

赵志特,何兴林,师长宏,等. 基于双人源化小鼠模型探索靶向间质 MAOA 在前列腺癌免疫微环境中的作用 [J]. 中国实验动物学报, 2025, 33(4): 479-488.

ZHAO Z T, HE X L, SHI C H, et al. Targeting of stromal MAOA expression in the immune microenvironment of prostate cancer using a dual-humanized mouse model [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2025, 33(4): 479-488.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2025.04.002

基于双人源化小鼠模型探索靶向间质 MAOA 在前列腺癌免疫微环境中的作用

赵志特^{1,2}, 何兴林¹, 师长宏^{2*}, 杨力军^{1*}

(1. 空军军医大学西京医院泌尿外科, 西安 710032; 2. 空军军医大学实验动物中心, 西安 710032)

【摘要】 目的 通过构建免疫-肿瘤双人源化小鼠模型,探索靶向间质单胺氧化酶 A (monoamine oxidase A, MAOA) 在前列腺癌免疫微环境中的作用。**方法** 利用生物信息学分析 MAOA 高表达肿瘤相关成纤维细胞 (cancer associated fibroblasts, CAFs) 在前列腺癌中与 T 细胞的关系;利用多重免疫荧光技术分析间质 MAOA 与 CD8⁺ T 细胞的关系;构建免疫-肿瘤双人源化小鼠模型,体内验证靶向间质 MAOA 后 CD8⁺ T 细胞浸润情况。**结果** 间质中 MAOA 的表达与 CD8⁺ T 细胞浸润成反比;体内抑制间质中 MAOA 可以提高 CD8⁺ T 细胞浸润,这可能是通过抑制肿瘤微环境中胶原的累积所实现的。**结论** 间质中 MAOA 在前列腺癌免疫抑制微环境中发挥着重要作用,抑制间质中 MAOA 的表达可以促进免疫细胞的浸润,提示 MAOA 抑制剂可能作为前列腺癌患者免疫联合治疗的潜在治疗药物。

【关键词】 前列腺癌; MAOA; 肿瘤相关成纤维细胞; 肿瘤免疫微环境

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2025) 04-0479-10

Targeting of stromal MAOA expression in the immune microenvironment of prostate cancer using a dual-humanized mouse model

ZHAO Zhite^{1,2}, HE Xinglin¹, SHI Changhong^{2*}, YANG Lijun^{1*}

(1. Department of Urology, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China;

2. Laboratory Animal Center, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China)

Corresponding author: YANG Lijun. E-mail: fmmuyanglijun@163.com;

SHI Changhong. E-mail: changhong@fmmu.edu.cn

【Abstract】 Objective Construction of an immune-tumor dual humanized mouse model to explore the role of targeting monoamine oxidase A (MAOA) in the immune microenvironment of prostate cancer. **Methods** Bioinformatics analysis was used to examine the relationship between MAOA^{high} cancer associated fibroblasts (CAFs)

【基金项目】 国家自然科学基金 (32270566), 空军军医大学第一附属医院航空临床医学专项研究项目 (HKLCZX03)。

Funded by the National Natural Science Foundation of China (32270566), the First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University Aviation Clinical Medicine Special Research Project (HKLCZX03).

【作者简介】 赵志特,男,在读硕士研究生,研究方向:泌尿系肿瘤诊疗。Email: zzt17694881960@163.com

【通信作者】 杨力军,男,博士,博士生导师,研究方向:泌尿系结石的诊断与治疗。Email: fmmuyanglijun@163.com;

师长宏,男,博士,博士生导师,教授,研究方向:肿瘤模型的制备与评价。Email: changhong@fmmu.edu.cn。

* 共同通信作者

and T cells in prostate cancer. Multiplex immunofluorescence was employed to analyze the relationship between stromal MAOA expression and CD8⁺ T cells. An immune-tumor dual humanized mouse model was constructed for *in vivo* verification of the infiltration of CD8⁺ T cells in response to the targeting of stromal MAOA. **Results** MAOA expression in the stroma was inversely proportional to the infiltration of CD8⁺ T cells. Inhibiting MAOA expression in the stroma enhanced the infiltration of CD8⁺ T cells *in vivo*, which may reflect suppression of the accumulation of collagen in the tumor microenvironment. **Conclusions** Stromal MAOA plays an important role in the immunosuppressive microenvironment of prostate cancer, and its inhibition may promote the infiltration of immune cells. MAOA inhibitors have therapeutic potential in immune combination therapy for patients with prostate cancer.

[Keywords] prostate cancer; MAOA; cancer associated fibroblasts; tumor immune microenvironment

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

前列腺癌(prostate cancer, PCa)是全球男性健康的主要威胁之一。根据最新的癌症统计数据,PCa已成为男性最常见的癌症之一,并且是男性癌症死亡的第二大原因^[1]。尽管早期PCa可以通过手术或放疗有效控制,但晚期,特别是转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)的治疗选择有限,预后较差^[2]。免疫疗法,特别是免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)和嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)疗法,在治疗某些恶性肿瘤方面显示出显著潜力^[3-4]。然而,其在PCa中的应用面临肿瘤的免疫逃逸策略和缺乏有效的预测性生物标志物等障碍^[5-6],这可能与PCa抑制性的免疫微环境密切相关。

肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)在PCa的发展中扮演着至关重要的角色。基质的不适当激活会增强肿瘤细胞的生长和转化^[7-8]。最近对TME的研究揭示了肿瘤相关成纤维细胞(cancer associated fibroblasts, CAFs)等间质细胞在调节免疫反应和促进肿瘤生长中的作用^[9-10]。CAFs可以通过分泌一系列蛋白质、细胞因子和趋化因子来促进肿瘤免疫逃逸,这些主要与ICIs疗法耐药性相关^[11]。因此,CAFs是免疫学上“冷”肿瘤(抑制性)微环境的关键组成部分,被认为是增强免疫疗法反应的有希望的靶点。

单胺氧化酶A(monoamine oxidase A, MAOA)是一种线粒体酶,它在大脑中降解神经递质并影响情绪和行为。MAOA在肿瘤中的作用正在受到关注,因为它可以促进PCa的生长、转移、干性和治疗抵抗等^[12-13]。此外,MAOA在PCa的肿瘤微环境中也扮演了重要角色,其在间质中的表达

