

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.08.013

· 综述 ·

唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素的生物学功能及其在抗肿瘤中的作用

The biological function of Sialic acid-binding immunoglobulin-type lectins and their roles in anti-tumor

谢永乐^{1,2}综述, 谢作权^{1,2}审阅(1. 中国科学院上海药物研究所 新药研究国家重点实验室, 上海 201203; 2. 中国科学院大学, 北京 100049)

[摘要] 唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素(sialic acid-binding immunoglobulin-type lectin, Siglec)是一类能够识别唾液酸化聚糖结构的膜蛋白,近年来,随着对Siglec调节肿瘤微环境研究的深入,其已成为抗肿瘤药物研发的重要方向之一。本文系统介绍Siglec家族成员中的Siglec-1、-2、-3、-7、-9、-10、-15通过与其各自配体相互作用而调节固有免疫或适应性免疫的机制及其在抗肿瘤治疗中的应用进展,为肿瘤免疫治疗提供新的思路。

[关键词] 唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素(Siglec);抗肿瘤;肿瘤免疫疗法;肿瘤微环境

[中图分类号] R730.3; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)08-0850-08

近年来,随着肿瘤免疫疗法的迅速发展,以免疫检查点抑制剂为代表的药物(如抗PD-1/L1、CTLA-4抗体)取得了不错的疗效,然而还是有很多患者出现固有或获得性耐药^[1],为此寻找调节肿瘤免疫抑制微环境的新靶点成为抗肿瘤药物研发的重要方向之一。唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素(sialic acid-binding immunoglobulin-type lectin, Siglec)属于I型凝集素(I-type lectins)家族成员,是一类能够识别唾液酸化聚糖的细胞膜蛋白。根据其序列相似性和在进化过程中的保守性可被分为两类,一类是在哺乳动物进化中保守的(如Siglec-1、-2、-4和-15,有25%~30%的序列一致),另一类则是不断变化的(如与CD33相关的Siglec-5、-6和-10等,他们间有50%~99%的序列一致)^[2-3]。目前,已经发现的人源Siglec家族成员有15个^[4],主要表达在免疫细胞上。随着对Siglec生物学功能研究的深入,其已成为抗肿瘤治疗的重要靶点^[5]。目前多个靶向Siglec的抗肿瘤药物正在进行临床实验或已经被美国FDA批准上市^[6-7]。本文简单介绍Siglec家族中功能研究相对清楚的几个成员及其在抗肿瘤治疗中的作用。

1 Siglec-1

Siglec-1(也称作sialoadhesin或CD169)是第一个被发现的、主要表达于部分巨噬细胞亚群表面的凝集素样黏附蛋白,其胞外区含有17个免疫球蛋白样结构域,较长的结构使得Siglec-1避免了和自身细胞上的配体结合(这种结合称为顺式相互作用)。胞质内的氨基酸残基链末端无酪氨酸基序,表明Siglec-1可能自身无法改变其常驻细胞的活化状态,因此其主要功能是通过识别唾液酸结构(优先识别N-/O-多

糖或糖脂上的NeuAcα2-3Gal),介导细胞间的相互作用。DELPUTTE等^[8]发现,巨噬细胞上的Siglec-1可通过网格蛋白介导的内吞作用将外源唾液酸化的病原体或抗原运输进细胞内。此外,ASANO等发现^[9],来源于小鼠脾脏或淋巴结中Siglec-1⁺的巨噬细胞能与淋巴细胞结合,且其与活化后T细胞结合比初始T细胞结合更强,但最强的是与TK-1淋巴瘤细胞的结合,表明一些肿瘤细胞可能存在能与Siglec-1结合的且亲和力较高的配体。

多项研究^[10-12]报道,在结直肠癌、子宫内膜癌和黑色素瘤患者局部淋巴结中Siglec-1⁺巨噬细胞数量越多则临床预后越好,可能是由于肿瘤浸润的细胞毒性淋巴细胞比例相应增加。肿瘤内部Siglec-1⁺细胞的数量与瘤内CD8⁺T和肝癌患者的存活率呈正相关,且与来自同一患者非肿瘤组织巨噬细胞相比,肿瘤浸润的巨噬细胞表达更低水平的Siglec-1,原因是肿瘤微环境中产生的转化生长因子-β(TGF-β)和抗炎细胞因子会以剂量依赖性的方式下调Siglec-1的表达^[13]。用I/II型干扰素或脂多糖刺激单核细胞来源的巨噬细胞则会增加其表面Siglec-1的表达^[14]。近年来研究^[15-18]发现,脾脏边缘区或淋巴结入口处被膜淋巴窦中Siglec-1⁺巨噬细胞可摄取并处理病原体、肿瘤死细胞或碎片,并将抗原传递给表达Siglec-1配

[基金项目] 上海市浦江人才计划资助项目(No.18PJD052)。Project supported by the Shanghai Pujiang Program(No.18PJD052)

[作者简介] 谢永乐(1993—),男,硕士生,主要从事Siglec15抑制剂的研发及其作用机制研究,E-mail:771900928@qq.com

[通信作者] 谢作权(XIE Zuoquan, corresponding author),博士,副研究员,研究生导师,主要从事肿瘤代谢靶点及免疫靶点的药物研发及免疫微环境研究,E-mail:zqxie@simm.ac.cn

体的常规树突状细胞 (conventional DC, cDC), 由 cDC 提呈抗原、传递信号, 最终导致 CD8⁺T 细胞、B 细胞和 NK 细胞的活化 (图 1)。

以上研究表明, Siglec-1⁺巨噬细胞在抗肿瘤免疫中起重要作用。因此, 淋巴结中 Siglec-1⁺的细胞或许可作为评价肿瘤疗效 (如免疫疗法或化疗) 的一个重要生物标志物^[19], 而淋巴结中 Siglec-1⁺巨噬细胞的抗原处理和传递机制将有助于疫苗的研发^[20]。此外, 如何选择性过表达 Siglec-1 来恢复抗肿瘤效应, 相信也是未来研究的热点之一。

