

# 骨转移癌免疫微环境研究进展

李俊晓<sup>1</sup> 毛永鑫<sup>2</sup> 徐淦<sup>3</sup> 许炜<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>海军军医大学第二附属医院, 骨肿瘤科, 上海 200003;

<sup>2</sup>山东第二医科大学临床医学院, 潍坊 261000; <sup>3</sup>江南大学医学院, 无锡 214122)

**摘要** 肿瘤骨转移是导致晚期癌症患者死亡的主要原因, 对患者的生活质量产生了深远的影响。尽管免疫治疗在癌症治疗中被广泛应用, 但其在骨转移癌治疗中的效果仍然不理想。除肿瘤细胞外, 骨转移癌微环境(tumor microenvironment, TME)中还包含了肿瘤相关成纤维细胞、内皮细胞、骨细胞、成骨细胞、破骨细胞以及肿瘤浸润免疫细胞等多种细胞类型。研究表明, 免疫细胞在肿瘤骨转移发生和进展过程中起着不可或缺的作用, 并在肿瘤根除方面表现出不同的功能。结合当前骨转移癌免疫治疗的研究进展, 该文总结了宿主微环境中骨-免疫细胞-肿瘤组织在骨转移过程中的相互作用, 探讨了不同免疫活性因子和组织分泌蛋白对肿瘤生长与转移的影响, 并提出了针对不同免疫细胞及相关影响因素的潜在靶向治疗策略。

**关键词** 骨转移; 免疫微环境; 免疫治疗; 肿瘤

## Research Progress of Immune Microenvironment in Bone Metastases Cancer

LI Junxiao<sup>1</sup>, MAO Yongxin<sup>2</sup>, XU Gan<sup>3</sup>, XU Wei<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>Department of Orthopedic Oncology, the Second Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200003, China;

<sup>2</sup>School of Clinical Medicine, Shandong Second Medical University, Weifang 261000, China;

<sup>3</sup>School of Medicine, Jiangnan University, Wuxi 214122, China)

**Abstract** Tumor bone metastasis is a leading cause of death in patients with advanced cancer and has a profound impact on their quality of life. Although immunotherapy has been widely applied in cancer management, there are still many challenges for immunotherapy in treating bone metastasis cancer. In addition to tumor cells, the bone metastatic TME (tumor microenvironment) also includes various cell types, such as cancer-associated fibroblasts, endothelial cells, osteocytes, osteoblasts, osteoclasts, and tumor-infiltrating immune cells. Studies have demonstrated that immune cells play an indispensable role in the occurrence and progression of tumor bone metastasis and exhibit different functions in response of tumor treatment. Based on the current research progress in immunotherapy for bone metastatic cancer, the mechanisms by which immune cells interact with the host microenvironment during the process of tumor bone metastasis were systematically reviewed. Furthermore, this article explores the effects of different immune-active factors and tissue-secreted proteins on tumor growth and metastasis, and proposes potential targeted therapeutic strategies aimed at different immune cells and influencing factors.

**Keywords** bone metastasis; immune microenvironment; immunotherapy; tumor

收稿日期: 2025-01-03

接受日期: 2025-02-13

上海市2022年度“曙光计划”(批准号: 22SG36)资助的课题

\*通信作者。Tel: 021-81886999, E-mail: xuweichangzheng@hotmail.com

Received: January 3, 2025

Accepted: February 13, 2025

This work was supported by the Shanghai's 2022 Dawn Plan (Grant No.22SG36)

\*Corresponding author. Tel: +86-21-81886999, E-mail: xuweichangzheng@hotmail.com

骨转移癌是指原发于其他器官的恶性肿瘤细胞通过血液或淋巴系统转移到骨骼形成的继发性肿瘤,在30%~70%的实体瘤患者中能够观察到肿瘤骨转移,尤其是肺癌、前列腺癌、乳腺癌和肾癌<sup>[1]</sup>,并且其在晚期前列腺癌和乳腺癌患者中的发生率高达70%,严重影响了患者的生活质量和生存期<sup>[2]</sup>。骨转移可分为溶骨性、骨硬化性或混合性病变,导致骨吸收或病理性新骨的形成,并常常伴有骨折、骨痛和高钙血症等多种并发症。

骨骼因其独特的微环境成为肿瘤转移的重要靶器官,肿瘤微环境是由不同细胞和非细胞组分所构成的,是一个包括肿瘤细胞、免疫细胞、成纤维细胞、成骨细胞、破骨细胞以及细胞因子、趋化因子等多种成分在内的集合体,并在与肿瘤细胞之间的动态相互作用中影响肿瘤生长转移。“种子和土壤”假说认为癌症细胞的特性与特定器官微环境之间的相互作用决定了细胞生长的选择性优势<sup>[3]</sup>。在骨中,多种细胞类型释放信号分子,共同形成了转移性癌症细胞定植的优势部位。骨微环境生理状态重塑的过程是肿瘤细胞发生骨转移的关键环节。免疫细胞作为免疫监视和肿瘤抑制的主要功能细胞,在骨转移的形成和演变过程中发挥着重要的作用。细胞毒性T淋巴细胞和自然杀伤细胞被认为是肿瘤清除的关键介质。然而,随着进一步研究发现肿瘤微环境中的一些免疫细胞亚型也具有强大的肿瘤促进活性。例如在肿瘤细胞分泌的免疫抑制因子的影响下,Th1肿瘤抑制表型转变为Th2肿瘤促进表型,成为肿瘤微环境中免疫抑制的一种特征表型<sup>[4]</sup>。发挥抗肿瘤活性作用的M1型巨噬细胞和N1型中性粒细胞同样能够重编程以实现肿瘤细胞的免疫逃避。近年来,对肿瘤骨转移组织特定类型的细胞亚型组成、局部分子作用环境、共存基质活性的研究揭示了免疫微环境在肿瘤骨转移进展中的重要作用,骨转移癌的治疗方式也得到进一步丰富,治疗策略也逐渐从传统的手术、放疗、化疗拓展至更为精准和个体化的免疫治疗。本文将综述骨转移癌微环境中的免疫细胞在肿瘤组织进展、转移、免疫逃逸中的作用,并探讨免疫治疗在骨转移癌中的应用及未来发展方向。

## 1 骨转移过程中的骨重塑

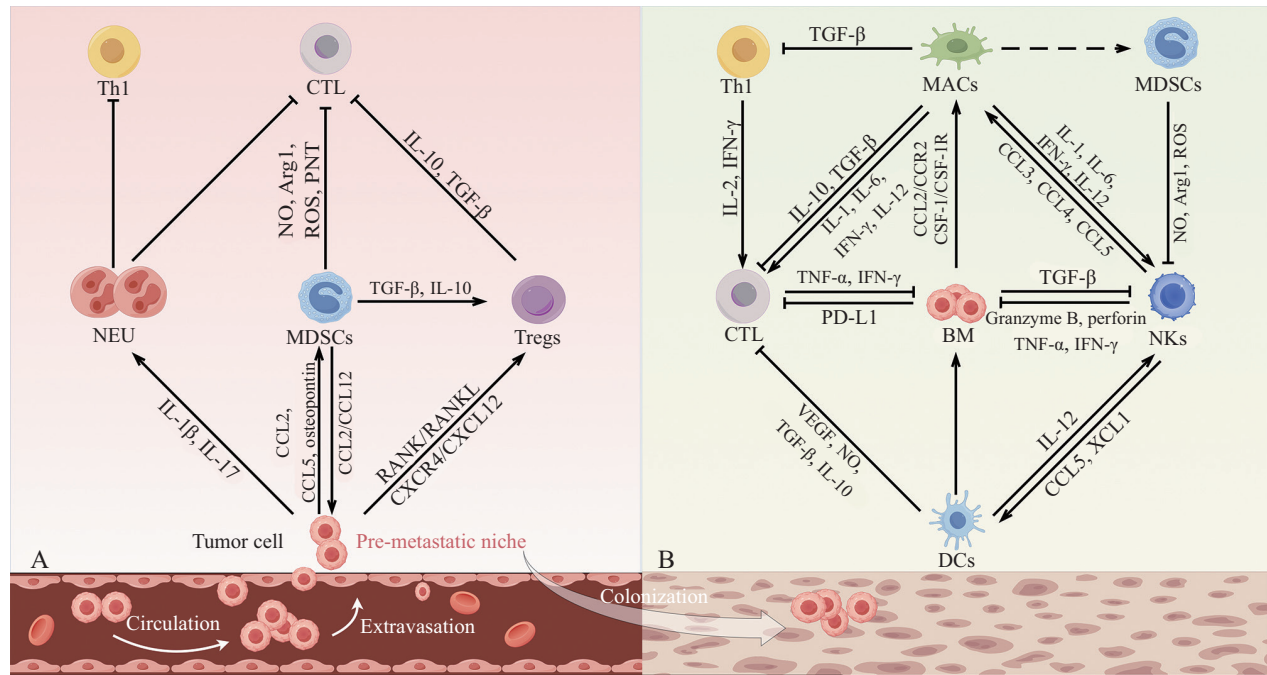
骨是一个动态器官,由不同胚胎起源的细胞组成,包括造血细胞、基质细胞、内皮细胞等。其中,

