

靶向肿瘤微环境(TME)免疫治疗策略的研究进展

何香川^{1,2}(综述) 刘明斌¹ 张晓燕^{1,2} 徐建青^{1,2△}(审校)

(¹复旦大学附属公共卫生临床中心科研部 上海 201508; ²复旦大学生物医学研究院 上海 200032)

【摘要】 肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)在肿瘤恶性进展、免疫逃逸和治疗抵抗中发挥重要作用。根据TME特点开发安全有效的免疫疗法是目前抗肿瘤技术研究的热点,同时个体化TME特征作为免疫治疗耐受的主因,有待发掘合理的适用人群和联合治疗方案,以便优化现有的免疫治疗策略。本文对TME特征、免疫状态及肿瘤免疫治疗策略的研究进展进行综述,通过深入理解多元化的TME和免疫策略,为个体的精准化免疫治疗提供线索和依据。

【关键词】 肿瘤微环境(TME); 免疫逃逸; 免疫治疗; T细胞

【中图分类号】 R730 **【文献标志码】** B **doi:**10.3969/j.issn.1672-8467.2020.01.022

The immunotherapeutic strategy for tumor microenvironment (TME)

HE Xiang-chuan^{1,2}, LIU Ming-bin¹, ZHANG Xiao-yan^{1,2}, XU Jian-qing^{1,2△}

(¹Department of Scientific Research, Shanghai Public Health Clinical Center, Fudan University, Shanghai 201508, China; ²Institutes of Biomedical Sciences, Fudan University, Shanghai 200032, China)

【Abstract】 Tumor microenvironment (TME) plays an important role in tumor progression, immune escape and drug resistance. Recently, much attention has been paid on developing more effective immunotherapies with safety considerations based on the characteristics of TME. However, current immunotherapies can initiate resistance gradually due to the complexity TMEs of individuals, and fail to get ideal outcomes. Thus it is imperative to optimize the existing immunotherapy strategies by combining potential treatments and selecting appropriate population. Here we reviewed literatures to generally understand individual tumor conditions through the characteristics of TME, immunological conditions and related immunotherapy strategies, for further indicating the immunological intervention of killing tumors precisely.

【Key words】 tumor microenvironment (TME); immune escape; immunotherapy; T cell

* This work was supported by the National Key Research and Development Program of China (2016YFC1303402).

通常定植于正常组织的肿瘤细胞,能够与基质细胞、免疫细胞及其分泌因子、血管内皮细胞和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)等组分共同构成肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)^[1]。这些由肿瘤细胞招募和激活的免疫细胞及相关基质成分,在肿瘤定植或生长早期,形成抑瘤性炎症

微环境从而阻碍肿瘤发生发展。而经过持续性肿瘤抗原刺激和免疫激活反应,微环境中相关效应细胞处于耗竭或重塑状态,无法发挥正常功能甚至促进肿瘤的恶性表征,产生免疫抑制性微环境^[2]。由于维持免疫抑制微环境的主要细胞成分在肿瘤进展早期也发挥抗肿瘤作用,因此可以通过靶向

国家重点研发计划项目(2016YFC1303402)

[△]Corresponding author E-mail: xujianqing@shphc.org.cn

网络首发时间:2020-01-02 10:47:39 网络首发地址: <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/31.1885.R.20191230.1811.006.html>

TME的免疫治疗策略,激发或恢复免疫系统固有的抑瘤能力,重塑积极的免疫微环境,并产生综合性应答效果^[3]。

TME特点 肿瘤细胞与基质成分之间相互作用,形成了功能复杂的TME。肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)是肿瘤基质的主要成分。CAFs主要分布于血管周围或肿瘤外周纤维间质内,分泌细胞因子、ECM成分及相关酶分子^[4]。ECM为TME中细胞提供物理支持,在细胞黏附和浸润中发挥重要作用,ECM沉积能够产生包裹肿瘤的致密纤维间质,使得肿瘤组织较正常组织的脆度和硬度更高,形成阻碍免疫细胞浸润的物理屏障,抑制抗肿瘤药物靶向TME^[5]。同时CAFs分泌的基质金属蛋白酶,能够重塑ECM,释放趋化因子、生长因子及促血管生成因子等,促进肿瘤的恶性转化^[6]。随着肿瘤迅速生长和血管异化,瘤内常发生血供不足现象,并长期处于缺氧环境中,同时细胞代谢会增加乳糖和氢离子累积,形成酸性TME,而由血管缺陷和代谢障碍导致的级联信号激活,促进了免疫抑制性TME的形成^[7-8]。

