIP更容易被磷酸化, 引起细胞骨架重塑, 巨噬细胞吞噬作用增强。(b) 线粒体分裂促进parkin蛋白募集, 诱导单泛素化CHIP降解从而稳定下游转录因子IRF1, 调节巨噬细胞的分泌功能。(c) 外源性或内源性线粒体DNA可激活胞质cGAS环化生成cGAMP, 从而激活STING-IFN信号通路, 促进肿瘤相关巨噬细胞的抗肿瘤极化。

2.2 线粒体调控肿瘤相关巨噬细胞的促肿瘤作用

巨噬细胞在肿瘤免疫微环境中受到来源于肿瘤细胞或其他髓系细胞分泌的因子影响后, 会逐渐发生促肿瘤表型的转变, 并通过多种机制来调控肿瘤的发生发展, 其中线粒体在肿瘤相关巨噬细胞的促肿瘤转化中发挥重要调控作用(图2)。例如, 肿瘤外泌体TDEs通过干扰线粒体电子传递链促进抑制性巨噬细胞的分化和转移前微生态的形成。其机制主要是TDEs重编程肿瘤相关巨噬细胞糖酵解代谢, 并刺激一氧化氮合酶(NOS2)表达产生更多NO, 增加的NO通过干扰线粒体复合物III和IV的正常功能来抑制电子传递链, 干扰氧化磷酸化, 促进乳酸生成增加, 乳酸通过NF- κ B通路介导巨噬细胞表达高水平PD-L1, 从而形成免疫抑制微环境和转移前微生态^[58]。

脂滴积累和脂肪酸氧化对肿瘤相关巨噬细胞向促癌方向转化至关重要, 而脂肪酸代谢主要是在线粒体中进行。研究显示, 肿瘤浸润巨噬细胞通常上调CD36表达以增加对脂质的摄取, 高水平脂肪酸氧化促进线粒体ROS的产生、JAK激酶1(Janus kinase1, JAK1)的磷酸化和小异二聚体配体1

(small heterodimer partner, SHP1)的去磷酸化, 导致信号转导及转录激活因子(signal transducers and activators of transcription, STAT6)激活从而调节肿瘤相关巨噬细胞向促肿瘤方向极化^[59-60]。Niu等^[61]研究发现, 半胱天冬酶1(caspase-1, CASP1)切割产生的截短的过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptors γ , PPAR γ)从胞质溶胶向线粒体易位, 抑制中链酰基辅酶A脱氢酶MCAD活性, 从而导致脂质积累, 促进了肿瘤相关巨噬细胞向促癌方向转化。

肿瘤的发生与慢性炎症相关, 而线粒体氧化应激产生的失衡的ROS是慢性炎症诱导肿瘤的重要原因。Mathias Heikenwalder团队^[62]报道了慢性线粒体氧化应激产生的高水平ROS刺激肝脏Kuffer细胞持续分泌TNF, 而微环境中长期高水平的TNF诱导胆管细胞癌变。

另外, 线粒体也可以通过巨噬细胞-肿瘤细胞间的侧向转移来促进肿瘤发展。巨噬细胞线粒体转移在多种生理情况中得到报道。巨噬细胞可以吞噬心肌细胞和脂肪细胞的受损线粒体来维持心脏和脂