破骨细胞和成骨细胞在骨建模和骨重塑的过程中发挥重要作用。破骨细胞来源于单核-吞噬细胞系的前体,负责骨吸收。成骨细胞来自基质细胞系,负责生成新的骨基质。调节骨重塑的一个重要因素是成骨细胞和破骨细胞之间的直接相互作用。骨转移过程包括了肿瘤细胞定植、休眠、再激活、重建等环节。在骨中,肿瘤细胞通过释放核因子 $\kappa$ B受体活化因子配体(receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand, RANKL)、E-钙黏蛋白、CXCR4、甲状旁腺激素相关蛋白(parathyroid hormone-related protein, PTHrP)等调节骨细胞、成骨细胞和破骨细胞数量变化和活性关系,形成一个骨破坏和肿瘤骨转移的恶性循环<sup>[5]</sup>。其中,PTHrP是溶骨性骨转移的主要介质之一。肿瘤细胞分泌PTHrP刺激骨髓基质细胞RANKL的表达。RANKL结合破骨细胞前体中的RANK受体并诱导成熟破骨细胞的形成,从而导致溶骨性骨吸收。另外,多种免疫抑制细胞释放转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )可进一步刺激PTHrP的分泌,进而促进骨重塑。因此,在骨转移癌中,免疫细胞与骨髓基质细胞、肿瘤细胞相互联系,共同调节恶性肿瘤骨转移过程(图1)。

## 2 淋巴细胞

### 2.1 T细胞

骨髓是淋巴细胞循环网络的主要部分,在骨髓微环境的支持下,造血干细胞和淋巴样祖细胞发展为T细胞,并成为适应性免疫的主要参与者。根据表面分子不同,可将T细胞分为CD4<sup>+</sup>T细胞和CD8<sup>+</sup>T细胞。CD4<sup>+</sup>T细胞被认为是一类重要的辅助性细胞,根据功能可以分为多种亚群,包括Th1、Th2、Th17和Tregs等,在免疫反应中发挥不同作用。CD8<sup>+</sup>T细胞即细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTLs),起到直接杀伤肿瘤细胞的作用。在肺癌、乳腺癌、结直肠癌等肿瘤骨转移过程中,肿瘤浸润性T淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocyte, TIL)在肿瘤清除过程中发挥重要作用,TIL浸润程度与疾病预后呈正相关。然而,在转移过程的早期,T细胞参与了肿瘤细胞到达骨中的转移前生态位的形成。T细胞通过增加包括RANKL在内的促破骨细胞因子的表达水平来诱导骨溶解,为肿瘤细胞定植做准备<sup>[6]</sup>。另外,在肿瘤细胞、MDSCs等细胞的共同影响下,T细胞活性可被抑制,导致T细胞耗竭或失活<sup>[7]</sup>。骨微环



A: 肿瘤细胞骨转移前微环境形成。B: 肿瘤细胞定植到骨。

A: microhabitat is formed before bone metastasis of tumor cells. B: tumor cells colonize the bone microenvironment.

图1 骨转移过程中免疫细胞与癌细胞的相互作用(本图由Figdraw绘制)

Fig.1 The interaction of immune cells and cancer cells during bone metastasis (by Figdraw)

境中免疫细胞的促肿瘤和抗肿瘤作用之间的平衡决定了骨转移的方向和范围。

另有部分T细胞表面不表达CD4和CD8分子,其T细胞受体(T cell receptor, TCR)是由 $\gamma$ 链和 $\delta$ 链组成的异二聚体,这类T细胞被称为 $\gamma\delta$ T细胞<sup>[8]</sup>。 $\gamma\delta$ T细胞不受主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)限制,具有多样性的受体结构,能够识别逃逸的肿瘤细胞,并且能够刺激效应分子如 $\gamma$ -干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )的分泌,调节树突状细胞、效应T细胞和自然杀伤细胞功能,在癌症的免疫监视中发挥着至关重要的作用<sup>[9]</sup>,但其在骨转移癌领域中的研究相对不足,还需要进一步探索。

**2.1.1 CD8<sup>+</sup>T细胞** CTLs是抗癌免疫反应的主要参与者,在肿瘤细胞的刺激下,CTLs可以识别细胞表面的特异性抗原和MHC-I进而通过穿孔素颗粒酶B或Fas-Fas配体轴介导的细胞凋亡杀伤这些肿瘤细胞,并可以产生IFN- $\gamma$ 促进MHC-I在肿瘤中的表达,使其更容易被CTLs识别<sup>[10]</sup>。这种特异性肿瘤细胞杀伤作用为肿瘤骨转移治疗提供可能。有研究发现, Th1细胞可以分泌白介素-2(interleukin-2, IL-2)和IFN- $\gamma$ ,促进CTLs功能抑制肿瘤生长<sup>[11]</sup>。然而,CTLs

与肿瘤细胞的相互作用可能触发恶性细胞的免疫选择,使得肿瘤细胞逐渐向抵抗CTLs介导的杀伤作用的表型进化,进而形成免疫耐受<sup>[12]</sup>。程序性死亡受体1(programmed cell death protein 1, PD-1)在抑制CTLs杀伤肿瘤细胞,减少免疫分子和细胞因子的产生中起着关键作用。在一项转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)的研究中发现,抗PD-1联合细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(cytotoxic T lymphocytes-associated antigen-4, CTLA-4)抑制剂治疗可以上调骨髓中CTLs的数量并延长患者生存期<sup>[13]</sup>,体外阻断PD-1结合可以显著促进IFN- $\gamma$ 、IL-2和颗粒酶的产生,消除免疫抑制状态。

肿瘤微环境内多种细胞也可以通过作用于CTLs进而影响骨转移。乳腺癌细胞通过释放富含细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)的外泌体与CTLs结合,抑制CTLs细胞的增殖和活化<sup>[14]</sup>。破骨细胞来源的凋亡小体通过Siglec-15抑制初始CTLs细胞活化,促进乳腺癌的骨转移<sup>[15]</sup>。一项关于黑色素瘤转移模型的研究表明, Tregs可以通过抑制肿瘤组织内CTLs细胞成熟来抑制肿瘤杀伤功能,促进肿瘤细胞转移<sup>[16]</sup>。

CD8<sup>+</sup>T细胞与破骨细胞之间的相互作用也是十分重要的。在乳腺癌骨转移小鼠模型中发现, 骨肿瘤来源的CD8<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>调节性T细胞表达IFN- $\gamma$ 、IL-10, 并产生低水平的RANKL, 干扰破骨细胞和成骨细胞的活动, 抑制骨转移灶的建立<sup>[17]</sup>。相反, 破骨细胞对CTLs发挥积极的调节作用, 破骨细胞可以增强CTLs的肿瘤杀伤能力。在一项动物实验中, 具有更多破骨细胞的Lyn<sup>-/-</sup>小鼠虽然可以加剧骨溶解的发生, 但骨肿瘤生长受到抑制, 显示了破骨细胞对CTLs的肿瘤杀伤功能的刺激作用<sup>[18]</sup>。

**2.1.2 CD4<sup>+</sup>T细胞** CD4<sup>+</sup>T细胞广泛参与适应性免疫反应, 在T细胞中, 约有1.5%的CD4<sup>+</sup>T细胞、大约三分之一的CD4<sup>+</sup>T细胞是CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs), 且在肿瘤发生之后该比例有所上升。另有一部分辅助性T细胞(helper T cell, Th)可以分化为不同的亚型, 包括Th1、Th2、Th17, 它们在肿瘤免疫应答中发挥不同的作用, 这种功能的差异性进一步强调了Th细胞在调节肿瘤骨转移过程中的重要性。