上调,也有助于推动PCa的发展^[14]。相关实验还表明,肿瘤浸润性T细胞的活性与细胞中MAOA的表达有关。MAOA抑制剂可以通过上调这些细胞的血清素5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)自分泌途径激活CD8⁺T细胞,显著抑制肿瘤生长^[15]。这表明抑制MAOA在PCa治疗中具有治疗前景。然而,间质中MAOA与PCa免疫微环境之间的相互作用不明确,需要进一步阐明。因此,本研究拟通过构建免疫-肿瘤双人源化小鼠模型探索靶向间质中MAOA在PCa免疫微环境中的作用,旨在为PCa寻找更有效的免疫治疗靶点。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

30只SPF级,体质量为(22±2)g,雌性,5周龄的重度免疫缺陷(NOD/ShiLtJGpt-Prkdc^{em26Cd52}Il2rg^{em26Cd22}/Gpt, NCG)小鼠,购自集萃药康生物科技有限公司(中国成都)【SCXK(川)2020-034】。小鼠饲养于空军军医大学实验动物中心SPF级环境中【SYXK(陕)2024-003】,温度23~25℃,湿度40%~60%,12h昼夜交替,动物所需饲料、饮用水经灭菌处理。实验方案经空军军医大学实验动物福利及伦理委员会批准(20231465)。

1.1.2 实验细胞

从美国典型培养物保藏中心购入人PCa细胞系22RV1(CRL-2505)和人前列腺基质细胞WPMY-1(CRL-2854)。

1.1.3 主要试剂与仪器

新鲜外周血样本来源于本校第一附属医院

的健康献血者,已获得医学伦理委员会的批准(KY20193035)。RPMI-1640 细胞培养基(货号:PMI50110,购自 Pricella 公司);DMEM 细胞培养基(货号:6124515,购自 Gibco 公司);0.05%的胰蛋白酶(批号:25300-054,购自 Gibco 公司);胎牛血清(货号:A5669701,购自 Gibco 公司);青霉素-链霉素(货号:15140122,购自 Gibco 公司);人外周血淋巴细胞分离液(货号:LTS10771,购自灏洋生物科技有限公司);FITC 标记的 CD45 抗体(货号:11-0459-42,购自 Invitrogen 公司);人的 CD8 抗体(货号:GB114123,购自 Servicebio 公司); α -SAM 抗体(货号:ab7817,购自 Abcam 公司);KI-67 抗体(货号:GB121141,购自 Servicebio 公司);MAOA 抗体(货号:ab126751,购自 Abcam 公司);COL1A1 抗体(货号:ab138492,购自 Abcam 公司)。荧光显微镜(货号:BZ-X810,购自 Keyence 公司)。

1.2 方法

1.2.1 生物信息学分析

从癌症基因组图谱(the cancer genome atlas, TCGA)数据集中获取了 PCa 的 RNA 测序数据,并根据 MAOA 和 COL1A1 基因的中位数表达水平将患者分为高表达组和低表达组,比较了两组之间不同免疫细胞的相对比例。进一步使用 CIBERSORT 算法计算每个样本中免疫细胞浸润的相对比例,并进行皮尔顿检验以检查 MAOA 与多种免疫细胞相对比例之间的相关性及 COL1A1 与 T 细胞的相关性。

1.2.2 单细胞测序分析

本研究选取了公共数据库 NCBI(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo>)中的 GSE141445 数据集作为研究对象,采用了 R 语言软件(版本 4.4.0)中的 Seurat 软件包来处理单细胞数据。首先,排除了基因表达量超过 4000 或低于 200 的细胞。随后,使用 Seurat 软件包中的 FindVariableFeatures 函数选取了前 2000 个可变基因进行数据归一化处理。对归一化数据使用 ScaleData 和 RunPCA 函数进行主成分分析(principal component analysis, PCA)。进一步使用 t 分布随机邻域嵌入(t-SNE)方法实现了数据的降维和可视化。根据不同细胞类型的特定标记基因的表达情况,对主要细胞类型或亚型进行

了细胞注释和可视化。本文参照网站(<http://xteam.xbio.top/CellMarker/index.jsp>)的注释信息对该单细胞文件的不同细胞群进行详细注释,本实验中使用成纤维细胞的标记基因“COL1A1”,“DCN”,“ACTA2”和“MYL9”进行细胞亚群注释。本研究于上述单细胞文件中提取出表达矩阵及细胞注释信息,使用 R 语言软件(版本 4.4.0)中的“CellChat”软件包推断和分析了细胞间通讯。

1.2.3 细胞培养与分组

WPMY-1 NC 细胞为通过慢病毒构建的稳定细胞系,WPMY-shMAOA 细胞为通过慢病毒感染敲低 MAOA 表达的稳定细胞系。所有细胞均在含有 10% FBS 和 1% 青霉素/链霉素的 RPMI-1640 及 DMEM 培养基中,在 37℃、5% CO₂ 培养条件下培养。使用 0.05%胰酶传代培养密度达到 80% ~ 90%的细胞。

1.2.4 免疫荧光

临床 PCa 患者组织标本经脱蜡、抗原修复后直接用 4%的通用型中性固定液处理 30 min。然后用 1%的牛血清白蛋白封闭,随后使用 MAOA、CD8、 α -SAM、KI-67 抗体进行染色。通过荧光显微镜观察荧光强度。

1.2.5 Western Blot 分析

用 RIPA 裂解液从细胞中提取蛋白。用 BCA 蛋白定量试剂盒测定蛋白浓度。通过 10% SDS-PAGE 凝胶,进行凝胶电泳,并用相应抗体 MAOA 和 COL1A1 进行 Western Blot。

1.2.6 免疫-肿瘤双人源化小鼠模型的构建

将 1×10^7 个的新鲜外周血中提取的单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)通过尾静脉注射的方式注入小鼠体内。2 周后,将处于对数生长期的 WPMY-1 NC 及 WPMY-shMAOA 细胞分别与 22RV1 按照 $6 \times 10^6 : 2 \times 10^6$ (3 : 1) 的比例混合皮下注射接种至小鼠。3 周后,采集小鼠静脉血并分离 PBMCs。用抗人 CD45 抗体标记免疫细胞。通过流式细胞仪检测小鼠外周血免疫细胞阳性比例并用 FlowJo 10 软件分析以评价小鼠免疫重建水平。选择重建成功的 NCG 小鼠(CD45⁺ T > 25%)进一步监测肿瘤体积。计算公式为 $ab^2/2$ (a 为长径, b 为短径),本实验分为两个主要组别:(1)对照组($n = 5$):22RV1 肿瘤细胞与 WPMY-NC 细胞的共移