肪组织的稳态^[63-64]，巨噬细胞也可以将线粒体转移给感觉神经元以缓解炎性疼痛^[65]。而在肿瘤疾病中，含破碎的线粒体网络的肿瘤相关巨噬细胞表

现出更快的线粒体转移速率，转移的巨噬细胞线粒体功能失调，并在受体癌细胞中积累ROS促进肿瘤细胞的增殖^[66]。

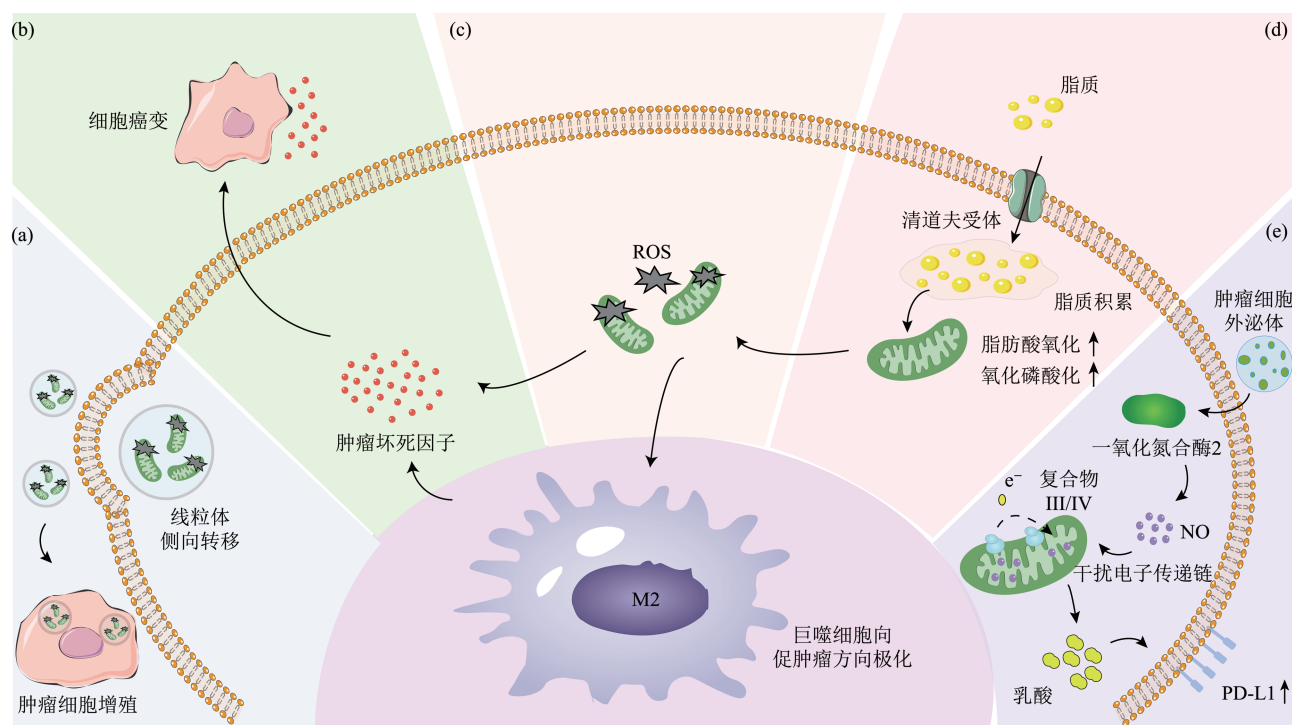


Fig. 2 Mitochondria regulate cancer-promoting effects of tumor-associated macrophages

图2 线粒体调控肿瘤相关巨噬细胞的促肿瘤作用

(a) 功能失调的肿瘤相关巨噬细胞线粒体通过侧向转移刺激肿瘤细胞增殖。(b) 线粒体慢性氧化应激和继产生的高水平ROS刺激肝脏Kuffer细胞长期分泌肿瘤坏死因子，诱发胆管细胞癌变。(c) 线粒体ROS可通过多种信号通路调控核转录，促使巨噬细胞向促肿瘤方向极化。(d) 肿瘤相关巨噬细胞增加对脂质的摄取和脂质积累，使线粒体脂肪酸 β 氧化、氧化磷酸化和ROS表达增加，调控巨噬细胞向促肿瘤方向极化。(e) 肿瘤外泌体刺激巨噬细胞表达一氧化氮合酶2产生更多的NO，NO干扰线粒体复合物III、IV，阻碍线粒体氧化磷酸化，使巨噬细胞发生代谢重编程，表达更多PD-L1。

3 针对肿瘤相关巨噬细胞线粒体的肿瘤治疗策略

由于传统手术、放化疗对肿瘤治疗的局限性，免疫疗法越来越受到医疗工作者的青睐。鉴于肿瘤相关巨噬细胞在肿瘤免疫细胞中占比可观，因此，将促癌的肿瘤相关巨噬细胞重新极化成为肿瘤杀伤表型的免疫疗法具有远大的前景。既往的研究多关注核转录机制对肿瘤相关巨噬细胞极化的调控，随着近些年线粒体在肿瘤领域研究的不断深入，越来越多研究者致力于开发针对线粒体机制的肿瘤免疫治疗策略。目前针对肿瘤相关巨噬细胞线粒体调控的治疗策略主要分为基于免疫原性细胞死亡 (immunogenic cell death, ICD) 的间接调控^[67]和

