

干扰素- γ 在肿瘤免疫中的双重角色： 抗肿瘤与促肿瘤作用

蓝 轲^{1*}, 王思涵^{2*}, 宁仕勤¹, 黄嘉丽¹, 李晓泉^{3#}

¹广西医科大学第二临床医学院, 广西 南宁

²广西医科大学基础医学院, 广西 南宁

³广西医科大学基础医学院免疫学教研室, 广西 南宁

收稿日期: 2025年2月13日; 录用日期: 2025年3月5日; 发布日期: 2025年3月14日

摘 要

干扰素- γ (IFN- γ)作为II型干扰素家族的核心成员, 在肿瘤免疫调控中扮演着复杂的角色。一方面, IFN- γ 可诱导肿瘤细胞凋亡、抑制血管生成、增强抗原呈递及细胞毒性T细胞功能, 发挥显著的抗肿瘤作用。另一方面, 低剂量或持续性的IFN- γ 信号可促进肿瘤干细胞特性、上皮-间质转化(EMT)及免疫检查点分子(如PD-L1)的表达, 加剧肿瘤转移与免疫逃逸。本文系统地综述了IFN- γ 的双向调控机制, IFN- γ 与巨噬细胞、T细胞及抗原呈递细胞的动态相互作用, 及IFN- γ 免疫检查点抑制剂治疗中的关键作用。IFN- γ 相关基因的表达水平与免疫治疗疗效密切相关, 但其促肿瘤特性却限制其在临床中的应用。未来研究需进一步解析IFN- γ 在肿瘤微环境中的作用, 探索其靶向调控信号通路的策略, 以优化癌症免疫治疗的精准性与安全性。本文为理解IFN- γ 的免疫调控网络及其在肿瘤治疗中的应用提供了新的视角。

关键词

干扰素- γ (IFN- γ), 肿瘤免疫, 免疫检查点抑制剂, JAK/STAT信号通路, 免疫逃逸, 肿瘤微环境

The Dual Role of Interferon- γ in Tumor Immunity: Anti-Tumor and Pro-Tumor Effects

Ke Lan^{1*}, Sihan Wang^{2*}, Shiqin Ning¹, Jiali Huang¹, Xiaoquan Li^{3#}

¹The Second Clinical Medical College, Guangxi Medical University, Nanning Guangxi

²School of Basic Medicine, Guangxi Medical University, Nanning Guangxi

³Department of Immunology, School of Basic Medicine, Guangxi Medical University, Nanning Guangxi

*作者在本文中的贡献相同。

#通讯作者。

文章引用: 蓝轲, 王思涵, 宁仕勤, 黄嘉丽, 李晓泉. 干扰素- γ 在肿瘤免疫中的双重角色: 抗肿瘤与促肿瘤作用[J]. 生物过程, 2025, 15(1): 44-51. DOI: 10.12677/bp.2025.151007

Received: Feb. 13th, 2025; accepted: Mar. 5th, 2025; published: Mar. 14th, 2025

Abstract

Interferon- γ (IFN- γ), a core member of the type II interferon family, plays a complex dual role in tumor immune regulation. On one hand, IFN- γ can induce apoptosis in tumor cells, inhibit angiogenesis, enhance antigen presentation, and promote cytotoxic T cell function, thereby exerting significant anti-tumor effects. On the other hand, low doses of IFN- γ or persistent IFN- γ signaling may exacerbate tumor metastasis and immune escape by promoting stem cell characteristics, epithelial-to-mesenchymal transition (EMT), and the expression of immune checkpoint molecules such as PD-L1. This paper systematically reviews the bidirectional regulatory mechanisms of IFN- γ , dynamic interactions with macrophages, T cells, and antigen-presenting cells, as well as its critical role in immune checkpoint inhibitor therapy. Research indicates that the expression levels of IFN- γ -related genes are closely related to the efficacy of immunotherapy, but its protumor characteristics may limit clinical benefits. Future studies should further dissect the role of IFN- γ within the tumor microenvironment and develop strategies for targeted modulation of its signaling pathways to enhance the precision and safety of cancer immunotherapy. This paper provides new insights into understanding the immune regulatory network of IFN- γ and its application in cancer treatment.

