

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.01.013

肿瘤细胞与CD8⁺ T细胞状态的缠绕关系决定免疫治疗的动态反应

The intertwining crosstalk between cancer cells and CD8⁺ T cell status determines the dynamic response to immunotherapy

薛畅 综述;黄英丹,吴静怡 审阅(湖北省肿瘤医院 肿瘤内科,湖北 武汉 430079)

[摘要] 肿瘤免疫治疗已成为肿瘤的晚期治疗、辅助治疗和新辅助治疗的重要组成部分,它彻底革新了传统的肿瘤治疗模式。然而,大多数肿瘤患者难以获得长期的免疫治疗反应,这突显了探究T淋巴细胞,尤其是CD8⁺ T细胞在免疫治疗中与肿瘤细胞的相互作用的重要性。在过去十年中,单细胞测序技术的应用为深入解析肿瘤微环境(TME)中T细胞的作用和功能提供了新的手段。本文主要综述TME中CD8⁺ T细胞的异质性特征,深入探讨其在抗肿瘤过程中的状态变化,特别是与时间和空间因素相关的功能耗竭过程;分析肿瘤中CD8⁺ T细胞功能障碍的机制,阐述CD8⁺ T细胞与免疫治疗反应之间的关系,并探索抗肿瘤治疗中新的有效手段;同时,提出一些关键的未解问题和未来的研究方向,为设计更精准、更有效的肿瘤治疗策略提供参考和指导。

[关键词] CD8⁺ T细胞;肿瘤;免疫治疗;T细胞耗竭

[中图分类号] R730.51; R392.12 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025) 01-0094-07

人类恶性肿瘤的发生通常起源于单个恶性转化的正常细胞,并且通过不断增殖缓慢发展,此过程可能需要几年的时间。正常细胞初始恶性转化后,必须逃避免疫系统的识别和清除,才能进展为临床可检测的肿瘤^[1]。研究^[2-4]证明,T细胞能够渗透到肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中,能不同程度地识别肿瘤细胞上的抗原表位,但通常无法根除肿瘤细胞,此种肿瘤生长和T细胞共存现象被称为“Hellstromm悖论”,原因可能是肿瘤细胞与肿瘤特异性CD8⁺ T细胞的长期缠绕作用,导致后者功能失调。这种缠绕关系表现为CD8⁺ T细胞可以消除肿瘤细胞,或者无视肿瘤细胞;同样,肿瘤细胞可以直接抑制CD8⁺ T细胞,或者间接通过其他免疫细胞、基质细胞甚至内皮细胞,以及通过营养代谢物的竞争或毒性代谢产物,抑制T细胞的功能和增殖。在过去的十年里,免疫治疗已经提高了部分肿瘤患者的临床治疗预后;然而,仍有大量肿瘤患者无法从免疫治疗中长期获益。因此,亟需更好地理解上述缠绕关系如何影响抗肿瘤特异性CD8⁺ T细胞表型与功能的时间与空间动态变化,以提高和改善抗肿瘤免疫反应。

1 CD8⁺ T细胞状态的异质性

除了血液系统肿瘤外,大多数肿瘤都起源于非淋巴的外周组织。T细胞迁移并浸润到肿瘤组织中,被称为肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocyte, TIL),表现出组织驻留的特征,如组织驻留标志物CD103和抑制性受体的表达^[5]。以往研究^[6]认为,肿瘤部位的T细胞浸润程度是癌症患者的重要预后因素。目前研究^[7-9]发现,CD103⁺CD8⁺ TIL相较

于总CD8⁺ T细胞是更好的预后标志物,与免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)治疗的生存期延长相关。CD8⁺ T细胞的分化和功能变化的过程受到抗原接触的性质和持续时间、免疫抑制性TME、抑制性检查点信号及生理和代谢的严格调控^[10-11]。

1.1 CD8⁺ T细胞的功能状态分类

肿瘤中的CD8⁺ T细胞,绝大多数为功能障碍的低反应T细胞,对其功能状态的描述术语还包括耐受、无感知、无反应性和耗竭状态^[3]。自身耐受是由中枢耐受和外周耐受机制产生的,指T细胞对自身抗原的低反应状态,这是阻止自身免疫的必要条件。对于在低水平表达或在免疫识别上隔离的免疫豁免部位表达的自身抗原,T细胞可能对它们是无感知的,并在表型上表现为未接触抗原提呈的初始状态。免疫无感知不仅限于自身抗原,也可能发生于肿瘤特异性新抗原。在缺乏炎症和/或共刺激信号的情况下,激活的T细胞处于无效应状态,被称为无反应性^[10-11]。