直接靶向调控。

与传统肿瘤杀伤药物相比，ICD治疗直接杀伤肿瘤细胞，并进一步利用肿瘤细胞损伤凋亡后释放的氧化性线粒体DNA激活cGAS-STING-IFN- γ 信号通路，促进抗肿瘤免疫^[68-72]。为了产生足够的免疫原性损伤相关的分子模式 (damage associated molecular patterns, DAMPs)，ICD治疗需要精准靶向肿瘤细胞并具备足够的杀伤力。目前的ICD治疗主要有化疗、单抗等药物治疗和利用激光、红外光热、放射线等物理疗法。ICD药物多依赖复合纳米材料递送，除了需要克服靶向的精准性，ICD药物还面临聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG) 困境，即研究者为了避免药物被吞噬细胞清除而在药物载体表面涂上聚乙二醇，但亲水性的聚乙二醇又

会成为药物渗透内化肿瘤细胞的障碍。

直接靶向肿瘤相关巨噬细胞线粒体调控的治疗包括基于纳米载体的 NO 递送^[73]、shMFN1-NPs^[74]、CD11b 激动剂联合化疗药物或先天免疫激活剂等, 通过抑制肿瘤相关巨噬细胞氧化磷酸化、破坏三羧酸循环或诱导线粒体裂变来促进肿瘤相关巨噬细胞抗肿瘤转化。巨噬细胞线粒体靶向药需要在巨噬细胞线粒体部位释放以提高效率并避免对其他细胞器造成干扰, 对纳米材料提出了更高的技术要求。Wu 实验室^[75]受到病毒劫持自组装策略的启发, 利用巨噬细胞吞噬红细胞的特性, 研发了双磷酸盐-Fe²⁺胞内自组装纳米颗粒, 小分子可溶性双磷酸盐在巨噬细胞内可劫持 Fe²⁺ 原位组装成功功能性纳米颗粒, 持续对线粒体施加应激压力, 逆转肿瘤相关巨噬细胞免疫抑制。除了直接向体内递送药物调控巨噬细胞线粒体, 也可在体外重塑巨噬细胞线粒体后通过嵌合抗原受体免疫疗法 (chimeric antigen receptor immuno-therapy, CAR) 将效应巨噬细胞运输至肿瘤部位, 发挥特定的调控作用。但体外线粒体相关的干预, 如何在不影响巨噬细胞其他功能的情况下实现线粒体改造后的 CAR-巨噬细胞作用是一个挑战, 是未来研究的重点。此外, 由于肿瘤微环境是一个动态、复杂的环境, 巨噬细胞时刻接受来自周围环境和细胞多级、多方向的信号调控, 巨噬细胞的转化效率和转化时效性是未来相关治疗策略需要进一步考虑的问题。

当前, ICD 治疗在临床上已经成为肿瘤治疗的重要辅助部分, 而直接靶向肿瘤相关巨噬细胞线粒体的治疗方案目前还在临床前研究阶段, 并在临床前研究中表现出肿瘤治疗的有效性。总的来说, 靶向肿瘤相关巨噬细胞线粒体的肿瘤治疗策略具有巨大的应用前景, 是当前肿瘤领域的研究热点, 未来需要更多相关理论研究的支撑和技术上的突破。

4 总结与展望

肿瘤微生态是肿瘤发生发展的土壤, 这些微生态包括了多种细胞构成, 其中巨噬细胞是一类重要的免疫细胞。在肿瘤发生和进展的初期, 巨噬细胞可以吞噬肿瘤细胞起着消灭肿瘤的作用, 也可以通过吞噬作用提呈抗原肽, 促进肿瘤的适应性免疫。另外, 巨噬细胞可以分泌一些细胞因子或化学因子, 抑制肿瘤生长和促进死亡。针对巨噬细胞的这些抗肿瘤特性, 目前, 以单克隆抗体为治疗的方案在临床恶性肿瘤中起着非常重要的作用, 如美罗