如前所述, Th1通过产生IFN- $\gamma$ 增加MHC-I的表达水平, 进而增强CTLs肿瘤杀伤能力, 抑制癌症的发展。在一项转移性去势抵抗性前列腺癌研究中发现, 阻断TGF- $\beta$ 可以促进Th1浸润, 改善骨溶解<sup>[19]</sup>。Th17是Th细胞的一个亚群, 其分化由抗原呈递细胞产生的TGF- $\beta$ 、IL-6和IL-23调节<sup>[20]</sup>。一方面, Th17通过与破骨细胞的相互作用促进肿瘤生成和骨转移, 肿瘤特异性Th17通过产生RANKL激活破骨细胞并诱导溶骨性骨病的发生。在乳腺癌骨转移小鼠模型中, 将RANKL<sup>+</sup>Th17转移到小鼠中将促进肿瘤细胞到骨的定植<sup>[21]</sup>。另一方面, Th17与Tregs之间的动态平衡影响疾病进展, 在TGF- $\beta$ 1存在的情况下, 芳基羟受体(AhR)的激活促进了Th17细胞在免疫反应期间转分化为Tregs细胞, 促进了免疫耐受<sup>[22]</sup>。这些结果强调了靶向Th预防骨转移的关键作用和治疗潜力。

**2.1.3 Tregs** 在骨转移癌免疫微环境中, Tregs通常作为有效的免疫抑制介质, 在维持免疫系统的稳态中发挥重要作用。可以肯定的是, 通过与肿瘤细胞特异性地相互作用, 免疫微环境相关的Tregs细胞亚群活性明显增加, 并促进骨转移。Tregs可以抑制骨转移癌中许多细胞的功能, 包括CTLs和Th1细胞, 从而产生免疫抑制微环境。有研究指出, 骨转移灶

中DC细胞可以通过多种途径刺激免疫抑制性Tregs的产生, 从而导致在伴有骨转移的肿瘤患者骨髓中Tregs细胞的激活和扩增<sup>[23]</sup>。在乳腺癌骨转移小鼠模型中, 肿瘤细胞环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)的过表达导致Tregs募集的加剧, 导致肿瘤中凋亡CD8<sup>+</sup>T细胞水平升高<sup>[24]</sup>。在前列腺癌骨转移的免疫微环境中, Tregs细胞的激活上调了CXCR4的表达, 使它们能够以CXCR4-CXCL12的方式迁移到骨髓中, 这表明了骨髓可以作为激活的Tregs细胞的富集区<sup>[25]</sup>, 这为肿瘤细胞骨转移提供了有利条件。另外, Tregs通过释放RANKL来促进少量散播肿瘤细胞(disseminate tumor cells, DTCs)向骨的募集, 为肿瘤的骨定植提供可能。最近有研究发现, 在肺癌、肠癌、乳腺癌中, CCL1-CCR8轴能够特异性调节肿瘤中Tregs细胞活性, 激活其免疫抑制特性, 这提示CCL1-CCR8作为肿瘤治疗靶点的可能<sup>[26]</sup>, 并且CCR8<sup>+</sup>Tregs细胞能够特异性驱动骨折愈合<sup>[27]</sup>, 刺激骨再生, 但在肿瘤骨转移过程中, CCL1-CCR8轴的作用还需进一步验证。

## 2.2 自然杀伤细胞

自然杀伤细胞(natural killer cell, NK cell)具有强大的抗肿瘤功能, 可以通过NKG2D、CD16、DNAM1等抗原特异性受体识别癌症细胞, 或通过以“自我缺失”的方式识别免疫逃逸的癌症细胞。激活的NK细胞释放促凋亡因子TNF- $\alpha$ , 或抑制肿瘤细胞增殖的细胞因子, 如IFN- $\gamma$ 。有研究发现, Smad3抑制剂通过阻碍IFN- $\gamma$ 的转录影响NK细胞发育, 促进癌症进展<sup>[28]</sup>。此外, NK细胞可以释放能够吸引T细胞、树突状细胞和单核细胞的趋化因子, 例如CCL3、CCL4、CCL5, 并在免疫微环境的作用下进一步促进其在肿瘤部位的募集<sup>[29-30]</sup>。

在骨微环境中, NK细胞与成骨细胞和破骨细胞之间的联系也是NK细胞调节肿瘤骨转移的重要环节。一方面, 雌激素受体阳性乳腺癌细胞可以通过分泌蛋白SCUBE2调节成骨细胞分化, 分化的成骨细胞激活LAIR1信号转导, 抑制NK细胞活性, 促进肿瘤细胞在骨的定植<sup>[31]</sup>。另一方面, 破骨细胞通过产生刺激性细胞因子如IL-12、IL-15和IL-18, 诱导有效的NK细胞杀伤肿瘤细胞<sup>[32]</sup>。最后, 有研究发现, 低水平表达MHC-I类分子的破骨细胞可以被IL-2诱导的NK细胞杀死。例如, 在神经母细胞瘤骨转移的情况下, IL-2治疗通过增加NK细胞活性来抑制肿瘤的发生<sup>[33]</sup>。

还有其他因素会影响NK细胞介导的免疫反应。在缺乏功能性I型IFN受体的小鼠模型中发现, I型IFN信号的缺失损害了NK细胞的抗肿瘤功能, 并加速了肿瘤的骨转移<sup>[34]</sup>。血清中高TGF- $\beta$ 水平常常与NK细胞介导的免疫抑制和不良临床结果相关, 在一项实验性乳腺癌模型中发现, 抑制TGF- $\beta$ 信号可增强NK细胞的抗肿瘤活性并防止骨转移的形成, 这也证明了TGF- $\beta$ 对NK细胞的抑制作用<sup>[35]</sup>。最近一项研究发现, 饮食限制可以引起骨髓微环境代谢重编程, 并引发NK细胞再分布以增强抗肿瘤功能, 这一现象提示营养代谢可能在调节NK细胞免疫反应中发挥作用<sup>[36]</sup>。

### 3 髓系免疫细胞

#### 3.1 巨噬细胞

巨噬细胞是单核髓系细胞中的一种。在转移癌中, 巨噬细胞可以从骨髓单核细胞中招募, 或来源于胚胎祖细胞。巨噬细胞在肿瘤微环境作用下能够分化为两种不同类型的群体: M1型巨噬细胞和M2型巨噬细胞。作为肿瘤微环境的重要组成部分, 巨噬细胞影响肿瘤生长转移、免疫调节和组织稳态。M1巨噬细胞通常被认为是抑制肿瘤的免疫细胞<sup>[37]</sup>, 它能够分泌促炎细胞因子, 如IL-1、IL-6、IL-12和IFN- $\gamma$ , 激活CTLs和NK细胞以消灭癌症细胞。相反, M2巨噬细胞呈现免疫抑制功能, 被称为肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs), 它们分泌IL-10、TGF- $\beta$ 、CCL17、CCL18和CCL22等抗炎细胞因子, 抑制T细胞活化<sup>[38]</sup>, 进而促进肿瘤生长。因此, 当肿瘤转移到骨时, 巨噬细胞向M2表型极化促进了肿瘤转移的发展<sup>[39]</sup>。

最近在转移癌中发现了不同的巨噬细胞群, 它们被称为转移相关巨噬细胞(metastasis-associated macrophages, MAMs)<sup>[40]</sup>, 在肿瘤细胞外渗、分泌生长因子和抑制T细胞抗肿瘤反应方面发挥作用。来源于骨髓源性巨噬细胞的MAMs通过与癌症相关成纤维细胞(carcinoma-associated fibroblasts, CAFs)或内皮细胞相互作用, 支持血液中的循环癌症细胞黏附、迁移到转移生态位, 促进肿瘤转移。在乳腺癌骨转移中, 来源于Ly6C<sup>+</sup>CCR2<sup>+</sup>单核细胞的MAMs以IL4R依赖性方式促进骨转移, 这表明了MAMs在乳腺癌骨病中具有潜在的治疗益处<sup>[41]</sup>。

