

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.09.001

· 专家论坛 ·

## 树突状细胞临床治疗实体瘤：峰回路转

张一健<sup>1,2</sup>, 张斌<sup>1</sup>(1. 中国人民解放军总医院第五医学中心 血液病医学部暨造血干细胞治疗与转化研究北京市重点实验室, 北京 100071; 2. 安徽医科大学 解放军总医院第五医学中心, 北京 100071)



**张斌** 医学博士、教授、博士生导师, 解放军总医院第五医学中心血液病医学部研究所副所长, 造血干细胞研究与转化治疗北京市重点实验室主任。学术兼职包括中国研究型医院学会生物治疗专业委员会副主任委员兼秘书长, 中国生物工程学会细胞治疗专业委员会副主任委员。主要研究方向为造血干细胞移植、干细胞研究与转化应用、肿瘤免疫细胞治疗, 承担国家“863”计划、“十二五”计划、“十三五”计划研究课题, 军队临床高新技术重大项目, 国家重大新药创制项目, 国家自然科学基金及首都临床特色应用研究项目等多项研究课题。在 *NEJM*, *PNAS*, *Clin Transl Med* 等期刊发表论文 90 余篇 (SCI 收录期刊论文 50 篇), 累计他引 991 次。作为课题主要负责人之一获国家科学技术进步一等奖 1 项, 授权国家发明专利 5 项。

**摘要** 肿瘤免疫细胞疗法展现了良好的临床抗肿瘤前景。树突状细胞(DC)识别肿瘤抗原作为机体免疫响应的关键起始步骤, 捕获肿瘤抗原后分化成熟, 在淋巴结将抗原信号提呈给 CD4<sup>+</sup> T 细胞、CD8<sup>+</sup> T 细胞等免疫细胞, 激发抗肿瘤效应, 应用于肿瘤治疗, 尤其是实体瘤, 被寄予厚望。但由于实体瘤 TME 复杂的结构特点、DC 和 T/B 细胞免疫反应的机制不清晰等问题犹如崇山峻岭摆在眼前, 故未能形成关键理论和技术突破。以 CAR-T 细胞为代表的精准细胞免疫疗法已表现出优势, 但仍面临抗原选择瓶颈。DC 治疗性疫苗在临床试验中表现出良好的疗效和安全性, 随着 DC 在 TME 中关键作用机制的进一步揭示, 研究者的目光重新聚焦在 DC 抗肿瘤效应, 推动着 DC 与其他手段的联合疗法、工程化 DC 疫苗等实体瘤治疗方案从基础向临床转化, 目前正迈入 DC 临床治疗实体瘤的新阶段。本文系统地 DC 治疗实体瘤的临床研究进展、实体瘤 TME 中 DC 的种类及其抗肿瘤机制、工程化 DC 疫苗, 以及面临的挑战和应对策略等问题进行了评述。

**关键词** 树突状细胞; 免疫细胞治疗; 实体瘤; 肿瘤微环境; 肿瘤疫苗

[中图分类号] R392.12; R329.2; R730.51 [文献标识码] A [文章编号] 1007-385x(2023)09-0745-09

## Dendritic cells in the clinical treatment of solid tumors: turning the corner

ZHANG Yijian<sup>1,2</sup>, ZHANG Bin<sup>1</sup> (1. Senior Department of Hematology & Beijing Key Laboratory of Hematopoietic Stem Cell Therapy and Translational Research, the Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100071, China; 2. the Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Anhui Medical University, Beijing 100071, China)

**Abstract** Tumor immunocytotherapy has shown promising clinical prospects. Recognition of tumor antigens by dendritic cells (DCs) is a critical initiating step in immune response. After capturing tumor antigens, DCs differentiate into mature cells and present the antigen signals to immune cells such as CD4<sup>+</sup> T and CD8<sup>+</sup> T cells in the lymph nodes, thereby stimulating an anti-tumor effect. This approach holds great potential for tumor treatment, especially for solid tumors. However, the complex structure of the solid tumor microenvironment and unclear mechanisms of DC and T/B cell immune response present significant challenges in front of us; therefore, the key theoretical and technological breakthroughs have not been achieved yet. Despite the advantages demonstrated by precise cellular immunotherapy such as CAR-T cells, antigen selection remains a bottleneck in treating solid tumors. DC-based therapeutic vaccines have shown promising efficacy and safety in clinical trials. With further elucidation of the important mechanisms of DCs in the TME, researchers have refocused on the anti-tumor effects of DCs. This has prompted the clinical transformation of DC combination therapies and synthetic biology vaccines for the treatment of solid tumors. Currently, DC-based clinical treatments for solid tumors are entering a new stage. This article provides a comprehensive review of the progress in clinical research on DC-based therapy for solid tumors, the types of DCs in TME and their anti-tumor mechanisms, engineered DC vaccines, as well as the existing challenges and coping strategies.

**Key words** dendritic cell (DC); immune cell therapy; solid tumor; tumor microenvironment (TME); cancer vaccine

[Chin J Cancer Biother, 2023, 30(9): 745-753. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.09.001]

**基金项目** 北京市科学技术委员会干细胞与再生医学研究项目 (No. Z181100001818004); 国家自然科学基金青年项目 (No. 31900678)

**作者简介** 张一健 (1998—), 男, 硕士生, 主要从事造血干细胞移植和肿瘤免疫细胞治疗的研究, E-mail: zhangyijian98@163.com

**通信作者** 张斌, E-mail: zb307ctc@163.com

随着造血干细胞移植、CAR-T细胞等技术的发展,血液系统恶性疾病如白血病、骨髓增生异常综合征、多发性骨髓瘤等非实体瘤治疗不断取得进步,但临床上实体瘤的细胞治疗方案仍面临质疑与挑战。树突状细胞(DC)刺激T细胞和B细胞具有显著效应,在获得性免疫中起到关键作用<sup>[1]</sup>。多年前利用DC负载抗原制备肿瘤疫苗取得了一定的临床效果,但后来进展缓慢。同时以CAR-T细胞为代表的细胞疗法效果显著,在血液肿瘤的免疫细胞治疗中一枝独秀。人们希望通过改造T细胞实现肿瘤细胞的精准杀伤,但是对于实体瘤而言,改造后的T细胞要面对定向迁移、诱发强烈细胞因子风暴、突破肿瘤微环境(TME)障碍、肿瘤细胞快速变异、靶向性丧失等一系列挑战<sup>[2-5]</sup>,使得研究者重新思考能否利用DC抗原记忆持久、抗原识别覆盖面广的特点来实现对T细胞长久激活,从而利用DC和改造T细胞,同时激活B细胞,应对上述的众多挑战。DC参与TME中的三级淋巴结构构成,有助预判肿瘤预后转归<sup>[6]</sup>。与此同时,经过DC抗原处理能降低激活后T细胞对自身的攻击,能增加其安全性。近年来随着实体瘤TME中DC的深入研究、新型佐剂的开发、DC临床试验的疗效分析,DC抗肿瘤的巨大大潜能使得临床实体瘤免疫细胞治疗在迷雾中展现出新的路径。