华、赫赛汀和 CD47 单抗等。但随着肿瘤微环境的各种分泌, 这些抗肿瘤的巨噬细胞逐渐被诱导成促肿瘤的表型, 从而形成了反派角色。

巨噬细胞在肿瘤微环境功能的动态改变具体机制目前并未完全清楚。细胞器在细胞中处于一个动态改变的过程, 对细胞生存和功能发挥至关重要。线粒体是细胞能量和信号转导的中枢, 也是细胞随不同微环境改变过程中变化明显的细胞器。近年研究发现, 肿瘤相关巨噬细胞在肿瘤进展和肿瘤治疗过程中, 线粒体是一个非常重要的调节信号。由于线粒体是细胞能量、代谢和转导信号的重要细胞器, 靶向线粒体的方案会牵一发而动全身, 给靶向线粒体的临床应用带来极大的挑战。随着纳米、脂质体、小分子物质开发等微观技术的出现, 针对线粒体在细胞内的靶向治疗开始逐渐成为可能, 但仍有许多需要解决的问题。目前所面临挑战包括: 肿瘤进展过程中巨噬细胞内线粒体的时空定位、形态改变和代谢变化规律并不清楚; 怎么去实现针对肿瘤微环境中巨噬细胞线粒体的靶向定位是一个巨大挑战; 针对巨噬细胞线粒体的哪个靶点进行治疗仍需进一步探讨; 药物怎样能够进入线粒体而不被溶酶体等消化是实现临床药物治疗的关键步骤和技术。以上问题是未来靶向巨噬细胞线粒体药物开发的重点和难点, 需要该领域的进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Zhang H, Liu L, Liu J, *et al.* Roles of tumor-associated macrophages in anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy for solid cancers. *Mol Cancer*, 2023, **22**(1): 58
- [2] Do M H, Shi W, Ji L, *et al.* Reprogramming tumor-associated macrophages to outcompete endovascular endothelial progenitor cells and suppress tumor neoangiogenesis. *Immunity*, 2023, **56**(11): 2555-2569.e5
- [3] Li C, Xu X, Wei S, *et al.* Tumor-associated macrophages: potential therapeutic strategies and future prospects in cancer. *J Immunother Cancer*, 2021, **9**(1): e001341
- [4] Kloosterman D J, Akkari L. Macrophages at the interface of the co-evolving cancer ecosystem. *Cell*, 2023, **186**(8): 1627-1651
- [5] Xu T, Yu S, Zhang J, *et al.* Dysregulated tumor-associated macrophages in carcinogenesis, progression and targeted therapy of gynecological and breast cancers. *J Hematol Oncol*, 2021, **14**(1): 181
- [6] Li H, Yang P, Wang J, *et al.* HLF regulates ferroptosis, development and chemoresistance of triple-negative breast cancer by activating tumor cell-macrophage crosstalk. *J Hematol Oncol*, 2022, **15**(1): 2
- [7] Luo F, Li H, Ma W, *et al.* The BCL-2 inhibitor APG-2575 resets tumor-associated macrophages toward the M1 phenotype, promoting a favorable response to anti-PD-1 therapy via NLRP3