TME中有多种免疫细胞浸润,其中CD8⁺或细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)发挥肿瘤杀伤功能,而调节性T细胞(regulatory T, Treg)减弱效应T细胞活性,促进TME的免疫抑制。通常M1型巨噬细胞分泌Th1细胞因子,发挥促炎和抗癌作用,但TME中的肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)为M2型,通过分泌Th2细胞因子促进血管生成和肿瘤侵袭。另一种能够杀伤肿瘤的免疫细胞——自然杀伤细胞(natural killer, NK),通过释放颗粒酶和穿孔素或以其Fc段受体介导抗体依赖的细胞毒性作用杀伤靶细胞,但在TME中富集的TGF- β 会抑制其杀伤活性。树突状细胞(dendritic cell, DC)同样会受到TME中缺氧和炎症环境影响削弱其抗原提呈活性。而髓系来源抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)作为TME中的免疫负调控因素,能够抑制T细胞激活和多种免疫细胞活性^[9]。不同肿瘤的类型各异,但肿瘤细胞间的恶性表型相对统一,因此基质细胞类型和富集程度往往决定了TME特性,进一步影响了靶向性免疫治疗的应答机制^[1]。

肿瘤微环境的免疫特征和相关机制 TME的

异质性使得个体间肿瘤进展仍存在较大差异^[10]。理论上肿瘤抗原能够被宿主T细胞识别和清除,但实际上肿瘤的难治和复发现象提示了肿瘤的免疫逃逸。难治性肿瘤的免疫微环境通常分为豁免型和炎症型。炎症性肿瘤微环境中富集有活化的T细胞和髓系细胞,并有趋化因子、I型干扰素(interferon, IFN)信号表达。相反,在“冷肿瘤”,也就是免疫豁免型TME中,仅存在少量免疫细胞或抑制性亚群,如Treg、MDSC和TAM,而效应性免疫细胞无法有效浸润至肿瘤微环境,仅分布于外周基质,难以发挥抑瘤功能^[11-12]。因此需要根据TME中不同的免疫逃逸机制,开发针对差异性免疫微环境的激活策略^[9]。

免疫细胞浸润障碍 TME中T细胞浸润程度与免疫治疗效能密切相关。影响T细胞浸润的因素存在多样性。例如在黑色素瘤小鼠模型中,由于缺乏CD103⁺ DC分泌的CXCL9和CXCL10,过继回输的效应T细胞无法有效进入TME^[13]。在前列腺癌和结肠癌中,MDSC产生活性氮,致使趋化因子CCL2发生硝化,抑制CTL和Th1型效应细胞的浸润^[14]。CAFs促进未成熟髓系细胞浸润,该细胞可能整合和呈递肿瘤相关抗原至CD8⁺T细胞,并携带相关的致死性信号PD-L2和凋亡相关配体FasL,抑制肿瘤特异性CD8⁺T细胞浸润至TME^[16]。

T细胞耗竭 慢性感染模型中T细胞的低应答现象称为T细胞耗竭。近期发现TME中T细胞也存在相似状态,在持续性暴露于肿瘤抗原和炎症条件下,T细胞的抑制性受体激活和效应因子缺失,导致其杀伤功能损伤,最终形成了抑制性的免疫微环境^[17]。耗竭早期T细胞IL-2的生成及杀伤能力受损,中期TNF- α 缺失,而晚期IFN- γ 和颗粒酶B的产生受限^[18]。耗竭的T细胞高表达抑制性受体,包括程序性死亡受体1(programmed cell death protein 1, PD-1)、CTLA-4、LAG-3、TIM-3、TIGIT等,其中PD-1是调控T细胞耗竭的主要抑制性受体^[19]。

抑制性免疫细胞浸润 在TME中具有抗肿瘤能力免疫细胞的浸润,通常伴随着免疫抑制性细胞的代偿性增加,通过检测单一类型细胞富集程度,无法有效体现对TME中免疫状态的判断,因此可通过综合测定瘤内CD8⁺T细胞和Treg细胞等抑制性细胞的比例评估其预后价值^[20]。肿瘤的血管内

