

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.02.005

· 基础研究 ·

肺腺癌浸润CD8⁺T细胞表达CD39的机制

逯君霞¹, 赵彬¹, 侯隽¹, 王良海¹, 吴向未², 陈雪玲¹, 许军英¹(1. 石河子大学医学院病原生物学与免疫学教研室, 新疆 石河子 832000; 2. 石河子大学医学院第一附属医院肝胆外科, 新疆 石河子 832000)

[摘要] **目的:**探讨肿瘤浸润CD8⁺T细胞表达CD39的可能机制。**方法:**通过TCGA数据库的肺腺癌(LUAD)组织及正常肺组织转录组数据分析CD39在LUAD组织和正常肺组织中的表达差异及其对患者预后的影响,分析CD39表达与T细胞浸润、激活的关系。用小鼠LUAD Lewis细胞建立小鼠皮下移植瘤模型,FCM检测淋巴结、脾脏以及移植瘤组织中CD8⁺CD39⁺T细胞。收集Lewis细胞培养上清液作为条件培养基(CCM),免疫磁珠法(MACS)分选CD8⁺T细胞、CD11b⁺细胞;在培养基中分别加入CCM、IL-6和采取非接触或接触培养方式进行培养,探索CD8⁺T细胞表达CD39的可能机制。**结果:**CD39在LUAD组织中呈低表达($P<0.01$),其表达水平与LUAD患者OS、T细胞浸润和激活水平均呈正相关($P<0.05$ 或 $P<0.001$)。FCM检测结果显示,在移植瘤组织中CD8⁺CD39⁺T细胞的比例明显高于淋巴结及脾脏($P<0.01$);CCM及IL-6不能直接诱导CD8⁺T细胞表达CD39,非接触共培养CD11b⁺细胞与CD8⁺T细胞也不能诱导CD8⁺T细胞表达CD39,CD11b⁺细胞与CD8⁺T细胞直接接触共培养可诱导CD8⁺T细胞表达CD39($P<0.01$)。**结论:**CD11b⁺细胞通过直接接触方式诱导肿瘤浸润CD8⁺T细胞表达CD39,CD39可能是LUAD特异性CD8⁺T细胞的分子标志。

[关键词] 肺腺癌;肿瘤浸润CD39;CD11b;CD8⁺T细胞

[中图分类号] R734.2;R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)02-0129-06

Mechanism of lung adenocarcinoma-infiltrating CD8⁺T cells expressing CD39

LU Junxia¹, ZHAO Bin¹, HOU Jun¹, WANG Lianghai¹, WU Xiangwei², CHEN Xueling¹, XU Junying¹(1. Department of Pathogenic Biology and Immunology, School of Medicine, Shihezi University, Shihezi 832000, Xinjiang, China; 2. Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital, School of Medicine, Shihezi University, Shihezi 832000, Xinjiang, China)

[Abstract] **Objective:** To study the possible mechanism of lung adenocarcinoma-infiltrating CD8⁺T cells expressing CD39. **Methods:** The transcriptomic data of lung adenocarcinoma (LUAD) tissues and normal lung tissues from the TCGA database were used to analyze the differences in CD39 expression in LUAD tissues and normal lung tissues and its impact on patient prognosis, and to analyze the relationship between CD39 expression and T cell infiltration and activation. Mouse subcutaneous transplantation tumor model was established using LUAD Lewis cells. Flow cytometry was used to detect the expression of CD8⁺CD39⁺T cells in lymph nodes, pancreas and transplantation tumor tissues. Lewis cell culture supernatant was collected as conditioned culture medium (CCM). CD8⁺T cells and CD11b⁺ cells were sorted by magnetic activated cell sorting (MACS). Then, CCM and mouse recombinant interleukin-6 (IL-6) were added into the supernatant respectively and contact culture and non-contact culture were carried out to explore the possible mechanism of CD39 expression in CD8⁺T cells. **Result:** The expression of CD39 in LUAD tissues was low ($P<0.01$). Its expression level was all positively correlated with overall survival (OS) of LUAD patients, the infiltration of T cells and the level of activation ($P<0.05$ or $P<0.01$). Flow cytometry results showed that the proportion of CD8⁺CD39⁺T cells in transplantation tumor tissues was significantly higher than that in lymph nodes and spleen ($P<0.01$). Both CCM and IL-6 could not induce CD8⁺T cells to express CD39. Non-contact co-culture of CD11b⁺ cells and CD8⁺T cells could not induce CD8⁺T cells to express CD39 either. Direct contact co-culture of CD11b⁺ cells and CD8⁺T cells could induce CD8⁺T cells to express CD39 ($P<0.01$). **Conclusion:** CD11b⁺ cells induced tumor-infiltrating CD8⁺T cells to express CD39 through direct contact, and CD39 may act as a molecule marker of LUAD-specific CD8⁺T cells.

