

文章编号:1004-7220(2019)02-0145-08

肿瘤细胞间黏附性对免疫逃逸的影响

答大立^a, 杜向斌^a, 王楷群^a, 杜晶晶^a, 魏延^a, 黄棣^a, 陈维毅^b

(太原理工大学 a. 生物医学工程学院, 生物医学工程系, 纳米生物材料与再生医学研究中心;

b. 生物医学工程研究所, 山西材料强度与结构冲击重点实验室, 太原 030024)

摘要:目的 研究肿瘤细胞间黏附力改变对人体细胞免疫反馈的影响。方法 建立基于网状波茨模型 (cellular Potts model, CPM) 模型理论的肿瘤生长-细胞免疫反馈模型, 并模拟肿瘤细胞的生长过程以及人体细胞免疫反馈系统。观察不同肿瘤间黏附力时肿瘤受免疫系统的影响情况。结果 肿瘤细胞间黏附力正常时, 肿瘤在免疫系统强度较低时逃逸, 在免疫系统强度较高时被消灭。肿瘤细胞间黏附力较低时, 肿瘤在免疫系统强度较低时逃逸, 免疫系统强度较高时发生震荡, 肿瘤无法被消灭。结论 较高的肿瘤间黏附性不利于肿瘤逃避免疫系统, 降低肿瘤间黏附力的大小能够有效帮助肿瘤逃避免疫系统的杀灭。当肿瘤极度扩散时, 免疫系统将无法将肿瘤彻底消灭。

关键词:肿瘤生长; 免疫系统; 细胞黏附性; 肿瘤建模; 网状波茨模型

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2019.02.006

Effects of Intercellular Adhesion of Tumor on Immune Escape

ZAN Dali^a, DU Xiangbin^a, WANG Kaiqun^a, DU Jingjing^a, WEI Yan^a, HUANG Di^a, CHEN Weiyi^b

(a. Department of Biomedical Engineering, Research Center for Nano-biomaterials & Regenerative Medicine, College of Biomedical Engineering; b. Shanxi Key Laboratory of Material Strength & Structural Impact, Institute of Biomedical Engineering, Taiyuan University of Technology, Taiyuan 030024, China)

Abstract: Objective To study the effect of intercellular adhesion of tumor cells on immune response of human body. **Methods** A tumor growth-cellular immune feedback model was developed based on cellular Potts model (CPM) to simulate the progression of tumor cells and the cellular immune feedback system, and the influence of adhesion between tumor cells on the immune system was analyzed. **Results** Under the condition of tumor intercellular adhesion with normal intensity, tumor cells could escape when the immune system was weak and be eliminated when the immune system was strong. Under the condition of tumor intercellular adhesion with low intensity, tumor cells could escape when the immune system was weak, while exhibited behavior of oscillation and could not be eliminated when the immune system was strong. **Conclusions** Higher adhesion between tumor cells inhibited escape of tumor cells from the immune system, while lower adhesion between tumor cells could effectively help the tumor escape killing from the immune system. When the tumor was extremely spread, the immune system could not completely eliminate tumor cells.

Key words: tumor growth; immune system; cellular adhesion; tumor modeling; cellular Potts model (CPM)

收稿日期:2018-09-04; 修回日期:2018-09-29

基金项目:国家自然科学基金项目(11502156,11632013,11502158,51503140)

通信作者:王楷群,副教授,E-mail:wangkaiqun@tyut.edu.cn

癌症是目前最难以治疗的疾病之一。虽然近几年癌症的5年存活率在逐步上升,但依然有超过半数的癌症5年存活率不足50%^[1]。其中一个重要原因就是癌症能够抑制人体免疫系统响应,使癌细胞无法被免疫系统消灭。人体免疫系统作为机体执行免疫应答以及免疫功能的重要系统,不仅能够防卫体外病原体的入侵,同时也能识别和清除体内发生突变的肿瘤细胞、衰老细胞、死亡细胞或其他有害成份^[2]。然而突变的肿瘤细胞通常具有较低免疫原性以及抗原调变能力,使免疫系统难以识别。此外,肿瘤细胞还能通过释放如TGF- β 、IL-10等免疫抑制分子直接抑制免疫应答^[3]。因此,免疫系统响应与肿瘤生长两种过程会在人体内相互影响形成3种状态:肿瘤被杀灭、免疫系统与肿瘤相平衡、免疫逃逸^[4]。目前治疗癌症的方法主要分为手术、化学药物、放射治疗以及免疫疗法。其中副作用较低、靶向能力强的免疫疗法目前已经成为癌症治疗的重要方法之一。

单克隆抗体类免疫检查点抑制剂是近几年研究最多、临床应用发展最快的免疫疗法,其中最具代表性的是针对PD-1/PD-L1通路和PD-1/PD-L1抑制剂的研究及应用,其主要通过PD-1/PD-L1抑制剂特异性地与肿瘤上PD-L1及T细胞上的PD-1结合来抑制其表达,使受抑制的T细胞恢复对肿瘤的识别^[5]。此外,研究发现,阻断CTLA-4跨膜蛋白能够恢复T细胞的活性,并延长记忆T细胞的存活时间以恢复免疫响应^[6]。细胞过继免疫治疗也是目前较为热门的免疫治疗方法,通过将T细胞从人体内取出,进行外界修饰,使普通的T细胞变成能够识别体内肿瘤细胞的T细胞,反输回人体杀伤体内肿瘤细胞。最近,CAR-T和TCR-T疗法就采用了细胞过继免疫治疗的原理^[7]。