另外, TAMs也可以通过CCL2/CCR2或集落刺激

因子信号促进肿瘤细胞骨转移<sup>[42]</sup>。在前列腺癌中, CCL2可以通过募集巨噬细胞和破骨细胞来帮助肿瘤生长和骨转移, 抑制CCL2则阻碍TAMs的募集, 并与肿瘤负荷降低相关<sup>[43]</sup>。同时, 肿瘤细胞高表达的WNT5A可以通过CCL2途径招募骨微环境中巨噬细胞, 诱导骨生态位中前列腺癌的免疫耐受<sup>[44]</sup>。集落刺激因子-1(colony stimulating factor-1, CSF-1)作为一种调节破骨细胞、单核细胞和巨噬细胞增殖和分化的强趋化因子, 也与巨噬细胞驱动的骨转移有关。在乳腺癌模型中发现, 抑制溶骨性乳腺癌细胞中的Hedgehog信号转导可以抑制CSF的表达和分泌, 进而限制抑制型巨噬细胞聚集, 并能够减轻溶骨性骨损伤<sup>[45]</sup>。在当前临床试验阶段, CCL2和CSF-1信号转导已成为新的治疗策略, 以调节肿瘤微环境中巨噬细胞的分化和浸润。

巨噬细胞也可以通过其他方式影响骨内肿瘤细胞的生长。在乳腺癌骨转移中, 骨形态发生蛋白-2(bone morphogenetic protein-2, BMP-2)可以诱导巨噬细胞重编程进而影响骨转移的进程<sup>[46]</sup>。免疫微环境中的巨噬细胞可以通过细胞因子激活素A诱导肿瘤细胞中的酪氨酸激酶信号级联反应来驱动转移性前列腺癌的免疫耐受<sup>[47]</sup>。另有研究发现, 组织蛋白酶B(cathepsin B, CatB)和组织蛋白酶K(cathepsin K, CatK)的高度表达促使巨噬细胞在破骨细胞骨吸收部位高度富集, 进一步促进肿瘤转移<sup>[48]</sup>。例如, 巨噬细胞与前列腺癌细胞之间的相互作用有助于上调巨噬细胞中CatK的表达, 从而促进肿瘤进展。从上面可以看出, 巨噬细胞在免疫调节和骨转移中发挥了重要作用, TAMs可以作为骨转移癌免疫治疗新的靶点。

#### 3.2 髓源性抑制细胞

骨髓来源的抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)是由骨髓中产生的未成熟骨髓细胞组成的异质性细胞群, 在恶性肿瘤骨转移过程中发挥重要作用。在正常条件下, 未成熟的髓细胞(imature myeloid cells, IMCs)可以分化为巨噬细胞、树突状细胞和粒细胞。然而, 在包括癌症在内的病理条件下, IMCs分化受到抑制, 发展为单核MDSCs和多形核MDSCs两种不成熟亚群, 抑制适应性免疫并支持肿瘤进展和转移<sup>[49]</sup>。在乳腺癌模型中, 转移部位的MDSCs数量增加, 但切除肿瘤后, 转移部位除粒细胞外的其他MDSCs数量减少<sup>[50]</sup>, 阻碍MDSCs的积

累可以抑制肿瘤转移。肿瘤细胞通过CCL2/CCL12-CCR2等途径募集MDSCs<sup>[51]</sup>, 并产生免疫抑制因子, 导致免疫抑制性MDSCs的积累和激活。一方面, 激活的MDSCs可以通过释放免疫抑制化学物质, 如精氨酸酶-1(arginase-1, Arg-1)、反应性氧合酶(reactive oxygen species, ROS)和一氧化氮(nitric oxide, NO), 诱导NK细胞上的抑制性受体(如PD-1)表达, 削弱NK细胞的活性<sup>[52]</sup>。另一方面, MDSCs也可以通过一氧化氮合酶的表达阻碍T细胞的激活, 并能通过Arg-1、ROS和过氧亚硝酸盐(peroxynitrite, PNT)的增加诱导肿瘤细胞对CD8<sup>+</sup>T细胞的耐受<sup>[53]</sup>。此外, MDSCs可以通过分泌TGF- $\beta$ 或IL-10选择性地促进Tregs的扩增, 并通过上调CD86和PD-L1的表达来支持Tregs的诱导和发育, 发挥免疫抑制作用<sup>[54]</sup>。最近的研究表明, 在乳腺癌骨转移过程中, MDSCs可以通过PD-L1和CD155的表达导致骨转移浸润的T细胞免疫功能失调<sup>[55]</sup>。另一项研究发现, 肺癌小鼠模型中, 抑制CXCL5、INOS和GM-CSF作用可降低骨髓、原发性肿瘤部位的MDSCs的数量, 并提高PD-L1抗体的效率, 促进T细胞增殖<sup>[56]</sup>。

除了免疫抑制作用外, MDSCs还具有分化为破骨细胞的能力。在乳腺癌骨转移模型中发现, MDSCs在骨转移灶中扩增并分化为破骨细胞, 扩增的MDSCs还可上调TGF- $\beta$ , 促进肿瘤细胞分泌甲状旁腺素, 进一步激活破骨细胞介导的骨破坏<sup>[57]</sup>。MDSCs也有助于骨中IL-17的产生, 进而通过RANKL刺激破骨细胞的生成<sup>[58]</sup>。癌症细胞分泌CCL2、CCL5和骨桥蛋白, 作用于MDSCs驱动其向破骨细胞的转化, 增强破骨细胞功能<sup>[59]</sup>。一项动物实验表明, 骨髓移植瘤小鼠骨微环境来源的MDSCs在体内和体外均可分化为有功能的破骨细胞。然而, 来自非骨转移部位以及没有骨髓移植瘤的荷瘤小鼠的骨微环境中MDSCs不能分化为破骨细胞。这表明了骨微环境在驱动MDSCs向破骨细胞分化中的重要性。另有研究指出, NO在MDSCs向破骨细胞分化过程中起关键作用, 抑制NO的产生可以缓解MDSC诱导的骨破坏<sup>[60]</sup>。

### 3.3 树突状细胞

树突状细胞(dendritic cells, DCs)是一类专业的抗原提呈细胞, DCs分为单核细胞DCs(monocyte-derived DCs, mDCs)和浆细胞样DCs(plasmacytoid DCs, pDCs), mDCs摄取并加工处理肿瘤细胞表面的抗原, 并将抗原呈递给T细胞, 促进T细胞抗肿瘤反应启动,

在诱导和调节先天免疫和适应性免疫应答中发挥关键作用。肿瘤抗原激活DCs能够诱导多种免疫细胞的活化和增殖, 以调节抗肿瘤免疫反应。肿瘤细胞特异性抗原能够激活DCs表达IL-12, 促进Th1成熟<sup>[61]</sup>; 同时, IL-12的分泌对于NK细胞的抗肿瘤活性也是必需的。而NK细胞产生的CCL5和XCL1有利于DCs在肿瘤中的积累, 并通过分泌IFN- $\gamma$ 维持DCs的抗肿瘤免疫功能<sup>[29]</sup>。

TME中的DCs通过产生IL-10、VEGF、TGF- $\beta$ 和NO等细胞因子抑制CD8<sup>+</sup>T细胞的肿瘤杀伤活性<sup>[42]</sup>, 并诱导淋巴细胞分化为Tregs<sup>[62]</sup>, 促进免疫逃逸。最近研究发现, 在肿瘤微环境中碳水化合物A10(carbohydrate A10, CA10)的作用下, DCs能够通过PD-L1、IL-10、mTOR途径和糖酵解刺激免疫抑制性FoxP3<sup>+</sup>Tregs的产生, 从而导致在伴有骨转移的肿瘤患者骨髓中Tregs细胞的激活和扩增, 影响患者预后<sup>[23]</sup>。DCs在抗肿瘤治疗方面的潜力使其成为多种抗肿瘤疫苗治疗癌症的基础。

DCs细胞也可作用于破骨细胞调节骨转移, 在乳腺癌骨转移过程中, 肿瘤细胞通过维持骨中Th17细胞和破骨细胞活性来放大溶骨现象, 刺激骨中未成熟树突状细胞向破骨细胞转分化, 促进骨丢失<sup>[63]</sup>。DCs也可以通过RANKL直接影响MDSCs, 诱导其向破骨细胞分化, 从而促进骨破坏和肿瘤细胞的生长。