[Key words] lung adenocarcinoma (LUAD); tumor infiltration; CD39; CD11b; CD8⁺T cells

[Chin J Cancer Biother, 2023, 30(2):129-134. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.02.005]

[基金项目] 国家自然科学基金(No.82060297);自治区研究生科研创新项目(No.XJ2022G111);石河子大学自主支持科研项目(No.ZZZC202132)

[作者简介] 逯君霞(1995—),女,硕士生,主要从事肿瘤和感染免疫方面研究,E-mail: 1770063991@qq.com

[通信作者] 许军英,E-mail: sophiaxu4504@foxmail.com

恶性肿瘤是严重危害人类生命健康、导致人类死亡的重要原因之一。人体免疫系统在抗肿瘤方面发挥重要作用,其中CD8⁺T细胞是发挥抗肿瘤免疫最关键的适应性免疫细胞,可通过特异性地识别肿瘤抗原来杀伤肿瘤细胞^[1]。目前,过继性细胞免疫疗法(adoptive cell immunotherapy, ACI)被广泛用于肿瘤临床研究^[2-3]。ACI是指分离肿瘤患者的淋巴细胞,主要是T淋巴细胞,经体外刺激或基因修饰后回输给患者,实现免疫细胞治疗肿瘤的目的^[4-6]。肿瘤微环境中浸润的CD8⁺T细胞具有高度异质性;除了对肿瘤具有识别和杀伤作用的抗原特异性CD8⁺T细胞外,还存在与肿瘤抗原无关的CD8⁺T细胞^[7-8]。因此,探索肿瘤抗原特异性CD8⁺T细胞的分子标志,对于筛选肿瘤抗原特异性CD8⁺T细胞以及T细胞过继免疫治疗有非常重要的意义。CD39,由ENTPD1基因编码,又称为外核苷三磷酸二磷酸水解酶1(ecto-nucleoside triphosphate diphosphohydrolase 1, E-NTPDase1),是表达在多种细胞细胞膜的胞外核苷酸酶,可与CD73协同作用,将细胞外的ATP转化为腺苷^[9]。CD39表达于多种免疫细胞表面,如MDSC、Treg细胞、效应T细胞等,但在正常人外周血中,CD8⁺T细胞较少表达CD39^[10]。有研究^[7, 11-12]表明,在肿瘤微环境中,CD8⁺T细胞高表达CD39。与CD8⁺CD39⁻T细胞相比,CD8⁺CD39⁺T细胞高表达与T细胞活化相关的分子蛋白,如CD69及其他免疫检查点分子如PD-1等^[7, 11]。研究^[12]表明,CD8⁺CD39⁺T细胞以MHC-I类分子依赖方式在体外有效杀伤肿瘤细胞。因而,推测CD39可能为肿瘤抗原特异性CD8⁺T细胞的标志。目前CD8⁺T细胞表达CD39的机制尚不清楚,故本研究探讨肿瘤微环境中CD8⁺T细胞表达CD39的分子机制,为探寻肿瘤相关分子标志物提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 动物、细胞与试剂

20~25 g C57BL/6雌性小鼠购买自新疆医科大学动物实验中心,实验动物生产许可证编号为[SYXK(新)2018-0003]。肺腺癌(lung adenocarcinoma, LUAD)Lewis细胞购自中科院细胞库。双抗(青/链霉素)、DMEM培养基、1640培养基均购买自Gibco公司,胎牛血清、PBS购买自Hyclone公司,红细胞裂解液购买自索莱宝公司。分选磁珠CD11b微磁珠、CD8微磁珠、MACS磁架、磁激活细胞分离法(magnetic-activated cell separation, MACS)分选柱均购买自美天旎(Miltenyi)公司。CD3、CD28、流式抗体(FITC-CD8、Pacific Blue™-CD8、PE-CD39、APC-PD-1、APC-TIM-3、PE-Cy7-CD45、APC-