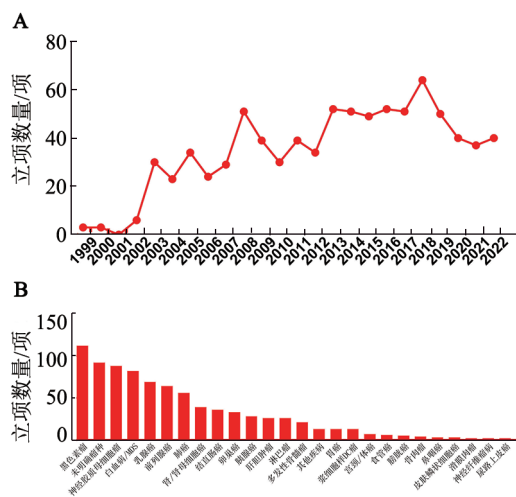
## 1 DC治疗实体瘤临床研究进展

### 1.1 DC抗肿瘤临床试验项目数量的分析

DC强大的抗原提呈能力使其成为机体抗肿瘤的起始步骤,TME中DC数量与预后的相关性驱使众多研究者探索DC在肿瘤治疗及肿瘤疫苗制备中的潜力。截至2023年4月,通过临床试验资料库(<https://clinicaltrials.gov/>)检索DC与肿瘤相关临床试验发现,立项总数已达845项,其中339项已完成、142项仍在招募(检索条件:dendritic cell|cancer)。2000年以来,DC抗肿瘤研究已经成为热点,每年临床试验立项数量逐渐增长,于2018年达到峰值;但临床试验中出现的瓶颈,使得研究热度逐渐下降;近几年伴随着对TME中DC功能的进一步揭示,DC抗肿瘤机制的进一步阐明,研究者在崇山峻岭中又发现了新路径,2022年相关临床试验立项数量开始回升(图1A)。其中以白血病、骨髓增生异常综合征、淋巴瘤、多发性骨髓瘤等血液系统肿瘤为代表的非实体瘤治疗仅有142项,占总数的17%;治疗实体瘤临床试验总数为690项,比例高达82%。DC治疗的实体瘤类型根据立项数量依次为黑色素瘤、神经胶质母细胞瘤、乳腺癌、前列腺癌、肺癌等(图1B)。

### 1.2 DC的抗实体瘤疗效

肿瘤治疗从手术、化疗、放疗到免疫疗法,已经取得了很大进展,白血病通过造血干细胞移植取得的治疗效果令人欣喜,如今备受瞩目的CAR-T细胞疗法在血液系统肿瘤治疗中显示出骄人战绩,但在实体瘤治疗领域仍面临瓶颈而进展迟缓。其原因可能源于两者有本质差异,敲除实体瘤组织中IFN- $\gamma$ R信号通路的相关基因(IFNGR1、JAK1或JAK2)能帮助肿瘤细胞抵抗CAR-T细胞的杀伤,而接受同样处理的血液系统肿瘤却未降低CAR-T细胞疗法的敏感性<sup>[7]</sup>。因此,实体瘤临床治疗的新路径有待深入探索。



A:各年度DC治疗肿瘤临床试验立项数量;B:DC治疗各种类型肿瘤临床试验注册数量。

图1 DC治疗肿瘤在全球临床试验注册网站注册数量的分析

一项III期前瞻性外部对照队列试验中,有13%的胶质母细胞瘤患者在接受自体肿瘤裂解物负载DC疫苗治疗后至少存活了5年,其中存活时间最长的已超8年;并且64例复发性胶质母细胞瘤患者接受治疗后24个月生存率为20.7%,而对照组为9.6%;治疗后30个月的生存率为11.1%,而对照组为5.1%<sup>[8]</sup>。1例转移性胃癌患者接受个性化负载新抗原的单核细胞衍生的DC疫苗联合免疫检查点抑制剂治疗后,所有肿瘤完全消退,并已持续完全缓解超过25个月<sup>[9]</sup>,为多年来DC治疗实体瘤的研究带来曙光。自体DC治疗实体瘤疗效已取得广泛数据的验证,其有效性及安全性在前列腺癌、卵巢癌、鼻咽癌、肺癌等实体瘤的临床试验中得到进一步证实<sup>[10-13]</sup>。

### 1.3 DC联合其他手段治疗提升抗实体瘤疗效

DC疫苗带来的显著效果彰显其在肿瘤治疗中的应用前景,常规治疗联合自体DC疗法、找寻肿瘤特异性抗原激活DC、配伍适宜佐剂、联合靶向药或联合免疫检查点抑制剂等方法有望提升DC抗肿瘤疗效<sup>[14]</sup>。临床试验资料库中845项临床试验,其中609项尝试

不同的DC联合疗法探索治疗实体瘤的适宜方案(表1)。

表1 基于DC疫苗免疫疗法的临床联合治疗

联合类型	数量(项)
放、化疗联合自体DC疫苗	506
DC疫苗配伍新型佐剂	60
DC疫苗联合免疫检查点抑制剂	32
DC疫苗联合靶向药	11

常规手段联合DC疗法会提升免疫细胞抗肿瘤反应。乳腺癌患者临床化疗联合自体DC治疗,被证实能恢复T细胞功能,提示该组合可能增强化疗诱导的肿瘤细胞免疫原性死亡对T细胞的辅助效果<sup>[15]</sup>。新抗原激活DC有望提升T细胞的精准杀伤效应,将编码CD70、CD40配体和组成活性TLR4的mRNA通过电穿孔技术递送至DC中,使用肿瘤抗原刺激联合伊匹木单抗皮下注射后产生强大的CD8<sup>+</sup>T细胞反应,随访发现,在III/IV期黑色素瘤患者中具有明显临床反应<sup>[16]</sup>。达沙替尼靶向抑制酪氨酸激酶,联合肿瘤血管抗原激活的DC疫苗治疗黑色素瘤患者,长期随访发现总生存率得到延长且耐受性良好,同时从治疗开始立即给予达沙替尼疗效改善更为显著,该结果体现DC治疗的安全性,也提示联合用药顺序与预后相关<sup>[17]</sup>。DC负载 $\alpha$ -半乳糖神经酰胺静脉内给药后,诱发非小细胞肺癌患者体内强烈的抗肿瘤反应,患者总生存期得到延长<sup>[18]</sup>。

适宜佐剂的配伍使用能使DC疫苗的疗效获得增敏效果。STING缺陷小鼠无法刺激DC激活CD8<sup>+</sup>T细胞,而锰对于激活cGAS/STING通路提升抗肿瘤免疫十分重要,添加锰联合抗PD-1抗体在抗肿瘤临床治疗中效果良好<sup>[19]</sup>。可切除胰腺导管腺癌术前使用新辅助放/化疗联合使用CD40抗体激动剂,可使TME中T细胞增殖和活化加强,DC成熟程度更高<sup>[20]</sup>。

制备肿瘤疫苗的DC种类也影响临床疗效。浆细胞样DC(plasmacytoid DC,pDC)是抗肿瘤反应的强诱导剂,有研究团队开发一种同种异体pDC癌症疫苗,通过辐照处理后输入患者体内未出现严重不良反应,同时发现与单独的肽负载pDC相比,肽负载pDC联合抗PD-1抗体能增强CD8<sup>+</sup>T细胞的反应<sup>[21]</sup>。

DC疫苗与其他治疗方式联合能更好地克服肿瘤细胞的免疫抑制效应,同时有助于减少不良反应及耐药性。DC疫苗与其他疗法(如低剂量IL-2、IFN- $\alpha$ 、抗CTLA-4、PD-1/PD-L1抗体等)联合能更好地克服肿瘤细胞的免疫抑制效应,同时又能减少不良反应和耐药性。研究<sup>[22]</sup>发现,实验免疫检测点抑制剂前应