- activation. *Cell Mol Immunol*, 2024, **21**(1): 60-79
- [8] Wang W, Li T, Cheng Y, *et al.* Identification of hypoxic macrophages in glioblastoma with therapeutic potential for vasculature normalization. *Cancer Cell*, 2024, **42**(5): 815-832.e12
- [9] Solier S, Müller S, Cañeque T, *et al.* A druggable copper-signalling pathway that drives inflammation. *Nature*, 2023, **617**(7960): 386-394
- [10] Cai S, Zhao M, Zhou B, *et al.* Mitochondrial dysfunction in macrophages promotes inflammation and suppresses repair after myocardial infarction. *J Clin Invest*, 2023, **133**(4): e159498
- [11] Marchi S, Guilbaud E, Tait S W G, *et al.* Mitochondrial control of inflammation. *Nat Rev Immunol*, 2023, **23**(3): 159-173
- [12] Victorelli S, Salmonowicz H, Chapman J, *et al.* Apoptotic stress causes mtDNA release during senescence and drives the SASP. *Nature*, 2023, **622**(7983): 627-636
- [13] Zhao Q, Liu J, Deng H, *et al.* Targeting mitochondria-located circRNA SCAR alleviates NASH *via* reducing mROS output. *Cell*, 2020, **183**(1): 76-93.e22
- [14] Xia L, Zhang C, Lv N, *et al.* AdMSC-derived exosomes alleviate acute lung injury *via* transferring mitochondrial component to improve homeostasis of alveolar macrophages. *Theranostics*, 2022, **12**(6): 2928-2947
- [15] Kong H, Reczek C R, McElroy G S, *et al.* Metabolic determinants of cellular fitness dependent on mitochondrial reactive oxygen species. *Sci Adv*, 2020, **6**(45): eabb7272
- [16] Webb M, Sideris D P. Intimate relations-mitochondria and ageing. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(20): 7580
- [17] Bharath L P, Agrawal M, McCambridge G, *et al.* Metformin enhances autophagy and normalizes mitochondrial function to alleviate aging-associated inflammation. *Cell Metab*, 2020, **32**(1): 44-55.e6
- [18] Zheng X X, Chen J J, Sun Y B, *et al.* Mitochondria in cancer stem cells: Achilles heel or hard armor. *Trends Cell Biol*, 2023, **33**(8): 708-727
- [19] Tracy T E, Madero-Pérez J, Swaney D L, *et al.* Tau interactome maps synaptic and mitochondrial processes associated with neurodegeneration. *Cell*, 2022, **185**(4): 712-728.e14
- [20] Iwata R, Casimir P, Erkol E, *et al.* Mitochondria metabolism sets the species-specific tempo of neuronal development. *Science*, 2023, **379**(6632): eabn4705
- [21] Kang G M, Min S H, Lee C H, *et al.* Mitohormesis in hypothalamic POMC neurons mediates regular exercise-induced high-turnover metabolism. *Cell Metab*, 2021, **33**(2): 334-349.e6
- [22] Dong W T, Long L H, Deng Q, *et al.* Mitochondrial fission drives neuronal metabolic burden to promote stress susceptibility in male mice. *Nat Metab*, 2023, **5**(12): 2220-2236
- [23] Pekkurnaz G, Wang X. Mitochondrial heterogeneity and homeostasis through the lens of a neuron. *Nat Metab*, 2022, **4**(7): 802-812
- [24] Martínez-Reyes I, Chandel N S. Mitochondrial TCA cycle metabolites control physiology and disease. *Nat Commun*, 2020, **11**(1): 102
- [25] Zhu D, Li X, Tian Y. Mitochondrial-to-nuclear communication in aging: an epigenetic perspective. *Trends Biochem Sci*, 2022, **47**(8): 645-659
- [26] Picard M, Shiriha O S. Mitochondrial signal transduction. *Cell Metab*, 2022, **34**(11): 1620-1653