植;(2) 实验组 ($n = 5$): 22RV1 肿瘤细胞与 WPMY-shMAOA 细胞的共移植。

1.2.7 Masson 染色

组织切片在脱蜡和水化处理后,用 Weigert 氏铁苏木素染液进行染色,用 1% 的盐酸酒精进行分化,自来水冲洗返蓝,然后用丽春红酸性复红液染色,以标记胶原蛋白和肌纤维。使用磷钨酸或磷钨酸溶液对切片进行分化,用苯胺蓝或光绿液对切片进行复染。染色完成后,切片需逐级脱水,并通过二甲苯透明化。最后用中性树胶封片,在显微镜下观察。

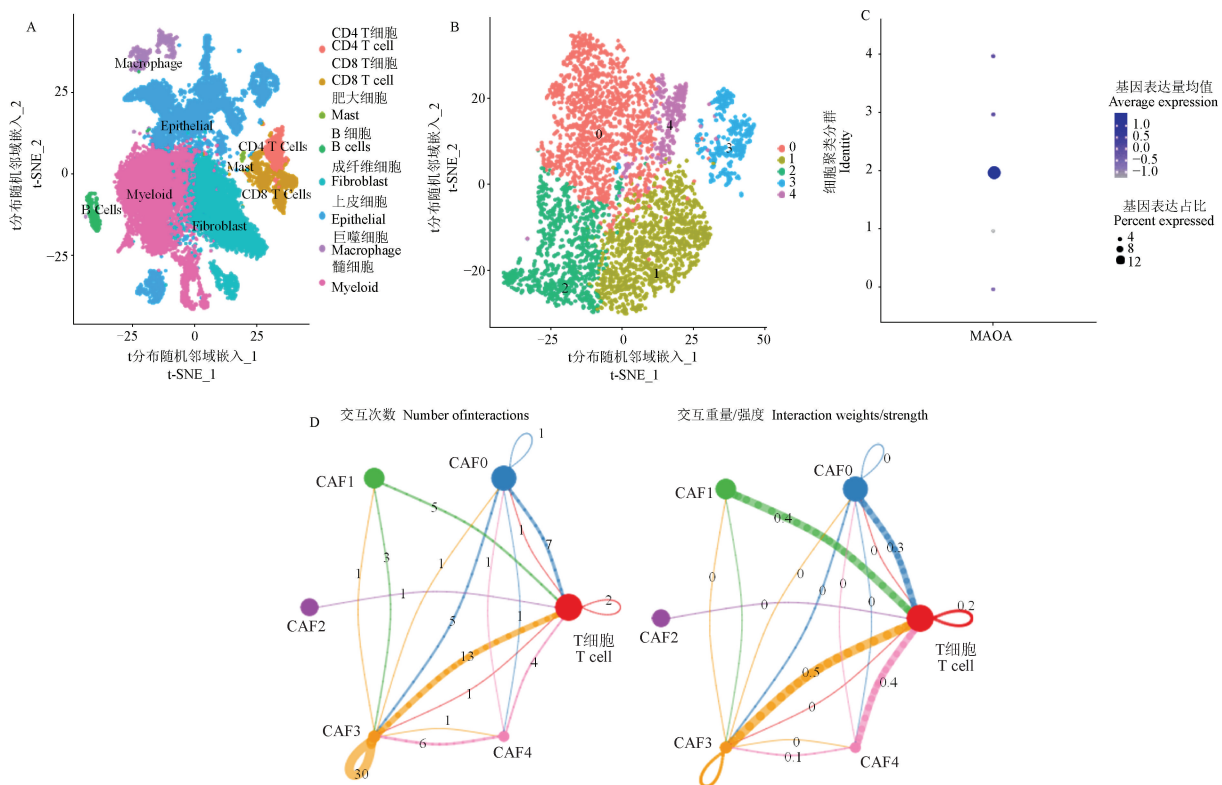
1.3 统计学分析

数据以平均值 $\pm$ 标准误差 ($\bar{x} \pm s\bar{x}$) 表示,并使用 GraphPad Prism 进行分析。各组间差异采用 t 检验和方差分析 (ANOVA) 进行检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有显著性。

2 结果

2.1 单细胞测序揭示间质 MAOA 与 T 细胞的关联

为了更加深入探究间质中 MAOA 的功能,本研究重新分析了已公开的 PCa 单细胞数据集 (GSE141445)。针对细胞群的特异性基因表达^[16],识别出 8 个不同的细胞群 (图 1A)。进一步将 8 个细胞群中的间质细胞 (fibroblast) 细分为 5 个亚群 (图 1B),并对其 MAOA 表达水平进行了分析。分析结果表明,亚群 2 的 MAOA 表达水平显著高于其他亚群 (图 1C, $P < 0.05$),且通过细胞间通讯技术分析发现,亚群 2 与 T 细胞的相互作用较其他亚群显著减弱 (图 1D, $P < 0.05$),即间质的 MAOA 的表达与 T 细胞的相互作用可能存在负相关性。



注:A:使用 t-SNE 进行细胞类型注释;B:CAFs 亚群的 t-SNE 图,亚群用不同的颜色编码;C:MAOA 在成纤维细胞 0、1、2、3 和 4 中的表达水平;D:不同亚群的 CAFs 与 T 细胞的细胞通讯。

图 1 单细胞测序揭示间质 MAOA 与 T 细胞的关联

Note. A. Annotate cell types using t-SNE. B. t-SNE plot of subclusters of CAFs, subclusters are coded with different colours. C. Expression levels of MAOA in fibroblast 0, 1, 2, 3, and 4. D. Cell communication between different subpopulations of CAFs and T cell.