Keywords

Interferon- γ (IFN- γ), Tumor Immunity, Immune Checkpoint Inhibitors, JAK/STAT Signaling Pathway, Immune Evasion, Tumor Microenvironment

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

IFN- γ 作为II型干扰素家族的核心成员, 具有抗病毒、抗肿瘤和免疫调节功能。作为免疫系统的核心调控因子, IFN- γ 通过激活固有免疫和适应性免疫反应, 在肿瘤微环境(TME)中发挥双重作用: 一方面通过诱导肿瘤细胞凋亡、抑制血管生成等机制抑制肿瘤进展; 另一方面可能通过促进免疫逃逸或肿瘤干细胞特性增强肿瘤恶性表型。近年来, 免疫检查点抑制剂(ICB)的临床应用进一步凸显了 IFN- γ 在肿瘤免疫治疗中的重要性。本文综述 IFN- γ 的双重作用机制, 并探讨其在癌症治疗中的潜在应用。

2. IFN- γ 的调控网络

2.1. IFN- γ 的产生机制

IFN- γ 主要由 NK 细胞、NKT 细胞及 T 细胞分泌, 其分泌受 IL-12、IL-15、IL-18 等细胞因子及抗原刺激的调控。转录因子如 STAT4、T-bet、AP-1 和 Eomes 在其表达中起关键作用。近年来的研究发现, 肿瘤相关成纤维细胞(CAFs)在特定条件下也能分泌 IFN- γ , 进而影响肿瘤微环境(TME)的免疫状态。

2.2. 经典 JAK/STAT 通路

IFN- γ 通过激活 IFNGR1 和 IFNGR2 组成的受体发挥作用。这些受体亚基分别与 JAK 家族的激酶

JAK1 和 JAK2 相互作用。IFN- γ 与 IFNGR 的初始结合激活 JAK 激酶, 进而导致 STAT1 转录因子的磷酸化、激活和二聚化。形成的 STAT1 同源二聚体转移到细胞核, 与名为 IFN- γ 激活位点(GAS)的 DNA 序列结合, 启动一系列基因的转录。STAT1 同源二聚体在细胞核中与共激活蛋白(如 p300、环磷酸腺苷反应元件结合蛋白 CBP 和微小染色体维持缺陷 5 (MCM5))相互作用, 增强转录效应。IFN- γ 诱导的基因被称为干扰素诱导基因(ISGs), 它们在炎症信号传导中起到正负调节作用。许多 ISGs 是转录因子, 进一步驱动效应基因的转录。干扰素调节因子-1 (IRF-1)是 IRF 家族成员之一, 在 IFN- γ 刺激的细胞中高度表达, 激活多个参与细胞周期调控、凋亡、生长抑制和肿瘤抑制的基因。IRF-1 激活促进了主要组织相容性复合体(MHC) I 类相关分子的合成, 从而增加暴露于 IFN- γ 的细胞对细胞毒性 T 细胞攻击的敏感性。此外, 研究还表明, IFN- γ 通过激活 JAK/STAT-IRF-1 级联反应, 诱导肿瘤细胞和 T 细胞上免疫检查点配体的表达。在细胞质中, IFN- γ 信号通路受 SHP 磷酸酶(Shp2)或细胞因子信号抑制因子(SOCS)家族蛋白(主要是 SOCS1 和 SOCS3)的负调控。

2.3. 非经典 PI3K-Akt 通路

近年来的研究发现, IFN- γ 信号输出具有剂量依赖性: 高浓度 IFN- γ 激活经典 JAK/STAT 通路, 而低浓度 IFN- γ 则优先触发 PI3K-Akt-Notch1 级联反应, 促进肿瘤干细胞特性的形成。尤其值得关注的是, PI3K-Akt-mTOR 轴具有双重调控功能: 一方面, 它通过增强 mRNA 翻译放大 ISG 效应; 另一方面, 它诱导如 CEACAM1 等促炎因子的产生, 可能在治疗抵抗中发挥作用。研究表明, Akt 缺失不影响 ISG 的转录, 但会导致蛋白翻译缺陷, 提示 JAK/STAT 通路信号与 PI3K-Akt 通路存在协同作用。

3. IFN- γ 与免疫细胞的相互作用

干扰素- γ (IFN- γ)作为一种关键的细胞因子, 能够通过直接作用于靶细胞或激活宿主免疫系统提供针对疾病的保护。它不仅引导免疫细胞识别并摧毁病原体, 还在免疫反应中发挥核心作用。IFN- γ 除对产生该因子的细胞具有自分泌效应外, 还可影响肿瘤或炎症微环境中的基质细胞, 包括巨噬细胞、髓系抑制性细胞(MDSC)、树突状细胞(DC)和 B 细胞[1]-[4]。其作用通常通过诱导干扰素刺激基因(ISG)来实现, 调控免疫细胞的功能。以下是 IFN- γ 在免疫反应中的几个已知作用。

3.1. 巨噬细胞

干扰素- γ 长期以来被认为通过将巨噬细胞重编程为 M1 型促炎表型, 增强先天免疫反应。IFN- γ 通过提升巨噬细胞对炎症分子的反应性(如 Toll 样受体配体和肿瘤坏死因子 TNF)来“启动”巨噬细胞。Muller 等人的研究表明, IFN- γ 与 Toll 样受体配体协同作用, 促进巨噬细胞的杀瘤活性, 增强一氧化氮(NO)产生及促炎因子如 TNF- α 和 IL-12 的表达[5]。此外, IFN- γ 通过调控一系列基因(涉及细胞因子、趋化因子受体、MHC 分子等)增强巨噬细胞的吞噬和杀伤能力。在肿瘤微环境中, IFN- γ 还可通过增加 iNOS + CD206 巨噬细胞的数量, 抑制肿瘤生长。

