

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.03.001

· 专家论坛 ·

2023年 $\gamma\delta$ T细胞肿瘤治疗领域重大进展

赵跃祺¹, 张建民^{1,2}, 陈慧^{1,2}, 何维¹ (1. 中国医学科学院基础医学研究所, 北京协和医学院基础医学院免疫学系T细胞与免疫治疗重点实验室, 重大疾病共性机制研究全国重点实验室, 北京 100005; 2. 常州西太湖细胞治疗前沿技术研究院, 常州 213000)



何维 医学博士、教授、博士生导师, 德国海德堡大学医学博士、中国医学科学院基础医学研究所、北京协和医学院免疫学系主任。十四届全国人大常委会副委员长, 农工党中央主席。长期从事 $\gamma\delta$ T细胞生物学功能研究, 近年发现肿瘤相关 $\gamma\delta$ T细胞识别性新配体并开展 $\gamma\delta$ T细胞抗肿瘤的临床前与临床试验研究。主持和参加国家重大、重点科技项目和中美、中日、中德国际合作项目等50余项, 在国内外期刊发表论文和综述200余篇, 主要研究成果发表在*Cell*、*Cell Discov*、*Nat Immunol*、*Signal Transduct Target Ther*、*PNAS*、*Neuro Oncol*、*Blood*、*Cell Mol Immunol*等知名杂志上。主编学术专著6部, 授权发明专利10项, 获得国家科技进步奖二等奖2项, 省部级科技进步奖1项。



张建民 博士、教授、博士生导师, 北京协和医学院免疫学博士, 先后在耶鲁大学和约翰霍普金斯大学任博士后、讲师、助理教授, 现任中国医学科学院基础医学研究所/北京协和医学院基础学院免疫学系教授、“协和学者”特聘教授, 中国医学科学院T细胞与免疫治疗重点实验室主任, 常州西太湖细胞治疗前沿技术研究院院长。主要研究领域是肿瘤和神经炎症性疾病的发病机制和治疗性靶点探索。其科研项目受到国家自然科学基金、协和学者基金、科技部行业专项、十三五重点研发计划、创新工程等基金支持; 成果发表在*Cell*、*Nat Immunol*、*PNAS*、*JEM*、*Neuro-Oncology*和*CMI*等国际著名杂志上。获中华医学科技奖一等奖1项, 北京市科技进步奖一等奖1项。



陈慧 博士、硕士生导师, 中国医学科学院基础医学研究所免疫学系副研究员, 美国宾夕法尼亚大学病原与实验医学系访问学者。本科就读于北京师范大学生命科学学院, 于北京协和医学院基础学院免疫学系获博士学位。2008年获得全国免疫学青年学者奖。主要科研工作方向是固有免疫样 $\gamma\delta$ T细胞的抗肿瘤免疫机制及肿瘤免疫治疗, 拥有多项 $\gamma\delta$ T细胞免疫治疗相关发明专利, 主持包括国家自然科学基金青年、面上项目在內的基金10余项, 在*JBC*、*CMI*等知名杂志上发表论文30余篇, 参编、参译教材、著作4部。

[摘要] $\gamma\delta$ T细胞是一类表达 $\gamma\delta$ TCR异源二聚体的特殊固有免疫T细胞。过去, 缺乏对其全面系统的基础研究, 在其发育、分化、增殖、活化、效应和耗竭等所有环节仍有很多问题尚不清楚。然而, 因为成熟的 $\gamma\delta$ T细胞优势定植于皮肤、消化道、呼吸道、生殖道等肿瘤高发的黏膜组织, 能以MHC非限制性的方式直接识别和杀伤多种肿瘤细胞, 在肿瘤免疫治疗领域具有不可替代的优势, 近年来其应用异军突起, 发展迅速, 也因此反过来促进了基础研究的深入, 取得了一些亮眼的进展。本文对2023年 $\gamma\delta$ T细胞在肿瘤免疫治疗领域的重大进展进行述评, 主要集中在 $\gamma\delta$ T细胞肿瘤抗原识别机制、肿瘤微环境中 $\gamma\delta$ T细胞的功能调控、 $\gamma\delta$ T细胞抗肿瘤细胞毒活性的机制、新型基于 $\gamma\delta$ T细胞的肿瘤免疫治疗协同增效策略四个方面, 以期推动 $\gamma\delta$ T细胞在肿瘤免疫治疗领域的进一步发展, 为临床 $\gamma\delta$ T细胞应用协同增效的策略提供新的思路。

[关键词] $\gamma\delta$ T细胞; 免疫治疗; 肿瘤

[中图分类号] R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)03-0211-08

Major progress made in $\gamma\delta$ T cell-based tumor immunotherapy in 2023

ZHAO Yueqi¹, ZHANG Jianmin^{1,2}, CHEN Hui^{1,2}, HE Wei¹ (1. Key Laboratory of T Cell and Immunotherapy, National Key Laboratory for Research on Common Mechanisms of Major Diseases, Department of Immunology, School of Basic Medical Sciences, Peking

[基金项目] 中国医学科学院创新工程项目(No.2021-I2M-1-035); 国家自然科学基金项目(No.32270915, No.U20A20374, No.31970843, No.82071791, No.81972886); 北京市科委中关村管委会创新药方向课题(No.Z221100007922040); 国家重点研发计划项目(No.2022YFC3602004); 常州市科技支撑计划项目(No.CE20215008)

[作者简介] 赵跃祺(1999—), 男, 硕士生, 主要从事 $\gamma\delta$ T细胞抗肿瘤免疫治疗的研究。E-mail: 1395430705@qq.com

[通信作者] 张建民, E-mail: jzhang@ibms.pumc.edu.cn; 陈慧, E-mail: chenhui@ibms.pumc.edu.cn; 何维, E-mail: hewei@ibms.pumc.edu.cn

Union Medical College, Institute of Basic Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100005, China;
2. Changzhou Xitaihu Institute for Frontier Technology of Cell Therapy, Changzhou 213000, Jiangsu, China)