CD3、FITC-CD11b等一抗)等鼠单抗均购自Biolegend公司。FCM仪BD AriaIII及FCM分析软件Flow Jo,购自BD公司。

1.2 LUAD转录组CD39相关分析

在TCGA数据库中,检索LUAD转录组数据(<https://portal.gdc.cancer.gov/>)/LUAD,使用R(3.6.3)版本 and Ggplot2、Survminer包、Stat包等对数据进行分析及可视化处理。Mann-Whitney U检验(Wilcoxon rank sum test)分析CD39在LUAD组织以及正常组织的表达差异。Log-Rank检验及COX回归分析CD39与LUAD患者生存的关系。使用Pearson相关性分析,筛选LUAD组织中与CD39表达相关的分子。使用单样本基因集富集分析(single sample gene set enrichment analysis, ssGSEA)法以及Spearman相关性分析,对LUAD样本中免疫浸润进行分析。使用Gene Ontology(GO)对CD39表达相关基因进行生物学过程(biological process, BP)分析, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

1.3 Lewis细胞移植瘤动物模型的建立和移植瘤细胞分离纯化

用含1%青-链霉素、10%胎牛血清的DMEM培养基培养Lewis细胞,置于37℃、5% CO₂恒温细胞培养箱中培养,待细胞汇合度达约90%时,收集肿瘤细胞培养上清液作为条件培养基(conditioned culture medium, CCM),细胞经胰酶消化、离心后,制成单细胞悬液,调整为 5×10^6 个/mL。选用体质量为20~25 g的C57BL/6雌鼠健康小鼠,于左下腹皮下接种Lewis细胞 1×10^6 个/只。14 d后,剥取完整肿瘤组织,使用眼科剪将肿瘤组织剪碎,然后使用胶原酶消化,制备移植瘤组织单细胞悬液(用红细胞裂解液裂解)。

1.4 MACS法分选淋巴结、脾脏和移植瘤组织中的免疫细胞

健康和Lewis细胞移植瘤小鼠经颈椎脱臼处死后,使用75%酒精消毒,无菌条件下摘取脾脏、淋巴结和移植瘤,浸于PBS中,于超净台中进行研磨、过滤,收集细胞悬液;使用MACS分选磁珠CD11b微磁珠、CD8微磁珠,按照说明书操作分别分选脾脏、淋巴结和移植瘤组织中CD11b⁺免疫细胞及CD8⁺T细胞,并检测分选后的细胞纯度和细胞密度。用200 μL PBS将正常脾脏、淋巴结和移植瘤分离细胞重悬,加入Fc受体抗体封闭30 min,然后加入相应的流式抗体,4℃避光下处理30 min, PBS洗涤2次后,在流式细胞仪上进行检测。

1.5 CCM、IL-6和不同培养模式对CD8⁺T细胞表达CD39的影响

CD8⁺T细胞培养与处理:使用CD3和CD28鼠单

抗包被24孔板,4℃下处理过夜,使用含10%胎牛血清的1640培养基重悬CD8⁺T细胞并接种24孔板,细胞数目为5×10⁵/孔,分别加入10%CCM、小鼠IL-6细胞因子,置于细胞培养箱中进行培养。共培养组:将CD8⁺T细胞、CD11b⁺细胞按照数目1:1于24孔板中用含10%CCM的完全培养基培养48h;Transwell组:将Transwell小室置于已包被的24孔板上,24孔板中加入含10%胎牛血清、10%CCM的完全培养基,将CD11b⁺细胞置于上室,CD8⁺T细胞置于下室,各室细胞数目相同,于细胞培养箱中进行培养。48h后,使用FCM检测CD8⁺T细胞中CD39的表达。

1.6 统计学处理

所有实验均独立重复3次。所有结果由GraphPad Prism 7.0软件分析。呈正态分布的计量数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本t检验,多组间比较采用单因素方差分析。以P<0.05或P<0.01表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 数据库数据分析显示CD39表达水平与LUAD患者预后、T浸润和活化呈正相关

对TCGA数据库收录的535例LUAD组织以及59例正常肺组织的转录组数据进行分析发现,CD39在LUAD组织中的表达明显低于正常肺组织(P<0.01,图1A)。按照CD39的中位数值将样本分为高、低表达两组,结果显示,CD39高表达患者OS明显高于低表达患者(HR=0.71,P<0.05;图1B);CD39的表达与T细胞在LUAD组织的浸润呈正相关,即CD39表达越高的组织样本,其T细胞浸润越高(P<0.05,图1C);且CD39与T细胞活化共刺激分子如CD28在LUAD组织中共表达明显相关(r=0.69,P<0.001;图D);对与CD39表达呈正相关的基因进行BP分析,结果发现,CD39与T细胞的激活密切相关(P<0.05,图1E)。因此,推断CD39可能是肿瘤浸润T细胞的活化标志。