用DC疫苗其治疗效果更好。胸苷磷酸化酶在全身性T细胞耗竭合并结直肠癌模型中影响DC治疗疗效,靶向胸苷磷酸化酶减轻了结直肠癌对DC免疫治疗的耐药性并促进抗肿瘤免疫<sup>[23]</sup>。IL-7与DC疫苗sipuleucel-T细胞联合运用于转移性去势抵抗性前列腺癌患者,发现其CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>T细胞显著扩增,增强了免疫应答<sup>[24]</sup>。转移性去势抵抗性前列腺癌患者使用抗PD-L1药物阿替利珠单抗与sipuleucel-T细胞联合治疗的安全性及耐受性均良好,与单一疗法安全性相当,但结果提示疗效有益且不受给药顺序影响<sup>[25]</sup>。

## 2 实体瘤TME中DC的亚群及其抗肿瘤机制

### 2.1 TME中DC亚群的作用

TME中不同DC亚群的作用不同:肿瘤组织中常规DC1(conventional DC 1,cDC1)上调CCR7的表达,促进DC向淋巴结迁移并激活CD8<sup>+</sup>T细胞,而Notch2信号转导缺陷将抑制这一过程;cDC2亚群启动CD4<sup>+</sup>T细胞;pDC参与免疫调节,也参与部分抗原交叉提呈,但通常被认为与肿瘤预后不良相关<sup>[26-28]</sup>。研究<sup>[29]</sup>发现,在pDC中一部分细胞具有cDC特征,称为pDC样细胞,在心脏和上皮中含量较高,pDC样细胞依赖于KLF4可以分化为cDC2,又被称为树突前体细胞2(pre-DC2)。

cDC1高效介导T细胞发挥杀伤肿瘤效应,其功能缺陷或数量减少与恶性肿瘤的发生、发展和预后关系密切<sup>[30]</sup>;实体肿瘤内浸润cDC1数量越多则患者的预后通常越好,cDC1耗竭明显减弱治疗疗效<sup>[31]</sup>。cDC1在肿瘤组织中的表达特征与肿瘤患者生存率相关,其特异性产生的IFN- $\gamma$ 在抗肿瘤免疫应答中发挥重要作用<sup>[32]</sup>。cDC1参与抗肿瘤特异性CD8<sup>+</sup>T细胞的初始启动、重新激活记忆性CD8<sup>+</sup>T细胞,以及在肿瘤部位吸引和维持效应CD8<sup>+</sup>T细胞。Th1细胞产生一类典型细胞因子诸如INF- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ ,参与激活巨噬细胞以及辅助细胞毒性CD8<sup>+</sup>T细胞<sup>[33]</sup>。cDC1是诱导Th1细胞的主要抗原提呈细胞(APC),比其他亚群产生更多IL-12,参与Th1细胞分化。但不能否认cDC2在Th1细胞分化和功能中的作用,其表现出来影响Th1细胞分化差异形成的机制尚未得到明确阐释<sup>[34]</sup>。肿瘤中表达转录因子TCF-1的CD8<sup>+</sup>T细胞亚群驱动对免疫检查点阻断的反应,肿瘤引流淋巴结中cDC1维持TCF-1的CD8<sup>+</sup>T细胞储存,cDC1的减少将导致抗肿瘤免疫的失败<sup>[35]</sup>。cDC1还被认为是DC研究肿瘤疫苗的最佳亚群<sup>[36]</sup>,可引发全身性持久的肿瘤特异性T细胞介导的细胞毒性,表现出优于单核细胞衍生DC(monocyte-derived DC,MoDC)的效果<sup>[37]</sup>。

cDC1激活FasL/Fas和穿孔素、颗粒酶介导的途

径,增强NK细胞的细胞毒作用,成为NK细胞参与肿瘤免疫反应的关键机制之一。在肝细胞癌微环境中阻断表面蛋白CD47,能活化CD103<sup>+</sup> DC以增强了其对肿瘤DNA的摄取,激活cGAS/STING通路,促进微环境中NK细胞的浸润与杀伤作用<sup>[38]</sup>。

一项研究<sup>[39]</sup>建立DC特异性缺陷的小鼠肿瘤模型,利用单细胞RNA测序,证实缺乏cDC1会降低抗肿瘤免疫,促进肿瘤扩散;同时发现存在一类富含免疫调节分子的成熟DC(mature DC enriched in immunoregulatory molecules, mregDC),对未来DC的分类标准可能具有指导意义。

cDC2中表达CD5的细胞亚群CD5<sup>+</sup> DC能更有效地激活炎性辅助性T细胞和CTL,DC表面的CD5可以促进效应性T细胞的激活和增殖,并影响T细胞表面CD5的表达,从而影响免疫检查点抑制剂治疗的效果,可以作为测评接受免疫检查点抑制剂治疗患者反应率的潜在靶标<sup>[40]</sup>。

## 2.2 DC抗肿瘤机制

抗肿瘤过程中,DC通过吞噬凋亡的肿瘤细胞,捕获肿瘤抗原,并将抗原提呈给辅助性T细胞或效应性T细胞<sup>[41]</sup>。DC引导效应性T细胞至TME中,促进肿瘤组织内T淋巴细胞聚集,增强T淋巴细胞活性,使CD4<sup>+</sup> T细胞向Th1亚群极化,将肿瘤抗原交叉提呈给CD8<sup>+</sup> T细胞<sup>[42]</sup>。肿瘤患者体内DC受TME免疫抑制影响,存在分化成熟障碍,数量减少、功能减弱,不能有效摄取、提呈肿瘤抗原和分泌细胞因子,也不能有效激活T细胞增殖并诱导CTL效率减低,因此DC功能被抑制是肿瘤免疫逃逸机制的一个重要因素<sup>[43]</sup>。

在抗肿瘤过程中,DC经历捕获抗原、分化成熟、迁移、提呈抗原、分泌多种因子并作用于其他免疫细胞等多个环节,随着对各环节研究的进一步深入,有助实现其高效抗肿瘤免疫。cDC1成熟过程会因为NF- $\kappa$ B或IFN调节因子1(IFN regulatory factor 1, IRF1)的特异性失活,导致IFN- $\gamma$ 反应基因表达受损,无法有效募集和激活CD8<sup>+</sup> T细胞发挥抗肿瘤效应;NF- $\kappa$ B/IRF1轴能促进DC成熟而提高cDC1抗肿瘤功能,把它开发成新的诊断和治疗方法可以改善癌症免疫治疗<sup>[44]</sup>。维生素C作用在NF- $\kappa$ B/p65结合位点触发广泛去甲基化,引发DC成熟过程中抗原提呈和免疫应答相关基因的上调,并通过NF- $\kappa$ B增加DC中TNF- $\beta$ 的产生,在维生素C的干预下,DC刺激抗原特异性T细胞增殖的能力得到增强<sup>[45]</sup>。自噬受体蛋白optineurin(OPTN)在生命过程中起到重要作用,小鼠DC成熟伴随着OPTN水平上调,缺失OPTN会减弱DC成熟并降低CD4<sup>+</sup> T细胞的激活<sup>[46]</sup>。 $\beta$ -葡聚糖能促进DC的成熟,驱动固有细胞因子产生,从而促进适应性免疫应答。小鼠 $\beta$ -葡聚糖诱导DC表达自噬相关基