3.2. 抗原呈递细胞

抗原呈递细胞(如树突状细胞和巨噬细胞)通过启动未成熟 T 细胞的免疫反应, 调控获得性免疫反应。研究表明, IFN- γ 通过上调 MHC I 类分子的表达, 促进效应 T 细胞识别病原体源抗原[6] [7]。具体来说, IFN- γ 通过增加 IRF1 的表达, 增强 MHC I 类分子的呈递能力。此外, 树突状细胞中 IFN- γ 信号的激活促使其成熟, 并增强共刺激分子的表达(如 CD40, CD80, CD86)及 IL-12、IL-1 β 的分泌, 进一步激活 T 细胞。然而, IFN- γ 在慢性感染阶段可能通过减少树突状细胞存活, 抑制抗原呈递功能[8]。综上, IFN- γ 通过刺激 T 细胞激活而启动免疫反应, 同时也在防止过度免疫激活和耗竭方面发挥重要作用。

3.3. T 细胞

IFN- γ 与 CD4⁺ Th1 细胞的相互调节的研究较为深入。IFN- γ 的产生由 IL-12 激活的 Th1 细胞控制, Th1 细胞的表型稳定性通过 IFN- γ 的反馈释放维持。IFN- γ 与其受体结合后, 激活下游信号通路, 增强 STAT1 活性, 进而促进 T-bet 的表达, 抑制 CD4⁺ T 细胞向 Th2 和 Th17 的分化。研究表明, T-bet 可将 GATA3 转录因子重新引导至 Th1 特异性结合位点, 从而维持 Th1 表型[9]。此外, T-bet 还驱动 IL-12 受体和 IFN- γ 等 Th1 相关分子的转录。因此, IFN- γ 与 CD4⁺ T 细胞之间的循环相互作用在调节炎症中起到关键作用。然而, IFN- γ 也可诱导 CD4⁺ T 细胞凋亡, 削弱继发性抗肿瘤免疫反应[10]。

IFN- γ 对 CD4⁺ T 细胞的其他亚群(特别是 Th2 细胞)也有调控作用。Th2 细胞通过 IL-4、IL-5、IL-13 和 GATA3 表达决定其分化, 与 IFN- γ 之间的相互作用受 T-bet 调控。Djuretic 等人研究发现, T-bet 与 Runx3 的共表达对 IL-4 的沉默至关重要, 进而控制 Th1~Th2 转化[11]。此外, 在炎症条件下, IFN- γ 可抑制 IL-23 的产生, 进而限制 Th17 细胞的分化。IFN- γ 通过抑制 STAT3 和 Smad 的信号转导, 进一步抑制 Th17 细胞的极化[12]。在抗原呈递细胞向初始 T 细胞呈递抗原后, T 细胞分化为细胞毒性效应 T 细胞(CTL)。CTL 细胞通过分泌 IFN- γ 及细胞毒性分子如穿孔素和颗粒酶发挥作用。IFN- γ 通过 T-bet 及其同源物 Eomes 调控 Teff 细胞的增殖和功能。在病毒感染中, IFN- γ 通过激活 CD8⁺ T 细胞, 增强其增殖和细胞毒性[13]。然而, 也有研究表明, IFN- γ 可能对 Teff 的增殖产生抑制作用。调节性 T 细胞(Tregs)在抑制免疫反应、维持免疫稳态方面至关重要。研究表明, IFN- γ 通过抑制 Tregs 的增殖和功能, 发挥其促炎作用。例如, 在关节炎小鼠模型中, IFN- γ 被证明能够抑制 Tregs 的分化, 同时促进抗原特异性免疫反应[14]。另一方面, Tregs 也能通过反馈机制抑制 NK 细胞和 Teff 细胞的 IFN- γ 产生, 维持免疫耐受。