目前免疫疗法的研究人员普遍关注的是免疫系统的改变对于肿瘤的影响,然而人体内状态取决于肿瘤与免疫系统的相互影响。因此,研究肿瘤的力学特性对免疫系统响应的影响,也具有一定价值。目前许多研究表明,肿瘤细胞间的黏附性改变会影响肿瘤的生长速度以及肿瘤的浸润和侵略性^[8]。但是,肿瘤间黏附性的改变对免疫系统响应会产生怎样的影响,目前并没有明确的结论。本文旨在通过建立肿瘤生长-细胞免疫反馈模型,探讨肿

瘤细胞间黏附力变化对免疫系统的影响。

Matzavinos等^[9]建立了一种描述实体肿瘤生长的数学模型,并加入免疫系统的反应,用于研究肿瘤细胞、免疫细胞和趋化因子的动态变化;结果发现,肿瘤与免疫细胞的分布在时间上是准平稳的,在空间上是不均匀的。Iona^[10]通过改进Matzavinos等^[9]的模型,建立一种通过改变T细胞对肿瘤的杀伤效率,模拟肿瘤与免疫系统间的3种状态关系的模型。但其对于细胞免疫系统的模拟较为简单,未能反映完整的细胞免疫过程。本文通过模拟抗原呈递细胞吞噬肿瘤抗原并激活淋巴管中的T细胞,以及T细胞受抗原及MHC蛋白刺激转变为效应T细胞杀伤肿瘤细胞这两部分组成一个较为完整的细胞免疫反馈体系,完善Iona^[10]模型中的免疫反馈机制;在此基础上,分析肿瘤细胞间黏附力变化对于细胞免疫反应的影响。模型基于网状波茨模型(cellular Potts model, CPM)模型理论,由肿瘤细胞生长和细胞免疫系统两部分组成^[11]。CPM模型的基础是一个矩形的欧几里得网格,单个细胞为共享相同特性(identity, ID)的格子的集合,格子ID的变化由有效能决定,是用于模拟细胞的集体行为的计算模型。CPM模型能够对多种现象进行模拟,例如细胞迁移、聚集和生长,同时考虑了黏附力、体积及表面积约束。其不仅能够实现对生物细胞的模拟,也可以用于模拟生物细胞的各个部分^[12]。

1 方法

模型由肿瘤生长部分与细胞免疫反应两部分构成。通过调节效应T细胞杀死肿瘤细胞的概率代表免疫系统的强度。模型的基本单位有:肿瘤细胞、T细胞、激活T细胞(activated T cells, AT)、效应T细胞(effector T cells, ET)、抗原呈递细胞(antigen presenting cells, APC)、已吞噬抗原的呈递细胞(antigen presenting cells transformed, APT)以及淋巴管。图1展示了免疫反应的基本流程,肿瘤在生长过程中会释放抗原(antigen, Ag),APC细胞吞噬抗原变为APT细胞之后通过接触将T细胞激活为AT细胞,AT细胞由趋化因子作用向肿瘤细胞移动,受到抗原刺激后变为ET细胞杀伤肿瘤细胞。当抗原及趋化因子不足时,AT细胞及ET细胞发生自凋亡^[13]。

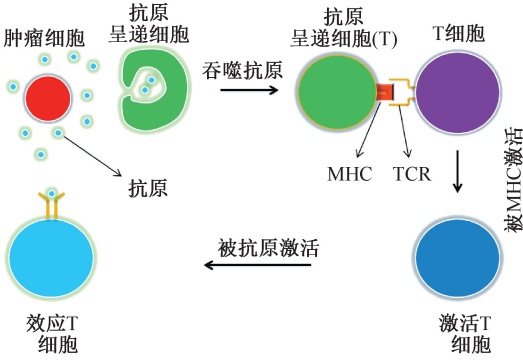
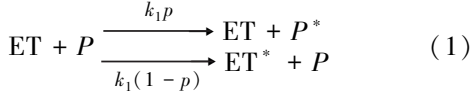


图1 细胞免疫反馈流程图

Fig.1 Flow chart of cellular immune feedback

模型中通过调整效应 T 细胞杀伤肿瘤细胞的概率来改变免疫系统的强度:



式中:ET 为效应 T 细胞,ET* 为坏死的效应 T 细胞,P 为肿瘤细胞,P* 为坏死的肿瘤细胞。当 E 细胞与肿瘤细胞接触时,ET 细胞有 p 概率能够杀死肿瘤细胞,而肿瘤细胞则有 $1-p$ 的概率杀死 ET 细胞^[9]。