因,促进自噬小体的产生,阻断该途径后CD4<sup>+</sup> T细胞产生的IFN- $\gamma$ 显著降低,同时CD4<sup>+</sup> T细胞的增殖和分化受到抑制<sup>[47]</sup>。铁死亡是一种独特的细胞死亡方式,以铁蓄积和脂质过氧化为特征<sup>[48]</sup>。铁死亡肿瘤细胞被DC吞噬不良,抑制DC的成熟,从而减弱其抗原提呈能力,降低了其预防性疫苗接种疗效<sup>[49]</sup>。癌症相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAF)是TME的关键组成部分,CAF分泌的WNT2(wingless-type MMTV integration site family, member 2)通过上调SOCS3表达和抑制JAK2/STAT3信号转导来抑制负责启动CD8<sup>+</sup> T细胞活化的DC的成熟分化,从而抑制其介导的抗肿瘤免疫,靶向WNT2可能成为一种新的抗癌疗法<sup>[50]</sup>。

虽然转凝蛋白-2被认为是一种致癌因子,但在DC迁移过程中,其还可参与膜突起的形成,该突起支持DC迁移和加强与T细胞相互作用,以实现适当的抗原提呈,使得肿瘤生长和转移受到抑制,在DC抗肿瘤免疫中具有潜在研究价值<sup>[51]</sup>。

在DC提呈抗原过程中,肿瘤细胞来源的乳酸激活DC中G蛋白偶联受体81(G protein-coupled receptor, GPR81)抑制细胞表面MHC II提呈,从而防止肿瘤特异性抗原提呈给其他免疫细胞,为肿瘤细胞免疫逃逸提供手段,进一步研究发现GPR81的活化与cAMP、IL-6和IL-12降低有关,阻断GPR81信号转导可促进机体抗肿瘤<sup>[52]</sup>。维生素E通过SCARB1受体进入DC,直接结合并抑制蛋白酪氨酸磷酸酶SHP1,激活DC,增强DC抗原提呈的能力,进而提高免疫检查点抑制剂疗效<sup>[53]</sup>。

DC分泌多种细胞因子作用于其他免疫细胞,肿瘤cDC1中发现IL-4R $\alpha$ 蛋白水平升高,进一步研究IL-4信号对cDC1功能的影响发现:阻断IL-4可以恢复IFN- $\gamma$ 诱导cDC1产生IL-12,而不改变PD-L1的表达。有研究<sup>[54]</sup>已经证实,注射过表达IL-12的DC能抑制黑色素瘤生长,使用IL-4阻断抗体后,发现肿瘤病灶显著减少,并增加肿瘤中IFN- $\gamma$ <sup>+</sup>TNF<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T细胞的数量。这些结果表明,在体内阻断IL-4能增强mregDC的功能和T细胞的抗肿瘤免疫效应<sup>[39]</sup>。PPAR- $\alpha$ 、PPAR- $\beta/\delta$ 和PPAR- $\gamma$ 除了在脂质代谢中发挥作用外,还参与了各种自身免疫性和炎症性疾病的调节,特别是PPAR- $\gamma$ 在抑制DC迁移和DC介导的T细胞活化中发挥作用,该途径激动剂抑制DC衍生如IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-15和IL-12等细胞因子的表达,但促进IL-10表达<sup>[55]</sup>。B7家族相关蛋白VSIG4(V-set and immunoglobulin domain containing 4, VSIG4),也称为Z39Ig和补体免疫球蛋白受体,负向调控小鼠和人类T细胞增殖和IL-2产生,曾被认为特异性表达

于巨噬细胞<sup>[56]</sup>。研究<sup>[57]</sup>证明VSIG4同样表达于MoDC,并且地塞米松可显著上调VSIG4的表达,在同种异体抗原诱导反应中有效抑制DC产生IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1、IL-4和IL-13,这种抑制效应通过抗VSIG4单克隆抗体得到有效阻滞,可能成为DC功能的控制点。小鼠体内DC敲除Bat3(一种与TIM-3结合的蛋白质)促进了肿瘤的生长,DC中Bat3的缺失导致内质网稳态发生改变,抑制了三羧酸循环致使柠檬酸盐积累,增加了细胞内在类固醇激素的产生,并以旁分泌糖皮质激素的方式抑制了T细胞的反应,表明Bat3是DC功能的内源性调节因子<sup>[58]</sup>。

### 2.3 DC延长T细胞寿命

DC高表达MHC I类和II类分子,与其摄取并加工的抗原肽结合,分别提呈给CD8<sup>+</sup> T细胞和CD4<sup>+</sup> T细胞,同时,DC还表达共刺激分子(CD80/B7-1、CD86/B7-2、CD40等)提供T淋巴细胞活化所必需的第二信号,启动机体免疫应答<sup>[59]</sup>。DC内部离散囊泡内携带肿瘤蛋白,于淋巴结中在DC亚群之间转移,相互作用的DC之间形成突触,在没有游离外泌体的情况下发生囊泡转移<sup>[60]</sup>。DC也可分泌外泌体,具有抗原提呈能力,表面表达分子组成包括功能性MHC-肽复合物、共刺激分子和其他与免疫细胞相互作用的成分,诱导T淋巴细胞免疫反应,产生特异性CTL<sup>[61]</sup>。

为了研究T细胞寿命是否受到分裂次数的内在限制,有研究团队用了10年时间在小鼠体内连续51次接种抗原激活T细胞,发现CD45.1<sup>+</sup> T细胞亚群没有失去扩增的能力,且没有失去控制转变成癌细胞,并且迭代刺激的T细胞端粒长度仍然可以维持<sup>[62]</sup>。探索T细胞端粒长度维持的原因能有助解决延长T细胞寿命问题。另一项研究中,发现一些T细胞(主要是原始T细胞和中央记忆T细胞)通过从APC获得细胞外囊泡中的端粒来延长自身端粒,在抗原特异性TCR识别条件下,MHC信号是触发端粒转移的关键<sup>[63]</sup>。端粒锌指相关蛋白是一种限制染色体末端长度的端粒结合蛋白,参与端粒修剪,在APC传递端粒过程中起到重要作用<sup>[64]</sup>。帮助T细胞成为干细胞和/或中枢长寿命记忆细胞,避免免疫衰老并使之获得长久免疫。

## 3 工程化DC疫苗的研究进展

截至2023年3月,通过临床试验资料库检索DC与肿瘤疫苗相关临床试验(检索条件:dendritic cell vaccine|cancer),立项总数已达418项,194项已完成。目前研发靶向DC技术策略各自存在优缺点,继续探索DC生物学行为及其抗肿瘤免疫中的作用,运用新兴抗原负载技术,通过纳米颗粒、抗体-抗原偶联物提高抗原提呈效率,同时克服免疫抑制微

环境的组合策略是未来基于DC研究癌症疫苗发展的新途径<sup>[65]</sup>。原第二军医大学研发的“抗原致敏的人DC”激发肿瘤特异性免疫,成为中国首个自主研发的获得中国国家药品监督管理局(NMPA)批准的、针对晚期结直肠癌的治疗性疫苗。国内一款通过编码肿瘤新抗原mRNA体外转染制备DC个性化肿瘤疫苗,于2023年3月在NMPA药品审评中心(center for drug evaluation,CDE)官网临床试验默认许可中显示获批(受理号:CXSL2200612),其用于治疗晚期实体瘤。