- [27] Li J, Qu X, Guan C, *et al.* Mitochondrial micropeptide *MOXI* promotes fibrotic gene transcription by translocation to the nucleus and bridging N-acetyltransferase 14 with transcription factor c-Jun. *Kidney Int*, 2023, **103**(5): 886-902
- [28] Egan G, Khan D H, Lee J B, *et al.* Mitochondrial and metabolic pathways regulate nuclear gene expression to control differentiation, stem cell function, and immune response in leukemia. *Cancer Discov*, 2021, **11**(5): 1052-1066
- [29] Hu M M, Shu H B. Mitochondrial DNA-triggered innate immune response: mechanisms and diseases. *Cell Mol Immunol*, 2023, **20**(12): 1403-1412
- [30] Xian H, Watari K, Sanchez-Lopez E, *et al.* Oxidized DNA fragments exit mitochondria *via* mPTP- and VDAC-dependent channels to activate NLRP3 inflammasome and interferon signaling. *Immunity*, 2022, **55**(8): 1370-1385.e8
- [31] Blériot C, Chakarov S, Ginhoux F. Determinants of resident tissue macrophage identity and function. *Immunity*, 2020, **52**(6): 957-970
- [32] Mosser D M, Hamidzadeh K, Goncalves R. Macrophages and the maintenance of homeostasis. *Cell Mol Immunol*, 2021, **18**(3): 579-587
- [33] Deng Z, Loyher P L, Lazarov T, *et al.* The nuclear factor ID3 endows macrophages with a potent anti-tumour activity. *Nature*, 2024, **626**(8000): 864-873
- [34] Liu P S, Chen Y T, Li X, *et al.* CD40 signal rewires fatty acid and glutamine metabolism for stimulating macrophage anti-tumorigenic functions. *Nat Immunol*, 2023, **24**(3): 452-462
- [35] Ran L, Zhang S, Wang G, *et al.* Mitochondrial pyruvate carrier-mediated metabolism is dispensable for the classical activation of macrophages. *Nat Metab*, 2023, **5**(5): 804-820
- [36] Mehla K, Singh P K. Metabolic regulation of macrophage polarization in cancer. *Trends Cancer*, 2019, **5**(12): 822-834
- [37] Song W, Song S J, Kuang J, *et al.* Activating innate immunity by a STING signal amplifier for local and systemic immunotherapy. *ACS Nano*, 2022, **16**(10): 15977-15993
- [38] Lv M, Chen M, Zhang R, *et al.* Manganese is critical for antitumor immune responses *via* cGAS-STING and improves the efficacy of clinical immunotherapy. *Cell Res*, 2020, **30**(11): 966-979
- [39] Sanin D E, Matsushita M, Klein Geltink R I, *et al.* Mitochondrial membrane potential regulates nuclear gene expression in macrophages exposed to prostaglandin E2. *Immunity*, 2018, **49**(6): 1021-1033.e6
- [40] Görgülü K, Diakopoulos K N, Ai J, *et al.* Levels of the autophagy-related 5 protein affect progression and metastasis of pancreatic tumors in mice. *Gastroenterology*, 2019, **156**(1): 203-217.e20
- [41] Li Y, He Y, Miao K, *et al.* Imaging of macrophage mitochondria dynamics *in vivo* reveals cellular activation phenotype for diagnosis. *Theranostics*, 2020, **10**(7): 2897-2917
- [42] Liu J, Wei Y, Jia W, *et al.* Chenodeoxycholic acid suppresses AML progression through promoting lipid peroxidation *via* ROS/p38 MAPK/DGAT1 pathway and inhibiting M2 macrophage polarization. *Redox Biol*, 2022, **56**: 102452
- [43] Jha A K, Huang S C, Sergushichev A, *et al.* Network integration of parallel metabolic and transcriptional data reveals metabolic modules that regulate macrophage polarization. *Immunity*, 2015,