在 Matzavinos 等^[9]的模型研究基础上,将模型总体概括为由多个偏微分方程组成的系统:

$$\frac{\partial P}{\partial t} = \frac{fC_{glu}}{e + C_{glu}}^{growth} - \lambda \nabla \cdot (P \nabla c)^{chemotaxis} - k_1 p (ET + P)^{local-kinetics} \quad (2)$$

$$\frac{\partial T}{\partial t} = \sigma h(x)^{supply} - k_2 (T + APE)^{local-kinetics} \quad (3)$$

$$\frac{\partial ET}{\partial t} = \sigma \gamma^{growth} - \lambda \nabla \cdot (ET \nabla c)^{chemotaxis} - k_1(1-p)(ET + P) + k_6(AT + Ag)^{local-kinetics} \quad (4)$$

$$\frac{\partial APC}{\partial t} = \sigma h(x)^{supply} k_4 (APC + P)^{local-kinetics} \quad (5)$$

$$\frac{\partial APT}{\partial t} = k_4(APC + P) - k_5(APT + T)^{local-kinetics} - \lambda \nabla \cdot (APT \nabla c)^{chemotaxis} - \sigma f(x)^{decay} \quad (6)$$

$$\frac{\partial AT}{\partial t} = \sigma \gamma^{growth} - \lambda \nabla \cdot (AT \nabla c)^{chemotaxis} + k_5(APT + T) - k_6(AT + Ag)^{local-kinetics} \quad (7)$$

$$h(x) = \begin{cases} d, & D < d \\ 0, & D \geq d \end{cases} \quad (8)$$

$$f(x) = \begin{cases} a, & (APT + E) \\ b, & \text{其他} \end{cases} \quad (9)$$

式中: $a, b, d, e, f, k_1 \sim k_6, \sigma, \gamma$ 均为常数。 k 为两物质的反应速率; γ 为生长速率,括号中的加法运算表示两物质相接触; $h(x)$ 表示该物质的补给; D 代表该物质当前数量。 $f(x)$ 表示该物质衰减速率。每种物质浓度的变化情况基本由生长、趋化性、补给、衰减,局部动力学关系等几个部分组成。其中生长部分(growth)由于计算细胞的体积变化,趋化性部分(chemotaxis)用于计算趋化性对于细胞的影响,补给部分(supply)用于补充特定种类细胞的消耗,衰减(decay)用于代表细胞寿命的减少,局部动力学关系部分(local-kinetics)用于表示细胞之间相互的动力学关系。

CPM 模型基于一个三维的立方体网格空间 $\Omega \subset R^3$ 。每一个细胞所占据的像素网格都有一个单独的整数代号 $\sigma(i)$, 与其相邻的细胞被表示为 $\Omega_j \subset \Omega$ 。同一种细胞具有相同的细胞类型代号 $\tau(\sigma)$ 。CPM 模型中的细胞特性及行为都是由有效能来决定的,其基本公式为 Hamilton 方程:

$$H = \sum_{i,j} J(\tau(\sigma_i), \tau(\sigma_j)) (1 - \delta(\sigma_i, \tau(\sigma_j))) + \lambda \sum_i (v(\sigma_i) - V(\sigma_i))^2 \quad (10)$$

式中:第一部分的求和用于计算细胞间的黏附效应,受黏附能 J 和 Kronecker delta 函数 δ 影响。方程的后半部分用于计算“广义细胞”体积的约束能。系数 λ 可用于表示细胞的硬度,其值越高,细胞体积与目标体积间的差值会越小。CPM 模型采用蒙特卡洛步骤 (Monte-Carlo step, MCS) 进行迭代,每次迭代包含多次索引-复制尝试,索引-复制尝试的随机性由 Boltzmann 接受函数决定:

$$P = \begin{cases} \exp\left(-\frac{\Delta H}{T_m}\right), & \Delta H > 0 \\ 1, & \Delta H \leq 0 \end{cases} \quad (11)$$

式中: ΔH 为每一个复制尝试的有效能变化量; T_m 为细胞膜的波动幅度。关于 CPM 模型原理在 Jhon^[11] 的研究中有更为详细的讲解。

在模型肿瘤生长部分,肿瘤细胞的生长速度由葡萄糖 (glucose, GLU) 的浓度决定,葡萄糖由周围的基质 (medium) 分泌^[14]。肿瘤细胞对于葡萄糖具有趋化作用^[15]。当葡萄糖浓度不足时,肿瘤细胞会

进入休眠状态。当葡萄糖浓度过低时,细胞发生坏死,坏死的细胞与周围基质接触后会裂解消失。肿瘤细胞的体积与葡萄糖浓度的关系式为:

$$V_T(i) = V(i) + \frac{0.022C_{GLU}}{0.05 + C_{GLU}} \quad (12)$$

式中: V_T 为细胞目标体积; V 为细胞当前体积; C_{GLU} 为葡萄糖的浓度。肿瘤细胞生长到特定体积会发生分裂。

模型中葡萄糖的浓度变化由反应扩散方程确定:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \nabla^2 c - \kappa c + S_{GLU} \quad (13)$$

式中: D 为扩散系数; κ 为衰减系数,代表了个细胞对于GLU的消耗; c 为GLU浓度; S_{GLU} 则代表基质对于GLU的分泌系数。模型中设定肿瘤细胞对于GLU消耗系数0.1,休眠细胞为0.03,所有抗原呈递细胞与免疫细胞均为0.1,坏死细胞不消耗葡萄糖。

在细胞免疫反馈系统部分,APC细胞和T细胞会在不足半数时发生分裂,以保证相对恒定的数量。APT和APE细胞不会发生分裂,并且其细胞存活时间分别为9d和1d^[20-21]。AT细胞与ET细胞以恒定的周期分裂^[17]。