[Abstract] $\gamma\delta$ T cell is a unique kind of innate immune T cell expressing T cell receptor γ and δ chain heterodimer. There is a lack of comprehensive and systematic basic research in the development, differentiation, proliferation, activation, effect and exhaustion of $\gamma\delta$ T cell that many main questions are remaining unclear. However, mature $\gamma\delta$ T cells predominantly colonize mucosal tissues with a high incidence of tumors, such as skin, digestive tract, respiratory tract, and reproductive tract, and can directly recognize and kill a variety of tumor cells without major histocompatibility complex (MHC) restriction, which has irreplaceable advantages in the field of tumor immunotherapy. In recent years, the application of $\gamma\delta$ T cells have surged and developed rapidly, which, in turn, contributed to the deepening of basic research, and thus some brilliant progress has been made. In this paper, we enumerate the major progress of $\gamma\delta$ T cells in tumor immunotherapy in 2023, mainly focusing on the mechanism of tumor antigen recognition by $\gamma\delta$ T cells, the functional regulation of $\gamma\delta$ T cells in the tumor microenvironment, the mechanism of anti-tumor cytotoxicity of $\gamma\delta$ T cells, and the new synergistic strategy of tumor immunotherapy based on $\gamma\delta$ T cells. It is expected to promote the further development of $\gamma\delta$ T cells in the field of tumour immunotherapy and provide new insights into the synergistic strategy of $\gamma\delta$ T cells in clinical application.

[Key words] $\gamma\delta$ T cell; immunotherapy; tumor

[Chin J Cancer Biother, 2024, 31(3): 211-218. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.03.001]

$\gamma\delta$ T细胞是一类表达 $\gamma\delta$ T细胞受体的特殊固有淋巴样T细胞,在机体抗感染免疫和肿瘤免疫监视中发挥重要的作用^[1-2]。 $\gamma\delta$ T细胞在外周血和次级淋巴器官中数量很少,但富集于皮肤、消化道、呼吸道和生殖道等多种实体肿瘤高发的上皮黏膜组织中^[3-4]。研究^[5-6]表明,肿瘤组织中浸润的 $\gamma\delta$ T细胞能以主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)非限制性方式直接识别肿瘤相关抗原,对多种肿瘤细胞产生“泛肿瘤”的快速直接杀伤;还能分泌多种抗肿瘤细胞因子,通过细胞间相互作用促进抗肿瘤免疫应答,其数量常与肿瘤患者的预后呈正相关。相比于很多过继细胞疗法遇到的挑战, $\gamma\delta$ T细胞没有自体限制性,可由健康的捐献者作为细胞来源,体外扩增体系简便实用,体内杀伤功能强大,被认为是肿瘤免疫细胞治疗的最佳候选细胞之一^[7-10]。

近年来, $\gamma\delta$ T细胞已经成为肿瘤免疫细胞治疗领域的“新黑马”,越来越多基于 $\gamma\delta$ T细胞的临床试验如雨后春笋般涌现。截至2023年底,ClinicalTrials.gov上注册的与 $\gamma\delta$ T细胞免疫治疗相关的临床试验共有47项,主要集中在中国、美国和欧洲,适应症包括实体瘤、血液瘤和病毒感染。同时,许多国家如美国、英国、荷兰、新加坡、中国等都有企业积极进行“现货”的同种异体天然 $\gamma\delta$ T细胞产品和基因工程 $\gamma\delta$ T细胞产品领域的管线布局,已有众多候选 $\gamma\delta$ T细胞产品的研发与应用取得了积极的进展,发展势头迅猛^[11-12]。

由于 $\gamma\delta$ T细胞在人体中的含量较少,在很长一段时间里没能引起研究者足够的重视,对其缺乏深入和系统的研究。随着 $\gamma\delta$ T细胞在应用领域的异军突起,也反过来促进了 $\gamma\delta$ T细胞相关的基础研究取得重大进展。2023年,这些让人眼前一亮的 $\gamma\delta$ T细胞肿瘤

免疫治疗的基础研究成果集中在 $\gamma\delta$ T细胞肿瘤抗原识别机制、肿瘤微环境(TME)中 $\gamma\delta$ T细胞的功能调控、 $\gamma\delta$ T细胞抗肿瘤细胞毒活性的机制、新型基于 $\gamma\delta$ T细胞的肿瘤免疫治疗的协同增效策略四个方面。

1 $\gamma\delta$ T细胞的肿瘤抗原识别机制

$\gamma\delta$ T细胞是免疫系统的一种特殊类型的T细胞,其TCR的抗原识别与经典 $\alpha\beta$ T细胞完全不同^[4,13]。根据 δ 链的不同,人 $\gamma\delta$ T细胞主要分为V δ 1、V γ 9V δ 2和V δ 3 T细胞三个亚群。在人外周血中主要存在的 $\gamma\delta$ T细胞亚群为V γ 9V δ 2 T细胞,这群 $\gamma\delta$ T细胞是人类所特有的,在啮齿类动物中没有对应的功能亚群。甲基戊酸代谢途径中的小分子焦磷酸盐抗原,包括异戊烯焦磷酸(isopentenyl pyrophosphate, IPP),二甲烯丙基焦磷酸(dimethylallyl pyrophosphate, DMAPP)等能将V γ 9V δ 2 T细胞激活^[1,9,14]。而广泛表达于组织细胞和免疫细胞表面的嗜乳脂蛋白(butyrophilin, BTN)在V γ 9V δ 2 TCR与小分子焦磷酸盐抗原的相互作用中发挥重要的作用^[1,15]。V γ 9V δ 2 T细胞借助其胞内结构域感知胞内焦磷酸盐抗原浓度的变化,BTN3A和BTN2A1复合物能直接被V γ 9V δ 2 TCR识别^[1,4]。BTN的表达并没有肿瘤特异性,而V γ 9V δ 2 T细胞却能特异性地杀伤肿瘤细胞,因此,BTN在V γ 9V δ 2 T细胞识别肿瘤细胞的过程中是如何被调节的,以及是什么机制导致它们在肿瘤细胞中与在正常细胞中有所不同,这些问题一直是关于 $\gamma\delta$ T细胞肿瘤抗原识别机制的关键问题。

2023年,Nature杂志发表了题为“CRISPR screens decode cancer cell pathways that trigger $\gamma\delta$ T cell detection”的一项研究结果,格拉德斯通研究所和加州大学旧金山分校的研究人员揭示了关键的 $\gamma\delta$ T细胞肿