Figure 1 Single-cell sequencing reveals the association between stromal MAOA and T cell

2.2 临床患者间质 MAOA 的表达与 CD8⁺ T 细胞的关系

为验证单细胞测序的结果,进一步通过临床患者的组织切片进行多重免疫荧光分析(图 2),筛选 α-SMA 阳性区域(间质标志物),并根据 MAOA 表达将间质细胞分为高表达组和低表达组。结果显示,高表达 MAOA 的间质细胞中 CD8⁺ T 细胞表达降低,而低表达 MAOA 的间质细胞中 CD8⁺ T 细胞表达较高。这些发现进一步证实了肿瘤中的间质 MAOA 的表达与 CD8⁺ T 细胞浸润之间的负相关性,提示 MAOA 可能作为免疫抑制基因发挥作用。

2.3 免疫人源化小鼠模型的构建

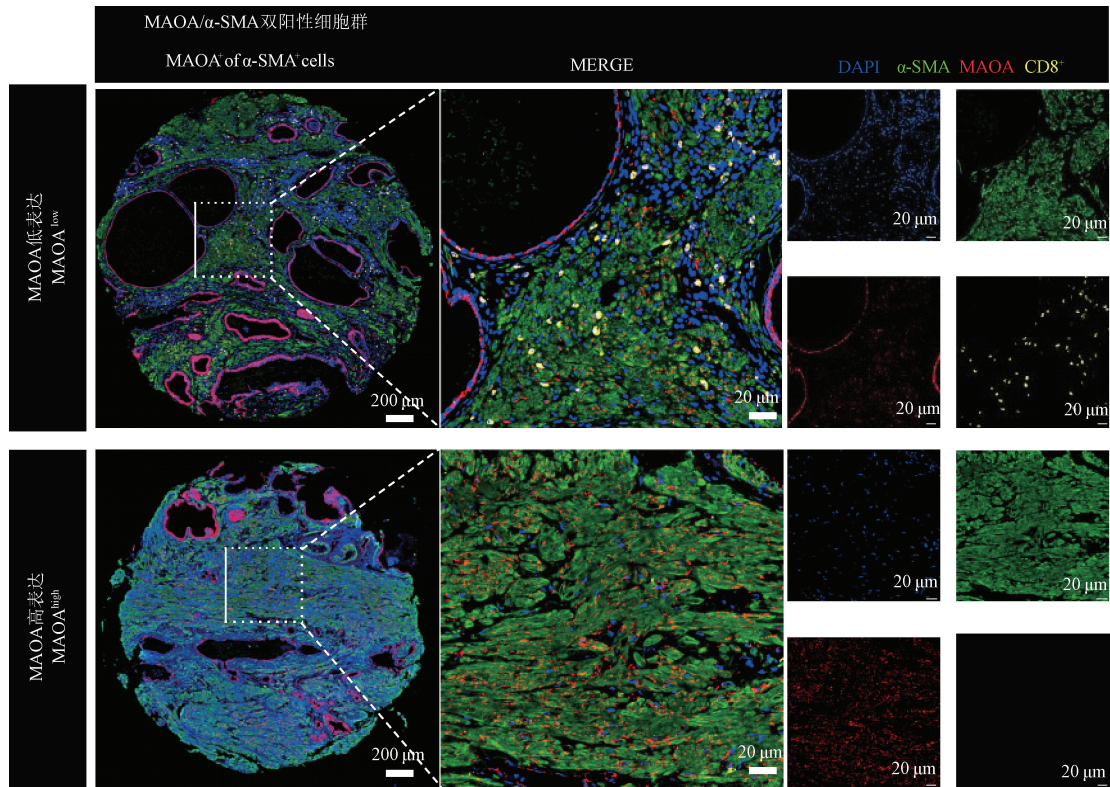
如图 3 所示,为了模拟人类免疫系统,将健康献血者的新鲜血液中的 PBMCs 通过尾静脉植入重度免疫缺陷的小鼠体内。3 周后,通过流式细胞术检测小鼠外周血中人的 CD45⁺ T 细胞含量。当 CD45⁺ T 细胞的比例超过 25%时,表明成功构建了人源化免疫系统的小鼠模型^[17]。

2.4 体内抑制间质中 MAOA 的表达促进 CD8⁺ T 细胞的浸润

为验证靶向间质 MAOA 对 PCa 免疫浸润的影响,本研究在免疫人源化小鼠模型的基础上进一步将人前列腺基质细胞 WPMY-1-NC 和 WPMY-shMAOA 与 PCa 细胞系 22RV1 按 3 : 1 的比例植入小鼠腹部皮下,构建了免疫-肿瘤双人源化小鼠模型(图 4A,图 4B)。实验结果显示,与对照组相比,实验组的肿瘤生长速度显著减缓(图 4C,图 4D, $P < 0.001$)。此外,免疫荧光分析表明,在对照组的肿瘤中,KI-67 的表达降低,同时 CD8⁺ T 细胞的浸润有所增加(图 5)。这些发现表明,靶向间质中 MAOA 可能通过改变肿瘤微环境中的免疫细胞浸润特性,对 PCa 的免疫反应产生影响。

2.5 间质中 MAOA 通过促进胶原的累积抑制 CD8⁺ T 细胞的浸润

胶原基质,作为肿瘤间质中的关键非细胞成分,主要是由肿瘤相关的成纤维细胞所分泌,先

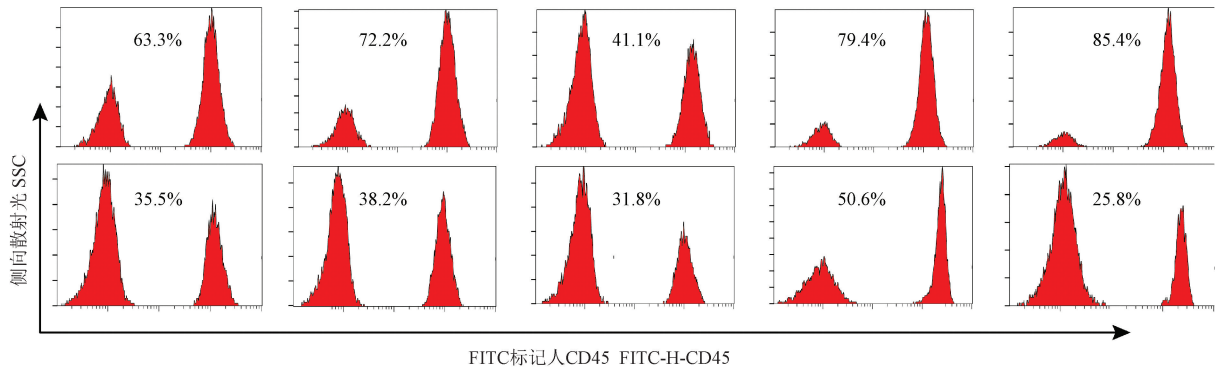


注:PCa 样本中 α-SMA 阳性 CAFs 中 MAOA、CD8 表达的代表性图像。

图 2 临床患者中间质 MAOA 与 CD8⁺ T 的表达情况

Note. Representative images of MAOA and CD8 expression in α-SMA-positive CAFs in prostate cancer samples.