总之, IFN- γ 作为免疫细胞之间复杂相互作用的调节因子, 在维持免疫稳态和调节免疫反应中发挥着核心作用。

4. IFN- γ 介导的抗肿瘤作用

4.1. IFN- γ 诱导癌细胞凋亡

IFN- γ 作为潜在的抗肿瘤剂, 首次显示出其对癌细胞的促凋亡作用。高剂量的 IFN- γ 通过激活 JAK/STAT1-caspase 信号通路, 诱导非小细胞肺癌(NSCLC)细胞凋亡。此外, 研究发现, IFN- γ 可增强抗原特异性 CD8⁺ T 细胞向靶细胞的迁移, 并提高其杀伤活性。在共培养实验中, 具有 IFN- γ 活性的 CD8⁺ T 细胞显著提高了对靶细胞的杀伤作用, 而加入抗 IFN- γ 抗体则显著抑制了这一效应。值得注意的是, IFN- γ 还通过 JAK/STAT1-IRF1 信号通路选择性诱导结肠干细胞样癌细胞凋亡, 这些细胞表面高表达 IFN- γ 受体, 因而对 IFN- γ 治疗更为敏感。Kundu 等人的研究表明, 通过精确中和 IL-12 家族细胞因子(如 p40 单体), 可诱导前列腺癌中 IL-12-IFN- γ 信号级联反应, 促进癌细胞死亡和肿瘤消退[15]。在 NSCLC 细胞系中, IFN- γ 通过激活 JAK/STAT1 信号通路下游的 caspase 引发程序性细胞死亡。在黑色素瘤细胞中, IFN- γ 通过 IRF3-ISG54 途径激活 caspase-3 [16]。然而, 临床试验中使用重组 IFN- γ 治疗癌症的效果不尽如人意, 虽然部分患者获益, 但也出现了严重副作用[17]。IFN- γ /IFN- γ 受体相互作用的非特异性激活可能是导致副作用增加的原因。因此, 探索 IFN- γ 与肿瘤细胞凋亡关系的特异性机制, 有助于发现新的治疗靶点。

4.2. IFN- γ 通过代谢重编程调控肿瘤免疫微环境

近年研究发现, IFN- γ 可通过调控肿瘤细胞的代谢途径增强抗肿瘤免疫应答。Wang 等研究表明, IFN- γ 通过激活 JAK1-STAT1 信号通路, 抑制肿瘤细胞的糖酵解并促进氧化磷酸化, 从而增加活性氧(ROS)水

平, 诱导肿瘤细胞铁死亡(ferroptosis)。这种代谢重编程不仅直接杀伤肿瘤细胞, 还通过释放损伤相关分子模式(DAMPs)增强树突状细胞的抗原呈递功能, 进而激活 CD8⁺ T 细胞的抗肿瘤活性。此外, 研究还发现 IFN- γ 通过上调肿瘤细胞中吡咯胺 2,3-双加氧酶 1 (IDO1)的表达, 促进色氨酸分解为犬尿氨酸, 抑制调节性 T 细胞(Treg)的增殖, 进一步重塑免疫抑制性微环境[18]。然而, 这种代谢调控具有双刃剑效应: IFN- γ 同时上调 PD-L1 的表达, 可能削弱 T 细胞的杀伤功能。Li 等进一步揭示, IFN- γ 可通过激活 mTORC1 信号通路, 促进肿瘤细胞谷氨酰胺代谢, 增强其抗氧化能力并抵抗铁死亡, 提示 IFN- γ 的代谢效应高度依赖于肿瘤类型及微环境中的营养状态。

4.3. IFN- γ 提高癌症免疫治疗效果

免疫检查点分子(如 PD-1, PD-L1 和 CTLA-4)的抗体的发现, 给化疗耐药和晚期肿瘤患者带来了希望。然而, 这些治疗仅在部分患者中有效。干扰素- γ (IFN- γ)被认为是免疫治疗成功的关键因素之一。Ayers 等人通过分析肿瘤组织基因表达谱发现, 接受抗 PD-1 疗法的转移性黑色素瘤、头颈部鳞状细胞癌和胃癌患者, 与不接受该疗法的患者相比, IFN- γ 相关基因的表达水平更高。IFN- γ 特征基因(如 IDO1, CXCL10, CXCL9, HLA-DRA, STAT1 和 IFNG)可作为免疫检查点抑制剂临床反应的预测标志物。此外, 一种四基因 IFN- γ 特征(IFNG, CD274, LAG3 和 CXCL9)已被建议用于识别能从抗 PD-L1 抗体(度伐利尤单抗)中获益的尿路上皮癌和非小细胞肺癌患者[19] [20]。