- 42(3):419-430
- [44] Yan J, Horng T. Lipid metabolism in regulation of macrophage functions. *Trends Cell Biol*, 2020, **30**(12): 979-989
- [45] Flaherty S E, Grijalva A, Xu X, *et al*. A lipase-independent pathway of lipid release and immune modulation by adipocytes. *Science*, 2019, **363**(6430): 989-993
- [46] Jin Z, Wei W, Yang M, *et al*. Mitochondrial complex I activity suppresses inflammation and enhances bone resorption by shifting macrophage-osteoclast polarization. *Cell Metab*, 2014, **20**(3): 483-498
- [47] Moore J A, Mistry J J, Hellmich C, *et al*. LC3-associated phagocytosis in bone marrow macrophages suppresses acute myeloid leukemia progression through STING activation. *J Clin Invest*, 2022, **132**(5): e153157
- [48] Liu X, Hogg G D, Zuo C, *et al*. Context-dependent activation of STING-interferon signaling by CD11b agonists enhances anti-tumor immunity. *Cancer Cell*, 2023, **41**(6): 1073-1090.e12
- [49] Jibril A, Hellmich C, Wojtowicz E E, *et al*. Plasma cell-derived mtDAMPs activate the macrophage STING pathway, promoting myeloma progression. *Blood*, 2023, **141**(25): 3065-3077
- [50] Wu J, Dobbs N, Yang K, *et al*. Interferon-independent activities of mammalian STING mediate antiviral response and tumor immune evasion. *Immunity*, 2020, **53**(1): 115-126.e5
- [51] Li S, Mirlekar B, Johnson B M, *et al*. STING-induced regulatory B cells compromise NK function in cancer immunity. *Nature*, 2022, **610**(7931): 373-380
- [52] Park D, Han C Z, Elliott M R, *et al*. Continued clearance of apoptotic cells critically depends on the phagocyte Ucp2 protein. *Nature*, 2011, **477**(7363): 220-224
- [53] Wang Y, Subramanian M, Yurdagul A, *et al*. Mitochondrial fission promotes the continued clearance of apoptotic cells by macrophages. *Cell*, 2017, **171**(2): 331-345.e22
- [54] Li J, Ye Y, Liu Z, *et al*. Macrophage mitochondrial fission improves cancer cell phagocytosis induced by therapeutic antibodies and is impaired by glutamine competition. *Nat Cancer*, 2022, **3**(4): 453-470
- [55] Ding C, Shrestha R, Zhu X, *et al*. Inducing trained immunity in pre-metastatic macrophages to control tumor metastasis. *Nat Immunol*, 2023, **24**(2): 239-254
- [56] Gao Z, Li Y, Wang F, *et al*. Mitochondrial dynamics controls anti-tumour innate immunity by regulating CHIP-IRF1 axis stability. *Nat Commun*, 2017, **8**(1): 1805
- [57] Xie J H, Li Y Y, Jin J. The essential functions of mitochondrial dynamics in immune cells. *Cell Mol Immunol*, 2020, **17**(7): 712-721
- [58] Morrissey S M, Zhang F, Ding C, *et al*. Tumor-derived exosomes drive immunosuppressive macrophages in a pre-metastatic niche through glycolytic dominant metabolic reprogramming. *Cell Metab*, 2021, **33**(10): 2040-2058.e10
- [59] Yang P, Qin H, Li Y, *et al*. CD36-mediated metabolic crosstalk between tumor cells and macrophages affects liver metastasis. *Nat Commun*, 2022, **13**(1): 5782
- [60] Su P, Wang Q, Bi E, *et al*. Enhanced lipid accumulation and metabolism are required for the differentiation and activation of tumor-associated macrophages. *Cancer Res*, 2020, **80**(7): 1438-1450
- [61] Niu Z, Shi Q, Zhang W, *et al*. Caspase-1 cleaves PPAR γ for potentiating the pro-tumor action of TAMs. *Nat Commun*, 2017, **8**(1): 766
- [62] Yuan D, Huang S, Berger E, *et al*. Kupffer cell-derived tnf triggers cholangiocellular tumorigenesis through JNK due to chronic mitochondrial dysfunction and ROS. *Cancer Cell*, 2017, **31**(6): 771-789.e6
- [63] Nicolás-Ávila J A, Lechuga-Vieco A V, Esteban-Martínez L, *et al*. A network of macrophages supports mitochondrial homeostasis in the heart. *Cell*, 2020, **183**(1): 94-109.e23
- [64] Brestoff J R, Wilen C B, Moley J R, *et al*. Intercellular mitochondria transfer to macrophages regulates white adipose tissue homeostasis and is impaired in obesity. *Cell Metab*, 2021, **33**(2): 270-282.e8
- [65] van der Vlist M, Raoof R, Willemen H L D M, *et al*. Macrophages transfer mitochondria to sensory neurons to resolve inflammatory pain. *Neuron*, 2022, **110**(4): 613-626.e9
- [66] Dubey S, Ghosh S, Goswami D, *et al*. Immunometabolic attributes and mitochondria-associated signaling of tumor-associated macrophages in tumor microenvironment modulate cancer progression. *Biochem Pharmacol*, 2023, **208**: 115369
- [67] Xu R, Huang L, Liu J, *et al*. Remodeling of mitochondrial metabolism by a mitochondria-targeted RNAi nanoplateform for effective cancer therapy. *Small*, 2024, **20**(10): e2305923
- [68] Li D, Cao Z, Chen C, *et al*. Nanoassembly of doxorubicin-conjugated polyphosphoester and siRNA simultaneously elicited macrophage- and T cell- mediated anticancer immune response for cancer therapy. *Biomaterials*, 2023, **302**: 122339
- [69] Li Z, Zhang Q, Li Z, *et al*. Branched glycopolymer prodrug-derived nanoassembly combined with a STING agonist activates an immuno-supportive status to boost anti-PD-L1 antibody therapy. *Acta Pharm Sin B*, 2024, **14**(5): 2194-2209
- [70] Zhou M, Liang S, Liu D, *et al*. Manganese-enriched zinc peroxide functional nanoparticles for potentiating cancer immunotherapy. *Nano Lett*, 2023, **23**(22): 10350-10359
- [71] Liu D, Liang S, Ma K, *et al*. Tumor microenvironment-responsive nanoparticles amplifying STING signaling pathway for cancer immunotherapy. *Adv Mater*, 2024, **36**(6): e2304845
- [72] Liu J, Xiang J, Jin C, *et al*. Medicinal plant-derived mtDNA via nanovesicles induces the cGAS-STING pathway to remold tumor-associated macrophages for tumor regression. *J Nanobiotechnology*, 2023, **21**(1): 78
- [73] Theivendran S, Gu Z, Tang J, *et al*. Nanostructured organosilica nitric oxide donors intrinsically regulate macrophage polarization with antitumor effect. *ACS Nano*, 2022, **16**(7): 10943-10957
- [74] Zhao M, Li J, Liu J, *et al*. Charge-switchable nanoparticles enhance cancer immunotherapy based on mitochondrial dynamic regulation and immunogenic cell death induction. *J Control Release*, 2021, **335**: 320-332
- [75] Liu Y, Wang Y, Wang C, *et al*. Hijacking self-assembly to establish intracellular functional nanoparticles. *Adv Sci*, 2022, **9**(31): e2203027