Figure 2 Expression of MAOA and CD8⁺ T cells in the tumor interstitial tissue of clinical patients

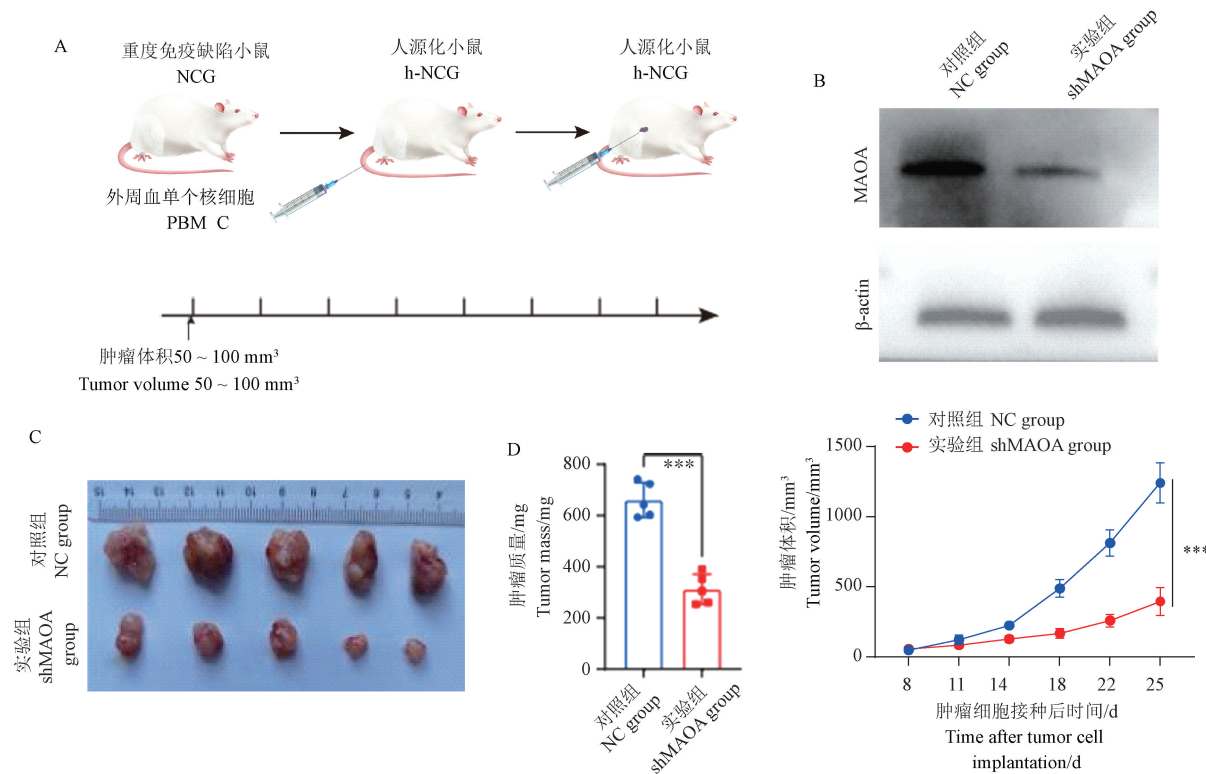


注:流式细胞术检测不同小鼠外周血中 $CD45^+$ T 细胞重建水平。

图 3 免疫人源化小鼠模型重建水平的评估

Note. Flow cytometry is used to detect the reconstitution level of $CD45^+$ T cells in the peripheral blood of different mice.

Figure 3 Assessment of immune system reconstitution in humanized mice



注:A:双人源化小鼠模型构建示意图;B:Western Blot 分析 MAOA 的表达情况;C:不同处理组肿瘤大小实拍图;D:不同处理组肿瘤质量和肿瘤体积量化结果;与对照组相比,*** $P < 0.001$ 。