瘤抗原识别机制^[16]。研究结果显示,肿瘤细胞控制细胞应激和能量消耗的基因缺失,而且具有过度活跃的胆固醇产生,这些均可导致其细胞表面BTN的增加与激活, $\gamma\delta$ T细胞更容易识别这些细胞。而且,在这个过程中,BTN3A和BTN2A1的诱导表达依赖于胞内AMPK信号通路的激活。因此,AMPK信号通路的小分子激动剂二甲双胍可以促进BTN2A1-BTN3A复合物的表达,进而促进V γ 9V δ 2 T细胞受体介导的肿瘤杀伤作用。此研究首次提出了V γ 9V δ 2 T细胞通过识别细胞膜嗜乳脂蛋白复合物的丰度来区分肿瘤细胞和正常细胞这一机制;而对BTN复合物诱导表达的调控机制的揭示,加深了对 $\gamma\delta$ T细胞肿瘤免疫监视作用的理解。此外,研究还在此基础上提出了将二甲双胍与 $\gamma\delta$ T细胞联用的抗肿瘤协同增效的新途径。

鼻咽癌是一种多样化的癌症,通常在晚期才被确诊,目前的放化疗疗效差、不良反应大,需要开发新的治疗方法。鼻咽癌与EB病毒(Epstein-Barr virus,EBV)感染相关,而潜伏膜蛋白1(latent membrane protein 1, LMP1)是EBV的主要致癌蛋白^[17-19]。一篇发表在*Theranostics*杂志上的题为“EBV latent membrane protein 1 augments $\gamma\delta$ T cell cytotoxicity against nasopharyngeal carcinoma by induction of butyrophilin molecules”的研究^[20]通过促进V γ 9V δ 2 T细胞对肿瘤细胞表面BTN复合物识别,实现 $\gamma\delta$ T细胞抗肿瘤协同增效。研究者利用一种靶向EBV的多肽来激活肿瘤细胞内潜伏的EBV表达LMP1,LMP1通过IFN- γ /p-JNK和NLRC5信号途径最终上调肿瘤细胞BTN2A1和BTN3A1的表达,从而显著提升了V δ 2 $\gamma\delta$ T细胞体内外的抗肿瘤疗效。该研究提示,联合使用EBV靶向探针能作为协同增效的策略,提升 $\gamma\delta$ T细胞过继免疫治疗鼻咽癌的有效性;且LMP1-IFN- γ /p-JNK-NLRC5-BTN2A1/BTN3A1轴为鼻咽癌和其他EBV⁺肿瘤的免疫治疗提供了新思路和治疗靶点。

三阴性乳腺癌是一种最具侵袭性和致命性的乳腺癌,其肿瘤组织中富含的乳腺癌干细胞在转移、化疗耐药、复发和死亡中起关键作用,因此如何杀伤肿瘤干细胞是研究者所关注的问题^[21-22]。一篇发表在*Cancer Immunol Res*杂志上的研究^[23]将目光聚焦在 $\gamma\delta$ T细胞上。研究结果表明,乳腺癌干细胞利用自身分化和代谢改变来逃逸免疫应答,而唑来膦酸能抵消这种干细胞代谢的改变。唑来膦酸是一种临床药物,主要作用于人体骨骼,通过对破骨细胞的抑制来抑制骨吸收。同时,唑来膦酸通过抑制甲羟戊酸途径的焦磷酸法尼酯合酶,导致胞内的IPP累积,从而活化V γ 9V δ 2 T细胞。因此可将唑来膦酸与 $\gamma\delta$ T细胞联用,以有效识别和杀伤乳腺癌干细胞。尽管

因为肿瘤细胞的免疫逃逸,该方案在小鼠模型中取得的疗效有限,研究仍然提出了通过唑来膦酸或干扰素- α (IFN- α)来对乳腺癌干细胞进行药理学逆转的可能性,同时,肯定了 $\gamma\delta$ T细胞治疗的积极作用,为后续开发治疗三阴性乳腺癌的新型组合免疫疗法提供了新思路。

2 TME中 $\gamma\delta$ T细胞功能的调控

实体瘤抑制性的TME是影响肿瘤免疫治疗效果的关键因素。因为TME中存在大量发挥调节作用的免疫细胞和免疫抑制分子,使肿瘤浸润的具有抗肿瘤活性的免疫效应细胞耗竭、无能、凋亡,造成肿瘤细胞的逃逸,免疫治疗效果不佳^[24-26]。 $\gamma\delta$ T细胞在以往的研究中被认为像一把“双刃剑”,尽管大多数研究^[5,8]所关注的都是 $\gamma\delta$ T细胞强大的肿瘤杀伤功能,仍然有很多的研究^[1,14]表明,肿瘤浸润的 $\gamma\delta$ T细胞在抑制性的TME中可能发挥促肿瘤的功能,尤其是IL-17⁺ $\gamma\delta$ T细胞^[27-29]和发挥调节作用的V δ 1⁺ $\gamma\delta$ T细胞。TME中,T细胞耗竭是免疫检查点抑制剂作用的理论基础,然而在TME中肿瘤细胞对 $\gamma\delta$ T细胞活性的调控机制、 $\gamma\delta$ T细胞特异性的免疫检查点分子及其耗竭特征,以及耗竭的 $\gamma\delta$ T细胞在抗肿瘤反应中的作用等根本问题仍未探明,这大大限制了临床应用上基于 $\gamma\delta$ T细胞过继免疫治疗协同增效策略的设计。

2023年,来自加州大学医学系的RANCAN等在*Nat Immunol*杂志上发表文章^[30],发现肾细胞癌浸润的V δ 2 $\gamma\delta$ T细胞会同时表达PD-1、TIGIT、TIM-3等分子标志物,表现出耗竭的表型,而正常组织中几乎没有这群细胞。但是与耗竭的 $\alpha\beta$ T细胞不同,这群V δ 2 $\gamma\delta$ T细胞仍然能分泌细胞因子和穿孔素,杀伤肿瘤细胞,并且其丰度与PD-L1抑制剂治疗的临床获益相关。T细胞耗竭是CAR-T细胞维持长时间疗效的障碍之一,该研究结果提示, $\gamma\delta$ T细胞除了实体肿瘤浸润性、MHC非限制性可用作同种异体的通用型细胞药物这些优势以外,其在表达耗竭相关分子的同时,依旧能维持抗肿瘤的效应功能,因此是理想的针对实体肿瘤的CAR-T细胞的受体细胞。