皮富含细胞凋亡相关配体 FasL,使 CTL 难以富集至肿瘤,而 Treg 细胞能够通过高表达凋亡抑制分子 c-FLIP 逃避 FasL 介导的杀伤而得以大量聚集^[11]。乳腺癌中 CAF 能够分泌 CCL5,募集高表达其受体 CCR1 的 Treg 细胞至 TME 中^[21]。而在 SMAD4 缺陷的结直肠癌,肿瘤侵袭区高表达的 CCL15 能够趋化表达 CCR1 的 MDSC 至 TME^[22]。

靶向 TME 的免疫治疗策略 不同于肿瘤细胞累积产生的适应性突变和获得性耐药,靶向 TME 的免疫治疗策略有较好的稳定性优势。由于 TME 功能的两面性,干预需精确调控 TME 抑瘤或促瘤能力的平衡。因此需要研究确定 TME 分别在正常和肿瘤条件下关键的差异化信号^[24]。

免疫检查点阻断抗体 免疫检查点蛋白是在免疫反应中产生共刺激或抑制信号的分子,在正常条件下调控宿主免疫反应。近期研究主要集中于免疫检查点 PD-1 及其配体 PD-L1 信号轴,肿瘤中高表达的 PD-L1 能够与 T 细胞表面的 PD-1 结合,限制 T 细胞激活并诱发其耗竭状态从而导致肿瘤的免疫逃逸。因此对 PD-L1 阳性的肿瘤,应用 PD-1 或 PD-L1 单克隆阻断抗体,纠正 TME 对 T 细胞的免疫抑制,能够使 T 细胞恢复正常激活状态^[12]。近来研究发现,PD-L1 阴性的肿瘤对 PD-1/PD-L1 的免疫检查点阻断治疗有良好应答,同时 TME 中浸润的免疫细胞高表达 PD-L1,且与 PD-L1 阻断的疗效密切相关。这说明 TME 中表达的 PD-L1,在肿瘤免疫逃逸中也发挥重要作用^[25-26]。CTLA-4 是表达在 Treg 上的免疫检查点分子,通过抗 CTLA-4 单抗清除 Treg 细胞,能够系统性解除机体对 CTL 的抑制,激活 T 细胞免疫应答^[27]。

逆转 T 细胞的耗竭状态有助于免疫微环境正态化,恢复免疫系统抑制肿瘤的能力,是治疗肿瘤的有效策略。2011 年美国食品药品监督管理局(FDA)批准首款适用于转移性黑色素瘤的抗 CTLA-4 单克隆抗体药物 Ipilimumab^[28]。2014 年日本和美国分别批准首款抗 PD-1 单抗药物 Nivolumab 和 Pembrolizumab,应用于其他治疗无效的高级别转移性黑色素瘤,且使用 Pembrolizumab 的患者较之于 Ipilimumab 有较长的无进展生存期且毒副作用减少^[29]。同时 PD-1 单抗药物的适应证范围也在逐步扩大,在非小细胞肺癌、肾癌、膀胱癌、胃癌、头颈癌等多种恶性肿瘤中也存在生存获益^[31]。且针对上述两个

不同策略(PD-1/CTLA-4)的联合靶向阻断也是目前疗效良好的协同治疗方案^[27]。但随着免疫检查点抑制剂的广泛使用,其相关并发症如免疫性肝炎、肺炎、肠炎、心肌炎甚至神经系统炎症等多种疾病被逐渐发现,据报道经 PD1 疗法导致的免疫性心肌炎死亡率高达 46%,目前尚无有效的干预手段,因此对免疫检查点药物的应用仍需谨慎,避免可能出现的严重并发症^[32]。

嵌合抗原受体 T 细胞技术(CAR-T)和 T 细胞受体嵌合型 T 细胞技术(TCR-T) CAR-T 和 TCR-T 技术都是将患者自身的 T 淋巴细胞在体外进行改造,然后回输体内杀伤肿瘤的过继疗法,但是它们识别抗原的机制不同。CAR-T 技术通过在 T 细胞上直接嵌入与特定抗原结合的人工合成抗体,使 T 细胞能够识别细胞表面的抗原,并靶向杀伤表达该肿瘤抗原的细胞。而 TCR-T 技术则利用 α 和 β 肽链构成的异元二聚体来识别由主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)呈现在细胞表面的多肽片段,并通过基因修饰的方式,增强对肿瘤抗原识别能力较弱的 T 细胞的亲和性^[33]。