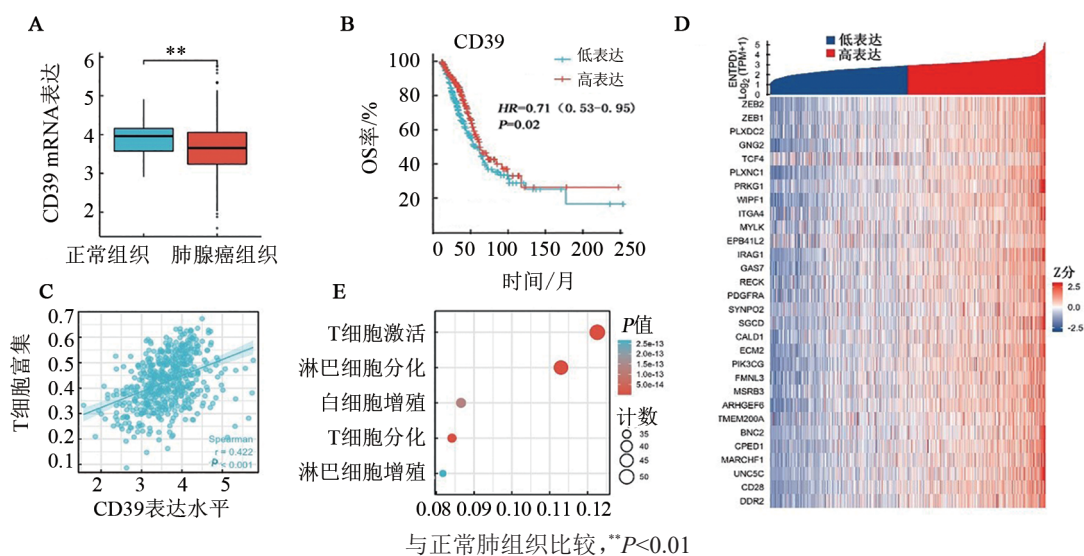


图1 LUAD组织中CD39的表达及其与患者预后、T细胞免疫浸润和活化的关系

2.2 移植瘤组织中表达CD39的CD8⁺T细胞比例明显高于正常淋巴结和脾脏组织

FCM检测结果(图2)显示,外周免疫器官淋巴结与脾脏中,CD8⁺CD39⁺T细胞比例较低(图2A),在淋巴结中仅有2.50%CD8⁺T细胞表达CD39,脾脏中约4.22%CD8⁺T细胞表达CD39;移植瘤组织中浸润的CD8⁺T细胞中,33.80%CD8⁺T细胞表达CD39(图2A、B),该比例远高于淋巴结和脾脏(P<0.01)。

2.3 CCM与IL-6均不能在体外直接诱导CD8⁺T细胞表达CD39

肿瘤浸润的CD8⁺T细胞表达CD39,但其机制尚不

清楚,可能是TME中肿瘤细胞直接诱导CD8⁺T细胞表达CD39。MACS分选CD8⁺T细胞,纯度大于90%(图3A)。使用10%CCM处理CD8⁺T细胞48h,分选的CD8⁺T细胞作为对照组,FCM检测CD39表达情况。实验结果(图3B、C)显示,CCM不能直接诱导CD8⁺T细胞表达CD39。有研究结果^[13]表明,IL-6可刺激肿瘤浸润的NK细胞表达CD39。然而,使用50ng/mL小鼠重组细胞因子IL-6刺激CD8⁺T细胞48h,IL-6也未能诱导CD8⁺T细胞表达CD39(图3D、E)。

2.4 移植瘤组织中存在大量CD11b⁺免疫细胞

为探索肿瘤浸润的CD8⁺T细胞表达CD39的机

制,以FCM对移植瘤中浸润免疫细胞及正常脾组织细胞进行分析,结果(图4)显示,脾细胞主要由免疫细胞组成(图4A),其中CD11b⁺细胞约占7.8%(图4C);而移植瘤组织中,免疫细胞比例约为51.6%(图4D),其中CD11b⁺细胞约占免疫细胞比例的71.9%(图4F)。CD3为T细胞表面标志,而CD11b⁺主要表达于髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)、巨噬细胞以及DC表面,介导髓系来源免疫细胞的黏附以及迁移^[14-16]。其中,巨噬细胞和DC是抗原提呈细胞。故推测可能是CD8⁺T细胞通