另外一篇发表在*Nat Cancer*杂志上的研究^[31]“ $\gamma\delta$ T cell dichotomy with opposing cytotoxic and wound healing functions in human solid tumors”关注了结直肠癌(colorectal cancer,CRC)组织中的 $\gamma\delta$ T细胞。CRC是目前世界第三大高发癌症,CRC组织中的免疫细胞组成和免疫环境非常复杂,不同的CRC免疫特征会影响免疫治疗的临床获益^[32-33]。研究^[31]发现,CRC患者预后与肿瘤组织中浸润的 $\gamma\delta$ T细胞的关系不显著的原因是CRC组织中 $\gamma\delta$ T

细胞有较高异质性。在人源化CRC模型中,发现一群表达双调蛋白(amphiregulin, AREG)的NKp80⁺Vδ1⁺γδT细胞能促进CRC细胞增殖;而如果增强γδT细胞表达的毒性基因,抑制AREG的表达,则可促进CRC组织中免疫细胞的浸润,促进肿瘤细胞的清除。作为一类重要的组织驻留的T细胞,组织中的γδT细胞的异质性以及与肿瘤免疫治疗的关系仍不清楚。这些结果为有效提升CRC实体瘤的γδT细胞免疫治疗疗效提供了重要的科学依据。

肿瘤来源的外泌体在TME中能够调节免疫细胞的功能,被认为是肿瘤免疫逃逸的一种机制^[34-35]。然而来自苏州大学附属第一医院的研究团队在*Cancer Lett*杂志上发表的研究论文^[36]却提出了不同见解。研究发现,胃癌细胞来源的外泌体THBS1能在体内外显著增强Vγ9Vδ2 T细胞对胃癌细胞的杀伤作用。THBS1通过调节METTL3或IGF2BP2介导的m⁶A甲基化修饰,进一步激活Vγ9Vδ2 T细胞RIG-I样受体信号通路;而阻断RIG-I样受体信号通路可以逆转THBS1的作用。该研究提出,肿瘤来源的外泌体能促进γδT细胞的抗肿瘤功能,同时也提示靶向外泌体/m⁶A/RIG-I信号轴可能对增强基于γδT细胞的肿瘤免疫治疗疗效具有重要意义。

γδT细胞按照分泌细胞因子的不同被分为分泌IFN-γ的γδT细胞和分泌IL-17的γδT细胞^[1,37]。已证实,分泌IFN-γ的γδT细胞具有抗肿瘤功能,而对IL-17⁺γδT细胞亚群在稳态和肿瘤发生发展中的功能似乎莫衷一是^[15,38-40]。天津医科大学基础医学院刘志强教授课题组于*Cancer Immunol Res*杂志上发表题为“CXCL10 recruitment of γδT cells into the hypoxic bone marrow environment leads to IL-17 expression and multiple myeloma progression”的文章,报道了IL-17⁺γδT细胞促进多发性骨髓瘤的发生发展^[41]。研究结果显示,多发性骨髓瘤患者的γδT细胞是IL-17的主要来源。骨髓基质细胞产生趋化因子CXCL10,招募外周血γδT细胞到骨髓微环境,而骨髓微环境的缺氧会通过SRC3/RORγt/IL-17通路促进γδT细胞分泌IL-17,从而促进肿瘤发生发展。本研究阐明了多发性骨髓瘤骨髓微环境促进γδT细胞功能重编程的分子机制,并提出小分子抑制剂SI-2能够减轻γδT细胞的功能失调,为增强γδT细胞治疗多发性骨髓瘤的效果提供理论基础。

小鼠产生IL-17的γδT细胞主要为Vγ6⁺组织驻留细胞和Vγ4⁺循环细胞^[42]。一篇发表在*J Exp Med*杂志上的研究^[43]利用单细胞RNA测序和流式细胞技术对比了来自无肿瘤小鼠和荷瘤小鼠的肺Vγ4⁺和Vγ6⁺细胞的转录组差异。结果显示,Vγ6⁺细胞表达高水平

的PD-1,而Vγ4⁺细胞上调TIM-3以响应肿瘤来源的IL-1β和IL-23。使用PD-1或TIM-3抑制剂治疗后,乳腺肿瘤小鼠体内的Vγ4⁺和Vγ6⁺细胞分泌IL-17,激发了对免疫检查点抑制剂治疗的抵抗。靶向IL-17的药物目前已经用于治疗诸如银屑病等人类自身免疫性疾病^[44-45],而上述研究结果提示,免疫检查点抑制剂联合靶向作用于γδT细胞或IL-17分子,或能在肿瘤免疫治疗中取得更好的疗效。

与上述两篇研究相反,一篇发表在*Cancer Immunol Res*杂志上的研究结果^[46]显示,利用一种对受体酪氨酸激酶(KIT)抑制剂伊马替尼有应答的由KIT信号驱动的胃肠道间质瘤小鼠模型,阐释了酪氨酸激酶抑制剂对γδT细胞抗肿瘤活性的影响,实验结果显示,在模型中γδT细胞依赖γδTCR信号和分泌IL-17发挥抗肿瘤作用。联合伊马替尼治疗会进一步刺激肿瘤内的γδT细胞活化,促进IL-17的分泌,提高抗肿瘤疗效。该研究阐释了肿瘤细胞癌基因信号和γδT细胞抗肿瘤免疫应答之间的相互作用,为酪氨酸激酶抑制剂与γδT细胞联用治疗胃肠道间质瘤奠定了基础。在该研究中,γδT细胞活化分泌IL-17,被认为与抗肿瘤功能有关。

3 抗肿瘤细胞毒活性的机制

γδT细胞在抗感染和抗肿瘤免疫反应中发挥着关键作用,因为它们能对病毒感染的靶细胞和恶变的肿瘤细胞发挥直接、快速和强大的细胞毒作用^[4,47-48]。人们普遍认为,γδT细胞的细胞毒活性发挥与细胞毒性T细胞和自然杀伤细胞没有本质区别,均是以脱颗粒作用为主,是由穿孔素和颗粒酶介导的^[3,28]。然而,在这个杀伤过程中,γδT细胞和靶细胞会发生哪些具体分子变化,以及γδT细胞毒活性的调节机制仍然不清楚。2023年,有两篇研究聚焦于这些问题。

首先是一项发表在*Oncogene*杂志上的研究^[49],评估了连续低剂量γδT细胞干预对肺癌细胞的影响。结果表明,γδT细胞处理降低了A549细胞Bcl-2、PI3K和AKT的蛋白表达,上调了BAX的蛋白表达;同时效靶细胞之间的相互作用激活了γδT细胞的BAX/Bcl-2信号通路,导致穿孔素和颗粒酶B的释放。此外,γδT细胞介导的对A549细胞的细胞毒活性与PI3K/AKT通路有关。该研究揭示了γδT细胞对肿瘤细胞发挥细胞毒活性的分子机制和信号通路网络,为γδT细胞在免疫治疗中的应用奠定了基础。