新技术处理抗原或模拟抗原后高效激活DC应用于新型肿瘤疫苗研发。基于阳离子含氟聚合物与模拟抗原卵清蛋白混合形成纳米颗粒,通过TLR4介导的信号通路诱导DC成熟,并促进DC摄取抗原促使交叉提呈,使得B16-OVA黑色素瘤得到有效抑制<sup>[66]</sup>。将处理后的癌细胞硅化,用病原体相关分子模式修饰硅化表面,如TLR激动剂包被硅化癌细胞,能诱导免疫激活,增强DC功能,DC吞噬作用后几小时内,吞噬体内pH值维持在7.0~7.5,同时DC募集NADPH氧化酶2,导致氧自由基消耗,促进肽加载到MHC分子上,这些条件也有利于二氧化硅溶解将抗原进一步暴露给DC,通过这种方式在晚期卵巢癌小鼠体内促进了CD4<sup>+</sup> T细胞向TME中Th1细胞表型的极化,从而诱导肿瘤抗原特异性T细胞免疫,结果显示肿瘤缩小、动物存活时间延长。硅化处理的癌细胞制备成疫苗容易保存且硅化表面可以结合多种分子,为免疫调节和靶向治疗提供了多种机会<sup>[67]</sup>。为探索靶向新抗原,研究<sup>[68]</sup>发现,一种癌症特异性异常转录诱导的嵌合RNA,可编码肿瘤特异性融合蛋白,利用其对应基因转染的DC胞外囊泡制备无细胞抗癌疫苗,处理免疫功能正常的荷瘤小鼠,其肿瘤生长得到抑制并延长了小鼠存活时间。

体外模拟仿生APC处理抗原也能用于研发肿瘤疫苗。通过亲水性单体介导的表面形态控制策略,合成生物相容性树突状(N-异丙基丙烯酰胺)聚微球,构建具有高比表面积的模拟天然抗原提呈细胞,能够更有效地扩增CD8<sup>+</sup> T细胞,并在小鼠实验中体现出显著的抗肿瘤效应,提升了离体T细胞活化和扩增的效率<sup>[69]</sup>。

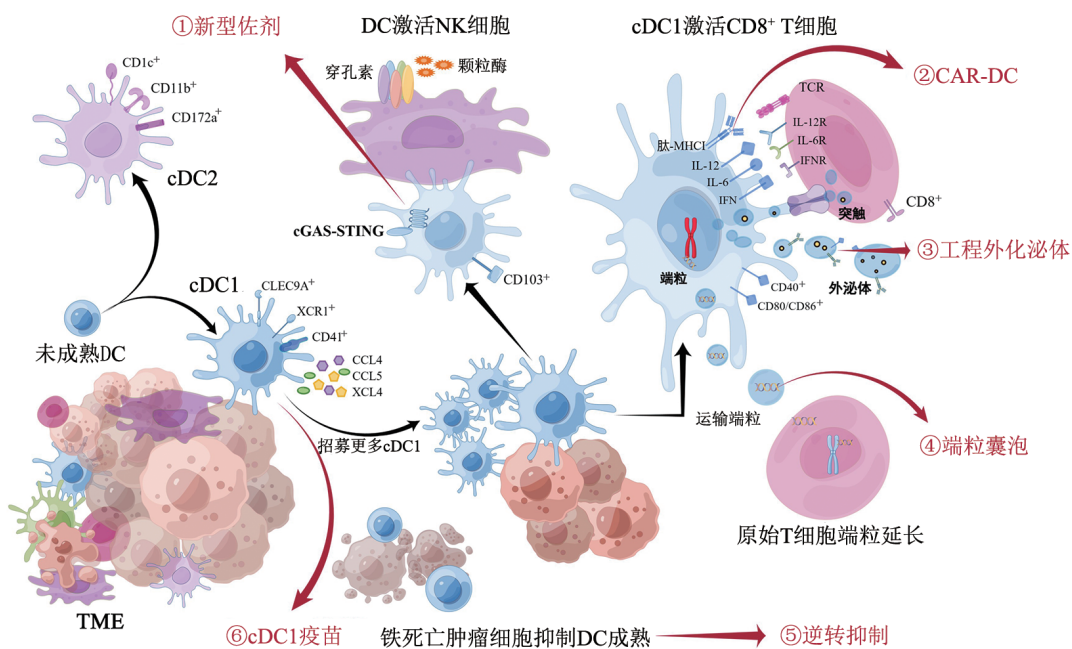
肿瘤细胞DNA损伤后诱导应激蛋白MICA和MICB的表达,作为配体激活NK细胞和T细胞上的NKG2D受体,诱导T细胞和NK细胞对肿瘤的协同杀伤效应。将MICA/B中高度保守的 $\alpha$ 3结构域与幽门螺杆菌的铁蛋白N末端结合构建出可以抑制靶蛋白水解脱落的新型抗肿瘤疫苗,在小鼠抗肿瘤实验中效果显著,同时发现该疫苗刺激T细胞和NK细胞积累的过程需要cDC1参与<sup>[70]</sup>。

#### 4 问题与对策

探索TME中的DC功能、寻找抗癌作用的影响因素是突破DC抗肿瘤免疫反应瓶颈最关键、最需解决的问题。DC疗法存在个体差异,在不同肿瘤中、同类肿瘤的不同时期疗效也有不同。40例III/IV期黑色素瘤患者,根据是否使用顺铂分为两组,同时接受DC疫苗接种,两组的肿瘤特异性T细胞反应和临床结局并未显示明显差异<sup>[71]</sup>。肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)免疫疗法抗肿瘤疗效显著,负载肿瘤特异性抗原的DC被认为可以高效激活特异性T细胞,对IV期黑色素瘤患者进行TIL免疫治疗,根据是否联合DC疫苗接种分为两组,长期随访观察显示联合DC疫苗组并未见明显优势,且客观缓解率未见升高<sup>[72]</sup>。DC疫苗未见明显疗效优势可能与晚期肿瘤免疫微环境的强势抑制作用有关,提升DC抗癌疗效应从增强DC功能和克服免疫抑制两方面寻找关键突破点。

聚焦DC抗原提呈作用,研究抗肿瘤免疫的各个步骤,从TME募集DC、DC负载抗原信息、DC影响T细胞等多个环节思考如何增强DC生物学效应成为了基于DC的肿瘤免疫细胞疗法的关键攻克点(图2):(1)新

型佐剂的添加能提升DC的致敏效果;(2)明确DC与T细胞的作用方式,模拟抗原肽制备CAR结构,能以工程化DC的形式提高DC疫苗抗肿瘤活性;(3)DC释放的外泌体有直接刺激T细胞的潜能,工程化模拟外泌体具有研发潜力;(4)提取DC端粒囊泡在未来有望提升T细胞寿命,甚至在增强CAR-T细胞功能方面出现新突破;(5)肿瘤免疫抑制微环境限制了肿瘤疫苗的临床作用,探索逆转肿瘤抑制微环境的方法以恢复免疫细胞抗肿瘤功能;(6)利用cDC1在抗肿瘤免疫中的重要作用,在TME中提取负载了肿瘤特异性抗原信息的cDC1,在体外大量扩增以制备cDC1疫苗。但是DC与B细胞关系的相关研究仍较少,cDC2在CD4<sup>+</sup>T细胞的活化和分化的不同阶段是否合作并诱发细胞毒性反应尚未得到阐明。未来通过检测手段的发展对DC亚群做出更细致的划分,高效利用单细胞测序技术能在更微观层面解析DC抗肿瘤机制。通用型肿瘤疫苗种类少,肿瘤特异性相关蛋白难以找寻,个体化明显的肿瘤疫苗相关产品制作周期长、成本高、工序复杂,需要通过开发更高效的途径来实现量产,通过研发细菌载体疫苗、钙化原位疫苗、mRNA疫苗等,结合新型佐剂,有助打破当前瓶颈。