成功的抗 PD-1 治疗依赖于肿瘤内 IL-12 与 IFN- γ 之间的相互作用。在抗 PD-1 抗体与 PD-1 结合后, CD8⁺ T 细胞分泌 IFN- γ , 激活树突状细胞上的受体, 进而增强肿瘤微环境中 IL-12 的产生。新生成的 IL-12 进一步刺激 CD8⁺ T 细胞分泌 IFN- γ 并增强细胞毒性肿瘤细胞功能。此正反馈回路在小鼠肿瘤控制中具有显著改善作用。Wang 等人描述了 IFN- γ 在癌症免疫治疗中的另一机制。在该模型中, 肿瘤浸润性 CD8⁺ T 细胞响应抗 PD-L1 抗体(纳武利尤单抗)时分泌 IFN- γ , 释放的 IFN- γ 通过减少胱氨酸摄取和谷氨酸排泄, 诱导肿瘤细胞脂质过氧化和铁死亡, 导致肿瘤细胞在体外和体内死亡。该过程通过激活 JAK1-STAT1 信号通路, 进一步下调谷氨酸-胱氨酸反向转运系统的 SLC7A11 和 SLC3A2 蛋白的转录。Thibaut 等人提出的模型表明, 肿瘤反应性 T 细胞分泌 IFN- γ , 广泛扩散并改变远端肿瘤微环境(TME)。IFN- γ 的持续活性通过诱导 PD-L1 表达并抑制肿瘤生长, 对抗肿瘤免疫反应至关重要。此外, Zhang 等人提出, IFN- γ 可通过阻断 CXCL8-CXCR2 轴, 防止免疫抑制性巨噬细胞(CXCR2⁺ CD68⁺)迁移至肿瘤微环境, 从而提高胰腺癌 PD-1 阻断疗法的疗效[21]。IFN- γ 还对抗 CTLA-4 治疗的疗效产生影响。全外显子组测序数据显示, 免疫疗法耐药的黑色素瘤肿瘤中, IFN- γ 信号通路存在缺陷, 表现为 IFN- γ 受体 1 (IFNGR1)、IRF-1、JAK2、IFNGR2 的基因缺失, 以及 SOCS1 和 PIAS4 基因的扩增。因此, 免疫检查点抑制剂与 IFN- γ 联合使用可能是提高癌症免疫治疗效果的有效策略。肿瘤细胞中 IFN- γ 信号通路的破坏会促进肿瘤生长, 并影响免疫检查点抑制剂治疗的效果。IFN- γ 信号通路抑制分子的扩增或其受体和下游信号介质的下调是肿瘤逃逸免疫反应的常见机制。研究表明, 衰老过程也会持续抑制三阴性乳腺癌患者的 IFN- γ 信号通路, 限制免疫检查点阻断疗法的疗效[22]。

总之, 免疫检查点抑制剂治疗的疗效与肿瘤微环境中 IFN- γ 的存在密切相关。IFN- γ 的浓度、IFN- γ 特征基因的诱导以及肿瘤/免疫细胞的反应性可作为生物标志物, 帮助预测患者对免疫治疗的反应。

5. IFN- γ 介导的促肿瘤发生作用

5.1. IFN- γ 促进肿瘤转移

低剂量的 IFN- γ , 特别是由宿主浸润细胞在肿瘤部位产生或在细胞因子治疗期间产生的 IFN- γ , 已被发现可增强循环中肿瘤细胞的存活率, 并提高其转移潜能。研究表明, 肿瘤微环境(TME)中 IFN- γ 的浓度

决定了其作用是促进肿瘤发生还是抗肿瘤反应。低剂量 IFN- γ 治疗的肿瘤表现出转移特性, 而高剂量的 IFN- γ 则能够抑制肿瘤生长。当癌细胞用低剂量 IFN- γ 预处理后注射到小鼠尾静脉外侧时, 与磷酸盐缓冲盐水预处理的癌细胞相比, 观察到肺转移结节明显增大。这一效应依赖于细胞间黏附分子 1 (ICAM1) 和 CD133 的作用[23]。此外, IFN- γ 通过诱导趋化因子受体 CXCR4, 将癌症干细胞转化为转移性癌症干细胞, 增强其迁移和侵袭能力。在前列腺癌细胞中, IFN- γ 通过激活 JAK/STAT1 信号通路和诱导含有四肽重复序列 5 的 IFIT5, 促进上皮-间质转化(EMT)。IFIT5 还通过降解肿瘤抑制性 miRNA 并上调 EMT 转录因子, 进一步促进肿瘤转移。在转移性肾细胞癌中, IFN- γ 信号通路的显著上调与 IFIT5 的表达密切相关[24]。此外, IFN- γ 激活胰腺癌细胞中的 STAT1, 促进 MUC4 转录, 而 MUC4 与侵袭性和转移性肿瘤表型相关[25] [26]。在三阴性乳腺癌中, IFN- γ 的转移作用与肿瘤抑制转录因子 Elf5 及其泛素连接酶 FBXW7 的缺失有关, 后者通过稳定 IFN- γ 受体 1 (IFNGR1), 增强 IFN- γ 信号, 促进肿瘤进展和转移[27]。