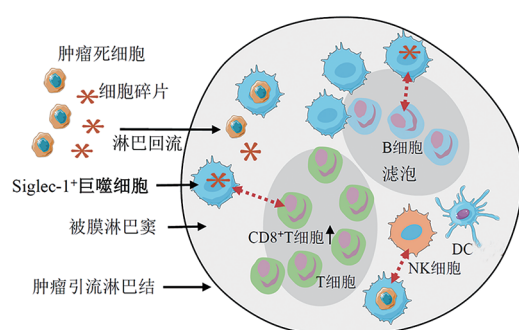


图1 Siglec-1介导的淋巴结中T、B和NK细胞的活化

2 Siglec-2

B 细胞受体 (B cell receptor, BCR) 由两部分组成: (1) 某一亚型的膜结合免疫球蛋白 (如 IgG、IgA 和 IgM 等); (2) 信号转导组件 (CD79A、CD79B 异二聚体, 其在胞内区有 ITAM 结构域)。当 B 细胞与抗原相互作用时, 通过 BCR 进行穿膜信号转导, 调控相关基因的表达进而诱导 B 细胞的活化、凋亡或失能^[21]。Siglec-2 (CD22) 是一种 B 细胞表面特异性的糖蛋白, 其胞外含有 7 个免疫球蛋白样结构域, 胞质内包含 3 个 ITIM。当 BCR 被激活后, 胞质内氨基酸残基链末端会自发磷酸化, 从而导致其辅助共受体 Siglec-2 胞质内的 ITIM 磷酸化, 招募酪氨酸磷酸酶 SHP-1, 通过使 Vav 鸟嘌呤核苷酸交换因子 1 (vav guanine nucleotide exchange factor 1, Vav-1)、B 细胞连接子 (B-cell linker, BLNK) 和 CD19 去磷酸化^[22], 最终导致 BCR 信号下调, 防止 B 细胞被弱化的自身抗原 (如可溶性自身抗原) 激活^[23], 详见图 2。

早前研究^[24]发现, Siglec-2 与 N-聚糖上 α 2-6 连接的唾液酸具有较高的亲和力, 而膜结合 IgM、CD45 等分子都带有此糖链结构, 因此这些分子都可作为 Siglec-2 的配体。通常情况下, Siglec-2 主要存在顺式相互作用, 此外也能发生反式相互作用 (与其他细胞上的配体结合)^[12]。在静息状态的 B 细胞中, Siglec-2 主要以纳米簇 (由 Siglec-2 与 CD45 和 Galectin-9 等组

成) 的形式定位在网格蛋白的有被小窝中, BCR 与其关联较少。在缺乏顺式作用配体的情况下 (如 ST6Gal1 唾液酸转移酶敲除^[25]或 CD22 配体结合区突变的小鼠^[26]), BCR 与 Siglec-2 共定位增加, 且此时 BCR 信号转导受到较强抑制^[27]。此外, 顺式配体的存在会掩盖 Siglec-2 与反式配体的相互作用, 而反式作用可招募 Siglec-2 与 BCR 聚集、抑制 BCR 的活化, 且在介导 B 细胞的归巢和黏附方面具有重要作用, 但具体机制还有待研究^[25]。

此外, Siglec-2 表达于多种恶性 B 细胞肿瘤中, 包括急性 B 淋巴细胞白血病 (B-ALL)、惰性和侵袭性 NHL (85% 左右是 B 细胞型的)、慢性淋巴细胞白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL) 和毛细胞白血病 (hair cell leukemia, HCL)。TUSCANO 等^[29]研究发现, 用单抗 HB22.7 封闭 Siglec-2 与配体的结合能诱导 B 细胞淋巴瘤凋亡, 与硼替佐米 (bortezomib) 联用可增强对肿瘤的杀伤活性^[30]。目前, 抗 Siglec-2 抗体 epratuzumab (通过与 Siglec-2 胞外区第 3 个免疫球蛋白样结构域结合, 迅速介导 Siglec-2 的内吞, 促进其磷酸化, 调节 BCR 信号, 并产生中度的 ADCC 效应^[31]) 单药或联合 rituximab 用于治疗 B 细胞 NHL 和 ALL 还处于临床研究阶段, 但近 2 年尚无明显进展。

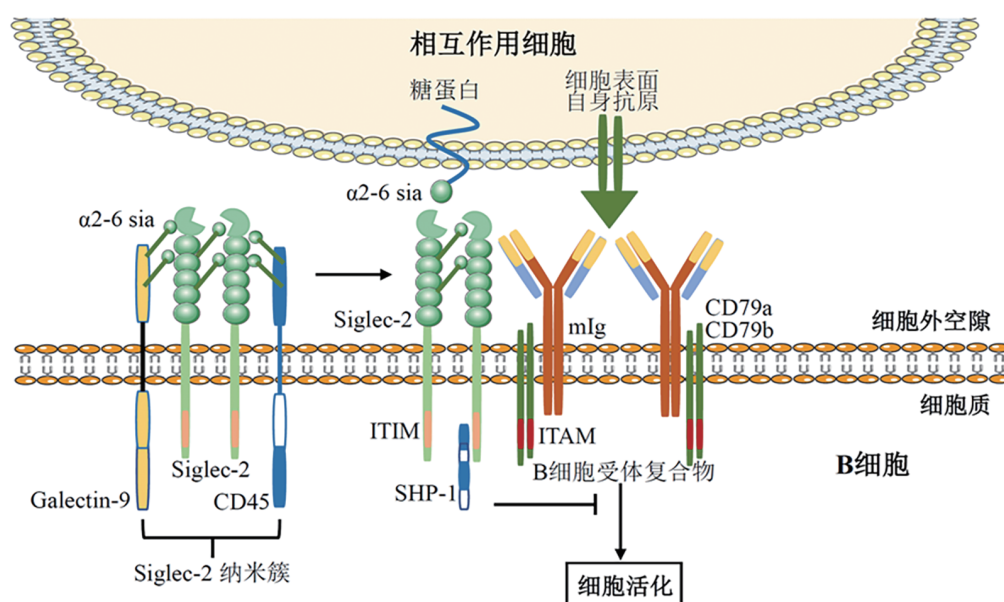
Inotuzumab ozogamicin (商品名为 Besponsa) 是一种靶向 Siglec-2 的抗体药物偶联物, 2017 年获美国 FDA 批准用于治疗成人复发或难治性 B 细胞前体急性淋巴性白血病。据报道^[32], 相比于标准化疗组, Besponsa 组无进展生存期 (PFS) 和总生存期 (OS) 都更长, 其作用机制是通过抗 Siglec-2 抗体靶向 B-ALL 细胞。Siglec-2 是一种可循环受体^[33], 抗体结合后被内吞入细胞, 随后释放细胞毒剂卡奇霉素 (calicheamicin) 杀伤肿瘤细胞^[34]。此外类似的还有 moxetumomab pasudotox (商品名为 Lumoxiti), 2018 年已经获美国 FDA 批准用于治疗 HCL^[35]。多个靶向 Siglec-2 或同时靶向 CD19 的 CAR-T 细胞疗法在全球或国内处于临床研究阶段, 一些临床研究^[36-37]显示, 靶向 Siglec-2 可以显著缓解对 CD19 CAR-T 细胞疗法耐受的 B-ALL。