体外实验中 CAR-T 细胞能够有效裂解肿瘤细胞,同时在急性淋巴细胞白血病中, CAR-T 治疗的完全应答率接近 90%,显示出持续的疾病缓解效果,然而 CAR-T 对实体瘤的疗效甚微^[34]。由于实体瘤中 TME 及肿瘤抗原的复杂性,使得肿瘤中 CAR-T 细胞浸润受限,靶向肿瘤的杀伤能力减弱。在 TCR-T 技术中, MHC 分子能够展示从细胞表面和细胞内蛋白中获得的肽链,与 CARs 相比,能够靶向肿瘤内外多种抗原,更具备肿瘤特异性。虽然 CAR-T 细胞杀伤肿瘤细胞的能力卓越,但如果没有合适的靶点也无法对实体瘤发挥作用。同时,由于 CAR 靶向的抗原在肿瘤表面有上千个拷贝,可能会在 CARs 渗透到肿瘤内部前将其吸收,使得 CAR-T 细胞附着在肿瘤外层难以向内部渗透。而 TCR-T 细胞初遇肿瘤时接触的抗原可能少于 50 个拷贝,使其能够深入肿瘤内部与抗原结合,从而保证更均衡的药物分布^[33,35]。鉴于 TCR-T 技术在识别肿瘤新抗原和浸润能力方面的优势,有望突破 CAR-T 对实体瘤治疗的局限,进一步优化激活 T 细胞应答的策略。但该疗法仍存在脱靶效应、细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)及神经毒性等副作用,其中 CRS 以大量炎性细胞因子短暂剧烈

升高为特征,严重时形成细胞因子风暴,造成全身器官功能紊乱甚至危及生命,因此仍需深入研究提升过继细胞疗法的安全性^[36]。

溶瘤病毒治疗 溶瘤病毒是天然或经基因改造后可特异性攻击和破坏肿瘤细胞的病毒。其中最受关注的为装配有靶向或功能因子的病毒,根据插入基因序列的不同,或选择性靶向肿瘤细胞、复制并发挥裂解功能,或激发TME、系统性重塑免疫环境。研究表明应用溶瘤病毒疗法能够使TME的免疫特征转化,将传统意义的“冷肿瘤”转化为“热肿瘤”^[37]。同时溶瘤病毒能够促进TME中免疫组分与肿瘤细胞间的交互作用,促使肿瘤细胞死亡^[38]。与其他免疫治疗方法相比,溶瘤病毒对肿瘤组织的破坏,能够使肿瘤抗原特异性的CTL迅速反应,激活局部或系统性的免疫信号,与抗原激动性的肿瘤疫苗效果接近,使溶瘤病毒成为了免疫检查点阻断的理想联合治疗方案^[39]。

在脑胶质瘤模型中,使用表达IL-12的溶瘤病毒,并同时应用抗CTLA-4和PD-1的免疫检查点阻断治疗,该三联疗法能够增加瘤内M1型巨噬细胞的富集及效应T细胞与调节性T细胞的比例,逆转抑制性TME,是优化的联合治疗策略^[40]。TME中表达的PD-L1能够诱发溶瘤病毒治疗抵抗,在使用新城疫病毒的溶瘤治疗时,尽管肿瘤中效应T细胞的浸润增多,但PD-L1表达增高,相关的免疫抑制性通路被激活,而同时联合PD-1或PD-L1靶向治疗,不仅能使处理部位肿瘤减小,也能够抑制远端肿瘤生长,发挥旁观者效应^[41]。2015年美国FDA首次批准溶瘤病毒药物talimogene laherparepvec(T-vec)用于手术切除后复发的黑色素瘤不可切除病灶的局部治疗,其能够显著延长患者生存期并增强免疫检查点阻断疗效^[42],目前由于治疗效果及适宜人群较少等原因导致该产品并未取得良好的销售市场,但这为更好理解溶瘤病毒治疗机制和开发更合理的联合治疗方案提供了参考。

靶向肿瘤基质 TME中的基质和血管成分虽不及肿瘤浸润免疫细胞在肿瘤免疫治疗中的主角地位,该成分对抗肿瘤免疫治疗也有重要影响。常用方法为降低基质硬度和纤维化,改善免疫细胞浸润和药物递送。在胰岛导管腺癌动物模型中,使用IL-15激活的NK细胞、CD40的特异性单抗及分泌GM-CSF的全细胞疫苗,都能够通过部分消解TME中