本图由Figdraw绘制。

图2 TME中的DC亚群及其抗癌策略

中国临床试验注册中心(<https://www.chictr.org.cn/>)也属于WHO临床试验注册平台一级注册机构,其中注册DC治疗肿瘤的临床试验共有11项,均为实体瘤治疗,其中9项研究常规治疗联合抗原负载DC治疗,1项研究DC疫苗联合免疫检查点抑制剂治

疗肿瘤,1项研究基因编辑DC治疗肿瘤。基于免疫细胞在恶性肿瘤临床治疗研究中的巨大潜能,2023年5月中国发布了《体细胞临床研究工作指引》征求意见稿,旨在探索规范有效的体细胞临床治疗方案。CDE官网受理项目信息中,有3项DC治疗肿瘤的生物制

品获批新药1类注册(受理号: CXSL2300141, CXSL2000241, CXSB0900001), 有望进一步打开DC治疗肿瘤新篇章。CAR-T细胞治疗在血液系统肿瘤中取得令人欣喜效果带来新的启示, 基于DC在固有免疫和获得性免疫的重要作用, 工程化DC有望实现人工抗原提呈, 推进工程化免疫细胞的发展, 带给肿瘤患者新的期盼。

### [参考文献]

- [1] RANDOLPH G J. Dendritic cells: the first step[J/OL]. *J Exp Med*, 2021, 218(3): e20202077[2023-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33600554/>. DOI: 10.1084/jem.20202077.
- [2] HUDSON W H, WIELAND A. Technology meets TILs: deciphering T cell function in the-omics era[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(1): 41-57. DOI: 10.1016/j.ccell.2022.09.011.
- [3] FAJGENBAUM D C, JUNE C H. Cytokine storm[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(23): 2255-2273. DOI: 10.1056/NEJMra2026131.
- [4] RODRIGUEZ-GARCIA A, PALAZON A, NOGUERA-ORTEGA E, *et al.* CAR-T cells hit the tumor microenvironment: strategies to overcome tumor escape[J/OL]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1109 [2023-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32625204/>. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01109.
- [5] MITTELBRUNN M, KROEMER G. Hallmarks of T cell aging[J]. *Nat Immunol*, 2021, 22(6): 687-698. DOI: 10.1038/s41590-021-00927-z.
- [6] JACQUELOT N, TELLIER J, SL N, *et al.* Tertiary lymphoid structures and B lymphocytes in cancer prognosis and response to immunotherapies[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2021, 10(1): 1900508 [2023-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33854820/>. DOI: 10.1080/2162402X.2021.1900508.
- [7] LARSON R C, KANN M C, BAILEY S R, *et al.* CAR T cell killing requires the IFN $\gamma$ R pathway in solid but not liquid tumours[J]. *Nature*, 2022, 604(7906): 563-570. DOI: 10.1038/s41586-022-04585-5.
- [8] LIAU L M, ASHKAN K, BREM S, *et al.* Association of autologous tumor lysate-loaded dendritic cell vaccination with extension of survival among patients with newly diagnosed and recurrent glioblastoma: a phase 3 prospective externally controlled cohort trial[J]. *JAMA Oncol*, 2023, 9(1): 112-121. DOI: 10.1001/jamaoncol.2022.5370.
- [9] GUO Z Q, YUAN Y, CHEN C, *et al.* Durable complete response to neoantigen-loaded dendritic-cell vaccine following anti-PD-1 therapy in metastatic gastric cancer[J/OL]. *NPJ Precis Oncol*, 2022, 6(1): 34[2023-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35661819/>. DOI: 10.1038/s41698-022-00279-3.
- [10] VOGELZANG N J, BEER T M, GERRITSEN W, *et al.* Efficacy and safety of autologous dendritic cell-based immunotherapy, docetaxel, and prednisone vs placebo in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: the VIABLE phase 3 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(4): 546-552. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.7298.
- [11] ROB L, CIBULA D, KNAPP P, *et al.* Safety and efficacy of dendritic cell-based immunotherapy DCVAC/OvCa added to first-line chemotherapy (carboplatin plus paclitaxel) for epithelial ovarian cancer: a phase 2, open-label, multicenter, randomized trial [J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(1): e003190[2023-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34992091/>. DOI: 10.1136/jitc-2021-003190.
- [12] NICKLES E, DHARMADHIKARI B, LI Y T, *et al.* Dendritic cell therapy with CD137L-DC-EBV-VAX in locally recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma is safe and confers clinical benefit[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2022, 71(6): 1531-1543. DOI: 10.1007/s00262-021-03075-3.
- [13] ZHONG R, LING X, CAO S, *et al.* Safety and efficacy of dendritic cell-based immunotherapy (DCVAC/LuCa) combined with carboplatin/pemetrexed for patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer without oncogenic drivers[J/OL]. *ESMO Open*, 2022, 7(1): 100334[2023-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34959168/>. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100334.
- [14] VAN GULIJK M, DAMMEIJER F, AERTS J, *et al.* Combination strategies to optimize efficacy of dendritic cell-based immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2759. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02759.
- [15] BERNAL-ESTÉVEZ D A, ORTÍZ BARBOSA M A, ORTÍZ-MONTERO P, *et al.* Autologous dendritic cells in combination with chemotherapy restore responsiveness of T cells in breast cancer patients: a single-arm phase I/II trial[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 669965[2023-05-10]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.669965>. DOI: 10.3389/fimmu.2021.669965.
- [16] DE KEERSMAECKER B, CLAERHOUT S, CARRASCO J, *et al.* TriMix and tumor antigen mRNA electroporated dendritic cell vaccination plus ipilimumab: link between T-cell activation and clinical responses in advanced melanoma[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000329[2023-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32114500/>. DOI: 10.1136/jitc-2019-000329.
- [17] STORKUS W J, MAURER D, LIN Y, *et al.* Dendritic cell vaccines targeting tumor blood vessel antigens in combination with dasatinib induce therapeutic immune responses in patients with checkpoint-refractory advanced melanoma[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(11): e003675[2023-05-10]. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-003675>. DOI: 10.1136/jitc-2021-003675.
- [18] TOYODA T, KAMATA T, TANAKA K, *et al.* Phase II study of  $\alpha$ -galactosylceramide-pulsed antigen-presenting cells in patients with advanced or recurrent non-small cell lung cancer[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000316[2023-05-10]. <https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000316>. DOI: 10.1136/jitc-2019-000316.
- [19] LV M Z, CHEN M X, ZHANG R, *et al.* Manganese is critical for antitumor immune responses via cGAS-STING and improves the efficacy of clinical immunotherapy[J]. *Cell Res*, 2020, 30(11): 966-979. DOI: 10.1038/s41422-020-00395-4.
- [20] BYRNE K T, BETTS C B, MICK R, *et al.* Neoadjuvant selicrelumab, an agonist CD40 antibody, induces changes in the tumor microenvironment in patients with resectable pancreatic cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(16): 4574-4586. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-1047.
- [21] CHARLES J, CHAPEROT L, HANNANI D, *et al.* An innovative plasmacytoid dendritic cell line-based cancer vaccine primes and expands antitumor T-cells in melanoma patients in a first-in-human trial[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2020, 9(1): 1738812[2023-05-10].