### 3.4 中性粒细胞

中性粒细胞是先天免疫系统的重要组成部分, 在肿瘤微环境中, 中性粒细胞影响其他类型的免疫细胞, 在宿主免疫反应的启动、调节和抑制过程中发挥不同的作用。中性粒细胞能够调节恶性肿瘤转移前微环境的形成。有研究发现, 肺癌可以远程激活成骨细胞, 进而刺激表达高水平Siglec F的中性粒细胞, 维持肺癌细胞转移前骨基质活性, 为肿瘤细胞定植做准备<sup>[64]</sup>。在前列腺癌小鼠模型中, 肿瘤细胞通过诱导免疫抑制性中性粒细胞和单核细胞浸润来促进T细胞的耗竭, 诱导骨转移过程中免疫抑制性微环境的形成<sup>[65]</sup>。在肿瘤免疫微环境中, 不同的趋化因子调节中性粒细胞发挥不同的功能。N1表型中性粒细胞具有抗肿瘤和抗转移功能; 而N2表型中性粒细胞促进肿瘤血管生成、肿瘤细胞转移传播。TGF- $\beta$ 在决定中性粒细胞表型中起着重要作用, 可以调节中性粒细胞功能的转化。mCRPC中, 雄激素剥夺疗法(androgen deprivation therapy, ADT)增加

了中性粒细胞表面TGF- $\beta$ 受体I(transforming growth factor- $\beta$  receptor I, T $\beta$ RI)的表达水平,抑制了其细胞毒性。抑制T $\beta$ RI可挽救雄激素受体介导的中性粒细胞抑制,并恢复中性粒细胞抗肿瘤免疫应答<sup>[66]</sup>。

中性粒细胞与肿瘤相互作用的另一个关键方面是它参与肿瘤细胞的募集和侵袭。事实上,内皮细胞和CAFs都会分泌具有趋化作用的细胞因子(如IL-1 $\beta$ 、IL-17),促进中性粒细胞黏附和渗出,并影响肿瘤细胞迁移<sup>[67]</sup>。在乳腺癌小鼠中,菌群失调能够促进肠道组织中G-CSF和基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)分泌增加,刺激中性粒细胞浸润到骨转移生态位并诱导肿瘤细胞的外渗和跨内皮迁移<sup>[68]</sup>。同样地,在另一项研究中发现,浸润肿瘤的中性粒细胞可以增加血管通透性,促进肿瘤骨转移<sup>[69]</sup>。在前列腺癌中,中性粒细胞蛋白酶-3(proteinase-3, PR3)与肿瘤细胞表面受体RAGE的结合诱导肿瘤细胞的迁移,阻断中性粒细胞PR3-RAGE轴可以抑制肿瘤细胞归巢到骨<sup>[70]</sup>,这表明通过抗体抑制中性粒细胞浸润可能是一种有前景的抗肿瘤治疗方法。

#### 4 骨转移癌免疫治疗策略

基于当前对免疫微环境的了解以及免疫细胞在抑制肿瘤细胞骨转移中的独特作用,研究人员开

发出了多种针对骨转移癌患者的免疫治疗策略,极大地促进了骨转移癌的治疗进展。其中,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)是目前应用最广泛的免疫治疗药物之一。这些药物能够阻断肿瘤细胞与免疫细胞之间的免疫检查点信号,恢复机体对肿瘤细胞的免疫应答,从而达到治疗肿瘤的目的。此外,针对不同免疫细胞的治疗方法,如CAR-T细胞治疗、DC疫苗免疫治疗、NK细胞修饰等也是骨转移癌免疫治疗的重要方向。此外,靶向MDSCs是免疫治疗肿瘤的重要方法。利用全反式维A酸、维生素D可以诱导MDSCs分化为成熟的树突状细胞或巨噬细胞而失去免疫抑制的功能。在乳腺癌骨转移小鼠模型中,使用CXCR4拮抗剂和吡啶胺2,3-双加氧酶1抑制剂可激活CD8<sup>+</sup>T细胞并抑制MDSCs,从而延缓小鼠乳腺癌疾病的骨转移进程<sup>[71]</sup>。但由于骨转移癌存在多种免疫抑制细胞浸润,且T淋巴细胞占比在骨转移癌中明显降低,骨转移癌微环境呈现免疫“冷”表型<sup>[72]</sup>,这常常导致骨转移癌免疫逃逸。在一项对纳武单抗与伊匹单抗联合使用治疗肾细胞癌骨转移患者的回顾性研究中发现,相较于未发生骨转移的患者,骨转移患者对PD-1抑制剂和CTLA-4抑制剂的联合治疗反应较差。因此骨转移癌患者对免疫治疗反应率较低,亟需开发新的治疗策略(图2)。

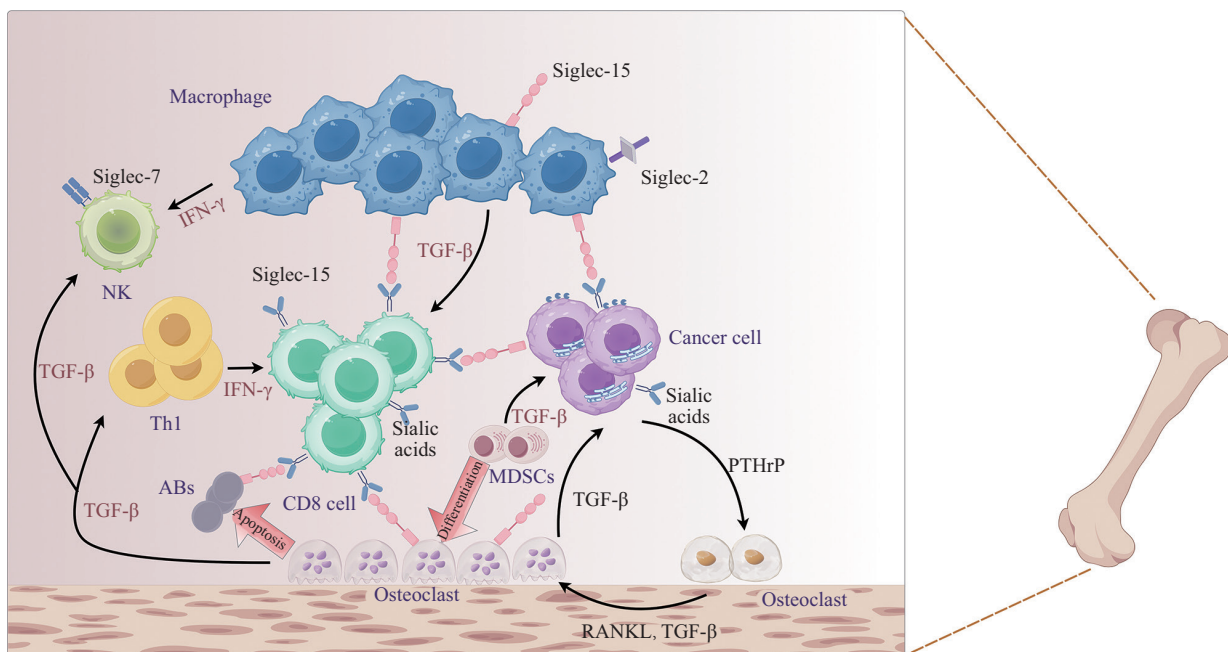


图2 骨转移癌中BMA、TGF- $\beta$ 、Siglecs作用机制(本图由Figdraw绘制,根据参考文献[80]修改)

Fig.2 Mechanism of BMA, TGF- $\beta$  and Siglecs in bone metastatic cancer (by Figdraw, modified from reference [80])

#### 4.1 骨保护药

骨保护药(bone-modifying agent, BMA)与ICIs联合使用可以改善患者预后, 延缓骨转移患者癌症进展。目前最常用的BMA包括双膦酸盐抑制剂和抗RANKL抗体, 用于骨转移瘤患者维持骨量的支持治疗。同时, LI等<sup>[73]</sup>发现, 在乳腺癌骨转移小鼠模型中, 唑来磷酸和抗PD-1抗体联合治疗比单独治疗可更有效地抑制骨肿瘤生长, 且无明显毒性。目前唑来磷酸已被证明可扩增 $\gamma\delta$  T淋巴细胞, 并诱导其活化, 增强抗肿瘤功能。同时, 抗PD-L1单克隆抗体能够恢复被肿瘤细胞诱导失活的 $\gamma\delta$  T细胞活性, 促进CD8<sup>+</sup>T细胞的浸润, 进一步增强抗肿瘤活性<sup>[74]</sup>。在mCRPC的临床前小鼠模型中, 唑来磷酸作用于 $\gamma\delta$  CAR-T细胞能够诱导肿瘤快速缩小, 延长小鼠生存期并减少癌症相关性骨病的发生<sup>[75]</sup>。