20世纪60年代,人们发现在急性感染中病原体被迅速清除,从而形成记忆T细胞;而在慢性感染中,消除性免疫反应不能实现,病原体持续存在,抗原特异性T细胞持续受到相应抗原的刺激,导致效应功能逐渐丧失,伴随着多种抑制性受体上调,这种低反应状态称为耗竭^[12-13]。CD8⁺ T细胞耗竭并非无反应的

[基金项目] 国家自然科学基金(No.81972308);湖北省自然科学基金(No. 2023AFB463)

[作者简介] 薛畅(1991—),女,硕士,住院医师,主要从事肿瘤的临床研究。E-mail: xuechang91@163.com

[通信作者] 吴静怡, E-mail: drwjy0818@163.com

T细胞状态,而是一种适应性的有效的低反应性状态,具有重要的免疫功能。

1.2 TME中的CD8⁺T细胞的耗竭状态

在肿瘤组织的TME内,抗原暴露的T细胞,可以划分为记忆T细胞(memory T cell, Tm细胞)和耗竭T细胞(exhausted T cell, Tex细胞)。Tm细胞包含不同分化阶段的异质性淋巴细胞亚群,具有持久性和产生子代效应细胞的能力,包括干细胞记忆T细胞(stem cell memory T cell, Tscm细胞)、中央记忆T细胞(central memory T cell, Tcm细胞)和效应记忆T细胞(effector memory T cell, Tem细胞),这些细胞也广泛存在于血液、次级淋巴器官和外周器官中^[8,14]。

处于耗竭状态的Tex细胞是TME中的第二大类T细胞,一般分为前体Tex细胞和终末Tex细胞,它们共同高表达相关抑制性受体,包括程序性细胞死亡蛋白1(PD-1)、细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(CTLA-4)、淋巴细胞活化基因3(lymphocyte activation gene 3, LAG3)、T细胞免疫球蛋白黏蛋白受体3(T cell immunoglobulin domain and mucin domain 3, TIM3)和膜外三磷酸腺苷二磷酸水解酶1(也称CD39)。虽然,前体Tex细胞在转录水平产生效应分子穿孔素1和颗粒酶,但其终末耗竭状态严重阻碍了其细胞毒潜能,最终表现为无功能的T细胞,缺乏再生效应能力,且容易发生激活-诱导的细胞死亡^[15]。终末Tex细胞由于持续表达转录因子T细胞因子1(transcription factor T cell factor 1, TCF1),仍然能够自我更新和分化,可以补充Tex细胞群,作为Tex细胞的“蓄水池”。与Tm细胞相反,肿瘤内Tex细胞很少在循环中被检测到,而是被限制在其同源抗原所在的部位。因此,一部分Tex细胞显示出组织驻留记忆T细胞(tissue-resident memory T cell, TRM细胞)的转录特征^[3,16]。虽然泛癌单细胞测序研究显示,终末Tex细胞和TRM细胞是TIL表型谱的一个连续体,为不同反应阶段的T细胞;但是前体Tex细胞和终末Tex细胞还是代表了两种不同T细胞状态的细胞群,具有不同表观遗传特征和功能状态,尤其是免疫治疗后的重编程能力。

当足够数量的肿瘤细胞和肿瘤抗原形成时,在肿瘤引流淋巴结(tumor-draining lymph node, TDLN)中,肿瘤特异性抗原被提呈给CD8⁺T细胞,为功能状态转变的初始启动;随着肿瘤的进展,CD8⁺T细胞持续接收抗原-TCR和环境因素的刺激,最终进入晚期功能障碍状态。