3 Siglec-3

Siglec-3 (也称 CD33) 是一种 I 型穿膜糖蛋白, 其胞外区含有 2 个免疫球蛋白样结构域, 胞内含有 ITIM 结构。早前研究发现, Siglec-3 是一种唾液酸依赖型的细胞黏附分子, 介导细胞间相互作用, 主要表达于固有免疫细胞上, 如单核或巨噬细胞、髓系前体细胞、粒细胞前体、小胶质细胞等^[38]。Siglec-3 在未知唾液酸配体作用下发生聚集从而使胞质内的 ITIM 磷

酸化, 招募 SHP-1 或 SHP-2, 调节髓系细胞的活化^[39]。LAJAUNIAS 等^[40]发现 (图 3A), 采用抗 Siglec-3 抗体处理激活后的人单核细胞或沉默其 CD33 基因的表达, 或是去除其唾液酸配体均可诱导促炎细胞因子 IL-1 β 等分泌增加, 表明 Siglec-3 具有抑制细胞因子信号活性的作用。另有研究^[41]表明 (图 3B), 在炎症微环境中, 细胞因子信号转导抑制子 3 (suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3) 可通过其 SH 结构域与 SHP-1/2 竞争与磷酸化的 ITIM 结合, 招募 ECS

(elongin B/C-Cul2/Cul5-SOCS-box protein) E3 泛素连接酶复合物, 诱导 SOCS3/Siglec-3 复合物降解, 促进细胞因子的产生及 AML 细胞的增殖, 因此 Siglec-3 与 SOCS3 的相互作用对于其作为 AML 的治疗靶点具有重要的临床意义。此外, BRINKMAN 等^[42]研究发现, Siglec-3 缺陷的小鼠与野生型的小鼠相比, 在造血细胞的发育及分化上没有明显差异, 表明 Siglec-3 在小鼠体液免疫系统发育中可能是冗余的, 人 Siglec-3 介导的功能与鼠相比具有很大差异性。



ITAM: 免疫受体酪氨酸激活基序; ITIM: 免疫受体酪氨酸抑制基序; SHP-1: 包含 SH2 结构域的蛋白酪氨酸磷酸酶-1;
BCR: B 细胞受体; α 2-6 sia: α 2-6 连接的唾液酸; mIg: 膜免疫球蛋白

图 2 Siglec-2 依赖的 B 细胞受体信号通路的调控

Siglec-3 在 90% AML 患者的成髓细胞中均有表达, 同时由于 Siglec-3 具有可被内吞入细胞的特性^[43], 使其成为 AML 的重要生物标志物和治疗靶点。曾有多数靶向 Siglec-3 的抗体或抗体偶联药物进入临床, 但大部分由于疗效一般或毒性较大而终止试验, 经美国 FDA 批准上市的只有 gemtuzumab ozogamicin (商品名 Mylotarg), 其作用机制与抗 Siglec-2 的抗体偶联药物 besponsa 相似, 只是靶向分子为 Siglec-3。目前还有多个靶向 Siglec-3 的偶联化疗药或放射性标记物的抗体药物以及同时靶向 CD3 和 Siglec-3 的双特异性抗体正处于临床试验阶段^[44], 表明 Siglec-3 靶点仍然具有很大开发潜力。

4 Siglec-7/9

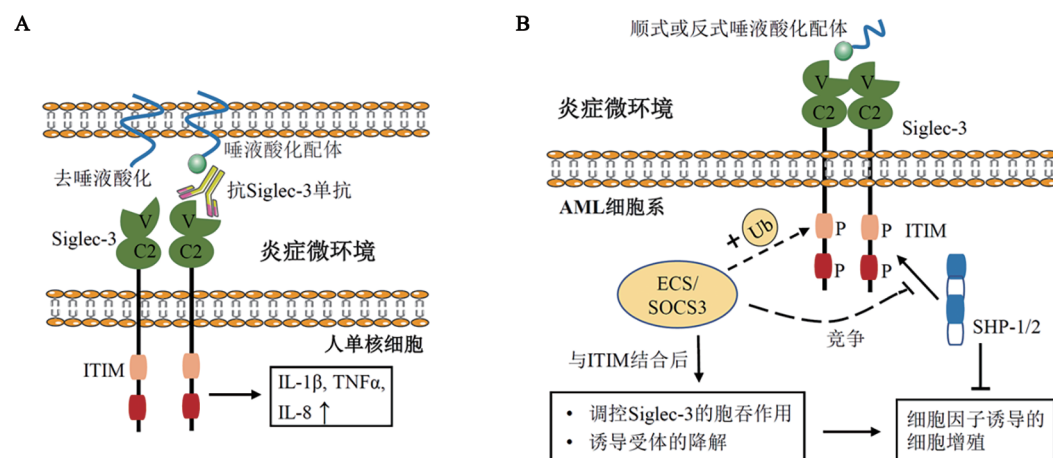
Siglec-7 与 Siglec-9 同属于 CD33 相关的 Siglec, 两者的氨基酸序列具有很高的相似性 (约 80% 一致), 在结构上均含有 3 个免疫球蛋白样结构的胞外