模型基于CompuCell 3D软件实现,以像素为单位是一个80×80×80的立方体空间。在仿真开始时,中心出现7个体积为20的肿瘤细胞,由于其他细胞的移动与分裂与本身体积关系不大,故将其他细胞的体积一致设定为15,并且较小的体积能够避免单个ET细胞同时与过多的肿瘤细胞接触。肿瘤正常生长时,1次分裂的周期为12h,对应模型中约为500MCS一个细胞周期^[18]。模型中所用的参数如表1所示。

表1 模型参数

Tab.1 Model parameters

参数	描述	取值
$\sigma(i)$	细胞网格位置代号	-
		0=基质
		1=肿瘤细胞
		2~7=免疫细胞
		8=休眠细胞
		9=坏死细胞
		10=淋巴管
$\tau(\sigma(i))$	细胞类型	8,20 肿瘤细胞间
		10~30 免疫细胞间
$J_{\tau(\sigma(i)),\tau(\sigma(j))}$	黏附能	20
T_m	细胞膜波动幅度	30 肿瘤细胞
		20 免疫细胞
λ	硬度	20 肿瘤细胞
		15 免疫细胞
$V_T(\sigma)$	目标体积	-
$v(\sigma)$	σ 的当前体积	-
C	趋化性	200
S_{GLU}	葡萄糖分泌速率	0.4/MCS·像素
D	扩散系数	0.16

2 结果

2.1 正常肿瘤间黏附力

设置肿瘤间黏附力 $J(P,P)=8$,肿瘤与基质间黏附力 $J(P,M)=10$ 。 J 值越大,表示黏附力越小。效应T细胞对于肿瘤的杀伤率用 p 表示。

图2展示了 $J(P,P)=8,p=45\%$ 时的三维生长模型图,图中黄绿色、蓝色、青色、紫色、暗绿色、灰色、洋红色分别为肿瘤细胞、T细胞、激活T细胞AT、效应T细胞ET、抗原呈递细胞、吞噬抗原呈递细胞APT、淋巴管。肿瘤在生长到MCS=2000时,初始的肿瘤团分裂成了数个小的肿瘤团,并发生免疫响应。当MCS=8000时,肿瘤细胞的生长范围进一步扩大,免疫响应较为强烈,肿瘤生长的中心出现了较多的ET细胞。当MCS=10000时,肿瘤已几乎将模型空间填满,其中能发现少量的免疫细胞。

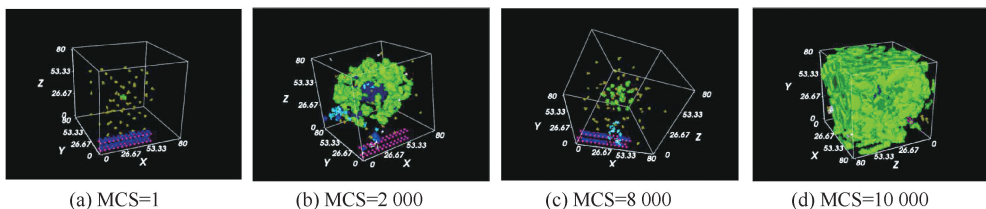


图2 $J(P,P)=8,p=45\%$ 时三维模型图

Fig.2 Three-dimensional diagram when $J(P,P)=8,p=45\%$ (a) MCS=1, (b) MCS=2000, (c) MCS=8000, (d) MCS=10000

探讨肿瘤在此黏附力条件下,不同 ET 细胞杀伤率下肿瘤细胞以及免疫细胞数量的变化。图 3 展示了当细胞间黏附力 $J(P,P) = 10, p = 45\%、70\%、100\%$ 时,肿瘤细胞、AT 细胞以及 ET 细胞三者细胞数量随时间的变化情况。当 $p = 45\%$,肿瘤细胞激发了免疫反应后,免疫系统对肿瘤的生长产生微弱抑制,肿瘤细胞稳步增长,免疫系统无法有效杀灭肿瘤细胞,肿瘤逃逸。当 $p = 70\%$ 时,肿瘤细胞在激发了免疫反应后,肿瘤细胞的数量经历了一段时间的震荡,说明在这段时间里免疫系统与肿瘤是平衡状态^[14]。平衡态后肿瘤被免疫细胞逐渐杀灭。当 $p = 100\%$ 时,肿瘤细胞在被杀灭前,肿瘤细胞的数量也经历了震荡,但持续时间比 $p = 70\%$ 时短。