的纤维间质促进免疫细胞浸润^[43-45]。与此相似,抑制参与基质纤维形成的蛋白酪氨酸激酶2,能够延长小鼠生存期,同时使得其对T细胞过继回输和PD-1阻断治疗更加敏感^[46]。在TME激活作用下,CAFs分泌的TGF- β 通过激活促纤维信号通路加速纤维基质的形成,使免疫细胞被阻隔于富含CAF和胶原纤维的肿瘤基质中^[47],通过多种方式靶向TGF- β (中和单克隆抗体、受体抑制剂、配体陷阱)对致敏免疫检查点阻断的免疫治疗及恢复炎性TME有效,表明TGF- β 可作为针对炎性TME中免疫细胞浸润障碍的靶点,开发新的免疫治疗策略,并能够对免疫细胞浸润障碍患者的免疫治疗效应进行评估^[48-50]。

靶向TME中其他细胞 TME中由肿瘤细胞和宿主细胞产生的色氨酸分解代谢酶IDO,能够促使Treg细胞激活,并增加MDSC浸润。因此使用IDO抑制剂,同时联合CTLA-4、PD-1单克隆抗体和CAR-T细胞治疗对肿瘤有良好疗效^[54-55]。在动物模型中,抑制CSF-1受体激活的单克隆抗体RG7155能够有效减少TAM聚集并增加CD8+/CD4+细胞比例,同时在弥漫型巨细胞瘤的I期临床试验中,注射RG7155的患者TME中CSF-1R+CD163+巨噬细胞明显减少,并有显著的临床获益^[56]。CD47在多种肿瘤细胞和正常细胞上表达,并与髓系细胞的免疫检查点蛋白SIRP α 结合后传导“别吃我”信号,人源SIRP α 单克隆抗体KWAR23能够阻断其与CD47的结合,增强髓系细胞依赖的肿瘤杀伤功能,激活中性粒细胞和巨噬细胞,抑制肿瘤生长^[57]。

挑战与展望 免疫治疗策略对于少数晚期高级别肿瘤患者有着积极的治疗效应和潜在的治愈可能,而在多数情况下,TME会通过代偿反馈机制,动态进化,阻滞免疫治疗效应,产生耐药性抵抗,甚至发生肿瘤进展。鉴于肿瘤免疫微环境的多层次和复杂性,使用靶向TME中分子或信号通路的免疫治疗仍存在较大提升空间。目前阻碍免疫治疗效果的原因主要为:(1)宿主免疫系统对肿瘤抗原的低应答状态;(2)实体瘤中免疫细胞的低浸润程度;(3)免疫抑制性TME的形成^[60]。现阶段已开发多种靶向TME的免疫治疗药物,但由于多元化的免疫抑制性信号共同作用,使单一靶向性的治疗方案难以发挥长效作用,且不同种类肿瘤或处于

不同进展阶段的TME异质性较大,这些都限制了肿瘤免疫治疗策略应用的精准性和有效性。

针对目前肿瘤免疫治疗策略存在的局限,可能通过以下方面加以改善:(1)筛选针对不同免疫治疗策略效应敏感的标志物。合理的生物标志物能够对患者分层,预估其对特定免疫疗法的有效性,以及在治疗过程中进行动态监测,及时通过联合靶向等方式调整治疗方案。(2)设计多元联合靶向的免疫治疗策略。通过传统肿瘤治疗方式如放疗和化疗与免疫治疗组合,或同时应用多种免疫治疗策略,探索能够加强杀灭肿瘤综合效应的组合方式,减少治疗性抵抗的发生,并提高免疫治疗敏感性。(3)开发新型综合性免疫激活策略。通过改造溶瘤病毒等免疫激活载体,影响局部TME的免疫状态,促进炎性免疫微环境形成,并借助自身免疫潜力杀灭肿瘤,减少特定靶向治疗可能发生的不良反应^[61-62]。因此仍需研究TME在免疫治疗进程中的互动机制,并通过临床试验探索安全有效的免疫激活治疗策略,为进一步开发针对TME的潜在靶点提供依据。

结语 TME的免疫状态是影响肿瘤进展的重要因素。在特定免疫细胞或分子作用下,TME呈现差异化的免疫激活程度,而采用靶向TME的免疫治疗策略,针对非肿瘤细胞和成分进行干预,能够将免疫应答从促瘤型转化为抑瘤型,同时与抗肿瘤及针对多靶点的免疫治疗药物联合应用,可避免适应性耐药,并显著改善肿瘤的预后和生存。因此深入研究TME中免疫应答的反应机制,能够解释肿瘤免疫治疗中的抵抗现象,并对开发新的TME靶点有提示意义。