区和 2 个 ITIM 的胞内区。主要表达在 NK 细胞 (Siglec-7 表达高)、单核细胞 (Siglec-9 表达高)、粒细胞和一些外周 T 细胞亚群中^[45]。如图 4 所示, 一些类型的肿瘤细胞会高表达唾液酸配体通过与 NK 或 T 细胞上的 Siglec-7/9 受体结合, 抑制 NK 或 T 细胞活化及其介导的细胞毒作用^[45-46]。此外, 研究^[47]发现, Siglec-9 在中性粒细胞中表达, 可与肿瘤细胞上的 α 2, 3-或 α 2, 6-连接的唾液酸配体相互作用, 抑制中性粒细胞活化, 减弱其通过活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 介导的对肿瘤细胞的杀伤, 加入阻断结合的抗体后可恢复。

MUC1 是一种在肿瘤细胞上高表达的唾液酸化黏蛋白, 与巨噬细胞上的 Siglec-9 结合后可招募 β 联蛋白 (β -catenin) 入核, 促进肿瘤细胞增殖^[48]; 此外, 两者的结合也可诱导巨噬细胞向 M2 型分化 (高表达 CD206, CD163), 并上调 PD-L1 和吡咯胺 2, 3-双加氧酶 (indoleamine 2, 3-dioxygenase, IDO; 可抑制 T 细胞

的增殖而促进其凋亡,促进血管生成)的表达^[49]。另有研究^[50]表明, Siglec-9 在 NSCLC 患者肿瘤浸润性 CD8⁺ T 细胞中表达上调且与 PD-1、TIM-3、LAG-3 等

抑制性受体共表达。因此,针对 Siglec-7/9 及其唾液酸配体进行药物研发,有助于改善肿瘤免疫治疗的效果。



A: Siglec-3 抑制促炎细胞因子的产生; B: Siglec-3 抑制细胞因子诱导的细胞增殖

图3 Siglec-3 对促炎细胞因子信号通路的调节作用

最近一项研究^[51]发现, Siglec-7 也可在肥大细胞上表达,采用激动型抗体激活 Siglec-7 后,通过 SHP-1 降低酪氨酸蛋白激酶 KIT (多数系统性肥大细胞增生症患者 KIT 基因发生突变,促进肥大细胞存活和自发性增殖^[52]) 的磷酸化,从而诱导肥大细胞的增殖抑制,这项重要发现为系统性肥大细胞增生症的治疗提供了新的策略。

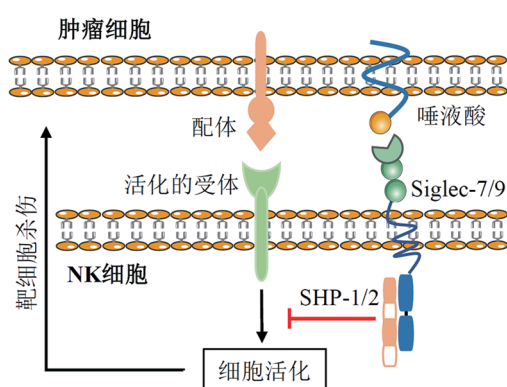


图4 Siglec-7/9 可抑制NK细胞的活化

5 Siglec-10

Siglec-10 也属于 CD33 相关的 Siglec, 其胞外包含 4 个免疫球蛋白样结构域, 胞内含 2 个经典的 ITIM 结构, 在单核细胞、巨噬细胞、T 细胞和 DC 等多种细胞上表达, 其功能与 Siglec-3 类似, 是一种抑制性受体^[53]。研究^[3]发现 (图 5 所示), 卵巢癌和三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) 细胞表面会

过表达 CD24, 通过与高表达 Siglec-10 的肿瘤相关巨噬细胞相互作用, 发出一种“别吃我”的抑制信号 (抑制吞噬所需的细胞骨架重排), 促进免疫逃逸。XIAO 等^[54]发现, Siglec-10 高表达与 HCC 患者预后不良相关, 使用 Siglec-10 竞争性结合抗体 Fc 阻断 Siglec-10 可导致免疫抑制因子表达减少, 增加 CD8⁺ T 细胞对 HCC 细胞的细胞毒作用, 且可促进 PD-1 抑制剂 pembrolizumab 的抗肿瘤疗效。

此外, Siglec-10 在某些 T 细胞亚群中表达, 与可溶性的 CD52 (由磷脂酶 C 裂解 CD52^{hi} CD4⁺ T 细胞上的 CD52 所产生) 结合, 抑制 T 细胞活化增值^[56-57]。靶向 CD52 的抗体 alemtuzumab 早在 2001 年就已经被美国 FDA 批准用于治疗 B-CLL 和多发性硬化症^[58]。目前, 以 CD24 为靶点的抗体用于抗肿瘤还处于临床前研究阶段。值得一提的是, Siglec-10 与 CD24 相互作用也可抑制损伤相关分子模式 (damage-associated molecular pattern, DAMP) 介导的炎症反应^[14,55]。多个公司研发的重组蛋白药物 CD24-Fc 用于调节免疫相关不良反应 (如移植抗宿主病、新冠肺炎等) 已经进入临床研究阶段。