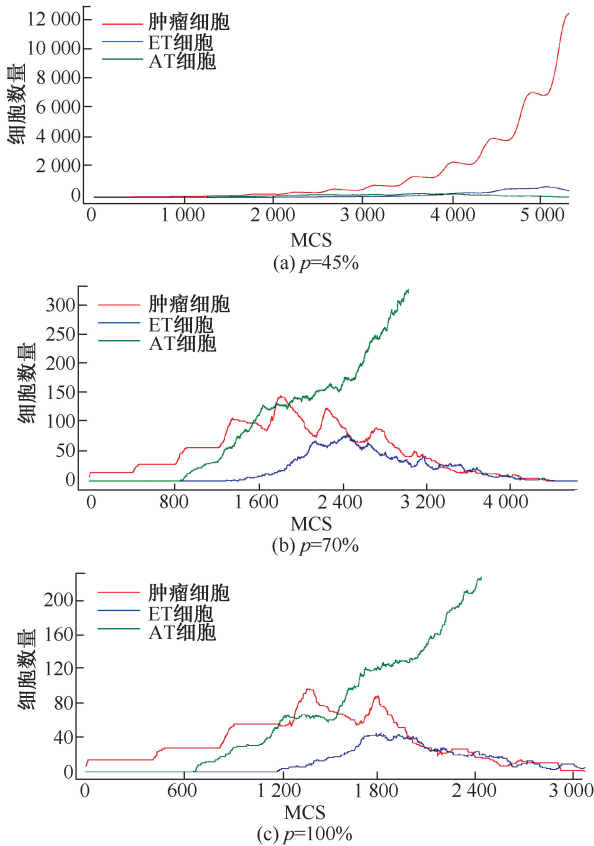


图 3 $J(P,P) = 8$ 时不同 ET 细胞杀伤率下肿瘤细胞、AT 细胞以及 ET 细胞的数量随时间变化曲线

Fig.3 Variation of number of tumor cells, AT cells and ET cells with time under different ET cell killing rates when $J(P,P) = 8$ (a) $P = 45\%$, (b) $P = 70\%$, (c) $P = 100\%$

通过抗原以及葡萄糖浓度的分布情况,进一步探究形成 3 种状态的原因。图 4 展示了黏附力 J

($P,P) = 8, p = 45\%$ 时, MCS = 2 000、3 500 时抗原和葡萄糖的浓度分布。当 MCS = 2 000 时,抗原浓度较高的区域和葡萄糖浓度较低的区域较为重合。当 MCS = 3 500 时,在抗原较少的左侧和下侧区域出现了葡萄糖被消耗的区域。抗原的分布符合肿瘤细胞生长情况,抗原分布较为分散且较少;肿瘤细胞确实处于数量较少的时间段。抗原较为分散,反映了肿瘤细胞较为分散。对比葡萄糖分布情况可以看出,葡萄糖在中部产生了消耗,侧面反映了免疫细胞相对集中的状况,可能是造成肿瘤从免疫反应中逃逸的原因。

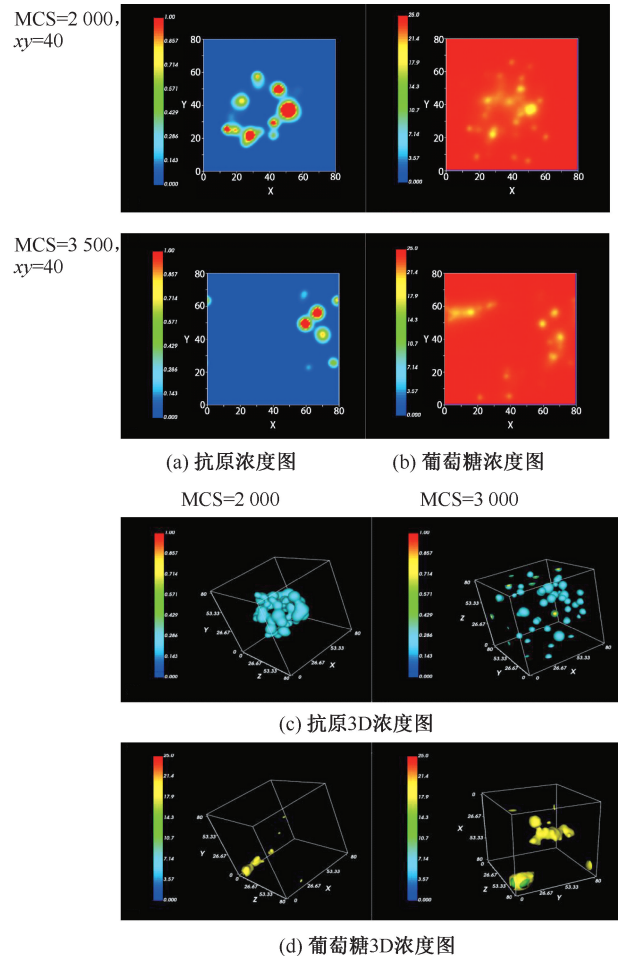


图 4 $J(P,P) = 8, p = 45\%$ 时抗原和葡萄糖浓度分布图

Fig.4 Antigen and glucose concentration map when $J(P,P) = 8, p = 45\%$ (a) Antigen concentration map, (b) Glucose concentration map, (c) 3D antigen concentration map, (d) 3D glucose concentration map

3.2 低肿瘤细胞间黏附力

黏附性的改变通常会与肿瘤的入侵和扩散相

关联,这也是肿瘤治疗中最为棘手的部分^[11-12]。探讨肿瘤黏附力下降对于细胞免疫系统的影响。设置 $J(P,P)=20$, 用来代表较低肿瘤间黏附力情况, $J(P,M)=10$ 。图5展示了模型在 $J(P,P)=20$ 、 $p=50\%$ 时的三维生长模型图。肿瘤在生长一段时间后发生严重的扩散,完全无法聚团。在免疫反应过程中,免疫细胞与肿瘤细胞的分布比较均匀。当 $MCS=15\ 000$ 时,肿瘤几乎将空间全部填满,存在少量的 ET 细胞。与正常黏附力条件相比较,发现同为将空间填满的情况下,正常细胞间黏附力的肿瘤团更为紧实。