过识别抗原提呈细胞来提呈MHC-肿瘤抗原肽,从而活化表达CD39。FCM检测结果显示,在肿瘤浸润的免疫细胞中与脾脏中存在一定比例T细胞(4B、E),脾细胞中大约有27%左右的T细胞(图4B),而移植瘤组织浸润的免疫细胞中T细胞约占22%(图4E)。此外,在移植瘤组织中还存在大量的CD11b⁺细胞,占肿瘤浸润的免疫细胞71.9%(图4F)。因此,CD8⁺T细胞表达CD39可能与肿瘤细胞及肿瘤浸润的CD11b⁺免疫细胞相关。

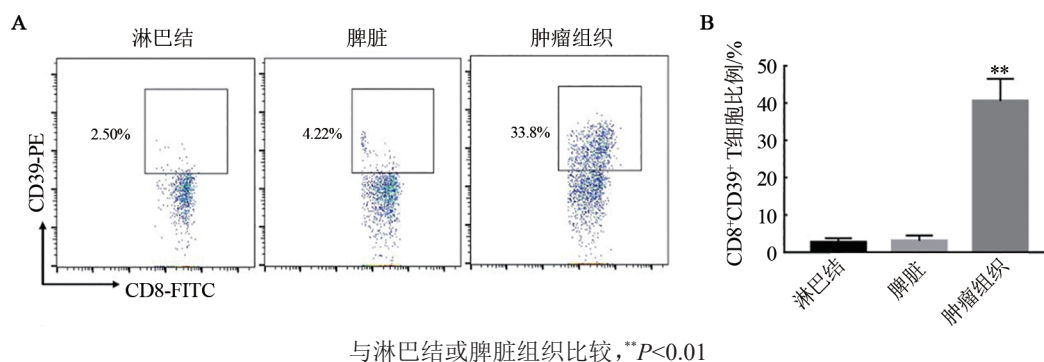
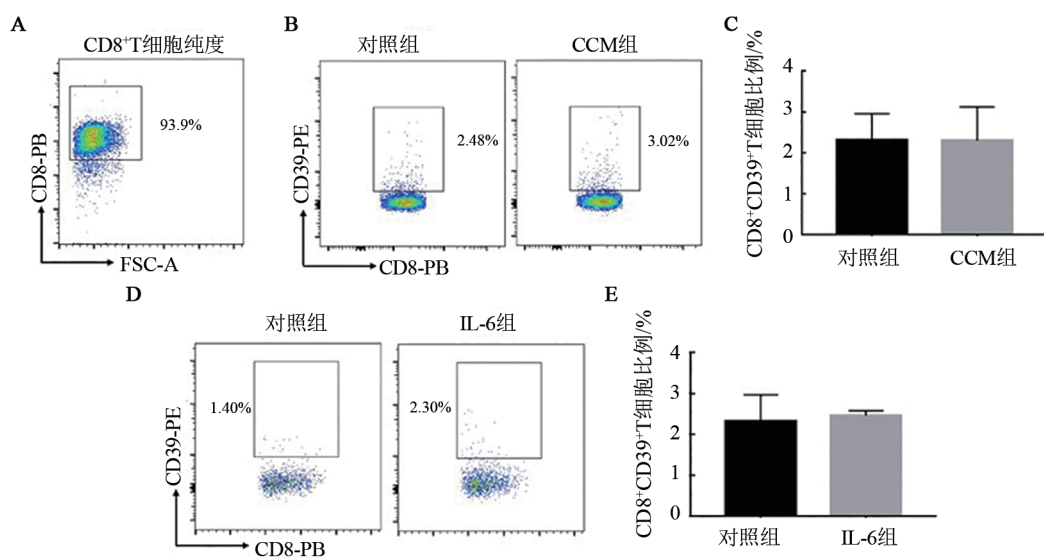