6 Siglec-15

Siglec-15 是一种 I 型穿膜蛋白, 其结构包含 3 部分: (1) 含有 2 个免疫球蛋白样结构域的胞外区; (2) 包含一个赖氨酸残基的穿膜区; (3) 一个胞质内氨基酸残基链末端。Siglec-15 主要表达在髓系细胞 (巨噬细胞、DC) 表面。研究^[59-60]发现 (图 6), 在生理条件下巨噬细胞低表达 Siglec-15, 在由肿瘤细胞或炎症因子

刺激正常细胞释放的巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage colony-stimulating factor, M-CSF) 的作用下, 肿瘤相关巨噬细胞会高表达 Siglec-15, 通过识别肿瘤细胞表面的 sialyl-Tn 抗原 (Sia α 2-6GalNAc α -O-Ser/Thr, 一种肿瘤相关的聚糖结构, 其与 Siglec 配体结合可诱导 PD-L1 表达升高, 通常与预后不良和肿瘤转移相关^[61-62]) 诱导自身 TGF- β 的分泌, 调控肿瘤微环境, 促进肿瘤进展^[63]。研究^[2]发现 (图 6), Siglec-15 在多种人癌细胞及相关基质细胞中高表达, 且其表达与 PD-L1 呈负相关, 并且通过体外实验发现 Siglec-15 可直接与 T 细胞上的未知配体相互作用, 从

而抑制 T 细胞活化增殖、减少 IFN- γ 分泌。基于此发现, 他们制备了抗 Siglec-15 单克隆抗体, 并在 CT26 及 MC38 肿瘤小鼠模型实验中发现, 腹腔注射抗体可显著延缓肿瘤的生长。目前, 该团队制备的人源化抗 Siglec15 单抗 NC318 正在进行 I / II 期临床试验用于治疗 HNSCC 及 TNBC 患者, 从 2021 年第二季度开始招募 Siglec-15 表达阳性的患者入组, 并且计划启动 II 期临床, 采用抗 Siglec-15 单抗单用或联用 PD-1 抑制剂 (pembrolizumab) 用于治疗晚期 NSCLC, 国内目前还没有 Siglec15 抑制剂进入临床研究。

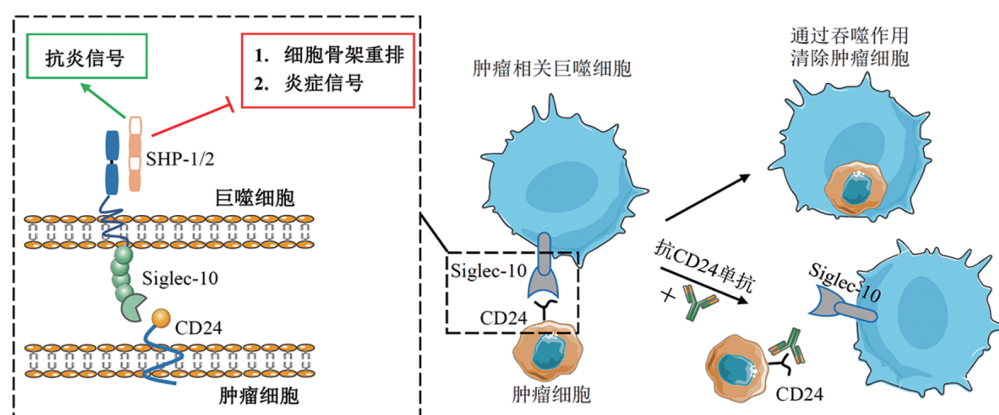


图5 抗 CD24 单抗逆转 CD24-Siglec-10 介导的吞噬抑制作用

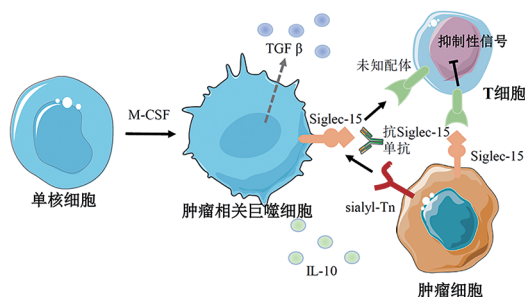


图6 Siglec-15在肿瘤微环境中的作用

7 结 语

综上所述, 在过去几十年中, Siglec 作为新发现的“免疫检查点”, 其调节免疫系统的机制研究取得了重大进展。目前已有多个靶向 Siglec 家族成员及其配体的抗肿瘤药或相关细胞疗法已经上市或处于临床研究中, 为肿瘤免疫治疗提供了新的策略。近年来, 多项研究发现肿瘤细胞表面存在异常的唾液酸化, 与患者预后不良、生存率低相关^[62, 64-65]; 而唾液酸化聚糖又是 Siglec 主要的配体, 相信随着新技术的不断涌现, 关于两者之间相互作用的研究将会取得突破性进展。此外, Siglec 对免疫调节的特性, 不仅是抗肿瘤治疗的潜在靶点, 也是自身免疫性疾病、感

染性疾病、移植物抗宿主病和神经退行性疾病等的重要靶点^[12, 66-69]。相信在不久的将来, 会有更多靶向 Siglec 的药物出现, 并惠及多种疾病领域的患者。

[参 考 文 献]

- [1] SANMAMED M F, CHEN L. A paradigm shift in cancer immunotherapy: from enhancement to normalization[J]. Cell, 2018, 175(2): 313-226. DOI: 10.1016/j.cell.2018.09.035.
- [2] WANG J, SUN J, LIU L N, et al. Siglec-15 as an immune suppressor and potential target for normalization cancer immunotherapy[J/OL]. Nat Med, 2019, 25(4): 656-666 [2021-03-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30833750>. DOI: 10.1038/s41591-019-0374-x.
- [3] BARKAL A A, BREWER R E, MARKOVIC M, et al. CD24 signalling through macrophage Siglec-10 is a target for cancer immunotherapy[J]. Nature, 2019, 572(7769): 392-396. DOI: 10.1038/s41586-019-1456-0.
- [4] BORNHÖFFT K F, GOLDAMMER T, REBLA, et al. Siglecs: A journey through the evolution of sialic acid-binding immunoglobulin-type lectins[J/OL]. Dev Comp Immunol, 2018, 86: 219-231 [2021-03-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29751010/>. DOI: 10.1016/j.dci.2018.05.008.
- [5] MURUGESAN G, WEIGLE B, CROCKER P R. Siglec and anti-Siglec therapies[J]. Curr Opin Chem Biol, 2021, 62: 34-42. DOI: 10.1016/j.cbpa.2021.01.001.