另一篇研究结果^[50]发表在*Nat Commun*杂志上。研究人员利用活单细胞成像技术,在时间和空间的高分辨率下,探索了γδT细胞与肿瘤细胞相互作用时的

细胞毒功能发挥的详细机制。结果显示,虽然 $\gamma\delta$ T细胞的杀伤仍主要依赖于脱颗粒作用,由颗粒酶B和穿孔素来介导,但这些分子的表达似乎在时间和空间上都受到严格的调控,颗粒酶B和穿孔素并不总是同时产生、共同作用的。穿孔素是 $\gamma\delta$ T细胞杀伤活性的限制因素,只有穿孔素和颗粒酶B共存于裂解囊泡中,才能导致介导快速的靶细胞杀伤。而高表达穿孔素的 $\gamma\delta$ T细胞可以杀死多个靶细胞。这些结果使人们对 $\gamma\delta$ T细胞的细胞毒作用调控机制有了更深入的认识,提示可以通过改进扩增方案,设计更有效的基于 $\gamma\delta$ T细胞的免疫疗法。

4 新型的免疫治疗策略

基于天然 $\gamma\delta$ T细胞的肿瘤免疫疗法主要有两种方案,一是在患者体内通过抗体或双磷酸盐抗原来选择性地扩增 $\gamma\delta$ T细胞;另一种是过继性细胞疗法,通过接受体外扩增的同种异体 $\gamma\delta$ T细胞产品注射来达到治疗肿瘤的目的^[2,7,12]。2023年,越来越多的新型基因工程策略被用于开发 $\gamma\delta$ T细胞疗法,充分利用了 $\gamma\delta$ T细胞的优势,在动物模型中取得了很好的效果。

CAR-T细胞治疗在肿瘤治疗领域取得了显著的突破,并在某些特定类型的白血病和淋巴瘤患者中取得了较好的临床疗效,但在实体肿瘤的应用中,需要对其进行不断升级改造,改进CAR-T细胞的设计和性能,以提高其有效性和安全性^[51]。2023年,一篇发表在*Sci Adv*杂志上的研究结果报道了CAR- $\gamma\delta$ T细胞在治疗骨转移性去势抵抗性前列腺癌中的疗效^[52]。前列腺癌作为男性最常见的恶性肿瘤之一,高达90%的前列腺癌患者会出现骨转移,目前尚无统一的治疗方案^[53]。唑来膦酸盐是治疗恶性肿瘤骨转移的基础用药,它还能促进外周血V δ 2 $\gamma\delta$ T细胞的抗肿瘤活性^[1]。这一研究^[52]首次证明了 $\gamma\delta$ T细胞适合于CAR分子表达,进一步将CAR- $\gamma\delta$ T细胞联合唑来膦酸盐应用到前列腺癌骨转移小鼠的治疗中。这显示出CAR- $\gamma\delta$ T细胞具有迅速达成临床转化的潜力。

双特异性抗体是含有两种特异性抗原结合位点的基因工程抗体,能在靶细胞和功能效应细胞之间架起桥梁,激发具有导向性的免疫反应,现已成为抗体工程领域的热点,在肿瘤的免疫治疗中具有广阔的应用前景^[9]。目前,已获批上市的两个双特异性抗体药物 catumaxomab 和 blinatumomab 都属T细胞桥接型,而其中靶向T细胞的靶点均为CD3分子。一篇发表在*Cancer Immunol Res*杂志上的研究结果^[54]显示,一种双特异性抗体能够将具有抗肿瘤细胞毒活性的V γ 9V δ 2 T细胞靶向表达EGFR的肿瘤细胞,这种靶向EGFR和 $\gamma\delta$ T细胞的双特异性抗体能在体外激活

$\gamma\delta$ T细胞,介导对EGFR⁺的肿瘤细胞的细胞毒活性,在小鼠模型中明显抑制肿瘤生长,延长荷瘤小鼠生存期;研究者还在非人灵长类动物中评估了该双特异性抗体的安全性。该研究首次利用了靶向 $\gamma\delta$ T细胞的双特异性抗体设计,初步评估了其有效性和安全性,为双特异性抗体药物的发展提供了新思路。

除了前面提到的肿瘤细胞来源的外泌体对 $\gamma\delta$ T细胞的功能具有调节作用以外,也有研究者直接关注了 $\gamma\delta$ T细胞来源的细胞外囊泡(extracellular vesicle, EV)的抗肿瘤功能。 $\gamma\delta$ T细胞是具有双重抗肿瘤活性的类固醇生成T细胞,可以直接消灭肿瘤细胞并作为免疫刺激细胞促进抗肿瘤免疫。研究^[55]表明, $\gamma\delta$ T细胞来源的EV($\gamma\delta$ T-EV)也从其母细胞继承了双重抗肿瘤活性。一篇发表于*J Extracell Vesicles*杂志的研究成果^[56]首次证明了 $\gamma\delta$ T-EV可以被设计成肿瘤疫苗以提高治疗效果。该研究发现, $\gamma\delta$ T-EV对抗原提呈细胞具有免疫佐剂效应,表现为增加抗原提呈能力和共刺激分子表达水平,促进炎症细胞因子分泌和树突状细胞的抗原提呈。将肿瘤相关抗原装载到 $\gamma\delta$ T-EV中制备的疫苗能有效促进肿瘤特异性T细胞反应,而且,同种异体 $\gamma\delta$ T-EV疫苗显示出与自体对照相当的预防和治疗抗肿瘤效果。此外,同种异体 $\gamma\delta$ T-EV疫苗因具有双重抗肿瘤活性而产生了优于DC-EV疫苗的效果。该研究为使用同种异体 $\gamma\delta$ T-EV疫苗治疗肿瘤提供了参考。