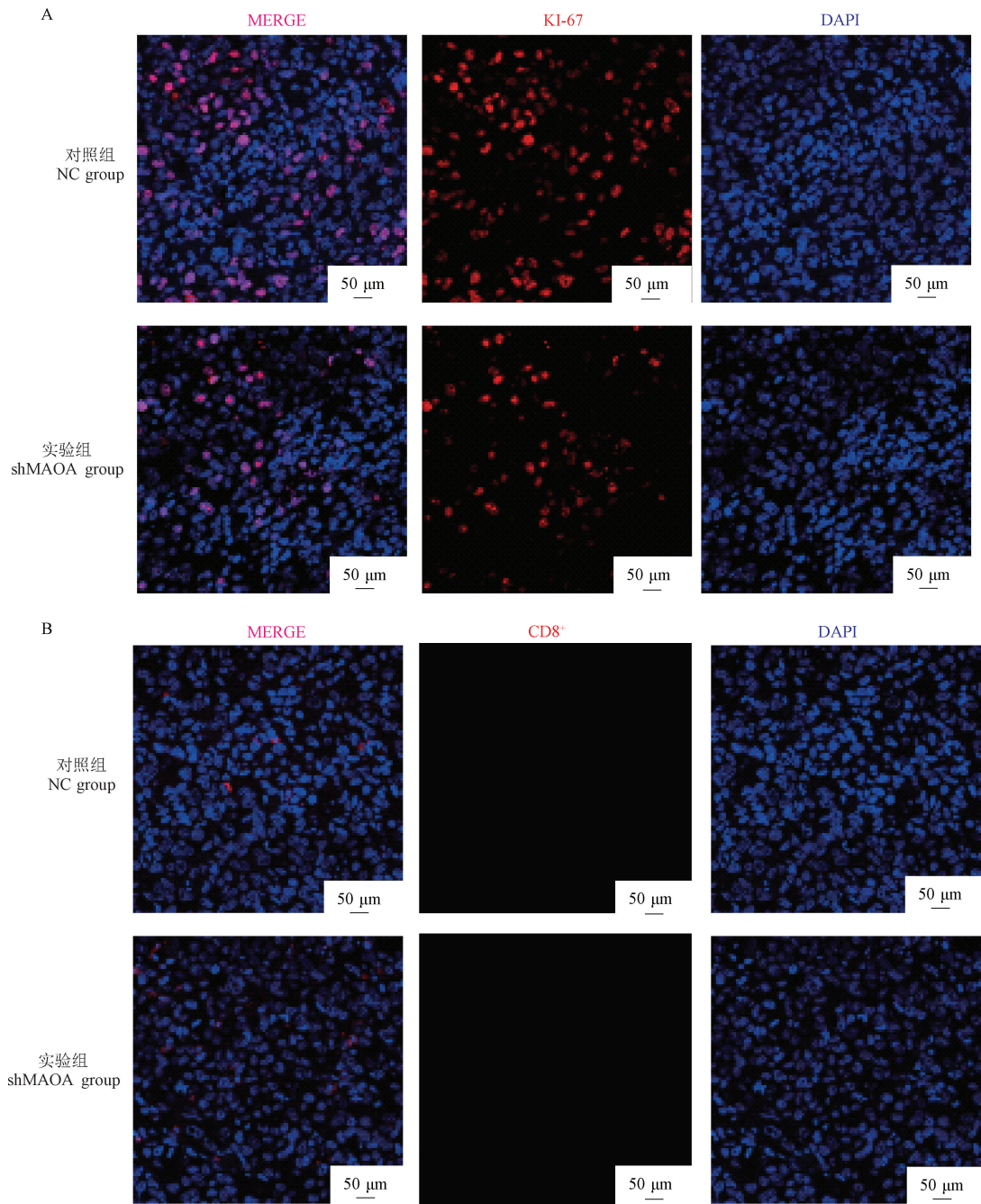
图 4 间质 MAOA 的表达调控 $CD8^+$ T 细胞浸润的体内研究

Note. A. Schematic diagram of the construction of a double humanized mouse model. B. Western Blot analysis of MAOA expression. C. Actual photos of tumor size in different treatment groups. D. Tumor mass and quantified results of tumor volume in different treatment groups. Compared with NC group, *** $P < 0.001$.

Figure 4 *In vivo* study on the regulation of $CD8^+$ T cell infiltration by interstitial MAOA expression

前有研究报道 COL1A1 的沉积和交联可阻碍肿瘤浸润性淋巴细胞 (tumor infiltrating lymphocytes, TILs) 的移动,高密度的胶原蛋白能抑制 TILs 的

增殖、调节其细胞毒性并促进癌细胞的免疫逃逸^[18]。如图 6A 所示,生物信息学分析显示在 PCa 中 COL1A1 与 $CD8^+$ T 细胞成反比,Western



注:A:不同处理组 KI-67 免疫荧光代表性图片;B:不同处理组 CD8⁺ T 细胞免疫荧光的代表性图片。

图 5 免疫荧光结果

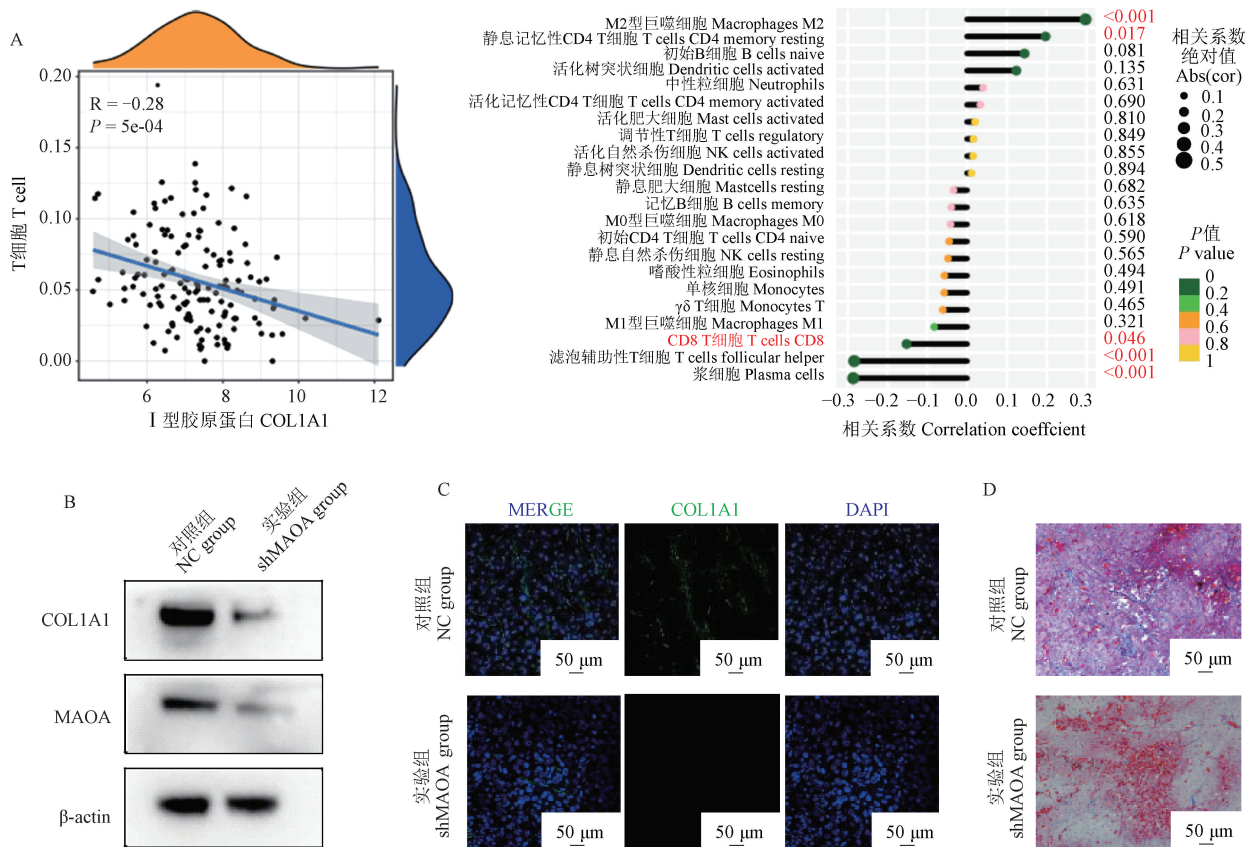
Note. A. Representative immunofluorescence images of KI-67 in different treatment groups. B. Representative immunofluorescence images of CD8⁺ T cell in different treatment groups.