- [6] SUN J, LU Q, SANMANMED M F, et al. Siglec-15 as an emerging target for next-generation cancer immunotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(3): 680-688. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2925.
- [7] SMITH B A H, BERTOZZI C R. The clinical impact of glycobiology: targeting selectins, Siglecs and mammalian glycans [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(3): 217-243. DOI: 10.1038/s41573-020-00093-1.
- [8] DELPUTTE P L, VAN G H, FAVOREEL H W, et al. Porcine sialoadhesin (CD169/Siglec-1) is an endocytic receptor that allows targeted delivery of toxins and antigens to macrophages[J/OL]. *PLoS One*, 2011, 6(2): e16827 [2021-03-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21359217/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0016827.
- [9] ASANO K, KIKUCHI K, TANAKA M. CD169 macrophages regulate immune responses toward particulate materials in the circulating fluid[J]. *J Biochem*, 2018, 164(2): 77-85. DOI: 10.1093/jb/mvy050.
- [10] OHNISHI K, YAMAGUCHI M, ERDENEBAATAR C, et al. Prognostic significance of CD169-positive lymph node sinus macrophages in patients with endometrial carcinoma[J]. *Cancer Sci*, 2016, 107(6): 846-852. DOI: 10.1111/cas.12929.
- [11] SAITO Y, OHNISHI K, MIYASHITA A, et al. Prognostic significance of CD169⁺ lymph node sinus macrophages in patients with malignant melanoma [J]. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3(12): 1356-1363. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0180.
- [12] 王秦兰, 王春梅, 曹雪涛. Siglec家族成员在免疫调控与免疫病理中作用的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2015, 22(3): 388-392. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2015.3.020.
- [13] ZHANG Y, QING L J, ZHOU J Z, et al. CD169 identifies an anti-tumour macrophage subpopulation in human hepatocellular carcinoma[J]. *J Pathol*, 2016, 239(2): 231-241. DOI: 10.1002/path.4720.
- [14] PINO M, ERKIZIA I, BENET S, et al. HIV-1 immune activation induces Siglec-1 expression and enhances viral trans-infection in blood and tissue myeloid cells[J]. *Retrovirology*, 2015, 12(1): 1-15. DOI: 10.1186/s12977-015-0160-x.
- [15] UCHIL P D, PI R, HAUGH K A, et al. A protective role for the lectin CD169/Siglec-1 against a pathogenic murine retrovirus [J/OL]. *Cell Host Microbe*, 2019, 25(1): 87-100. e10[2021-03-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30595553/>. DOI: 10.1016/j.chom.2018.11.011.
- [16] VENINGA H, BORG E G, VREEMAN K, et al. Antigen targeting reveals splenic CD169⁺ macrophages as promoters of germinal center B-cell responses[J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(3): 747-757. DOI: 10.1002/eji.201444983.
- [17] VAN D D, LOPEZ V M, VENINGA H, et al. Activation of CD8⁺ T cell responses after melanoma antigen targeting to CD169⁺ antigen presenting cells in mice and humans[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(2): 183[2021-03-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30764534/>. DOI: 10.3390/cancers11020183.
- [18] VAN D D, VENINGA H, IBORRA S, et al. Functional CD169 on macrophages mediates interaction with dendritic cells for CD8⁺ T cell cross-priming[J]. *Cell Rep*, 2018, 22(6): 1484-1495. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.01.021.
- [19] KOMOHARA Y, OHNISHI K, TAKEYA M. Possible functions of CD169-positive sinus macrophages in lymph nodes in anti-tumor immune responses[J]. *Cancer Sci*, 2017, 108(3): 290-295. DOI: 10.1111/cas.13137.
- [20] AFFANDI A J, OLESEK K, GRABOWSKA J, et al. CD169 defines activated CD14⁺ monocytes with enhanced CD8⁺ T cell activation capacity[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 697840 [2021-03-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34394090/>. DOI: 10.3389/fimmu.2021.697840.
- [21] PILLAI S, NETRAVALI I A, CARIAPPA A, et al. Siglecs and immune regulation[J]. *Annu Rev Immunol*, 2012, 30: 357-92. DOI: 10.1146/annurev-immunol-020711-075018.
- [22] CLARK E A, GILTIAY N V. CD22: A regulator of innate and adaptive B cell responses and autoimmunity[J/OL]. *Front Immunol*, 2018, 28(9): 2235 [2021-03-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30323814/>. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02235.
- [23] FRASCHILLA I, PILLAI S. Viewing Siglecs through the lens of tumor immunology[J]. *Immunol Rev*, 2017, 276(1): 178-191. DOI: 10.1111/imr.12526.
- [24] MEYER S J, LINDER A T, BRANDL C, et al. B cell Siglecs-news on signaling and its interplay with ligand binding[J/OL]. *Front Immunol*, 2018, 3(9): 2820 [2021-03-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30559744/>. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02820.
- [25] IRONS E E, PUNCH P R, LAU J T Y. Blood-borne ST6GAL1 regulates immunoglobulin production in B cells[J/OL]. *Front Immunol*, 2020, 23(11): 617 [2021-03-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32391003/>. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00617.
- [26] MÜLLER J, OBERMEIER I, WÖHNER M, et al. CD22 ligand-binding and signaling domains reciprocally regulate B-cell Ca²⁺ signaling[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(30): 12402-12407. DOI: 10.1073/pnas.1304888110.
- [27] GREWAL P K, BOTON M, RAMIREZ K, et al. ST6Gal-I restrains CD22-dependent antigen receptor endocytosis and Shp-1 recruitment in normal and pathogenic immune signaling[J]. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(13): 4970-4981. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16782884/>. DOI: 10.1128/MCB.00308-06.
- [28] ÖZGÖR L, MEYER S J, KORN M, et al. Sialic acid ligand binding of CD22 and Siglec-G determines distinct B cell functions but is dispensable for B cell tolerance induction[J]. *J Immunol*, 2018, 201(7): 2107-2116. DOI: 10.4049/jimmunol.1800296.
- [29] TUSCANO J M, O'DONNELL R T, MIERS L A, et al. Anti-CD22 ligand-blocking antibody HB22.7 has independent lymphomacidal properties and augments the efficacy of 90Y-DOTA-peptide-Lym-1 in lymphoma xenografts[J]. *Blood*, 2003, 101(9): 3641-3647. 2011, 4(1): 1-10. DOI: 10.1182/blood-2002-08-2629.
- [30] WANG L, QIN W, HUO Y J, et al. Advances in targeted therapy for malignant lymphoma[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 15 [2021-03-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32296035/>. DOI: 10.1038/s41392-020-0113-2.
- [31] FRANCA R, FAVRETTO D, GRANZOTTO M, et al. Epratuzumab and blinatumomab as therapeutic antibodies for treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia: current status and future perspectives[J]. *Curr Med Chem*, 2017, 24(11): 1050-1065. DOI: 10.2174/0929867324666170113105733.
- [32] KANTARJIAN H M, DEANGELO D J, STELLJES M, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(8): 740-753.