PD-1是经典的T细胞“免疫检查点”分子。 $\gamma\delta$ T细胞的PD-1表达存在活化上调和肿瘤细胞接触性上调的机制,提示PD-1表达水平参与调节TME中 $\gamma\delta$ T细胞的抗肿瘤免疫反应^[57]。2023年,中国医学科学院基础医学研究所何维、张建民团队在*Signal Transduct Target Ther*杂志上发表了题为“Anti-PD-1 antibody armored $\gamma\delta$ T cells enhance anti-tumor efficacy in ovarian cancer”的研究论文^[58],该研究将 $\gamma\delta$ T细胞过继免疫治疗与PD-1抑制剂相结合,制备了一种新型基因工程PD-1抗体自分泌型 $\gamma\delta$ T细胞。研究人员发现,PD-1抗体自分泌型 $\gamma\delta$ T细胞在卵巢癌荷瘤小鼠模型中显示出优于天然 $\gamma\delta$ T细胞联合PD-1抗体的抗肿瘤疗效,并揭示了相关作用机制。这种安全有效的PD-1抗体自分泌型 $\gamma\delta$ T细胞有望成为一种新型的“现货”细胞产品,为 $\gamma\delta$ T细胞肿瘤免疫治疗联合持久增效提供了新思路。

5 总结和展望

基于 $\gamma\delta$ T细胞的免疫疗法在肿瘤免疫治疗领域具有不可替代的优势,受到全球各国医疗领域的重视,行业因此快速发展。2023年,在 $\gamma\delta$ T细胞肿瘤治

疗领域的基础研究取得了一些可喜的进展,但是也应该看到,对于 $\gamma\delta$ T细胞的基础研究仍然远远落后于其应用的脚步。关于 $\gamma\delta$ T细胞,有一些关键问题的解释仍习惯性地套用 $\alpha\beta$ T细胞或者自然杀伤细胞的相关理论,而其具体机制尚未阐明,这也大大制约了提高 $\gamma\delta$ T细胞肿瘤免疫治疗疗效策略的开发及其进一步的临床应用。

在未来的基础研究中,需要进一步深入了解 $\gamma\delta$ T细胞的发育、分化、增殖、活化、效应和耗竭的所有环节,从本质上理解 $\gamma\delta$ T细胞与经典 $\alpha\beta$ T细胞的区别;需要进一步明确 $\gamma\delta$ TCR的抗原识别机制并筛选出 $\gamma\delta$ T细胞识别的肿瘤相关抗原;不同 $\gamma\delta$ T细胞亚群,比如IL-17⁺ $\gamma\delta$ T细胞、V δ 1⁺ $\gamma\delta$ T细胞,它们的功能似乎并不是一成不变的,在不同的区域免疫和TME中,它们功能转化的调控机制有待进一步探索;需要进一步阐明 $\gamma\delta$ T细胞与其他免疫细胞相互调控的机制,因为在精细的免疫调控网络中,这些动态变化的相互作用会从多方面影响 $\gamma\delta$ T细胞的功能。

总之,期待看到更多关于 $\gamma\delta$ T细胞特性与功能的更广泛、深入的基础研究,通过全面地了解这群特殊、神秘却又相当重要的淋巴细胞的生物学特征,指导 $\gamma\delta$ T细胞制备技术方法的改进与临床应用范围的拓展,为基于 $\gamma\delta$ T细胞的免疫治疗提供新型技术手段与应用策略。

[参考文献]

- [1] LEE D, ROSENTHAL C J, PENN N E, *et al.* Human $\gamma\delta$ T cell subsets and their clinical applications for cancer immunotherapy[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(12): 3005[2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35740670/>. DOI: 10.3390/cancers14123005.
- [2] KABELITZ D, SERRANO R, KOUAKANOU L, *et al.* Cancer immunotherapy with $\gamma\delta$ T cells: many paths ahead of us[J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(9): 925-939. DOI: 10.1038/s41423-020-0504-x.
- [3] RIBOT J C, LOPES N, SILVA-SANTOS B. $\gamma\delta$ T cells in tissue physiology and surveillance[J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(4): 221-232. DOI: 10.1038/s41577-020-00452-4.
- [4] HU Y, HU Q L, LI Y S, *et al.* $\gamma\delta$ T cells: origin and fate, subsets, diseases and immunotherapy[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 434[2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37989744/>. DOI: 10.1038/s41392-023-01653-8.
- [5] WILLCOX C R, MOHAMMED F, WILLCOX B E. The distinct MHC-unrestricted immunobiology of innate-like and adaptive-like human $\gamma\delta$ T cell subsets-Nature's CAR-T cells[J]. *Immunol Rev*, 2020, 298(1): 25-46. DOI: 10.1111/imr.12928.
- [6] PARK J H, KIM H J, KIM C W, *et al.* Tumor hypoxia represses $\gamma\delta$ T cell-mediated antitumor immunity against brain tumors[J]. *Nat Immunol*, 2021, 22(3): 336-346. DOI: 10.1038/s41590-020-00860-7.
- [7] ZHANG P C, ZHANG G Z, WAN X C. Challenges and new technologies in adoptive cell therapy[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1): 97[2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37596653/>. DOI: 10.1186/s13045-023-01492-8.
- [8] PERI A, SALOMON N, WOLF Y, *et al.* The landscape of T cell antigens for cancer immunotherapy[J]. *Nat Cancer*, 2023, 4(7): 937-954. DOI: 10.1038/s43018-023-00588-x.
- [9] MENSURADO S, BLANCO-DOMÍNGUEZ R, SILVA-SANTOS B. The emerging roles of $\gamma\delta$ T cells in cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(3): 178-191. DOI: 10.1038/s41571-022-00722-1.
- [10] RAVERDEAU M, CUNNINGHAM S P, HARMON C, *et al.* $\gamma\delta$ T cells in cancer: a small population of lymphocytes with big implications[J/OL]. *Clin & Trans Imm*, 2019, 8(10): e01080[2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31624593/>. DOI: 10.1002/cti2.1080.
- [11] MA L, FENG Y M, ZHOU Z S. A close look at current $\gamma\delta$ T-cell immunotherapy[J/OL]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1140623[2023-12-10]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1140623>. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1140623.
- [12] ZHAO Y, DONG P, HE W, *et al.* $\gamma\delta$ T cells: major advances in basic and clinical research in tumor immunotherapy[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2024, 137(1): 21-33. DOI: 10.1097/cm9.0000000000002781.
- [13] MORATH A, SCHAMEL W W. $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$ T cell receptors: similar but different[J]. *J Leukoc Biol*, 2020, 107(6): 1045-1055. DOI: 10.1002/jlb.2mr1219-233r.
- [14] WU D, WU P, QIU F M, *et al.* Human $\gamma\delta$ T-cell subsets and their involvement in tumor immunity[J]. *Cell Mol Immunol*, 2017, 14(3): 245-253. DOI: 10.1038/cmi.2016.55.
- [15] DU Y Y, PENG Q W, CHENG D, *et al.* Cancer cell-expressed BTNL2 facilitates tumour immune escape via engagement with IL-17A-producing $\gamma\delta$ T cells[J/OL]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 231[2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35017553/>. DOI: 10.1038/s41467-021-27936-8.
- [16] MAMEDOV M R, VEDOVA S, FREIMER J W, *et al.* CRISPR screens decode cancer cell pathways that trigger $\gamma\delta$ T cell detection [J]. *Nature*, 2023, 621(7977): 188-195. DOI: 10.1038/s41586-023-06482-x.
- [17] WU Z C, LIN K N, LI X Q, *et al.* Development and analytical validation of a novel nasopharynx swab-based Epstein-Barr virus C promoter methylation quantitative assay for nasopharyngeal carcinoma detection[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2023, 62(1): 187-198. DOI: 10.1515/cclm-2023-0510.
- [18] TOPKAN E, SOMAY E, SELEK U, *et al.* Letter Re: reduced-dose radiotherapy for Epstein-Barr virus DNA selected staged III nasopharyngeal carcinoma: a single-arm, phase 2 trial[J/OL]. *Eur J Cancer*, 2023: 113459[2023-12-10]. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.113459>. DOI: 10.1016/j.ejca.2023.113459.
- [19] NEO J, YIP P L, ONG E H W, *et al.* Longitudinal post-radiotherapy plasma Epstein-Barr virus DNA trends inform on optimal risk stratification in endemic nasopharyngeal carcinoma[J/OL]. *Oral Oncol*, 2024, 148: 106655[2023-12-10]. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2023.106655>. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2023.106655.
- [20] LIU Y, LUI K S, YE Z D, *et al.* EBV latent membrane protein 1 augments $\gamma\delta$ T cell cytotoxicity against nasopharyngeal carcinoma by induction of butyrophilin molecules[J]. *Theranostics*, 2023, 13(2): 458-471. DOI: 10.7150/thno.78395.
- [21] BIANCHINI G, BALKO J M, MAYER I A, *et al.* Triple-negative

- breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13(11): 674-690. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.66.
- [22] PEDERSEN M H, HOOD B L, BECK H C, *et al.* Downregulation of antigen presentation-associated pathway proteins is linked to poor outcome in triple-negative breast cancer patient tumors[J/OL]. *OncoImmunology*, 2017, 6(5): e1305531[2023-12-10]. <https://doi.org/10.1080/2162402x.2017.1305531>. DOI: 10.1080/2162402x.2017.1305531.
- [23] RAUTE K, STRIETZ J, PARIGIANI M A, *et al.* Breast cancer stem cell-derived tumors escape from $\gamma\delta$ T-cell immunosurveillance *in vivo* by modulating $\gamma\delta$ T-cell ligands[J]. *Cancer Immunol Res*, 2023, 11(6): 810-829. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-22-0296.
- [24] YANG J, XU J, WANG W, *et al.* Epigenetic regulation in the tumor microenvironment: molecular mechanisms and therapeutic targets [J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 210[2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37217462/>. DOI: 10.1038/s41392-023-01480-x.
- [25] BEJARANO L, JORDÃO M J C, JOYCE J A. Therapeutic targeting of the tumor microenvironment[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(4): 933-959. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-1808.
- [26] PAN X Y, ZHENG L. Epigenetics in modulating immune functions of stromal and immune cells in the tumor microenvironment[J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(9): 940-953. DOI: 10.1038/s41423-020-0505-9.
- [27] SCHÖNEFELDT S, WAIS T, HERLING M, *et al.* The diverse roles of $\gamma\delta$ T cells in cancer: from rapid immunity to aggressive lymphoma[J/OL]. *Cancers*, 2021, 13(24): 6212[2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34944832/>. DOI: 10.3390/cancers13246212.
- [28] PARK J H, LEE H K. Function of $\gamma\delta$ T cells in tumor immunology and their application to cancer therapy[J]. *Exp Mol Med*, 2021, 53(3): 318-327. DOI: 10.1038/s12276-021-00576-0.
- [29] COFFELT S B, KERSTEN K, DOORNEBAL C W, *et al.* IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells and neutrophils conspire to promote breast cancer metastasis[J]. *Nature*, 2015, 522(7556): 345-348. DOI: 10.1038/nature14282.
- [30] RANCAN C, ARIAS-BADIA M, DOGRA P, *et al.* Exhausted intratumoral V δ 2⁺ $\gamma\delta$ T cells in human kidney cancer retain effector function[J]. *Nat Immunol*, 2023, 24(4): 612-624. DOI: 10.1038/s41590-023-01448-7.
- [31] HARMON C, ZABOROWSKI A, MOORE H, *et al.* $\gamma\delta$ T cell dichotomy with opposing cytotoxic and wound healing functions in human solid tumors[J]. *Nat Cancer*, 2023, 4(8): 1122-1137. DOI: 10.1038/s43018-023-00589-w.
- [32] GUINNEY J, DIENSTMANN R, WANG X, *et al.* The consensus molecular subtypes of colorectal cancer[J]. *Nat Med*, 2015, 21(11): 1350-1356. DOI: 10.1038/nm.3967.
- [33] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, *et al.* Cancer statistics, 2022[J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(1): 7-33. DOI: 10.3322/caac.21708.
- [34] YANG E L, WANG X, GONG Z Y, *et al.* Exosome-mediated metabolic reprogramming: the emerging role in tumor microenvironment remodeling and its influence on cancer progression[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 242[2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33077737/>. DOI: 10.1038/s41392-020-00359-5.
- [35] LI J, ZHANG G, LIU C G, *et al.* The potential role of exosomal circRNAs in the tumor microenvironment: insights into cancer diagnosis and therapy[J]. *Theranostics*, 2022, 12(1): 87-104. DOI: 10.7150/thno.64096.
- [36] LI J T, FENG H, ZHU J H, *et al.* Gastric cancer derived exosomal THBS1 enhanced V γ 9V δ 2 T-cell function through activating RIG-I-like receptor signaling pathway in a N⁶-methyladenosine methylation dependent manner[J/OL]. *Cancer Lett*, 2023, 576: 216410[2023-12-10]. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2023.216410>. DOI: 10.1016/j.canlet.2023.216410.
- [37] SILVA-SANTOS B, SERRE K, NORELL H. $\gamma\delta$ T cells in cancer[J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(11): 683-691. DOI: 10.1038/nri3904.
- [38] JIN C C, LAGOUDAS G K, ZHAO C, *et al.* Commensal microbiota promote lung cancer development *via* $\gamma\delta$ T cells[J]. *Cell*, 2019, 176(5): 998-1013. DOI: 10.1016/j.cell.2018.12.040.
- [39] KUEN D S, KIM B S, CHUNG Y. IL-17-producing cells in tumor immunity: friends or foes? [J/OL]. *Immune Netw*, 2020, 20(1): e6 [2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32158594/>. DOI: 10.4110/in.2020.20.e6.
- [40] WU P, WU D, NI C, *et al.* $\gamma\delta$ T17 cells promote the accumulation and expansion of myeloid-derived suppressor cells in human colorectal cancer[J]. *Immunity*, 2014, 40(5): 785-800. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.03.013.
- [41] WANG J Y, PENG Z Y, GUO J, *et al.* CXCL10 recruitment of $\gamma\delta$ T cells into the hypoxic bone marrow environment leads to IL-17 expression and multiple myeloma progression[J]. *Cancer Immunol Res*, 2023, 11(10): 1384-1399. DOI: 10.1158/2326-6066.cir-23-0088.
- [42] AGERHOLM R, BEKIARIS V. Evolved to protect, designed to destroy: IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells in infection, inflammation, and cancer[J]. *Eur J Immunol*, 2021, 51(9): 2164-2177. DOI: 10.1002/eji.202049119.
- [43] RIZK J, MÓRBE U M, AGERHOLM R, *et al.* The cIAP ubiquitin ligases sustain type 3 $\gamma\delta$ T cells and ILC during aging to promote barrier immunity[J/OL]. *J Exp Med*, 2023, 220(8): e20221534 [2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37440178/>. DOI: 10.1084/jem.20221534.
- [44] ARMSTRONG A W, READ C. Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis: a review[J]. *Jama*, 2020, 323: 1945-1960. DOI:10.1001/jama.2020.4006.
- [45] GHORESCHI K, BALATO A, ENERBACK C, *et al.* Therapeutics targeting the IL-23 and IL-17 pathway in psoriasis[J]. *Lancet*, 2021, 397:754-766. DOI:10.1016/s0140-6736(21)00184-7.
- [46] ETHERINGTON M S, HANNA A N, MEDINA B D, *et al.* Tyrosine kinase inhibition activates intratumoral $\gamma\delta$ T cells in gastrointestinal stromal tumor[J/OL]. *Cancer Immunol Res*, 2024, 12(1): 107-119[2023-12-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10842124/>. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-23-0061.
- [47] CHIEN Y H, MEYER C, BONNEVILLE M. $\gamma\delta$ T cells: first line of defense and beyond[J]. *Annu Rev Immunol*, 2014, 32: 121-155. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032713-120216.
- [48] MU X F, XIANG Z, XU Y, *et al.* Glucose metabolism controls human $\gamma\delta$ T-cell-mediated tumor immunosurveillance in diabetes [J]. *Cell Mol Immunol*, 2022, 19(8): 944-956. DOI: 10.1038/s41423-022-00894-x.