Figure 5 Immunofluorescence result

Blot 检测发现,与对照组相比,实验组细胞中 COL1A1 蛋白表达显著降低(图 6B),进一步通过免疫组化和 Masson 染色也证实了实验组组中胶原含量降低(图 6C,图 6D)。以上结果提示,间质中 MAOA 可以通过影响肿瘤中的胶原沉积进一步阻碍 CD8⁺ T 细胞的浸润。

3 讨论

近期的研究,包括本课题组的实验,均已证实肿瘤中的 MAOA 在调节 PCa 发展和转移中发挥重要作用^[19]。单胺氧化酶抑制剂(monoamine oxidase inhibitors, MAOIs)在治疗复发性 PCa 的 II



注:A:COL1A1 的表达与 T 细胞的相关性分析(左),COL1A1 与不同类型的免疫细胞的相关性分析(右);B:Western Blot 分析 MAOA 敲低后 COL1A1 的表达情况;C:COL1A1 代表性免疫荧光图;D:代表性 Masson 染色图。

图 6 间质中 MAOA 通过促进胶原的累积抑制 CD8⁺ T 细胞的浸润

Note. A. Correlation analysis of COL1A1 expression with T cells (left), correlation analysis of COL1A1 with different types of immune cells (right). B. Western Blot analysis of COL1A1 expression following MAOA knockdown. C. Representative immunofluorescence images of COL1A1. D. Representative images of Masson staining.

Figure 6 Stromal MAOA inhibits the infiltration of CD8⁺ T cell by promoting collagen accumulation

期临床试验中显示出积极结果,显著降低了前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen, PSA)水平^[20],为使用 MAOIs 治疗 PCa 的潜在策略提供了有力证据。最重要的是,MAOA 介导的肿瘤成纤维细胞重编程促进了前列腺肿瘤的发生和癌症干细胞特性,为靶向间质 MAOA 治疗 PCa 提供了理论依据^[14]。然而,MAOA 在 PCa 间质细胞中的作用并不是十分清楚。

在肿瘤免疫微环境中,CAFs 扮演着关键角色,它们是增强免疫治疗反应的潜在靶点^[21-22]。尽管如此,当前针对 CAFs 的治疗策略尚未展现出足够的效力^[23]。越来越多的研究证据揭示了 CAFs 与免疫细胞之间的相互作用在 PCa 的发展中发挥着至关重要的作用。特定的 CAF 亚型能够促进 PCa 的免疫抑制环境,这表明通过调节

CAFs 的表型和功能,靶向 CAFs 可能增强肿瘤对免疫治疗的敏感性。本研究通过构建免疫-肿瘤双入源化小鼠模型,模拟人 PCa 免疫微环境,特别是通过混合瘤接种,观察间质中 MAOA 的表达对 CD8⁺ T 细胞浸润的影响。结果显示间质中 MAOA 的高表达与 CD8⁺ T 细胞浸润的减少呈正相关,暗示间质中 MAOA 的表达可能对 CD8⁺ T 细胞的肿瘤浸润具有负向调控作用。

肿瘤间质中的胶原基质是肿瘤发生、发展、转移和耐药性的主要活性成分,影响 TILs 的增殖、浸润和生物活性,从而在癌细胞的恶性行为中扮演直接或间接的角色^[18]。本研究在混合瘤模型中观察到间质 MAOA 通过促进胶原的积累,抑制 CD8⁺ T 细胞的浸润,进而促进 PCa 的免疫抑制微环境。已知活性氧是 MAOA 的下游靶

点^[24]。有研究表明,活性氧的增加可能会激活 JAK-STAT6 信号通路,影响胶原的交联和稳定性^[25]。因此,MAOA 同样可能通过活性氧调控胶原的累积影响 CD8⁺ T 细胞的浸润。

MAOA 不仅在调节 CD8⁺ T 细胞方面发挥作用,还能重编程肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAMs)。研究表明,MAOA 通过增强氧化应激反应,促进了小鼠 TAMs 向免疫抑制状态的极化,并削弱了它们的抗肿瘤能力^[26]。苯乙肼等药物能够诱导 TAMs 的重编程,进而抑制肿瘤的生长^[26]。此外,MAOA 的表达也被发现于巨噬细胞、树突状细胞和调节性 T 细胞等多种免疫细胞类型中^[27]。有证据显示,氯吉林 (clorgyline) 通过增加巨噬细胞在肿瘤中的浸润来延缓胶质瘤的进展^[28]。在 clorgyline 处理的动物模型中,与未处理的对照组相比,肿瘤内巨噬细胞和 TNF- α 阳性细胞的数量显著增加,这表明 clorgyline 能够增强促炎反应并减缓肿瘤的进展^[28]。树突状细胞作为高效的抗原呈递细胞,其特征在于能够激活并促进初始 T 细胞的增殖^[29-30]。在树突状细胞中也观察到了 MAOA 的表达^[27],这提示了在这些细胞中靶向 MAOA 进行免疫或代谢调节可能为肿瘤免疫治疗开辟新的方向。在实体瘤中,除了 TAMs 外,调节性 T 细胞 (Treg) 也在免疫抑制的肿瘤微环境中被检测到^[27],MAOA 可能成为一个潜在的新靶点,有助于改善 Treg 的免疫抑制特性和功能不全。