- DOI: 10.1056/NEJMoa1509277.
- [33] O'REILLY M K, TIAN H, PAULSON J C. CD22 is a recycling receptor that can shuttle cargo between the cell surface and endosomal compartments of B cells[J]. *J Immunol*, 2011, 186(3): 1554-1563. DOI: 10.4049/jimmunol.1003005.
- [34] LAMB Y N. Inotuzumab ozogamicin: first global approval[J]. *Drugs*, 2017, 77(14): 1603-1610. DOI: 10.1007/s40265-017-0802-5.
- [35] DHILLON S. Moxetumomab pasudotox: first global approval[J]. *Drugs*, 2018, 78(16): 1763-1767. DOI: 10.1007/s40265-018-1000-9.
- [36] FRY T J, SHAH N N, ORENTAS R J, et al. CD22-targeted CAR T cells induce remission in B-ALL that is naive or resistant to CD19-targeted CAR immunotherapy[J/OL]. *Nat Med*, 2018, 24(1): 20 [2021-03-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29155426/>. DOI: 10.1038/nm.4441.
- [37] PAN J, NIU Q, DENG B P, et al. CD22 CAR T-cell therapy in refractory or relapsed B acute lymphoblastic leukemia[J]. *Leukemia*, 2019, 33(12): 2854-2866. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31110217/>. DOI: 10.1038/s41375-019-0488-7.
- [38] ESTUS S, SHAW B C, DEVANNEY N, et al. Evaluation of CD33 as a genetic risk factor for Alzheimer's disease[J]. *Acta Neuropathol*, 2019, 138(2): 1-13. DOI: 10.1007/s00401-019-02000-4.
- [39] HERNÁNDEZ-CASELLES T, MIGUEL R C, RUIZ-ALCARAZ A J, et al. CD33 (Siglec-3) Inhibitory Function: Role in the NKG2D/DAP10 Activating Pathway[J/OL]. *J Immunol Res*, 2019, 2019: 6032141 [2021-03-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31143782/>. DOI: 10.1155/2019/6032141.
- [40] LAJAUNIAS F, MICHEL D J, Chizzolini Carlo. Constitutive repressor activity of CD33 on human monocytes requires sialic acid recognition and phosphoinositide 3-kinase-mediated intracellular signaling[J]. *Eur J Immunol*, 2005, 35(1): 243-251. DOI: 10.1002/eji.200425273.
- [41] LÜBBERS J, RODRÍGUEZ E, VAN KOOYK Y. Modulation of immune tolerance via Siglec-Sialic acid interactions[J/OL]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2807 [2021-03-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30581432/>. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02807.
- [42] BRINKMAN V D L E C, ANGATA T, REYNOLDS S A, et al. CD33/Siglec-3 binding specificity, expression pattern, and consequences of gene deletion in mice[J]. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(12): 4199-4206. DOI: 10.1128/mcb.23.12.4199-4206.2003.
- [43] LASZLO G S, ESTEY E H, WALTER R B. The past and future of CD33 as therapeutic target in acute myeloid leukemia[J]. *Blood Rev*, 2014, 28(4): 143-153. DOI: 10.1016/j.blre.2014.04.001.
- [44] MAAKARON J E, ROGOSHESKE J, LONG M X, et al. CD33-targeted therapies: beating the disease or beaten to death?[J]. *J Clin Pharmacol*, 2021, 61(1): 7-17. DOI: 10.1002/jcph.1730.
- [45] 陈启航, 魏媛, 江建海. Siglecs介导肿瘤免疫逃逸的研究进展[J]. *生命的化学*, 2021, 41(4): 756-761. DOI: 10.13488/j.smhx.20200587.
- [46] HUDAK J E, CANHAM S M, BERTOZZI C R. Glycocalyx engineering reveals a Siglec-based mechanism for NK cell immunoevasion[J/OL]. *Nat Chem Biol*, 2014, 10(1): 69-75 [2021-03-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24292068/>. DOI: 10.1038/nchembio.
- [47] LÄUBLI H, PEARCE O M, SCHWARZ F, et al. Engagement of myelomonocytic Siglecs by tumor-associated ligands modulates the innate immune response to cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(39): 14211-14216. DOI: 10.1073/pnas.1409580111.
- [48] TANIDA S, AKITA K, ISHIDA A, et al. Binding of the sialic acid-binding lectin, Siglec-9, to the membrane mucin, MUC1, induces recruitment of β -catenin and subsequent cell growth[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(44): 31842-31852. DOI: 10.1074/jbc.M113.471318.
- [49] BEATSON R, VIRGINIA T O, ACHKOVA D, et al. The mucin MUC1 modulates the tumor immunological microenvironment through engagement of the lectin Siglec-9[J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(11): 1273-1281. DOI: 10.1038/ni.3552.
- [50] STANCZAK M A, SIDDIQUI S S, TREFNY M P, et al. Self-associated molecular patterns mediate cancer immune evasion by engaging Siglecs on T cells[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(11): 4912-4923. DOI: 10.1172/JCI120612.
- [51] LANDOLINA N, ZAFFRAN I, SMILJKOVIC D, et al. Activation of Siglec-7 results in inhibition of in vitro and in vivo growth of human mast cell leukemia cells[J/OL]. *Pharmacol Res*, 2020, 158: 104682 [2021-03-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32035162/>. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104682.
- [52] FALCHI L, VERSTOVSEK S. Kit mutations: new insights and diagnostic value[J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2018, 38(3): 411-428. DOI: 10.1016/j.iac.2018.04.005.
- [53] YIN S S, GAO F H. Molecular mechanism of tumor cell immune escape mediated by CD24/Siglec-10[J/OL]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1324 [2021-03-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32765491/>. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01324.
- [54] XIAO N, ZHU X, LI K, et al. Blocking siglec-10hi tumor-associated macrophages improves anti-tumor immunity and enhances immunotherapy for hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Exp Hematol Oncol*, 2021, 10(1): 36 [2021-03-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34112250/>. DOI: 10.1186/s40164-021-00230-5.
- [55] YIN S S, GAO F H. Molecular mechanism of tumor cell immune escape mediated by CD24/siglec-10[J/OL]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1324 [2021-03-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32765491/>. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01324.
- [56] ZHAO Y, SU H T, SHEN X F, et al. The immunological function of CD52 and its targeting in organ transplantation[J]. *Inflamm Res*, 2017, 66(7): 571-578. DOI: 10.1007/s00011-017-1032-8.
- [57] YIN S S, GAO F H. Molecular mechanism of tumor cell immune escape mediated by CD24/Siglec-10[J/OL]. *Front Immunol*, 2020, 17(11): 1324 [2021-03-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32765491/>. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01324.
- [58] SYED Y Y. Alemtuzumab: a review in relapsing remitting multiple sclerosis[J]. *Drugs*, 2020, 81(1): 1-12. DOI: 10.1007/s40265-020-01437-2.
- [59] ANGATA T, TABUCHI Y, NAKAMURA K, et al. Siglec-15: an immune system Siglec conserved throughout vertebrate evolution [J]. *Glycobiology*, 2007, 17(8): 838-846. DOI: 10.1093/glycob/cwm049.
- [60] TAKAMIYA R, OHTSUBO K, TAKAMATSU S, et al. The interaction between Siglec-15 and tumor-associated Sialyl-Tn antigen enhances TGF-beta secretion from monocytes/macrophages through the DAP12-Syk pathway[J]. *Glycobiology*, 2013, 23(2): 178-187. DOI: 10.1093/glycob/cws139.
- [61] XU F, ZHAO H Y, LI J, et al. Mucin-type sialyl-Tn antigen is