5.2. IFN- γ 导致免疫逃逸

IFN- γ 对 T 细胞免疫反应的损害具有重要意义。肿瘤相关淋巴管对 IFN- γ 有反应, 抗原特异性 T 细胞的积累可提高肿瘤组织中 IFN- γ 的浓度, 进而诱导淋巴管内皮细胞表达程序性死亡配体 1 (PD-L1)。这限制了细胞毒性 T 细胞(CTL)从肿瘤周围空间迁移到肿瘤微环境(TME), 抑制抗肿瘤免疫。此外, IFN- γ 还可诱导肿瘤特异性 T 细胞凋亡, 削弱抗肿瘤免疫。Pai 等人指出, 在肿瘤负荷较低的状态下, 抗 CTLA-4 和抗 PD-1 治疗性抗体的联合使用可激活 T 细胞分泌高水平 IFN- γ , 这反过来导致 T 细胞凋亡, 促进肿瘤免疫逃逸[28]。

5.3. IFN- γ 诱导 PD-L1 表达

IFN- γ 最为人知的促肿瘤作用之一是通过诱导肿瘤组织中 PD-L1 的表达。这一过程可直接抑制多种肿瘤(如非小细胞肺癌和卵巢癌)中的 T 细胞活性。研究表明, IFN- γ 处理的肝细胞癌(HCC)细胞中, 肌细胞增强因子 2D (MEF2D)的表达和乙酰化增加, 进一步促进 PD-L1 的合成。值得注意的是, 人类肿瘤特异性 CTL 无法产生活性形式的 IFN- γ , 这导致其在肿瘤组织中的反应降低或被抑制。在癌症患者 CTL 系的体外模型中, IFN- γ 启动子区域的 CpG 高甲基化与转录、翻译和细胞毒性呈负相关。长期暴露于低水平 IFN- γ 的肝癌、乳腺癌和黑色素瘤模型中, 肿瘤发展并诱导 PD-L1、PD-L2、CTLA-4 及 Foxp3 的表达, 这些分子部分介导了肿瘤的免疫逃逸[29]。此外, 持续的 IFN- γ 信号传导促进 PD-L1 依赖性 & 非依赖性免疫检查点阻断(ICB)耐药。Benci 等人发现, 持续的 IFN- γ 信号传导增加了癌细胞中 STAT1 的表达, 刺激干扰素驱动的抑制性配体(IDILs)转录, IDILs 包括 PD-L1、TNFRSF14、LGALS9、MHCI、CD86、IFIT1 和 MX1。对这些 IDILs 的多重抑制可显著改善荷瘤小鼠的 ICB 反应和存活率[30]-[33]。

5.4. IFN- γ 通过外泌体介导免疫抑制性信号传递

最新研究表明, IFN- γ 可促进肿瘤细胞分泌携带免疫抑制性分子的外泌体, 从而削弱抗肿瘤免疫反应。Chen 等发现, IFN- γ 刺激的黑色素瘤细胞释放的外泌体中富含 PD-L1 蛋白和非编码 RNA miR-21-5p。这些外泌体被肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)摄取后, 通过激活 STAT3 通路诱导 M2 型极化, 并分泌 IL-10 和 TGF- β 等免疫抑制因子, 最终抑制 CD8⁺ T 细胞的浸润与功能[34]。值得注意的是, 外泌体介导的免疫抑制具有剂量依赖性: 低剂量 IFN- γ 显著增加外泌体 PD-L1 水平, 而高剂量则诱导肿瘤细胞凋亡, 提示 IFN- γ 的浓度梯度是决定其促/抗肿瘤作用的关键因素。

6. 结论与未来展望

IFN- γ 信号通路在调节免疫反应及抗肿瘤免疫中具有双重作用。高水平的 IFN- γ 及其诱导的干扰素刺

激基因(ISGs)被认为是免疫治疗反应的良好预测因子。然而, IFN- γ 也可能通过诱导免疫抑制性配体(如 PD-L1 和 IDO)促进免疫逃逸, 进而加速肿瘤的进展和转移。低剂量的 IFN- γ 则通过促进肿瘤干性, 增加肿瘤转移的风险。因此, IFN- γ 在不同肿瘤微环境中的作用取决于其浓度、作用靶点及其对免疫细胞的影响。未来的研究应进一步探索 IFN- γ 在肿瘤治疗中的复杂角色, 以期为患者制定更为精确的治疗策略。通过调整 IFN- γ 信号通路的活性, 可能为癌症免疫治疗提供新的优化方向。