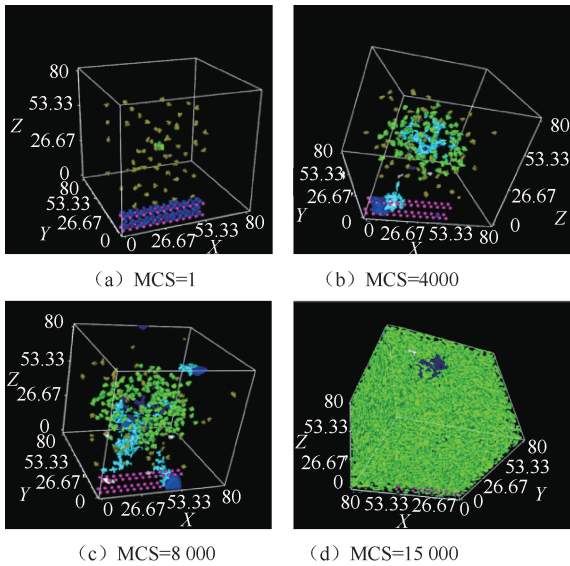


图5 $J(P,P)=20$, $p=50\%$ 时三维模型图

Fig.5 Three-dimensional diagram when $J(P,P)=20$, $p=50\%$ (a) $MCS=1$, (b) $MCS=4\ 000$, (c) $MCS=8\ 000$, (d) $MCS=15\ 000$

进一步讨论在低黏附力条件下,不同 ET 细胞杀伤率下,肿瘤细胞与免疫细胞的数量变化。图6展示了当细胞间黏附力 $J=20$, ET 细胞杀死肿瘤细胞概率 $p=50\%$ 、 70% 、 100% 时,肿瘤细胞、AT 细胞以及 ET 细胞三者细胞数量随时间的变化情况。当 $p=50\%$ 时,肿瘤细胞在触发了免疫反应后,肿瘤细胞几乎被完全杀灭,但极少量的肿瘤细胞在免疫反应平息后,会再次成长起来,成功逃逸。当 $p=70\%$ 时,肿瘤细胞数量较多时,会激发较强的免疫反应;当肿瘤细胞被杀灭至较少的数量时,免疫反应随之逐渐减弱。但肿瘤细胞始终无法被彻底杀灭,致使免疫数量与肿瘤数量此消彼长,形成相对稳定的状态。

当 $p=100\%$ 时,肿瘤细胞与免疫细胞数量变化与 $p=70\%$ 时情况大体相似,属于此消彼长的相对稳定状态。

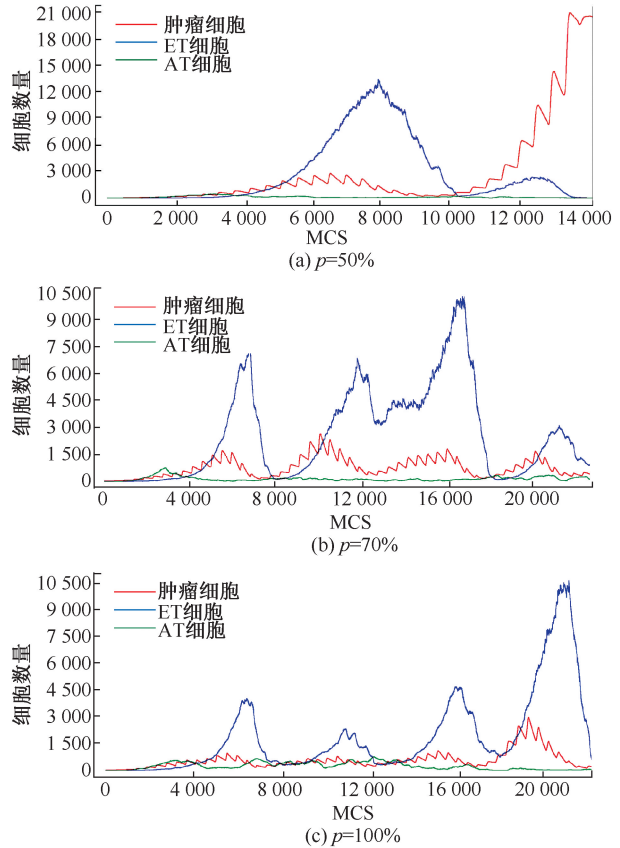


图6 $J(P,P)=20$ 时不同 ET 细胞杀伤率下肿瘤细胞、AT 细胞、ET 细胞数量随时间变化曲线

Fig.6 Variation of number of tumor cells, AT cells and ET cells with time under different ET cell killing rates when $J(P,P)=20$ (a) $p=45\%$, (b) $p=70\%$, (c) $p=100\%$