- <https://doi.org/10.1080/2162402x.2020.1738812>. DOI: 10.1080/2162402x.2020.1738812.
- [22] ADAMIK J, BUTTERFIELD L H. What's next for cancer vaccines [J/OL]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(670): eabo4632[2023-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36350992/>. DOI: 10.1126/scitranslmed.abo4632.
- [23] PALADHI A, DARIPA S, MONDAL I, *et al*. Targeting thymidine phosphorylase alleviates resistance to dendritic cell immunotherapy in colorectal cancer and promotes antitumor immunity[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 988071[2023-05-10]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.988071>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.988071.
- [24] PACHYNSKI R K, MORISHIMA C, SZMULEWITZ R, *et al*. IL-7 expands lymphocyte populations and enhances immune responses to sipuleucel-T in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC)[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(8): e002903[2023-05-10]. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-002903>. DOI: 10.1136/jitc-2021-002903.
- [25] DORFF T, HIRASAWA Y, ACOBA J, *et al*. Phase Ib study of patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer treated with different sequencing regimens of atezolizumab and sipuleucel-T[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(8): e002931[2023-05-10]. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-002931>. DOI: 10.1136/jitc-2021-002931.
- [26] WANG L, YU S, CHAN E R, *et al*. Notch-regulated dendritic cells restrain inflammation-associated colorectal carcinogenesis[J]. *Cancer Immunol Res*, 2021, 9(3):348-361. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-20-0428.
- [27] DEL P A, SALVI V, SORIANI A, *et al*. Dendritic cell subsets in cancer immunity and tumor antigen sensing[J]. *Cell Mol Immunol*, 2023,20(5):432-447. DOI:10.1038/s41423-023-00990-6.
- [28] FU C, PENG P, LOSCHKO J, *et al*. Plasmacytoid dendritic cells cross-prime naive CD8 T cells by transferring antigen to conventional dendritic cells through exosomes[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(38):23730-23741. DOI:10.1073/pnas.2002345117.
- [29] RODRIGUES P F, KOUKLAS A, CVIJETIC G, *et al*. pDC-like cells are pre-DC2 and require KLF4 to control homeostatic CD4 T cells [J/OL]. *Sci Immunol*, 2023, 8(80): eadd4132[2023-05-10]. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.add4132>. DOI: 10.1126/sciimmunol.add4132.
- [30] MARCISCANO A E, ANANDASABAPATHY N. The role of dendritic cells in cancer and anti-tumor immunity[J/OL]. *Semin Immunol*, 2021, 52: 101481[2023-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34023170/>. DOI: 10.1016/j.smim.2021.101481.
- [31] ALVARO T, SARAY G, CARLOS L, *et al*. Depletion of conventional type-1 dendritic cells in established tumors suppresses immunotherapy efficacy[J]. *Cancer Res*, 82(23): 4373-4385. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-22-1046.
- [32] HUBERT M, GOBBINI E, COUILLAULT C, *et al*. IFN-III is selectively produced by cDC1 and predicts good clinical outcome in breast cancer[J/OL]. *Sci Immunol*, 2020, 5(46): eaav3942[2023-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32303573/>. DOI: 10.1126/sciimmunol.aav3942.
- [33] DONG C. Cytokine regulation and function in T cells[J]. *Annu Rev Immunol*, 2021, 39: 51-76. DOI: 10.1146/annurev-immunol-061020-053702.
- [34] YIN X, CHEN S, EISENBARTH S C. Dendritic cell regulation of T helper cells[J]. *Annu Rev Immunol*, 2021, 39: 759-790. DOI: 10.1146/annurev-immunol-101819-025146.
- [35] SCHENKEL J M, HERBST R H, CANNER D, *et al*. Conventional type I dendritic cells maintain a reservoir of proliferative tumor-antigen specific TCF-1<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> T cells in tumor-draining lymph nodes[J]. *Immunity*, 2021, 54(10): 2338-2353. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.08.026.
- [36] PEREZ C R, DE PALMA M. Engineering dendritic cell vaccines to improve cancer immunotherapy[J/OL]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 5408[2023-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31776331/>. DOI: 10.1038/s41467-019-13368-y.
- [37] ZHOU Y F, SLONE N, CHRISIKOS T T, *et al*. Vaccine efficacy against primary and metastatic cancer with *in vitro*-generated CD103<sup>+</sup> conventional dendritic cells[J/OL]. *J Immunol*, 2020, 204 (1\_Supplement): 91.4[2023-0510]. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.204.supp.91.4>. DOI: 10.4049/jimmunol.204.supp.91.4.
- [38] WANG S, WU Q, CHEN T, *et al*. Blocking CD47 promotes antitumor immunity through CD103<sup>+</sup> dendritic cell-NK cell axis in murine hepatocellular carcinoma model[J]. *J Hepatol*, 2022, 77(2): 467-478. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.03.011.
- [39] MAIER B, LEADER A M, CHEN S T, *et al*. A conserved dendritic-cell regulatory program limits antitumor immunity[J]. *Nature*, 2020, 580(7802): 257-262. DOI: 10.1038/s41586-020-2134-y.
- [40] HE M Y, ROUSSAK K, MA F Y, *et al*. CD5 expression by dendritic cells directs T cell immunity and sustains immunotherapy responses[J]. *Science*, 2023, 379(6633): eabg2752[2023-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36795805/>. DOI: 10.1126/science.abg2752.
- [41] TIBERIO L, DEL PRETE A, SCHIOPPA T, *et al*. Chemokine and chemotactic signals in dendritic cell migration[J]. *Cell Mol Immunol*, 2018, 15(4): 346-352. DOI: 10.1038/s41423-018-0005-3.
- [42] VAN PANHUYS N, KLAUSCHEN F, GERMAIN R N. T-cell-receptor-dependent signal intensity dominantly controls CD4(+) T cell polarization *in vivo*[J]. *Immunity*, 2014, 41(1): 63-74. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.06.003.
- [43] FU C M, JIANG A M. Dendritic cells and CD8 T cell immunity in tumor microenvironment[J/OL]. *Front Immunol*, 2018, 9: 3059 [2023-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30619378/>. DOI: 10.3389/fimmu.2018.03059.
- [44] GHISLAT G, CHEEMA A S, BAUDOIN E, *et al*. NF- $\kappa$ B-dependent IRF1 activation programs cDC1 dendritic cells to drive antitumor immunity[J/OL]. *Sci Immunol*, 2021, 6(61): eabg3570 [2023-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34244313/>. DOI: 10.1126/sciimmunol.abg3570.
- [45] MORANTE-PALACIOS O, GODOY-TENA G, CALAFELL-SEGURA J, *et al*. Vitamin C enhances NF- $\kappa$ B-driven epigenomic reprogramming and boosts the immunogenic properties of dendritic cells[J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(19): 10981-10994. DOI: 10.1093/nar/gkac941.
- [46] WANG J J, WANG J Y, HONG W X, *et al*. Optineurin modulates the maturation of dendritic cells to regulate autoimmunity through JAK2-STAT3 signaling[J/OL]. *Nat Commun*, 2021, 12: 6198[2023-05-10]. <https://www.nature.com/articles/s41467-021-26477-4>. DOI: 10.1038/s41467-021-26477-4.
- [47] DING J, NING Y L, BAI Y, *et al*.  $\beta$ -Glucan induces autophagy in dendritic cells and influences T-cell differentiation[J]. *Med Microbiol Immunol*, 2019, 208(1): 39-48. DOI: 10.1007/s00430-018-0556-z.