参 考 文 献

- [1] HANAHAN D, COUSSENS LM. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment[J]. *Cancer Cell*, 2012, 21(3): 309-322.
- [2] TURLEY SJ, CREMASCO V, ASTARITA JL. Immunological hallmarks of stromal cells in the tumour microenvironment[J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(11): 669-682.
- [3] ZOU W. Mechanistic insights into cancer immunity and immunotherapy [J]. *Cell Mol Immunol*, 2018, 15(5): 419-420.
- [4] BAHRAMI A, KHAZAEI M, BAGHERIEH F, et al. Targeting stroma in pancreatic cancer: Promises and failures of targeted therapies[J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232(11): 2931-2937.
- [5] GALLUZZI L, CHAN TA, KROEMER G, et al. The hallmarks of successful anticancer immunotherapy [J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(459): eaat7807.
- [6] SHIGA K, HARA M, NAGASAKI T, et al. Cancer-associated fibroblasts: their characteristics and their roles in tumor growth[J]. *Cancers (Basel)*, 2015, 7(4): 2443-2458.
- [7] WU MZ, CHENG WC, CHEN S F, et al. miR-25/93 mediates hypoxia-induced immunosuppression by repressing cGAS[J]. *Nat Cell Biol*, 2017, 19(10): 1286-1296.
- [8] BRAND A, SINGER K, KOEHL GE, et al. LDHA-associated lactic acid production blunts tumor immunosurveillance by T and NK cells[J]. *Cell Metab*, 2016, 24(5): 657-671.
- [9] GAJEWSKI TF, SCHREIBER H, FU YX. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment[J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(10): 1014-1022.
- [10] ALIZADEH AA, ARANDA V, BARDELLI A, et al. Toward understanding and exploiting tumor heterogeneity [J]. *Nat Med*, 2015, 21(8): 846-853.
- [11] JOYCE JA, FEARON DT. T cell exclusion, immune privilege, and the tumor microenvironment [J]. *Science*, 2015, 348(6230): 74-80.
- [12] CHEN DS, MELLMAN I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point [J]. *Nature*, 2017, 541(7637): 321-330.
- [13] SPRANGER S, DAI D, HORTON B, et al. Tumor-residing Batf3 dendritic cells are required for effector T cell trafficking and adoptive T cell therapy [J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(5): 711-723.e4.
- [14] MOLON B, UGEL S, POZZO FDEL, et al. Chemokine nitration prevents intratumoral infiltration of antigen-specific T cells[J]. *J Exp Med*, 2011, 208(10): 1949-1962.
- [15] BTTCHE JP, BONAVITA E, CHAKRAVARTY P, et al. NK cells stimulate recruitment of cDC1 into the tumor microenvironment promoting cancer immune control [J]. *Cell*, 2018, 172(5): 1022-1037.e14.
- [16] LAKINS MA, GHORANI E, MUNIR H, et al. Cancer-associated fibroblasts induce antigen-specific deletion of CD8(+) T Cells to protect tumour cells[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 948.
- [17] VERDEIL G, FUERTES MARRACO SA, MURRAY T, et al. From T cell "exhaustion" to anti-cancer immunity [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1865(1): 49-57.
- [18] JIANG Y, LI Y, ZHU B. T-cell exhaustion in the tumor