基金项目

本项目由广西医科大学大学生创新创业计划(202310598005)资助。

参考文献

- [1] 吴朋飞, 杨智, 李青晏, 等. 肿瘤微环境中细胞代谢相互作用的研究进展[J]. 四川大学学报(医学版), 2024, 55(2): 482-489.
- [2] 戈文珂, 吴卫兵. 肿瘤微环境中肿瘤相关巨噬细胞极化的影响因素及其意义[J]. 中国肺癌杂志, 2023, 26(3): 228-237.
- [3] 金梦茹, 王莉, 李燕京. 乳酸对肿瘤微环境内免疫细胞的影响及相关靶点治疗的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2023, 50(6): 634-640.
- [4] 李丽, 张允雷, 张秀伟, 柯章敏, 刘怡婷, 李隆杰. 肿瘤微环境中微生物影响肿瘤发生发展的分子机制[J]. 激光生物学报, 2023, 32(5): 385-392.
- [5] Müller, E., Christopoulos, P.F., Halder, S., Lunde, A., Beraki, K., Speth, M., et al. (2017) Toll-Like Receptor Ligands and Interferon- γ Synergize for Induction of Antitumor M1 Macrophages. *Frontiers in Immunology*, **8**, Article 1383. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01383>
- [6] Ong, C.E.B., Lyons, A.B., Woods, G.M. and Flies, A.S. (2019) Inducible IFN- γ Expression for MHC-I Upregulation in Devil Facial Tumor Cells. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article 3117. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03117>
- [7] 李园, 王宁. 神经母细胞瘤免疫逃逸机制的研究进展[J]. 发育医学电子杂志, 2024, 12(1): 68-74.
- [8] Russell, M.S., Dudani, R., Krishnan, L. and Sad, S. (2009) IFN- γ Expressed by T Cells Regulates the Persistence of Antigen Presentation by Limiting the Survival of Dendritic Cells. *The Journal of Immunology*, **183**, 7710-7718. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0901274>
- [9] Hertweck, A., Vila de Mucha, M., Barber, P.R., Dagil, R., Porter, H., Ramos, A., et al. (2022) The T_H1 Cell Lineage-Determining Transcription Factor T-Bet Suppresses T_H2 Gene Expression by Redistributing GATA3 Away from T_H2 Genes. *Nucleic Acids Research*, **50**, 4557-4573. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac258>
- [10] 金丽娅, 凤志慧. 放疗诱导远端效应的免疫相关机制研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2020, 34(12): 930-936.
- [11] Djuretic, I.M., Levanon, D., Negreanu, V., Groner, Y., Rao, A. and Ansel, K.M. (2006) Transcription Factors T-Bet and RUNX3 Cooperate to Activate Ifng and Silence IL4 in T Helper Type 1 Cells. *Nature Immunology*, **8**, 145-153. <https://doi.org/10.1038/ni1424>
- [12] Tanaka, K., Ichiyama, K., Hashimoto, M., Yoshida, H., Takimoto, T., Takaesu, G., et al. (2008) Loss of Suppressor of Cytokine Signaling 1 in Helper T Cells Leads to Defective Th17 Differentiation by Enhancing Antagonistic Effects of IFN- γ on STAT3 and Smads. *The Journal of Immunology*, **180**, 3746-3756. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.6.3746>
- [13] Bréart, B., Williams, K., Krimm, S., Wong, T., Kayser, B.D., Wang, L., et al. (2025) IL-27 Elicits a Cytotoxic CD8⁺ T Cell Program to Enforce Tumour Control. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08510-w>
- [14] Olalekan, S.A., Cao, Y., Hamel, K.M. and Finnegan, A. (2015) B Cells Expressing IFN- γ Suppress Treg-Cell Differentiation and Promote Autoimmune Experimental Arthritis. *European Journal of Immunology*, **45**, 988-998. <https://doi.org/10.1002/eji.201445036>
- [15] Kundu, M., Roy, A. and Pahan, K. (2017) Selective Neutralization of IL-12 P40 Monomer Induces Death in Prostate Cancer Cells via IL-12-IFN- γ . *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **114**, 11482-11487. <https://doi.org/10.1073/pnas.1705536114>
- [16] Guinn, Z., Brown, D.M. and Petro, T.M. (2017) Activation of IRF3 Contributes to IFN- γ and ISG54 Expression during the Immune Responses to B16F10 Tumor Growth. *International Immunopharmacology*, **50**, 121-129. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.06.016>