此外, 肿瘤中活化的T细胞可以上调RANKL的表达, 并作用在树突状细胞和骨髓抑制细胞导致免疫耐受, ICIs和RANKL抗体的协同作用可以阻断RANKL-RANK转导的免疫抑制信号, 促进Th1细胞与肿瘤内CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞的浸润。在最近一项关于55例骨转移性NSCLC患者队列研究中发现, BMA联合ICIs可以改善患者预后, 延长患者生存期<sup>[76]</sup>。在另一项对268例骨转移病人的回顾性研究中发现, ICIs和地诺单抗序贯给药对肿瘤骨转移病人存在积极影响<sup>[77]</sup>。这进一步提示了BMA在与ICIs联合治疗骨转移患者方面的潜力, 但仍需前瞻性研究进一步证实当前发现。

#### 4.2 TGF- $\beta$

TGF- $\beta$ 是骨基质中最丰富的生长因子之一, 并通过参与肿瘤-骨髓微环境的相互作用介导肿瘤骨转移的发展。肿瘤细胞诱导破骨细胞骨吸收并释放TGF- $\beta$ , TGF- $\beta$ 通过以Smad依赖性或非依赖性方式传递细胞内信号<sup>[78]</sup>, 驱动肿瘤生长和骨破坏的前馈恶性循环。一方面, TGF- $\beta$ 能够促进上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT), 从而促进细胞侵袭、血管生成和肿瘤转移。在肺腺癌骨转移小鼠模型中, 聚集的M2型巨噬细胞可以分泌高水平TGF- $\beta$ 促进肿瘤细胞的转分化和骨转移, 增强细胞转移和入侵的能力。靶向TGF- $\beta$ 能够抑制该过程<sup>[79]</sup>。另一方面, TGF- $\beta$ 可通过与T淋巴细胞表面的受体结合, 抑制T细胞受体信号通路的转导, 从而阻止T淋巴细胞的活化和增殖, 并通过抑制Th1发育促

进Tregs的生成, 从而抑制免疫反应。最近证据表明, TGF- $\beta$ 抗体与ICIs联用能够抑制ICIs诱导的免疫抑制性Tregs发挥作用, 阻断免疫逃逸, 以刺激抗肿瘤免疫并减轻对ICIs的耐药性<sup>[80]</sup>, 这提示ICIs与TGF- $\beta$ 抗体联用在骨转移方面的潜在治疗价值。

#### 4.3 Siglecs

免疫细胞表面多糖-蛋白质复合物在免疫调节中起着关键作用, 唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素(Siglecs)已被鉴定为免疫抑制标志物, 可以调节免疫细胞的活化。例如, 唾液酸聚糖介导的Siglec-7和Siglec-9与NK细胞的结合可降低杀伤肿瘤细胞的能力<sup>[81]</sup>。此外, 包括Siglec-9在内的一些Siglecs受体在肿瘤浸润性T细胞中上调进而调节细胞杀伤能力<sup>[82]</sup>。有研究发现, Siglec-15在乳腺癌患者和小鼠模型的骨转移病灶中上调, 并且诱导破骨细胞的形成以及抑制抗原特异性T细胞活化。在同基因小鼠转移瘤模型中阻断Siglec-15可以激活T细胞, 抑制转移瘤生长<sup>[83]</sup>。另有研究指出, 破骨细胞凋亡产生的大量凋亡小体(apoptotic bodies, ABs)表面表达Siglec-15, 可以与唾液酸化Toll样受体2结合抑制CD8<sup>+</sup>T细胞活化, Siglec-15中和抗体治疗可以显著降低乳腺癌骨转移小鼠的二次转移发生率, 延长小鼠的生存期<sup>[15]</sup>。这说明了Siglec-15在乳腺癌骨转移和骨微环境中的重要作用。前列腺癌骨转移中, 唾液酸转移酶特异性调节前列腺癌细胞表面表达的能够与免疫细胞Siglec-2和Siglec-3相结合的免疫抑制性唾液酸聚糖, 促进肿瘤生长, 阻断Siglec-2和Siglec-3与配体结合可以抑制前列腺肿瘤向骨的扩散<sup>[84]</sup>。这说明了Siglecs/唾液酸轴作为肿瘤诱导的糖免疫检查点和调节器, 抑制性Siglecs的高亲和力配体与激活性免疫受体的抗体结合, 可以有效地抑制受体介导的免疫细胞激活, 靶向Siglecs/唾液酸轴这一免疫检查点可以为骨转移患者提供新的治疗策略。

## 5 结论

骨转移是癌症晚期患者常见的并发症, 可以导致患者生活质量严重下降, 并且对患者的生存是一个极大的挑战。可惜的是, 现有的治疗方式难以根除已建立的骨转移, 转移到骨骼的肿瘤细胞与破骨细胞和成骨细胞之间的“恶性循环”难以被彻底打破。由于骨骼特殊的微环境, 免疫细胞在肿瘤细胞从原发部位转移到骨的过程中发挥了重要作用, 在



肿瘤转移前小生境形成、骨定植和免疫逃逸过程中扮演不同的角色,如何平衡免疫细胞对肿瘤杀伤功能和促进肿瘤生长的作用,是后续探索骨转移癌免疫治疗的核心问题。因此,在这篇综述中,我们详细描述了骨转移癌免疫微环境中各种免疫细胞的多样性,分析了其在肿瘤转移和适应性免疫中的不同作用,并重点介绍了各种类型的免疫细胞发挥作用的具体机制。

另外,文章回顾了当前临床应用的免疫治疗方法以及潜在的治疗策略。其中,利用ICIs进行的癌症免疫治疗显示了免疫系统清除癌细胞的潜力,但PD-1/PD-L1抗体对骨转移癌的疗效低于预期,这可能受到骨的特殊微环境及其中破骨细胞、骨细胞、MDSCs等细胞的多重影响。因此,我们还需要深入探索免疫微环境的多样性和动态变化,理解细胞之间的信号转导机制,发掘免疫细胞特殊的作用靶点,利用骨微环境的特异性开发出针对骨转移癌中免疫细胞的新的治疗方法以及联合治疗策略,为患者带来更多的希望和可能。