1.3 CD8⁺T细胞早期耗竭的特征

癌变通常由某个正常细胞中的体细胞驱动突变所致,经历启动期、促进期和进展期等阶段。在发生

突变转化的早期阶段,原始的CD8⁺T细胞在淋巴结和脾之间循环,此时主要由组织驻留的免疫细胞(如巨噬细胞、DC、NK细胞和/或类固有淋巴细胞)对肿瘤初始突变进行识别,直到足够数量的癌细胞和肿瘤抗原形成。在TDLN中,肿瘤特异性抗原被提呈给CD8⁺T细胞,随后T细胞抗原受体(T cell receptor, TCR)信号和CD28的共刺激导致MAPK、JNK、PI3K/AKT和IKK下游信号通路的共同激活,以及细胞内钙的动员,进一步激活多个转录因子,包括活化T细胞的核因子和FOS-JUN二聚体(AP-1);最后,效应靶基因IL-2和IFNG基因转录翻译发挥功能。但是,CD8⁺T细胞在慢性抗原和肿瘤细胞反复刺激下,逐渐表达功能抑制性受体,导致其杀伤功能障碍,表现为PD-1、ENTPD1(CD39)、LAG3、TIM3、ITGAE(CD103)、CXCL13、TNFRSF9(4-1BB)的表达上调。另一方面,在缺乏共刺激和辅助性CD4⁺T细胞(MHC II通常限制性表达在APC上)时,CD8⁺T细胞表现为免疫低反应,类似无效应和耗竭状态^[17]。因此,上述发现可以解释为什么即使具有高免疫原性新表位的肿瘤,也能够发生免疫耐受,导致肿瘤的发生和进展(图1)。

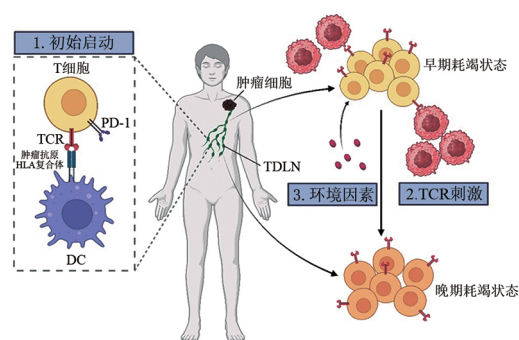


图1 肿瘤内的CD8⁺T细胞的功能状态与诱导因素
[利用Biorender绘图软件(biorender.com)绘制]

1.4 CD8⁺T细胞晚期耗竭的特征

随着肿瘤的进展,CD8⁺T细胞,尤其是特异性识别所有肿瘤细胞上的共同突变抗原的细胞,将持续接收抗原-TCR刺激,不可避免地进入晚期功能障碍状态(图1),除了抑制性受体(如CD38、CD39、CD101和TIM3)外,另一个共同的关键特征是TCF1表达的丧失和胸腺细胞选择相关的高迁移率族盒蛋白(thymocyte selection-associated HMG box protein, TOX)的高表达(图2)。TIL中CD8⁺T细胞识别肿瘤抗原激活后,一小部分细胞保留了TCF1的表达——TCF1^{hi}(PD-1⁺ CXCR5⁺ TIM3⁻)CD8⁺T细胞,具有记忆/干细胞样的表型,能够自我更新,并产生终末分化的TCF1^{low}(PD-1⁺ CXCR5⁺ TIM3⁺)T细胞。此外,肿瘤

和慢性感染中导致T细胞功能障碍的重要调节因子, 盒DNA结合蛋白TOX, 在外周CD8⁺ T细胞分化中起重要作用, 保护了T细胞避免受到抗原过度刺激的影响^[18]。

虽然, PD-1、LAG3、CTLA-4、CD39、TIGIT等分子常被认为是T细胞耗竭的标志, 但在原始T细胞激活后的24~48 h内, 它们也会短暂表达。在这种情况下, 抑制性受体作为一种生理性负反馈机制, 防止激活的抗原特异性CD8⁺ T细胞的过度反应^[19-20]。因此, 在肿瘤内T细胞分化是持续性的, 这也导致CD8⁺ T细胞的表型不是固定二分状态, 即早期和晚期功能障碍是T细胞连续的不同状态^[21]。不过, 值得注意的是, 虽然早期和晚期Tex细胞的细胞毒性能力都受到了同样的损害, 但前者在离开肿瘤后可以恢复效应功能(可塑性功能障碍), 而后者则无法恢复(固定性或印记性功能障碍)^[22]。