- associated with PD-L1 expression and predicts poor clinical prognosis in breast cancer[J]. *Gland Surg*, 2021, 10(7): 2159-2169. DOI:10.21037/gs-21-83.
- [62] BARENWALDT A, LAUBLI H. The sialoglycan-Siglec glyco-immune checkpoint-a target for improving innate and adaptive anti-cancer immunity[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2019, 23(10): 839-853. DOI: 10.1080/14728222.2019.1667977.
- [63] DERYNCK R, TURLEY S J, AKHURST R J. TGF β biology in cancer progression and immunotherapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 18(1): 1-26. DOI: 10.1038/s41571-020-0403-1.
- [64] RODRIGUEZ E, BOELAARS K, BROWN K, et al. Sialic acids in pancreatic cancer cells drive tumour-associated macrophage differentiation via the Siglec receptors Siglec-7 and Siglec-9[J/OL]. *Nat Commun*, 2021, 12: 1270 [2021-03-20]. <https://www.nature.com/articles/s41467-021-21550-4>. DOI: 10.1038/s41467-021-21550-4.
- [65] MUNKLEY J, SCOTT E. Targeting aberrant sialylation to treat cancer[J/OL]. *Medicines*, 2019, 6(4): 102 [2021-03-20]. <https://doi.org/10.3390/medicines6040102>. DOI:10.3390/medicines6040102.
- [66] GRICIUC A, PATEL S, FEDERICO A N, et al. TREM2 acts downstream of CD33 in modulating microglial pathology in Alzheimer's disease[J/OL]. *Neuron*, 2019, 103(5): 820-35. e7 [2021-03-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31301936/>. DOI: 10.1016/j.neuron.2019.06.010.
- [67] MAHAJAN V S, PILLAI S. Sialic acids and autoimmune disease [J]. *Immunol Rev*, 2016, 269(1): 145-161. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26683151/>. DOI: 10.1111/imr.12344.
- [68] DELLON E S, PETERSON K A, MURRAY J A, et al. Anti-siglec-8 antibody for eosinophilic gastritis and duodenitis[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(17): 1624-1634. DOI:10.1056/nejmoa2012047.
- [69] LIN C H, YEH Y C, YANG K D. Functions and therapeutic targets of Siglec-mediated infections, inflammations and cancers[J]. *J Formos Med Assoc*, 2021, 120(1 pt 1): 5-24. DOI: 10.1016/j.jfma.2019.10.019.

[收稿日期] 2021-03-25

[修回日期] 2021-08-12

[本文编辑] 黄静怡