### 参考文献 (References)

- [1] KNAPP B J, CITTOLIN-SANTOS G F, FLANAGAN M E, et al. Incidence and risk factors for bone metastases at presentation in solid tumors [J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1392667.
- [2] RAJESWARAN T, WONG H C Y, ZHANG E, et al. Quality of life issues in patients with bone metastases: a systematic review [J]. *Support Care Cancer*, 2023, 32(1): 18.
- [3] PAGET S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889 [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 1989, 8(2): 98-101.
- [4] SANT'ANA A N, KEHL DIAS C, KROLOW E SILVA S, et al. Immunometabolism in cancer: a journey into innate and adaptive cells [J]. *Int Rev Immunol*, 2024: 1-14.
- [5] XIN Z, QIN L, TANG Y, et al. Immune mediated support of metastasis: implication for bone invasion [J]. *Cancer Commun*, 2024, 44(9): 967-91.
- [6] LI Y, LI M, SU K, et al. Pre-metastatic niche: from revealing the molecular and cellular mechanisms to the clinical applications in breast cancer metastasis [J]. *Theranostics*, 2023, 13(7): 2301-18.
- [7] HEIDARI-FOROZAN M, REZALOTFI A, REZAEI N. The molecular landscape of T cell exhaustion in the tumor microenvironment and reinvigoration strategies [J]. *Int Rev Immunol*, 2024, 43(6): 419-40.
- [8] LI Y, MO X P, YAO H, et al. Research progress of  $\gamma\delta$ T cells in tumor immunotherapy [J]. *Cancer Control*, 2024, 31: 10732748241284863.
- [9] WANG C Q, LIM P Y, TAN A H M. Gamma/delta T cells as cellular vehicles for anti-tumor immunity [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1282758.
- [10] MARTINI M, TESTI M G, PASETTO M, et al. IFN- $\gamma$ -mediated upmodulation of MHC class I expression activates tumor-specific immune response in a mouse model of prostate cancer [J]. *Vaccine*, 2010, 28(20): 3548-57.
- [11] HUANG D, GUO W, GAO J, et al. *Clinacanthus nutans* (Burm. f.) lindau ethanol extract inhibits hepatoma in mice through up-regulation of the immune response [J]. *Molecules*, 2015, 20(9): 17405-28.
- [12] KABAKOV A, YAKIMOVA A, MATCHUK O. Molecular chaperones in cancer stem cells: determinants of stemness and potential targets for antitumor therapy [J]. *Cells*, 2020, 9(4): 892.
- [13] SUBUDHI S K, SIDDIQUI B A, APARICIO A M, et al. Combined CTLA-4 and PD-L1 blockade in patients with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer is associated with increased myeloid and neutrophil immune subsets in the bone microenvironment [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(10): e002919.
- [14] CHEN M. Tumor-derived exosomal ICAM1 promotes bone metastasis of triple-negative breast cancer by inducing CD8<sup>+</sup> T cell exhaustion [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2024, doi: 10.1016/j.biocel.2024.106637.
- [15] WU Y, AI H, XI Y, et al. Osteoclast-derived apoptotic bodies inhibit naive CD8<sup>+</sup> T cell activation via Siglec15, promoting breast cancer secondary metastasis [J]. *Cell Rep Med*, 2023, 4(9): 101165.
- [16] DIAMANTOPOULOS N, LI J, BOUCHARD A, et al. ICOS-expressing regulatory T cells influence the composition of antitumor CTL populations [J]. *J Immunol*, 2024, 213(5): 753-62.
- [17] MONTEIRO A C. CD8<sup>+</sup> T cells from experimental *in situ* breast carcinoma interfere with bone homeostasis [J]. *Bone*, 2021, doi: 10.1016/j.bone.2021.116014.
- [18] ZHANG K, KIM S, CREMASCO V, et al. CD8<sup>+</sup> T cells regulate bone tumor burden independent of osteoclast resorption [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(14): 4799-808.
- [19] JIAO S, SUBUDHI S K, APARICIO A, et al. Differences in tumor microenvironment dictate T helper lineage polarization and response to immune checkpoint therapy [J]. *Cell*, 2019, 179(5): 1177-90, e13.
- [20] DAR H Y, AZAM Z, ANUPAM R, et al. Osteoimmunology: the nexus between bone and immune system [J]. *Front Biosci*, 2018, 23(3): 464-92.
- [21] MONTEIRO A C, DE ANDRADE GARCIA D, DU ROCHER B, et al. Cooperation between T and B cells reinforce the establishment of bone metastases in a mouse model of breast cancer [J]. *Bone*, 2024, 178: 116932.
- [22] GAGLIANI N, VESELY M C A, ISEPPON A, et al. Th17 cells transdifferentiate into regulatory T cells during resolution of inflammation [J]. *Nature*, 2015, 523(7559): 221-5.
- [23] MARTÍN-CRUZ L, VIÑUELA M, KALOGRAIAKI I, et al. A tumor-associated heparan sulfate-related glycosaminoglycan promotes the generation of functional regulatory T cells [J]. *Cell Mol Immunol*, 2023, 20(12): 1499-512.
- [24] KARAVITIS J, HIX L M, SHI Y H, et al. Regulation of COX2 expression in mouse mammary tumor cells controls bone metastasis and PGE2-induction of regulatory T cell migration [J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e46342.
- [25] ZHAO E, WANG L, DAI J, et al. Regulatory T cells in the bone marrow microenvironment in patients with prostate cancer [J]. *Oncoimmunology*, 2012, 1(2): 152-61.

- [26] WEN Y, XIA Y, YANG X, et al. CCR8: a promising therapeutic target against tumor-infiltrating regulatory T cells [J]. Trends Immunol, 2025, 46(2): 153-65.
- [27] CHEN R, ZHANG X, LI B, et al. Progranulin-dependent repair function of regulatory T cells drives bone-fracture healing [J]. J Clin Invest, 2024, 135(2): e180679.
- [28] TANG P M K, ZHOU S, MENG X M, et al. Smad3 promotes cancer progression by inhibiting E4BP4-mediated NK cell development [J]. Nat Commun, 2017, 8: 14677.
- [29] BÖTTCHER J P, BONAVIDA E, CHAKRAVARTY P, et al. NK cells stimulate recruitment of cDC1 into the tumor microenvironment promoting cancer immune control [J]. Cell, 2018, 172(5): 1022-37, e14.
- [30] BULE P, AGUIAR S I, AIRES-DA-SILVA F, et al. Chemokine-directed tumor microenvironment modulation in cancer immunotherapy [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(18): 9804.
- [31] WU Q, TIAN P, HE D, et al. SCUBE2 mediates bone metastasis of luminal breast cancer by modulating immune-suppressive osteoblastic niches [J]. Cell Res, 2023, 33(6): 464-78.
- [32] KAUR K, TOPCHYAN P, KOZLOWSKA A K, et al. Super-charged NK cells inhibit growth and progression of stem-like/poorly differentiated oral tumors *in vivo* in humanized BLT mice; effect on tumor differentiation and response to chemotherapeutic drugs [J]. Oncoimmunology, 2018, 7(5): e1426518.
- [33] LODE H N, XIANG R, DREIER T, et al. Natural killer cell-mediated eradication of neuroblastoma metastases to bone marrow by targeted interleukin-2 therapy [J]. Blood, 1998, 91(5): 1706-15.
- [34] ZANKER D J, OWEN K L, BASCHUK N, et al. Loss of type I IFN responsiveness impairs natural killer cell antitumor activity in breast cancer [J]. Cancer Immunol Immunother, 2021, 70(8): 2125-38.
- [35] CHENG J N, FRYE J B, WHITMAN S A, et al. A role for TGF $\beta$  signaling in preclinical osteolytic estrogen receptor-positive breast cancer bone metastases progression [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(9): 4463.
- [36] DELCONTE R B, OWYONG M, SANTOSA E K, et al. Fasting reshapes tissue-specific niches to improve NK cell-mediated anti-tumor immunity [J]. Immunity, 2024, 57(8): 1923-38, e7.
- [37] BATOON L, MCCAULEY L K. Cross talk between macrophages and cancer cells in the bone metastatic environment [J]. Frontiers Endocrinol, 2021, 12: 763846.
- [38] WU K, LIN K, LI X, et al. Redefining tumor-associated macrophage subpopulations and functions in the tumor microenvironment [J]. Front Immunol, 2020, 11: 1731.
- [39] MENDOZA-REINOSO V, MCCAULEY L K, FOURNIER P G J. Contribution of macrophages and T cells in skeletal metastasis [J]. Cancers, 2020, 12(4): 1014.
- [40] ARGYLE D, KITAMURA T. Targeting macrophage-recruiting chemokines as a novel therapeutic strategy to prevent the progression of solid tumors [J]. Front Immunol, 2018, 9: 2629.
- [41] MA R Y, ZHANG H, LI X F, et al. Monocyte-derived macrophages promote breast cancer bone metastasis outgrowth [J]. J Exp Med, 2020, 217(11): e20191820.
- [42] XIANG L, GILKES D M. The contribution of the immune system in bone metastasis pathogenesis [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(4): 999.
- [43] CHO H R, KUMARI N, THI VU H, et al. Increased antiangiogenic effect by blocking CCL2-dependent macrophages in a rodent glioblastoma model: correlation study with dynamic susceptibility contrast perfusion MRI [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 11085.
- [44] LEE G T, KWON S J, KIM J, et al. WNT5A induces castration-resistant prostate cancer via CCL2 and tumour-infiltrating macrophages [J]. Br J Cancer, 2018, 118(5): 670-8.
- [45] BENNETT N E, PARKER D V, MANGANO R S, et al. Pharmacologic hedgehog inhibition modulates the cytokine profile of osteolytic breast cancer cells [J]. J Bone Oncol, 2024, 47: 100625.
- [46] IHLE C L, STRAIGN D M, CANARI J A, et al. Unique macrophage phenotypes activated by BMP signaling in breast cancer bone metastases [J]. JCI Insight, 2024, 9(1): e168517.
- [47] LI X F, SELLI C, ZHOU H L, et al. Macrophages promote anti-androgen resistance in prostate cancer bone disease [J]. J Exp Med, 2023, 220(4): e20221007.
- [48] CHO N, SHOKEEN M. Changing landscape of optical imaging in skeletal metastases [J]. J Bone Oncol, 2019, 17: 100249.
- [49] VEGLIA F. Myeloid-derived suppressor cells coming of age [J]. Nat Immunol, 2018, 19(2): 108-19.
- [50] BOSILJIC M, CEDERBERG R A, HAMILTON M J, et al. Targeting myeloid-derived suppressor cells in combination with primary mammary tumor resection reduces metastatic growth in the lungs [J]. Breast Cancer Res, 2019, 21(1): 103.
- [51] LI B H, GARSTKA M A, LI Z F. Chemokines and their receptors promoting the recruitment of myeloid-derived suppressor cells into the tumor [J]. Mol Immunol, 2020, 117: 201-15.
- [52] JOSHI S, SHARABI A. Targeting myeloid-derived suppressor cells to enhance natural killer cell-based immunotherapy [J]. Pharmacol Ther, 2022, 235: 108114.
- [53] TCYGANOV E, MASTIO J, CHEN E, et al. Plasticity of myeloid-derived suppressor cells in cancer [J]. Curr Opin Immunol, 2018, 51: 76-82.
- [54] LI Z, XIA Q, HE Y, et al. MDSCs in bone metastasis: mechanisms and therapeutic potential [J]. Cancer Lett, 2024, 592: 216906.
- [55] MONTERAN L, ERSHAID N, SCHARFF Y, et al. Combining TIGIT blockade with MDSC inhibition hinders breast cancer bone metastasis by activating antitumor immunity [J]. Cancer Discov, 2024, 14(7): 1252-75.
- [56] SAI B, DAI Y, FAN S, et al. Cancer-educated mesenchymal stem cells promote the survival of cancer cells at primary and distant metastatic sites via the expansion of bone marrow-derived-PMN-MDSCs [J]. Cell Death Dis, 2019, 10(12): 941.
- [57] DANILIN S, MERKEL A R, JOHNSON J R, et al. Myeloid-derived suppressor cells expand during breast cancer progression and promote tumor-induced bone destruction [J]. Oncoimmunology, 2012, 1(9): 1484-94.
- [58] OWEN K L, PARKER B S. Beyond the vicious cycle: the role of innate osteoimmunity, automimicry and tumor-inherent changes in dictating bone metastasis [J]. Mol Immunol, 2019, 110: 57-68.
- [59] D'AMICO L, ROATO I. The impact of immune system in regulating bone metastasis formation by osteotropic tumors [J]. J Immunol Res, 2015, 2015: 1-7.
- [60] DAI R, LIU M, XIANG X, et al. Osteoblasts and osteoclasts: an important switch of tumour cell dormancy during bone metastasis [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2022, 41(1): 316.