- microenvironment[J].*Cell Death Dis*,2015,6:e1792.
- [19] CRESPO J, SUN H, WELLING TH, *et al*. T cell anergy, exhaustion, senescence, and stemness in the tumor microenvironment[J].*Curr Opin Immunol*, 2013, 25(2): 214-221.
- [20] FRIDMAN WH, ZITVOGEL L, SAUTES-FRIDMAN C, *et al*. The immune contexture in cancer prognosis and treatment[J].*Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(12): 717-734.
- [21] TAN W, ZHANG W, STRASNER A, *et al*. Tumour-infiltrating regulatory T cells stimulate mammary cancer metastasis through RANKL-RANK signalling[J].*Nature*, 2011, 470(7335): 548-553.
- [22] INAMOTO S, ITATANI Y, YAMAMOTO T, *et al*. Loss of SMAD4 promotes colorectal cancer progression by accumulation of myeloid-derived suppressor cells through the CCL15-CCR1 chemokine axis[J].*Clin Cancer Res*, 2016, 22(2): 492-501.
- [23] GROSSMAN JG, NYWENING TM, BELT BA, *et al*. Recruitment of CCR2(+) tumor associated macrophage to sites of liver metastasis confers a poor prognosis in human colorectal cancer [J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(9): e1470729.
- [24] JOYCE JA. Therapeutic targeting of the tumor microenvironment[J].*Cancer Cell*, 2005, 7(6): 513-520.
- [25] LIN H, WEI S, HURT EM, *et al*. Host expression of PD-L1 determines efficacy of PD-L1 pathway blockade-mediated tumor regression[J].*J Clin Invest*, 2018, 128(4): 1708.
- [26] TANG H, LIANG Y, ANDERS RA, *et al*. PD-L1 on host cells is essential for PD-L1 blockade-mediated tumor regression[J].*J Clin Invest*, 2018, 128(2): 580-588.
- [27] SPRANGER S, KOBLISH HK, HORTON B, *et al*. Mechanism of tumor rejection with doublets of CTLA-4, PD-1/PD-L1, or IDO blockade involves restored IL-2 production and proliferation of CD8+ T cells directly within the tumor microenvironment [J]. *J Immunother Cancer*, 2014, 2:3.
- [28] GRAZIANI G, TENTORI L, NAVARRA P. Ipilimumab: a novel immunostimulatory monoclonal antibody for the treatment of cancer[J].*Pharmacol Res*, 2012, 65(1): 9-22.
- [29] ROBERT C, SCHACHTER J, LONG GV, *et al*. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma [J].*N Engl J Med*, 2015, 372(26): 2521-2532.
- [30] CALLAHAN MK, POSTOW MA, WOLCHOK JD. CTLA-4 and PD-1 pathway blockade: combinations in the clinic[J]. *Front Oncol*, 2014, 4: 385.
- [31] GARON EB, RIZVI NA, HUI R, *et al*. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer[J].*N Engl J Med*, 2015, 372(21): 2018-2028.
- [32] MOSLEHI JJ, SALEM JE, SOSMAN JA, *et al*. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis[J].*Lancet*, 2018, 391(10124): 933.
- [33] GARBER K. Driving T-cell immunotherapy to solid tumors [J].*Nat Biotechnol*, 2018, 36(3): 215-219.
- [34] GRUPP SA, KALOS M, BARRETT D, *et al*. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia[J].*N Engl J Med*, 2013, 368(16): 1509-1518.
- [35] SRIVASTAVA S, RIDDELL SR. Engineering CAR-T cells: design concepts [J]. *Trends Immunol*, 2015, 36(8): 494-502.
- [36] JUNE CH, O'CONNOR RS, KAWALEKAR OU, *et al*. CAR T cell immunotherapy for human cancer [J].*Science*, 2018, 359(6382): 1361-1365.
- [37] ACHARD C, SURENDRAN A, WEDGE ME, *et al*. Lighting a Fire in the tumor microenvironment using oncolytic immunotherapy [J]. *EBioMedicine*, 2018, 31: 17-24.
- [38] BERKEY SE, THORNE SH, BARTLETT DL. Oncolytic virotherapy and the tumor microenvironment [M]. *Tumor Immune Microenvironment in Cancer Progression and Cancer Therapy*. Springer, 2017: 157-172.
- [39] RUSSELL SJ, BARBER GN. Oncolytic Viruses as Antigen-Agnostic Cancer Vaccines [J].*Cancer Cell*, 2018, 33(4): 599-605.
- [40] SAHA D, MARTUZA RL, RABKIN SD. Macrophage polarization contributes to glioblastoma eradication by combination immunovirotherapy and immune checkpoint blockade [J].*Cancer Cell*, 2017, 32(2): 253-267.e5.
- [41] ZAMARIN D, RICCA JM, SADEKOVA S, *et al*. PD-L1 in tumor microenvironment mediates resistance to oncolytic immunotherapy [J].*J Clin Invest*, 2018, 128(4): 1413-1428.
- [42] RUSSELL SJ, PENG KW. Oncolytic virotherapy: a contest between apples and oranges [J]. *Mol Ther*, 2017, 25(5): 1107-1116.
- [43] AUDENAERDE JRVAN, DE WAELE J, MARCQ E, *et al*. Interleukin-15 stimulates natural killer cell-mediated killing of both human pancreatic cancer and stellate cells [J].*Oncotarget*, 2017, 8(34): 56968-56979.
- [44] BEATTY GL, TORIGIAN DA, CHIOREAN EG, *et al*. A phase I study of an agonist CD40 monoclonal antibody (CP-870, 893) in combination with gemcitabine in patients with advanced pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(22): 6286-6295.
- [45] LE DT, LUTZ E, URAM JN, *et al*. Evaluation of ipilimumab in combination with allogeneic pancreatic tumor cells transfected with a GM-CSF gene in previously treated