图7展示了黏附力 $J(P,P)=20$ 、 $p=100\%$, $MCS=5\ 000$ 、 $60\ 00$ 时抗原和葡萄糖的浓度分布。抗原浓度最高的区域与葡萄糖浓度最低的区域不重合。肿瘤即使在数量很多时,其所在区域的葡萄糖消耗量依旧和少量肿瘤时相当。而免疫细胞的增加却造成特定区域内葡萄糖消耗量大幅增加。造成这一现象的原因可能是肿瘤由于趋化性影响,不会在一个区域内停留很久消耗葡萄糖。而抗原的分布没有葡萄糖广泛,故一些免疫细胞无法感受到抗原并向肿瘤细胞移动,从而导致一些免疫细胞会在一定区域内停留较长时间,造成区域内葡萄糖被持续消耗。抗原的分布广泛,并且

浓度较高,但是葡萄糖浓度的消耗却没有那么严重。在肿瘤间黏附力较低的情况下,葡萄糖被严重消耗的区域明显比正常黏附力时分散,从侧面证明了免疫细胞确实在肿瘤较低黏附力条件下的分布更为均匀。

3 讨论与结论

本文主要分析了黏附性对肿瘤免疫逃逸的影响。模拟结果表明,肿瘤在不同的黏附力时对免疫系统会产生不同的影响,并且免疫系统对不同黏附性肿瘤细胞的响应也有较大差别。

当细胞黏附力正常时,免疫反应中 AT 细胞的数量总是多于 ET 细胞;而当黏附力下降时,免疫反应中 ET 细胞的数量会远远大于 AT 细胞。产生这种结果的原因可能是由于低黏附力时,肿瘤细胞扩散情况严重,使抗原分布的更为均匀、广泛。AT 细胞在被抗原激活为 ET 细胞后,会连续不断地受到抗原刺激,使 ET 细胞不发生自凋亡^[25]。而细胞黏附性较高时,肿瘤细胞相对比较集中,使得 AT 细胞无法有效的感受到抗原的刺激转化为 ET 细胞,导致 AT 细胞的数量在多数时间都多于 ET 细胞数量。

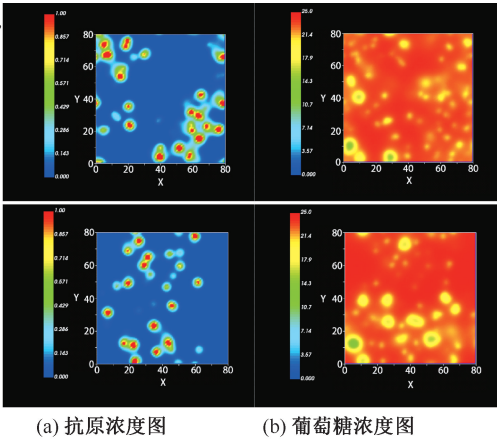
在 $p = 70\%$ 、 100% 时,与肿瘤间黏附力正常时不同,肿瘤与免疫系统的平衡态是连续不断的,并且免疫细胞 ET 的数量十分剧烈。这是由于较低的细胞间黏附力导致肿瘤细胞更为分散,使肿瘤能接触到更多的养分,有利于其生长^[26]。但这也使肿瘤更易被免疫系统察觉,激起更强烈的免疫反应。因此,当肿瘤细胞数量增多时,ET 细胞的数量会急剧增长,肿瘤细胞数量快速下降,但由于其强大的扩散性,使得肿瘤细胞无法被彻底杀灭。当大量 ET 细胞缺乏抗原的刺激后发生自凋亡,残存的肿瘤细胞重新生长起来。由此形成了长时间连续并且 ET 细胞数量发生较大波动的平衡态。

较高的肿瘤间黏附性不利于肿瘤逃避免疫系统,降低肿瘤间黏附力的大小能够有效帮助肿瘤逃避免疫系统的杀灭;当肿瘤极度扩散时,免疫系统将无法将肿瘤彻底消灭。本模型的研究结果表明,肿瘤黏附力改变会影响肿瘤生长,肿瘤生长状态的改变会影响免疫反应的状态,而免疫反应的状态又会进一步影响肿瘤的生长状态,故肿瘤生长与免疫反应的状态相互反馈和影响。在肿瘤免疫治疗研究的过程中,针对不同的肿瘤发展情况,应当研究不同的免疫治疗方法。

参考文献:

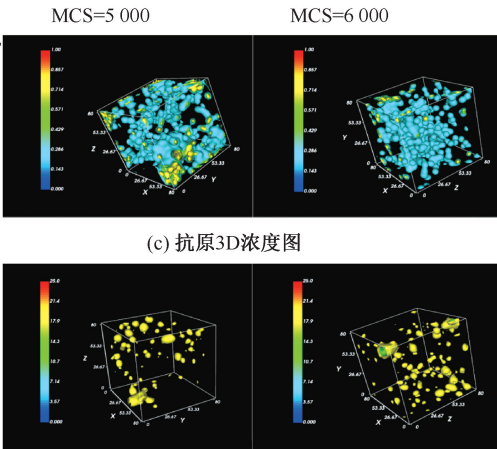
[1] BOUZBID S, HAMDI-CHÉRIF M, ZAIDI Z, et al. Global