- [48] MOU Y H, WANG J, WU J C, *et al.* Ferroptosis, a new form of cell death: opportunities and challenges in cancer[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 34[2023-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30925886/>. DOI: 10.1186/s13045-019-0720-y.
- [49] WIERNICKI B, MASCHALIDI S, PINNEY J, *et al.* Cancer cells dying from ferroptosis impede dendritic cell-mediated anti-tumor immunity[J/OL]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 3676[2023-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35760796/>. DOI: 10.1038/s41467-022-31218-2.
- [50] HUANG T X, TAN X Y, HUANG H S, *et al.* Targeting cancer-associated fibroblast-secreted WNT2 restores dendritic cell-mediated antitumor immunity[J]. *Gut*, 2022, 71(2): 333-344. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322924.
- [51] KIM H R, PARK J S, PARK J H, *et al.* Cell-permeable transgelin-2 as a potent therapeutic for dendritic cell-based cancer immunotherapy [J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 43[2023-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33731208/>. DOI: 10.1186/s13045-021-01058-6.
- [52] BROWN T P, BHATTACHARJEE P, RAMACHANDRAN S, *et al.* The lactate receptor GPR81 promotes breast cancer growth via a paracrine mechanism involving antigen-presenting cells in the tumor microenvironment[J]. *Oncogene*, 2020, 39(16): 3292-3304. DOI: 10.1038/s41388-020-1216-5.
- [53] YUAN X L, DUAN Y M, XIAO Y, *et al.* Vitamin E enhances cancer immunotherapy by reinvigorating dendritic cells via targeting checkpoint SHP1[J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(7): 1742-1759. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-0900.
- [54] YAO W R, LI Y L, ZENG L, *et al.* Intratumoral injection of dendritic cells overexpressing interleukin-12 inhibits melanoma growth[J]. *Oncol Rep*, 2019; 42(1): 370-376. DOI: 10.3892/or.2019.7165.
- [55] PLEBANEK M P, STURDIVANT M, DEVITO N C, *et al.* Role of dendritic cell metabolic reprogramming in tumor immune evasion[J]. *Int Immunol*, 2020, 32(7): 485-491. DOI: 10.1093/intimm/dxaa036.
- [56] VOGT L, SCHMITZ N, KURRER M O, *et al.* VSIG4, a B7 family-related protein, is a negative regulator of T cell activation[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(10): 2817-2826. DOI: 10.1172/JCI25673.
- [57] MUNAWARA U, PERVEEN K, SMALL A G, *et al.* Human dendritic cells express the complement receptor immunoglobulin which regulates T cell responses[J/OL]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2892[2023-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31921153/>. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02892.
- [58] TANG R H, ACHARYA N, SUBRAMANIAN A, *et al.* Tim-3 adapter protein Bat3 acts as an endogenous regulator of tolerogenic dendritic cell function[J/OL]. *Sci Immunol*, 2022, 7(69): eabm0631 [2023-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35275752/>. DOI: 10.1126/sciimmunol.abm0631.
- [59] MACNABB B W, CHEN X F, TUMULURU S, *et al.* Dendritic cells can prime anti-tumor CD8<sup>+</sup> T cell responses through major histocompatibility complex cross-dressing[J/OL]. *Immunity*, 2022, 55(11): 2206-2208[2023-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9885954/>. DOI: 10.1016/j.immuni.2022.09.015.
- [60] RUHLAND M K, ROBERTS E W, CAI E, *et al.* Visualizing synaptic transfer of tumor antigens among dendritic cells[J]. *Cancer Cell*, 2020, 37(6): 786-799. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.05.002.
- [61] PITT J M, ANDRÉ F, AMIGORENA S, *et al.* Dendritic cell-derived exosomes for cancer therapy[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(4): 1224-1232. DOI: 10.1172/JCI81137.
- [62] SOERENS A G, KÜNZLI M, QUARNSTROM C F, *et al.* Functional T cells are capable of supernumerary cell division and longevity[J]. *Nature*, 2023, 614(7949): 762-766. DOI: 10.1038/s41586-022-05626-9.
- [63] LANNA A, VAZ B, D'AMBRA C, *et al.* An intercellular transfer of telomeres rescues T cells from senescence and promotes long-term immunological memory[J]. *Nat Cell Biol*, 2022, 24(10): 1461-1474. DOI: 10.1038/s41556-022-00991-z.
- [64] LI J S Z, MIRALLES FUSTÉ J, SIMAVORIAN T, *et al.* TZAP: a telomere-associated protein involved in telomere length control[J]. *Science*, 2017, 355(6325): 638-641. DOI: 10.1126/science.aah6752.
- [65] SUTHERLAND S I M, JU X S, HORVATH L G, *et al.* Moving on from sipuleucel-T: new dendritic cell vaccine strategies for prostate cancer [J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 641307[2023-05-10]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.641307>. DOI: 10.3389/fimmu.2021.641307.
- [66] XU J, LV J, ZHUANG Q, *et al.* A general strategy towards personalized nanovaccines based on fluoropolymers for post-surgical cancer immunotherapy[J]. *Nat Nanotechnol*, 2020, 15(12): 1043-1052. DOI: 10.1038/s41565-020-00781-4.
- [67] GUO J M, DE MAY H, FRANCO S, *et al.* Cancer vaccines from cryogenically silicified tumour cells functionalized with pathogen-associated molecular patterns[J]. *Nat Biomed Eng*, 2022, 6(1): 19-31. DOI: 10.1038/s41551-021-00795-w.
- [68] XIONG X, KE X R, WANG L, *et al.* Neoantigen-based cancer vaccination using chimeric RNA-loaded dendritic cell-derived extracellular vesicles[J/OL]. *J Extracell Vesicles*, 2022, 11(8): e12243[2023-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35927827/>. DOI: 10.1002/jev2.12243.
- [69] YANG H, SUN L, CHEN R, *et al.* Biomimetic dendritic polymeric microspheres induce enhanced T cell activation and expansion for adoptive tumor immunotherapy[J/OL]. *Biomaterials*, 2023, 296: 122048 [2023-05-10]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2023.122048>. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2023.122048.
- [70] BADRINATH S, DELLACHERIE M O, LI A, *et al.* A vaccine targeting resistant tumours by dual T cell plus NK cell attack[J]. *Nature*, 2022, 606(7916): 992-998. DOI: 10.1038/s41586-022-04772-4.
- [71] BOUDEWIJNS S, BLOEMENDAL M, HAAS N, *et al.* Autologous monocyte-derived DC vaccination combined with cisplatin in stage III and IV melanoma patients: a prospective, randomized phase 2 trial[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(3): 477-488. DOI: 10.1007/s00262-019-02466-x.
- [72] SABERIAN C, AMARIA R N, NAJJAR A M, *et al.* Randomized phase II trial of lymphodepletion plus adoptive cell transfer of tumor-infiltrating lymphocytes, with or without dendritic cell vaccination, in patients with metastatic melanoma[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(5): e002449[2023-05-10]. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-002449>. DOI: 10.1136/jitc-2021-002449.

[收稿日期] 2023-07-02

[修回日期] 2023-08-04

[本文编辑] 向正华, 沈志超