图2 FCM检测正常淋巴结、脾脏和移植瘤组织中CD8⁺CD39⁺T细胞的表达

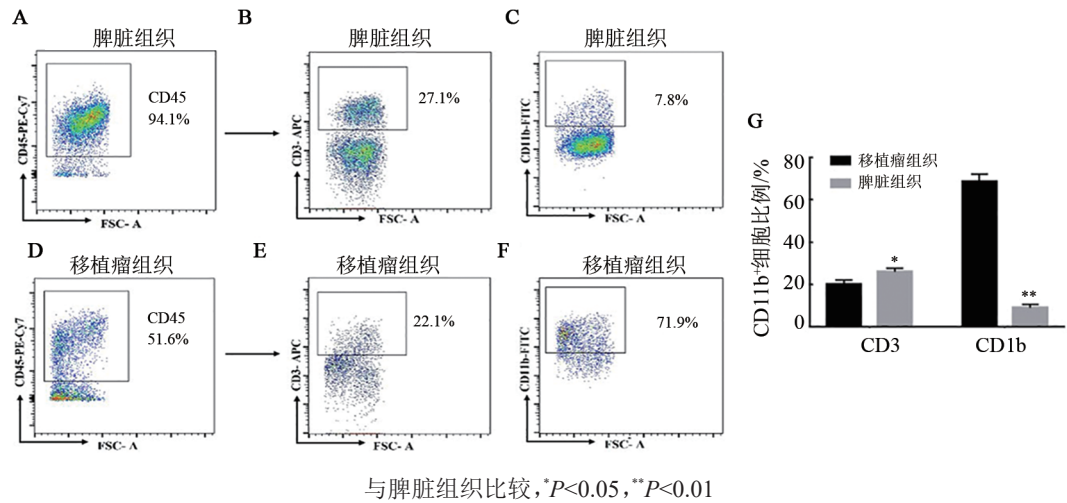


A:CD8⁺T细胞纯度;B、C:对照和CCM组中CD8⁺T细胞表达CD39的比例;D、E:对照和IL-6组表达中CD39的CD8⁺T细胞比例
图3 CCM与IL-6不能诱导CD8⁺T细胞表达CD39

2.5 CD11b⁺细胞通过直接接触方式诱导CD8⁺T细胞表达CD39

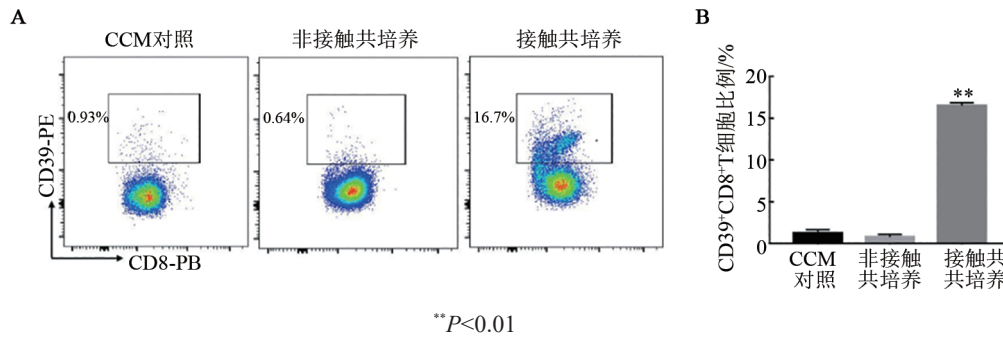
由结果2.3可知,使用10% CCM处理CD8⁺T细胞,不能诱导CD8⁺T细胞表达CD39(图3B)。然而,将CD8⁺T细胞、CD11b⁺细胞置于含10% CCM的完全培养基中培养,两种细胞数目为1:1,以直接接触的形式共培养,发现CD11b⁺细胞可诱导CD8⁺T细胞表

达CD39(图5A、B, $P < 0.01$)。将CD11b⁺细胞接种于Transwell板上室,CD8⁺T细胞加入下室,均置于含10% CCM的完全培养基中,等量的两种细胞以非接触的形式共培养,结果显示,CD11b⁺细胞不能以非接触共培养的形式诱导CD8⁺T细胞表达CD39。因此,认为CD11b⁺细胞主要通过直接接触方式诱导CD8⁺T细胞表达CD39。



与脾脏组织比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$
 A、D:脾脏及移植瘤组织中浸润的免疫细胞比例;B、E:T细胞分别在脾脏和移植瘤组织浸润免疫细胞中的比例;
 C、F:CD11b⁺细胞在脾脏以及移植瘤组织浸润免疫细胞中的比例;G:脾脏和移植瘤组织中CD11b⁺细胞比例统计图