综上所述,本研究构建了免疫-肿瘤双人源化小鼠模型,这一模型具备人免疫系统的特征,不仅能模拟肿瘤微环境,还能够评估人类特异性免疫疗法的效果。本实验在 PCa 研究领域,证实了间质 MAOA 在 PCa 的进展中发挥着重要作用,并且通过靶向间质 MAOA 抑制肿瘤间质中胶原的累积,可以促进免疫细胞的浸润。将靶向间质 MAOA 的治疗与免疫治疗相结合,可能为 PCa 患者提供一种新的治疗策略。

参 考 文 献 (References)

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] REBELLO R J, OING C, KNUDSEN K E, et al. Prostate cancer [J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 9.
- [3] MORGAN R A, DUDLEY M E, WUNDERLICH J R, et al. Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes [J]. Science, 2006, 314(5796): 126-129.
- [4] STEPHEN HODI F, O'DAY S J, MCDERMOTT D F, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma [J]. N Engl J Med, 2010, 363(8): 711-723.
- [5] BEER T M, KWON E D, DRAKE C G, et al. Randomized, double-blind, phase III trial of ipilimumab versus placebo in asymptomatic or minimally symptomatic patients with metastatic chemotherapy-naïve castration-resistant prostate cancer [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(1): 40-47.
- [6] TOPALIAN S L, STEPHEN HODI F, BRAHMER J R, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer [J]. N Engl J Med, 2012, 366(26): 2443-2454.
- [7] FIORI M E, DI FRANCO S, VILLANOVA L, et al. Cancer-associated fibroblasts as abettors of tumor progression at the crossroads of EMT and therapy resistance [J]. Mol Cancer, 2019, 18(1): 70.
- [8] JOSHI R S, KANUGULA S S, SUDHIR S, et al. The role of cancer-associated fibroblasts in tumor progression [J]. Cancers (Basel), 2021, 13(6): 1399.
- [9] KOBAYASHI H, ENOMOTO A, WOODS S L, et al. Cancer-associated fibroblasts in gastrointestinal cancer [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(5): 282-295.
- [10] FARHOOD B, NAJAFI M, MORTEZAEE K. Cancer-associated fibroblasts: secretions, interactions, and therapy [J]. J Cell Biochem, 2019, 120(3): 2791-2800.
- [11] MAO X, XU J, WANG W, et al. Crosstalk between cancer-associated fibroblasts and immune cells in the tumor microenvironment: new findings and future perspectives [J]. Mol Cancer, 2021, 20(1): 131.
- [12] WEI J, YIN L, LI J, et al. Bidirectional cross-talk between MAOA and AR promotes hormone-dependent and castration-resistant prostate cancer [J]. Cancer Res, 2021, 81(16): 4275-4289.
- [13] WU J B, YIN L, SHI C, et al. MAOA-dependent activation of shh-IL6-RANKL signaling network promotes prostate cancer metastasis by engaging tumor-stromal cell interactions [J]. Cancer Cell, 2017, 31(3): 368-382.
- [14] LI J, PU T, YIN L, et al. MAOA-mediated reprogramming of stromal fibroblasts promotes prostate tumorigenesis and cancer stemness [J]. Oncogene, 2020, 39(16): 3305-3321.

- [15] WANG X, LI B, KIM Y J, et al. Targeting monoamine oxidase A for T cell-based cancer immunotherapy [J]. *Sci Immunol*, 2021, 6(59): eabh2383.
- [16] ZHANG Y, FAN A, LI Y, et al. Single-cell RNA sequencing reveals that HSD17B2 in cancer-associated fibroblasts promotes the development and progression of castration-resistant prostate cancer [J]. *Cancer Lett*, 2023, 566: 216244.
- [17] GUO W, QIAO T, LI H, et al. Peripheral CD8⁺ PD-1⁺ T cells as novel biomarker for neoadjuvant chemoimmunotherapy in humanized mice of non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Lett*, 2024, 597: 217073.
- [18] NIA H T, MUNN L L, JAIN R K. Physical traits of cancer [J]. *Science*, 2020, 370(6516): eaaz0868.
- [19] SHUI X, REN X, XU R, et al. Monoamine oxidase A drives neuroendocrine differentiation in prostate cancer [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 606: 135–141.
- [20] GROSS M E, AGUS D B, DORFF T B, et al. Phase 2 trial of monoamine oxidase inhibitor phenelzine in biochemical recurrent prostate cancer [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2021, 24(1): 61–68.
- [21] HARPER J, SAINSON R C A. Regulation of the anti-tumour immune response by cancer-associated fibroblasts [J]. *Semin Cancer Biol*, 2014, 25: 69–77.
- [22] ZIANI L, CHOUAIB S, THIERY J. Alteration of the antitumor immune response by cancer-associated fibroblasts [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 414.
- [23] CHEN Y, MCANDREWS K M, KALLURI R. Clinical and therapeutic relevance of cancer-associated fibroblasts [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(12): 792–804.
- [24] HAN H, LI H, MA Y, et al. Monoamine oxidase A (MAOA): a promising target for prostate cancer therapy [J]. *Cancer Lett*, 2023, 563: 216188.
- [25] SEIF F, KHOSHMIRSAFA M, AAZAMI H, et al. The role of JAK-STAT signaling pathway and its regulators in the fate of T helper cells [J]. *Cell Commun Signal*, 2017, 15(1): 23.
- [26] WANG Y C, WANG X, YU J, et al. Targeting monoamine oxidase A-regulated tumor-associated macrophage polarization for cancer immunotherapy [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 3530.
- [27] WANG X, LI B, KIM Y J, et al. Targeting monoamine oxidase A for T cell-based cancer immunotherapy [J]. *Sci Immunol*, 2021, 6(59): eabh2383.
- [28] KUSHAL S, WANG W, VAIKARI V P, et al. Monoamine oxidase A (MAO A) inhibitors decrease glioma progression [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(12): 13842–13853.
- [29] WAISMAN A, LUKAS D, CLAUSEN B E, et al. Dendritic cells as gatekeepers of tolerance [J]. *Semin Immunopathol*, 2017, 39(2): 153–163.
- [30] MEENU M, VERMA V K, SETH A, et al. Association of monoamine oxidase A with tumor burden and castration resistance in prostate cancer [J]. *Curr Ther Res Clin Exp*, 2020, 93: 100610.

[收稿日期] 2024-10-09