1.5 肿瘤反应性CD8⁺ T细胞与旁观者T细胞

在不同类型的肿瘤患者中, 虽然人们认为更高的免疫浸润与更好的预后和ICI疗效密切相关, 但是, 最近的研究表明更高的肿瘤免疫浸润并不一定带来更强的抗肿瘤免疫反应。SCHUMACHER小组^[23]评估了人类卵巢和结直肠癌肿瘤内TCR的表位库, 并证实只有很小一部分(大约为10%或更少)肿瘤内CD8⁺ T细胞有能力识别癌细胞和发挥效应功能, 提示TIL细胞群由肿瘤反应性T细胞和非肿瘤反应性的旁观T细胞组成。因此, T细胞高度浸润的肿瘤(数量上的热肿瘤), 如果其TCR的肿瘤识别潜力低或甚至不存在, 可能代表着质量上的冷肿瘤。旁观者T细胞可能代表肿瘤中的大多数浸润T细胞, 但是, 最新的研究结果^[24-25]表明, 特异性识别流感病毒、巨细胞病毒或EB病毒, 而且与肿瘤细胞具有共享表位的旁观者T细胞, 同样具有抗肿瘤效应功能。但是, 旁观者T细胞的抗肿瘤免疫机制及在肿瘤晚期和免疫治疗中的意义仍需深入研究。

2 肿瘤中CD8⁺ T功能障碍的机制

2.1 T细胞的内在机制

细胞毒性CD8⁺ T细胞通过细胞因子(如IFN- γ 和TNF)释放、颗粒外排和颗粒相关酶(穿孔素和颗粒酶), 或者死亡受体-配体的结合(FAS和TRAIL)等多种途径清除靶细胞, 除了这些直接的细胞毒性机制外, 肿瘤特异性T细胞可以通过靶向肿瘤基质细胞或肿瘤血管, 间接诱导肿瘤细胞死亡^[26]。肿瘤反应性T细胞通过何种方式杀伤肿瘤细胞, 取决于肿瘤本身的特性和周围环境的影响。

CD8⁺ T细胞清除肿瘤失败的内在机制主要为表

观遗传调控导致效应分子表达的丢失。颗粒酶和穿孔素的表达可以在转录水平和转录后水平受到阻断, 都与T细胞功能障碍相关。由于在体内很难评估TIL的细胞毒性和细胞因子释放情况, 细胞毒基因mRNA水平被用作肿瘤内T细胞功能或功能障碍状态的替代指标。然而, 转录后细胞因子的数量和功能也受到多种机制调控的影响, mRNA水平并不能真实地反映蛋白质的表达和功能水平, 因此, 使用转录数据代替功能状态时必须谨慎^[27-28]。由于体外实验不一定能捕捉到TIL在体内的功能状态, 因此急需开发能够在原位捕捉TIL功能状态的工具。

2.2 T细胞的外在机制

T细胞外部机制包括肿瘤细胞的MHC表达丧失、抗原及抗原提呈的丧失或缺陷, 或抑制性受体配体的表达, 以及TME的抑制性调节(如TGF β 、IL-10、氮代谢产物、Treg细胞或MDSC), 最终导致肿瘤免疫逃逸。而且, 肿瘤内部的抗原密度可能随着肿瘤进展而变化, 导致空间上不同区域的T细胞在抗原与TCR刺激上出现数量和质量上的差异。已有研究^[28]证明, 肿瘤(如肺癌、结直肠癌、胰腺癌、肝细胞癌和乳腺癌)内部存在三级淋巴结构(tertiary lymphoid structure, TLS), 由包含趋化因子和细胞因子(LT α 1 β 2、CXCL13、CXCL19、CXCL21、IL-22和IL-23等)的慢性炎症信号所诱导形成, 与更高的CD8⁺ T细胞浸润、临床获益和更好的免疫疗效相关。然而, 目前很难完全区分大部分患者的TLS内外不同肿瘤特异性和功能状态的T细胞, 因此尚不清楚接近这些区域的T细胞是肿瘤特异性反应还是旁观者T细胞。但是需要注意的是, 具有终末Tex细胞特征的TIL, 常见于淋巴结和肿瘤内的TLS, 表明维持终末Tex细胞的表型需要与这些部位的其他免疫细胞相互作用。