图4 移植瘤组织和脾脏组织中的免疫格局



A、B:FCM检测 CD8⁺ T 细胞表达 CD39 的散点图和统计图

图5 非接触和直接接触共培养条件对 CD8⁺ T 细胞表达 CD39 的影响

3 讨论

CD8⁺ T 淋巴细胞是目前公认抗肿瘤的关键适应性免疫细胞^[1]。基于肿瘤抗原特异性 T 细胞的过继免疫细胞治疗,如 TIL、TCR-T 细胞、CAR-T 细胞等过继免疫疗法广泛应用于肿瘤临床^[17-18]。肿瘤新生抗原的筛选,对肿瘤抗原特异性 T 细胞过继免疫细胞治疗十分重要^[19]。目前,使用外显子测序联合 MHC 四聚体筛选肿瘤特异性抗原,筛选出肿瘤特异性抗原的比例非常低,一般介于 0~0.5% 之间^[7,20-21]。因此,发现肿瘤抗原特异性 CD8⁺ T 细胞的分子标志,并且通过对其 TCR 测序,有利于发现肿瘤新生抗原,这对于 T 细胞过继免疫治疗有非常重要的意义。肿瘤微环境中浸润的 CD8⁺ T 细胞具有高度异质性^[8],部分 CD8⁺ T 是肿瘤抗原相关 T 细胞,而 CD39 可能是肿瘤抗原特异性 T 细胞的标志^[7]。但肿瘤浸润的 CD8⁺ T 细胞表达 CD39 机制尚不清楚。

本研究通过分析小鼠肿瘤组织免疫细胞浸润情况发现,肿瘤微环境中免疫细胞主要由 CD11b⁺ 细胞

以及 T 细胞组成,其中 CD11b⁺ 细胞约占肿瘤浸润免疫细胞的 70%。有文献^[22]报道 CD11b⁺ DC 可促进 CD8⁺ T 细胞发挥抗肿瘤效应。本研究通过分选 CD8⁺ T 细胞与 CD11b⁺ 细胞,加入肿瘤培养上清液制备的 CCM 进行共培养,发现 CD11b⁺ 细胞可通过直接接触的形式诱导 CD8⁺ T 细胞表达 CD39。推测 CD11b⁺ 细胞诱导 CD8⁺ T 细胞表达 CD39 可能是通过其抗原提呈作用实现的。此外,通过对 TCGA 数据库中 LUAD 样本数据进行分析,发现 CD39 与 T 细胞在肺腺癌组织中的浸润呈正相关,且 CD39 与 T 细胞的活化密切相关。因此,CD39 可能是肿瘤特异性 CD8⁺ T 细胞的标志物。通过对肿瘤组织中浸润的抗原特异性 CD8⁺ T 细胞的 TCR 进行测序,有利于发现肿瘤特异性抗原或肿瘤新生抗原表位,从而开发新的肿瘤标志物。

[参考文献]

[1] FENG Q, LIU Z D, YU X X, *et al*. Lactate increases stemness of CD8⁺ T cells to augment anti-tumor immunity[J/OL]. Nat Commun,