- [49] LIU Y, ZHANG T Q, DENG J, *et al.* The cytotoxicity of $\gamma\delta$ T cells in non-small cell lung cancer mediated *via* coordination of the BCL-2 and AKT pathways[J]. *Oncogene*, 2023, 42(49): 3648-3654. DOI: 10.1038/s41388-023-02852-x.
- [50] SANDOZ P A, KUHNIGK K, SZABO E K, *et al.* Modulation of lytic molecules restrain serial killing in $\gamma\delta$ T lymphocytes[J/OL]. *Nat Commun*, 2023, 14: 6035[2023-12-10]. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-41634-7>. DOI: 10.1038/s41467-023-41634-7.
- [51] CAPPELL K M, KOCHENDERFER J N. Long-term outcomes following CAR T cell therapy: what we know so far[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(6): 359-371. DOI: 10.1038/s41571-023-00754-1.
- [52] FRIELING J S, TORDESILLAS L, BUSTOS X E, *et al.* $\gamma\delta$ -enriched CAR-T cell therapy for bone metastatic castrate-resistant prostate cancer[J/OL]. *Sci Adv*, 2023, 9(18): eadf0108[2023-12-10]. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adf0108>. DOI: 10.1126/sciadv.adf0108.
- [53] SAAD F, GLEASON D M, MURRAY R, *et al.* Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2004, 96(11): 879-882. DOI: 10.1093/jnci/djh141.
- [54] KING L A, TOFFOLI E C, VETH M, *et al.* A bispecific $\gamma\delta$ T-cell engager targeting EGFR activates a potent V γ 9V δ 2T cell-mediated immune response against EGFR-expressing tumors[J]. *Cancer Immunol Res*, 2023, 11(9): 1237-1252. DOI: 10.1158/2326-6066.cir-23-0189.
- [55] WANG X W, ZHANG Y M, CHUNG Y, *et al.* Tumor vaccine based on extracellular vesicles derived from $\gamma\delta$ T cells exerts dual antitumor activities[J/OL]. *J Extracellular Vesicle*, 2023, 12(9): e12360[2023-12-10]. <https://doi.org/10.1002/jev2.12360>. DOI: 10.1002/jev2.12360.
- [56] ALSAAB H O, SAU S, ALZHRANI R, *et al.* PD-1 and PD-L1 checkpoint signaling inhibition for cancer immunotherapy: mechanism, combinations, and clinical outcome[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 561[2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28878676/>. DOI: 10.3389/fphar.2017.00561.
- [57] WANG Y, HAN J Y, WANG D D, *et al.* Anti-PD-1 antibody armored $\gamma\delta$ T cells enhance anti-tumor efficacy in ovarian cancer[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 399[2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37857598/>. DOI: 10.1038/s41392-023-01646-7.
- [58] BURR M L, SPARBIER C E, CHAN Y C, *et al.* CMTM6 maintains the expression of PD-L1 and regulates anti-tumour immunity[J]. *Nature*, 2017, 549(7670): 101-105. DOI: 10.1038/nature23643.

[收稿日期] 2023-12-14

[修回日期] 2024-02-25

[本文编辑] 向正华