- [61] ACIKGOZ E, DUZAGAC F, GUVEN U, et al. “Double hit” strategy: removal of sialic acid from the dendritic cell surface and loading with CD44<sup>+</sup>/CD24<sup>-</sup>/low cell lysate inhibits tumor growth and metastasis by targeting breast cancer stem cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 107: 108684.
- [62] MIKULIC J, LONGET S, FAVRE L, et al. Secretory IgA in complex with *Lactobacillus rhamnosus* potentiates mucosal dendritic cell-mediated Treg cell differentiation via TLR regulatory proteins, RALDH2 and secretion of IL-10 and TGF- $\beta$  [J]. *Cell Mol Immunol*, 2017, 14(6): 546-56.
- [63] MONTEIRO A C, BONOMO A. Dendritic cells development into osteoclast-type APCs by 4T1 breast tumor T cells milieu boost bone consumption [J]. *Bone*, 2021, 143: 115755.
- [64] ENGBLOM C, PFIRSCHKE C, ZILIONIS R, et al. Osteoblasts remotely supply lung tumors with cancer-promoting SiglecF<sup>high</sup> neutrophils [J]. *Science*, 2017, 358(6367): eaal5081.
- [65] YIN C, WANG M, WANG Y, et al. BHLHE22 drives the immunosuppressive bone tumor microenvironment and associated bone metastasis in prostate cancer [J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(3): e005532.
- [66] ALSAMRAAE M. Androgen receptor inhibition suppresses anti-tumor neutrophil response against bone metastatic prostate cancer via regulation of T $\beta$ RI expression [J]. *Cancer Lett*, 2023, doi: 10.1016/j.canlet.2023.216468.
- [67] JAILLON S, PONZETTA A, DI MITRI D, et al. Neutrophil diversity and plasticity in tumour progression and therapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(9): 485-503.
- [68] DUTTA R K, ABU Y F, TAO J, et al. Altered gut microbiome drives heightened pain sensitivity in a murine model of metastatic triple-negative breast cancer [J]. *Am J Cancer Res*, 2024, 14(1): 274-99.
- [69] CRIPPA M, TALÒ G, LAMOULINE A, et al. Amicrofluidic model of human vascularized breast cancer metastasis to bone for the study of neutrophil-cancer cell interactions [J]. *Mater Today Bio*, 2022, 17: 100460.
- [70] KOLONIN M G, SERGEEVA A, STAQUICINI D I, et al. Interaction between tumor cell surface receptor RAGE and proteinase 3 mediates prostate cancer metastasis to bone [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(12): 3144-50.
- [71] ZHANG J, PANG Y, XIE T, et al. CXCR4 antagonism in combination with IDO1 inhibition weakens immune suppression and inhibits tumor growth in mouse breast cancer bone metastases [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, doi: 10.2147/OTT.S200643.
- [72] ZHU Y J, CHANG X S, ZHOU R, et al. Bone metastasis attenuates efficacy of immune checkpoint inhibitors and displays “cold” immune characteristics in non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2022, 166: 189-96.
- [73] LI Y, DU Y, SUN T, et al. PD-1 blockade in combination with zoledronic acid to enhance the antitumor efficacy in the breast cancer mouse model [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 669.
- [74] HIRAGA T. Immunotherapy targeting PD-1/PD-L1: a potential approach for the treatment of cancer bone metastases [J]. *Int J Oncol*, 2024, 64(4): 35.
- [75] FRIELING J S, TORDESILLAS L, BUSTOS X E, et al.  $\gamma\delta$ -enriched CAR-T cell therapy for bone metastatic castrate-resistant prostate cancer [J]. *Sci Adv*, 2023, 9(18): eadf0108.
- [76] ASANO Y, YAMAMOTO N, DEMURA S, et al. Novel predictors of immune checkpoint inhibitor response and prognosis in advanced non-small-cell lung cancer with bone metastasis [J]. *Cancer Med*, 2023, 12(11): 12425-37.
- [77] MABRUT E, MAINBOURG S, PERON J, et al. Synergistic effect between denosumab and immune checkpoint inhibitors (ICI)? A retrospective study of 268 patients with ICI and bone metastases [J]. *J Bone Oncol*, 2024, 48: 100634.
- [78] TRIVEDI T, PAGNOTTI G M, GUISE T A, et al. The role of TGF- $\beta$  in bone metastases [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(11): 1643.
- [79] WANG Z, LEI Z, WANG Y, et al. Bone-metastatic lung adenocarcinoma cells bearing CD74-ROS1 fusion interact with macrophages to promote their dissemination [J]. *Oncogene*, 2024, 43(28): 2215-27.
- [80] DODAGATTA-MARRI E, MEYER D S, REEVES M Q, et al.  $\alpha$ -PD-1 therapy elevates Treg/Th balance and increases tumor cell pSmad3 that are both targeted by  $\alpha$ -TGF $\beta$  antibody to promote durable rejection and immunity in squamous cell carcinomas [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 62.
- [81] HUDAK J E, CANHAM S M, BERTOZZI C R. Glycocalyx engineering reveals a siglec-based mechanism for NK cell immunoevasion [J]. *Nat Chem Biol*, 2014, 10(1): 69-75.
- [82] STANCZAK M A, SIDDIQUI S S, TREFNY M P, et al. Self-associated molecular patterns mediate cancer immune evasion by engaging Siglecs on T cells [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(11): 4912-23.
- [83] WANG Y, XU Z, WU K L, et al. Siglec-15/sialic acid axis as a central glyco-immune checkpoint in breast cancer bone metastasis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2024, 121(5): e2312929121.
- [84] HODGSON K, OROZCO-MORENO M, GOODE E A, et al. Sialic acid blockade inhibits the metastatic spread of prostate cancer to bone [J]. *EBioMedicine*, 2024, 104: 105163.