- 2022, 13(1): 4981[2022-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36068198/>. DOI: 10.1038/s41467-022-32521-8.
- [2] MANDRIANI B, PELLE' E, PEZZICOLI G, *et al.* Adoptive T-cell immunotherapy in digestive tract malignancies: current challenges and future perspectives[J/OL]. *Cancer Treat Rev*, 2021, 100: 102288 [2022-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34525422/>. DOI: 10.1016/j.ctrv.2021.102288.
- [3] MA S, LI X C, WANG X Y, *et al.* Current progress in CAR-T cell therapy for solid tumors[J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(12): 2548-2560. DOI: 10.7150/ijbs.34213.
- [4] ZHAO Q J, JIANG Y, XIANG S X, *et al.* Engineered TCR-T cell immunotherapy in anticancer precision medicine: pros and cons[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 658753[2022-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33859650/>. DOI: 10.3389/fimmu.2021.658753.
- [5] FELDMAN S A, ASSADIPOUR Y, KRILEY I, *et al.* Adoptive cell therapy—tumor-infiltrating lymphocytes, T-cell receptors, and chimeric antigen receptors[J]. *Semin Oncol*, 2015, 42(4): 626-639. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2015.05.005.
- [6] HONG M H, CLUBB J D, CHEN Y Y. Engineering CAR-T cells for next-generation cancer therapy[J]. *Cancer Cell*, 2020, 38(4): 473-488. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.07.005.
- [7] SIMONI Y, BECHT E, FEHLINGS M, *et al.* Bystander CD8⁺ T cells are abundant and phenotypically distinct in human tumour infiltrates [J]. *Nature*, 2018, 557(7706): 575-579. DOI: 10.1038/s41586-018-0130-2.
- [8] VAN DER LEUN A M, THOMMEN D S, SCHUMACHER T N. CD8⁺ T cell states in human cancer: insights from single-cell analysis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(4): 218-232. DOI: 10.1038/s41568-019-0235-4.
- [9] BAGHBANI E, NOOROLYAI S, SHANEHBANDI D, *et al.* Regulation of immune responses through CD39 and CD73 in cancer: novel checkpoints[J/OL]. *Life Sci*, 2021, 282: 119826[2022-12-10]. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119826>. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119826.
- [10] ALLARD B, LONGHI M S, ROBSON S C, *et al.* The ectonucleotidases CD39 and CD73: novel checkpoint inhibitor targets [J]. *Immunol Rev*, 2017, 276(1): 121-144. DOI: 10.1111/imr.12528.
- [11] CANALE F P, RAMELLO M C, NÚÑEZ N, *et al.* CD39 expression defines cell exhaustion in tumor-infiltrating CD8⁺ T cells[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(1): 115-128. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2684.
- [12] DUHEN T, DUHEN R, MONTLER R, *et al.* Co-expression of CD39 and CD103 identifies tumor-reactive CD8 T cells in human solid tumors[J/OL]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2724[2022-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30006565/>. DOI: 10.1038/s41467-018-05072-0.
- [13] ZHENG Y J, LI Y, TANG B, *et al.* IL-6-induced CD39 expression on tumor-infiltrating NK cells predicts poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(11): 2371-2380. DOI: 10.1007/s00262-020-02629-1.
- [14] ZHENG C X, YANG Q, XU C L, *et al.* CD11b regulates obesity-induced insulin resistance *via* limiting alternative activation and proliferation of adipose tissue macrophages[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(52): E7239-E7248[2022-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26669445/>. DOI: 10.1073/pnas.1500396113.
- [15] DENARDO D G, GALKIN A, DUPONT J, *et al.* GB1275, a first-in-class CD11b modulator: rationale for immunotherapeutic combinations in solid tumors[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(8): e003005 [2022-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34452928/>. DOI: 10.1136/jitc-2021-003005.
- [16] IZUMI G, NAKANO H, NAKANO K, *et al.* CD11b⁺ lung dendritic cells at different stages of maturation induce Th17 or Th2 differentiation [J/OL]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5029[2022-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34413303/>. DOI: 10.1038/s41467-021-25307-x.
- [17] NEWICK K, O'BRIEN S, MOON E, *et al.* CAR T cell therapy for solid tumors[J/OL]. *Annu Rev Med*, 2017, 68: 139-152[2022-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27860544/>. DOI: 10.1146/annurev-med-062315-120245.
- [18] JIANG X T, XU J, LIU M F, *et al.* Adoptive CD8⁺ T cell therapy against cancer: challenges and opportunities[J/OL]. *Cancer Lett*, 2019, 462: 23-32[2022-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31356845/>. DOI: 10.1016/j.canlet.2019.07.017.
- [19] YAMAMOTO T N, KISHTON R J, RESTIFO N P. Developing neoantigen-targeted T cell-based treatments for solid tumors[J]. *Nat Med*, 2019, 25(10): 1488-1499. DOI: 10.1038/s41591-019-0596-y.
- [20] KHODADOUST M S, OLSSON N, WAGAR L E, *et al.* Antigen presentation profiling reveals recognition of lymphoma immunoglobulin neoantigens[J]. *Nature*, 2017, 543(7647): 723-727. DOI: 10.1038/nature21433.
- [21] MCGRANAHAN N, FURNESS A J S, ROSENTHAL R, *et al.* Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade[J]. *Science*, 2016, 351(6280): 1463-1469. DOI: 10.1126/science.aaf1490.
- [22] DUONG E, FESSENDEN T B, LUTZ E, *et al.* Type I interferon activates MHC class I -dressed CD11b⁺ conventional dendritic cells to promote protective anti-tumor CD8⁺ T cell immunity[J/OL]. *Immunity*, 2022, 55(2): 308-323. e9[2022-12-10]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2021.10.020>. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.10.020.

[收稿日期] 2023-01-29

[修回日期] 2023-02-21

[本文编辑] 向正华,沈志超