- pancreatic cancer[J]. *J Immunother*, 2013, 36(7):382-389.
- [46] JIANG H, HEGDE S, KNOLHOFF BL, *et al*. Targeting focal adhesion kinase renders pancreatic cancers responsive to checkpoint immunotherapy[J]. *Nat Med*, 2016, 22(8):851-860.
- [47] CHEN W, DIJKE PTEN. Immunoregulation by members of the TGFbeta superfamily[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(12):723-740.
- [48] MARIATHASAN S, TURLEY S J, NICKLES D, *et al*. TGFbeta attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells[J]. *Nature*, 2018, 554(7693):544-548.
- [49] RAVI R, NOONAN KA, PHAM V, *et al*. Bifunctional immune checkpoint-targeted antibody-ligand traps that simultaneously disable TGFbeta enhance the efficacy of cancer immunotherapy[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):741.
- [50] TAURIELLO DVF, PALOMO-PONCE S, STORK D, *et al*. TGFbeta drives immune evasion in genetically reconstituted colon cancer metastasis[J]. *Nature*, 2018, 554(7693):538-543.
- [51] ZITVOGEL L, GALLUZZI L, KEPP O, *et al*. Type I interferons in anticancer immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(7):405.
- [52] TERRACINA KP, GRAHAM LJ, PAYNE KK, *et al*. DNA methyltransferase inhibition increases efficacy of adoptive cellular immunotherapy of murine breast cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2016, 65(9):1061-1073.
- [53] XUAN C, STEWARD KK, TIMMERMAN JM, *et al*. Targeted delivery of interferon alpha via fusion to anti-CD20 results in potent antitumor activity against B-cell lymphoma[J]. *Blood*, 2010, 115(14):2864-2871.
- [54] WAINWRIGHT DA, CHANG AL, DEY M, *et al*. Durable therapeutic efficacy utilizing combinatorial blockade against IDO, CTLA-4, and PD-L1 in mice with brain tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(20):5290-5301.
- [55] NINOMIYA S, NARALA N, HUYE L, *et al*. Tumor indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) inhibits CD19-CAR T cells and is downregulated by lymphodepleting drugs[J]. *Blood*, 2015, 125(25):3905-3916.
- [56] RIES CH, CANNARILE MA, HOVES S, *et al*. Targeting tumor-associated macrophages with anti-CSF-1R antibody reveals a strategy for cancer therapy[J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(6):846-859.
- [57] RING NG, HERNDLER-BRANDSTETTER D, WEISKOPF K, *et al*. Anti-SIRPα antibody immunotherapy enhances neutrophil and macrophage antitumor activity[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(49):E10578-E10585.
- [58] MUNTASELL A, OCHOA MC, CORDEIRO L, *et al*. Targeting NK-cell checkpoints for cancer immunotherapy[J]. *Curr Opin Immunol*, 2017, 45:73-81.
- [59] HUGHES PE, CAENEPEEL S, WU LC. Targeted therapy and checkpoint immunotherapy combinations for the treatment of cancer[J]. *Trends Immunol*, 2016, 37(7):462-476.
- [60] CHEW V, TOH HC, ABASTADO JP. Immune microenvironment in tumor progression: characteristics and challenges for therapy[J]. *J Oncol*, 2012, 2012:608406.
- [61] MENG X, HUANG Z, TENG F, *et al*. Predictive biomarkers in PD-1/PD-L1 checkpoint blockade immunotherapy[J]. *Cancer Treat Rev*, 2015, 41(10):868-876.
- [62] BEATTY GL, GLADNEY WL. Immune escape mechanisms as a guide for cancer immunotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(4):687-692.

(收稿日期:2018-11-23; 编辑:王蔚)