- [17] Zaidi, M.R. (2019) The Interferon-Gamma Paradox in Cancer. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, **39**, 30-38. <https://doi.org/10.1089/jir.2018.0087>
- [18] Wang, W., Green, M., Choi, J.E., Gijón, M., Kennedy, P.D., Johnson, J.K., *et al.* (2019) CD8⁺ T Cells Regulate Tumour Ferroptosis during Cancer Immunotherapy. *Nature*, **569**, 270-274. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1170-y>
- [19] Higgs, B.W., Morehouse, C.A., Streicher, K., Brohawn, P.Z., Pilataxi, F., Gupta, A., *et al.* (2018) Interferon Gamma Messenger RNA Signature in Tumor Biopsies Predicts Outcomes in Patients with Non-Small Cell Lung Carcinoma or Urothelial Cancer Treated with Durvalumab. *Clinical Cancer Research*, **24**, 3857-3866. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-17-3451>
- [20] Karachaliou, N., Gonzalez-Cao, M., Crespo, G., Drozdowskyj, A., Aldeguez, E., Gimenez-Capitan, A., *et al.* (2018) Interferon Gamma, an Important Marker of Response to Immune Checkpoint Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer and Melanoma Patients. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, **10**. <https://doi.org/10.1177/1758834017749748>
- [21] Zhang, M., Huang, L., Ding, G., Huang, H., Cao, G., Sun, X., *et al.* (2020) Interferon Gamma Inhibits CXCL8-CXCR2 Axis Mediated Tumor-Associated Macrophages Tumor Trafficking and Enhances Anti-PD1 Efficacy in Pancreatic Cancer. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **8**, e000308. <https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000308>
- [22] Sceneay, J., Goreczny, G.J., Wilson, K., Morrow, S., DeCristo, M.J., Ubellacker, J.M., *et al.* (2019) Interferon Signaling Is Diminished with Age and Is Associated with Immune Checkpoint Blockade Efficacy in Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer Discovery*, **9**, 1208-1227. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-18-1454>
- [23] Song, M., Ping, Y., Zhang, K., Yang, L., Li, F., Zhang, C., *et al.* (2019) Low-Dose IFN γ Induces Tumor Cell Stemness in Tumor Microenvironment of Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Research*, **79**, 3737-3748. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-19-0596>
- [24] Lo, U.-G., Bao, J., Cen, J., Yeh, H.-C., Luo, J., Tan, W., *et al.* (2019) Interferon-Induced IFIT5 Promotes Epithelial-to-Mesenchymal Transition Leading to Renal Cancer Invasion. *American Journal of Clinical and Experimental Urology*, **7**, 31-45.
- [25] Singh, A.P., Moniaux, N., Chauhan, S.C., Meza, J.L. and Batra, S.K. (2004) Inhibition of MUC4 Expression Suppresses Pancreatic Tumor Cell Growth and Metastasis. *Cancer Research*, **64**, 622-630. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-03-2636>
- [26] Andrianifahanana, M., Singh, A.P., Nemos, C., Ponnusamy, M.P., Moniaux, N., Mehta, P.P., *et al.* (2007) IFN- γ -Induced Expression of MUC4 in Pancreatic Cancer Cells Is Mediated by STAT-1 Upregulation: A Novel Mechanism for IFN- γ Response. *Oncogene*, **26**, 7251-7261. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210532>
- [27] Singh, S., Kumar, S., Srivastava, R.K., Nandi, A., Thacker, G., Murali, H., *et al.* (2020) Loss of ELF5-FBXW7 Stabilizes IFNGR1 to Promote the Growth and Metastasis of Triple-Negative Breast Cancer through Interferon- γ Signalling. *Nature Cell Biology*, **22**, 591-602. <https://doi.org/10.1038/s41556-020-0495-y>
- [28] Pai, C.S., Huang, J.T., Lu, X., Simons, D.M., Park, C., Chang, A., *et al.* (2019) Clonal Deletion of Tumor-Specific T Cells by Interferon- γ Confers Therapeutic Resistance to Combination Immune Checkpoint Blockade. *Immunity*, **50**, 477-492.E8. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.01.006>
- [29] He, Y., Wang, X., Zhang, G., Chen, H., Zhang, H. and Feng, Z. (2005) Sustained Low-Level Expression of Interferon- γ Promotes Tumor Development: Potential Insights in Tumor Prevention and Tumor Immunotherapy. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **54**, 891-897. <https://doi.org/10.1007/s00262-004-0654-1>
- [30] Benci, J.L., Xu, B., Qiu, Y., Wu, T.J., Dada, H., Twyman-Saint Victor, C., *et al.* (2016) Tumor Interferon Signaling Regulates a Multigenic Resistance Program to Immune Checkpoint Blockade. *Cell*, **167**, 1540-1554.E12. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.022>
- [31] Li, X., Shao, C., Shi, Y. and Han, W. (2018) Lessons Learned from the Blockade of Immune Checkpoints in Cancer Immunotherapy. *Journal of Hematology & Oncology*, **11**, Article No. 31. <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0578-4>
- [32] Marin-Acevedo, J.A., Dholaria, B., Soyano, A.E., Knutson, K.L., Chumsri, S. and Lou, Y. (2018) Next Generation of Immune Checkpoint Therapy in Cancer: New Developments and Challenges. *Journal of Hematology & Oncology*, **11**, Article No. 39. <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0582-8>
- [33] Liu, D. (2019) Cancer Biomarkers for Targeted Therapy. *Biomarker Research*, **7**, Article No. 25. <https://doi.org/10.1186/s40364-019-0178-7>
- [34] Chen, G., Huang, A.C., Zhang, W., Zhang, G., Wu, M., Xu, W., *et al.* (2018) Exosomal PD-L1 Contributes to Immunosuppression and Is Associated with Anti-PD-1 Response. *Nature*, **560**, 382-386. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0392-8>