MCS=5 000,
xy=40



(a) 抗原浓度图 (b) 葡萄糖浓度图

MCS=6 000,
xy=40



(c) 抗原3D浓度图

(d) 葡萄糖3D浓度图

图 7 $J(P,P) = 20, p = 100\%$ 时抗原和葡萄糖浓度分布图

Fig.7 Antigen and glucose concentration map when $J(P,P) = 20, p = 100\%$ (a) Antigen concentration map, (b) Glucose concentration map, (c) 3D antigen concentration map, (d) 3D glucose concentration map

本文中的模型通过调整效应 T 细胞对于肿瘤的杀伤概率改变免疫系统强度,得出在免疫系统影响下的肿瘤生长变化情况,其被消灭、震荡以及逃逸 3 种不同的数量变化趋势与 Iona^[10] 模型结果相符,并且实验结果符合 Dunn 等^[19] 提出的关于癌症免疫三状态理论,成功模拟了免疫系统对肿瘤的杀灭状态、免疫系统与肿瘤的平衡状态以及肿瘤的免疫逃逸状态^[19]。

- surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): Analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries [J]. *Lancet*, 2018, 391(10125): 1023-1075.
- [2] DOMENICO R. The concept of immune surveillance against tumors: The first theories [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(4): 7175-7180.
- [3] KINDLUND B, ASA S, YAKKALA C, *et al.* CD4 +, regulatory T cells in gastric cancer mucosa are proliferating and express high levels of IL-10 but little TGF- β [J]. *Gastric Cancer*, 2017, 20(1): 116-125.
- [4] 解静辉, 赵同军, 郝芳芳, 等. 肿瘤生长过程中时间延迟在肿瘤免疫系统中的作用[J]. *医用生物力学*, 2017, 32(4): 319-324.
 XIE JH, ZHAO TJ, HAO FF, *et al.* The effect of time delay on tumor-immune system in tumor growth [J]. *J Med Biomech*, 2017, 32(4): 319-324.
- [5] CHAMPIAT S, DERCLE L, AMMARI S, *et al.* Hyperprogressive disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/PD-L1 [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(8): 1920-1928.
- [6] CHIKUMA S. CTLA-4, an essential immune-checkpoint for T-cell activation [J]. *Curr Top Microbiol*, 2017, 410: 99-126.
- [7] WANG Z, WU Z, LIU Y, *et al.* New development in CAR-T cell therapy [J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1): 53.
- [8] 李莉, 熊妮娅, 张婧, 等. 肿瘤细胞间相互作用: Notch-1 信号转导与调控机制[J]. *医用生物力学*, 2016, 31(3): 284-290.
 LI, XIONG NY, ZHANG J, *et al.* Cancer cell-cell interaction: Notch-1 signaling pathway and its regulation mechanisms [J]. *J Med Biomech*, 2016, 31(3): 284-290.
- [9] MATZAVINOS A, CHAPLAIN MA, KUZNETSOV VA. Mathematical modelling of the spatio-temporal response of cytotoxic T-lymphocytes to a solid tumor [J]. *Math Med Biol*, 2004, 21(1): 1-34.
- [10] IONA KT. Mathematical modelling of the immune response to cancer [D]. Dundee: University of Dundee, 2018: 56-92.
- [11] JOHN K. Mathematical modeling of cancer growth and development adhesion, stem cells and structure [D]. Dundee: University of Dundee, 2014: 31-36.
- [12] LI JF, JOHN L. The effects of cell compressibility, motility and contact inhibition on the growth of tumor cell clusters using the Cellular Potts Model [J]. *J Theor Biol*, 2014, 343(2): 79-91.
- [13] 郑相如, 袁媛, 刘茂茂, 等. SOCS1 调控树突状细胞、T 细胞的机制及在相关疾病中的研究进展[J]. *医学综述*, 2017, 23(23): 4616-4621.
- [14] SWAT MH, THOMAS GL, BELMONTE JM, *et al.* Multi-scale modeling of tissues using CompuCell3D [J]. *Method Cell Biol*, 2012, 110: 325.
- [15] SUNG BH, WEAVER AM. Exosome secretion promotes chemotaxis of cancer cells [J]. *Cell Adhes Migr*, 2017, 11(2): 187-195.
- [16] KAMATH AT, HENRI S, BATTYE F, *et al.* Developmental kinetics and lifespan of dendritic cells in mouse lymphoid organs [J]. *Blood*, 2002, 100(5): 1734-1741.
- [17] GAO X, ARPIN C, MARVEL J, *et al.* IL-2 sensitivity and exogenous IL-2 concentration gradient tune the productive contact duration of CD8+ T cell-APC: A multiscale modeling study [J]. *BMC Syst Biol*, 2016, 10(1): 77.
- [18] OTTO T, SICINSKI P. Cell cycle proteins as promising targets in cancer therapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(2): 93-115.
- [19] DUNN GP, OLD LJ, SCHREIBER RD. The three Es of cancer immunoediting [J]. *Annu Rev Immunol*, 2004, 22(22): 329-360.
- [20] MAJ T, WANG W, CRESPO J, *et al.* Oxidative stress controls regulatory T cell apoptosis and suppressor activity and PD-L1-blockade resistance in tumor [J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(12): 1332-1341.
- [21] CHOI S, FRIEDRICHS J, SONG YH, *et al.* Intrafibrillar, bone-mimetic collagen mineralization regulates breast cancer cell adhesion and migration [J]. *Biomaterials*, 2018, 198: 95-106.