Mitochondrial Regulation of Tumor-associated Macrophages*

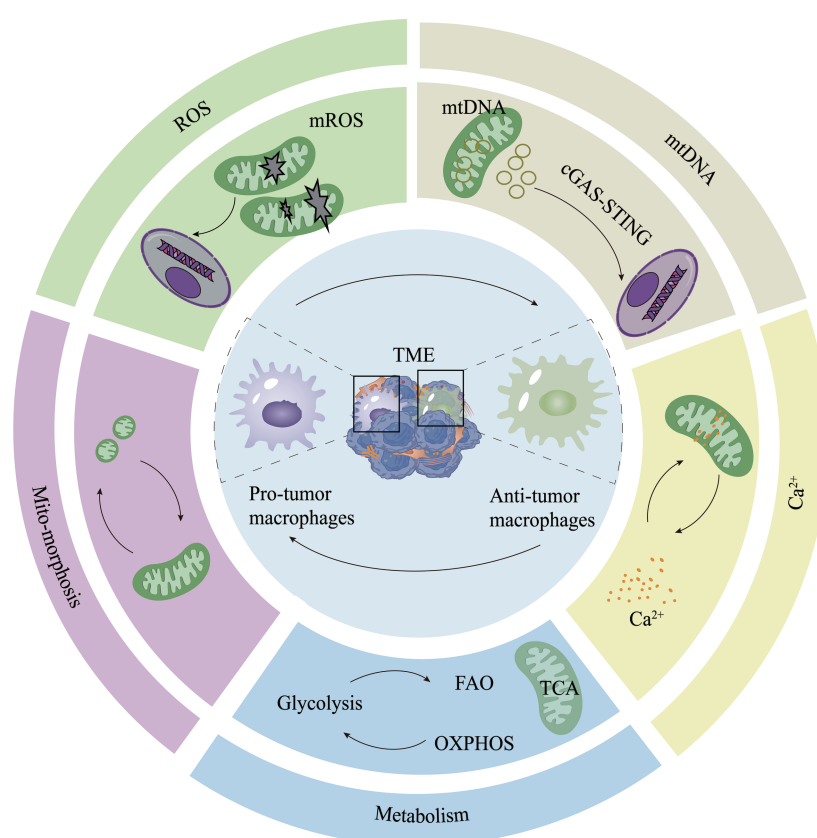
CAI Xiu-E^{1,3)}, SU Shi-Cheng^{1,2)}, LI Jiang^{1,2)}**

⁽¹⁾Guangdong Provincial Key Laboratory of Malignant Tumor Epigenetics and Gene Regulation, Medical Research Center, Sun Yat-Sen Memorial Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510120, China;

⁽²⁾Breast Tumor Center, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China;

⁽³⁾Department of Respiratory Medicine, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

Graphical abstract



Abstract Tumor immune microenvironment is an important microecology for tumor development, where tumor-associated macrophages are the most abundant immune cells in the tumor immune microenvironment, with high plasticity and heterogeneity. Under the regulation of various environmental factors, tumor-associated

* This work was supported by grants from the National Key Research and Development Program of China (2023YFC3404500), Guangdong Province Youth Top Talent Special Pillar Program (2024), The National Natural Science Foundation of China (82203867, 82301975), The Guangdong Basic and Applied Basic Research Foundation (2023A1515011033), and Guangzhou Basic Research Program 2024 Basic and Applied Basic Research Special Topic (2024A04J6556).

** Corresponding author.

Tel: 86-15523407334, E-mail: Lijiang27@mail2.sysu.edu.cn

Received: June 28, 2024 Accepted: September 13, 2024

macrophages can differentiate into different subgroups. Though complex and variable, all these environmental factors ultimately regulate tumor-associated macrophages by influencing the temporal and spatial heterogeneity of these cells' internal components, structure, and functions. Mitochondrion are important organelles, responsible for energy production, metabolism, and centers of multiple signal transduction. More and more studies have found that mitochondria can regulate cell functions through various mechanisms such as morphological change, metabolic reprogramming, intermediate metabolites or mitochondrial genetic material. Mitochondrial disorders are involved in many diseases and pathological processes. Here, we review the mechanisms by which mitochondria regulate the polarization of macrophages and thus reshape the tumor immune microenvironment. Further, we discuss and prospect the current status of macrophage mitochondria-related tumor immunotherapy.

Key words tumor-associated macrophages, mitochondria, tumor, tumor microenvironment, immunogenic cell death

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0275