3 CD8⁺ T细胞与免疫治疗反应的关系

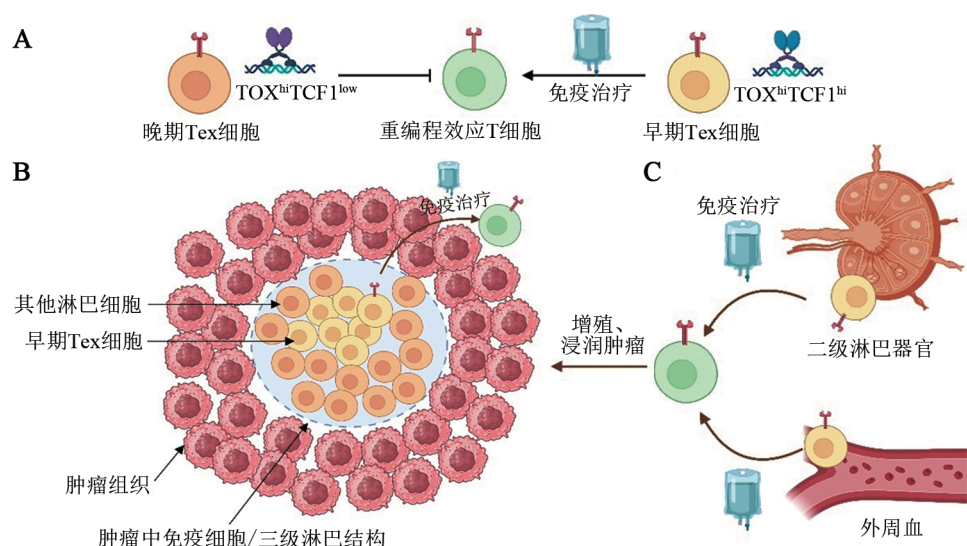
3.1 ICI治疗

对肿瘤患者进行TIL和/或循环T细胞的分析, 发现肿瘤内CD8⁺ T细胞决定ICI治疗的反应, 其次, T细胞的抗原特异性(高亲和性、新抗原)决定ICI的反应, 最后T细胞的功能状态(早期耗竭、具有记忆功能)也导致更好的ICI反应。

T细胞的增殖也决定ICI的反应, 而且是一个动态的过程。在ICI治疗后的早期(2~4周), 通过破坏抑制性信号轴, 耗竭(TCF1⁺和/或T-bet^{hi}EOMES^{low})CD8⁺ T的细胞毒活性被激活并在TME内进一步增殖, 被称为“细胞毒性复苏”^[29]。其次, 在治疗后中位数9周, ICI可以产生更广泛的免疫反应, 促进来自肿瘤外部的新的或以前未检测到的克隆特异性T细胞到

达肿瘤内发挥抗肿瘤反应——“克隆替换”^[30-31]。在治疗的晚期(> 2个月), 祖细胞或早期功能障碍的肿瘤特异性T细胞在TME内扩增和分化, 或者从淋巴结和外围组织招募而来, 被称为“克隆复苏”。值得注意的是, 最终可能由抗肿瘤T细胞库的数量和状态决定对ICI的反应。

但是, 也可能存在其他因素影响ICI治疗的反应, 如TIL在TME中被重编程, 导致功能丢失, 这可能是由表观遗传修饰调节^[32-33]。因此, 新进入肿瘤并尚未终末分化为TCF1低表型的T细胞, 或特定代谢微环境中的T细胞(如TLS)(图2)^[34]与更好的疗效相关。



A: 在肿瘤中, 大多数肿瘤反应性T细胞处于晚期耗竭状态, 表现为TOX^{hi} TCF1^{low}表型, 缺乏再生效应能力的功能; B: 刚进入肿瘤组织和/或肿瘤TLS或免疫细胞巢中的早期Tex细胞表现为TOX^{hi} TCF1^{hi}表型, 接受免疫治疗后重编程获得效应功能; C: ICI治疗后, 处于二级淋巴器官及外周血中的早期耗竭肿瘤反应性T细胞增殖、分化为细胞毒性效应T细胞。

图2 肿瘤特异性CD8⁺ T细胞状态及其免疫治疗后反应[利用Biorender绘图软件(biorender.com)绘制]

3.2 肿瘤疫苗治疗

由于肿瘤疫苗的抗肿瘤活性有时并不如预期那样显著, 因此联合治疗策略成为肿瘤疫苗研究的新趋势, 通过与常规化疗或ICI联合, 激活和招募CD8⁺ T细胞到TME中, 已经在多项临床试验^[35-37]中进行了尝试。

实现临床获益的一个最主要挑战是, 接种肿瘤疫苗后免疫原性肿瘤抗原是否能引发有效且持久的细胞毒性T细胞反应。有研究结果^[38-40]表明, 在黑色素瘤、膀胱癌和非小细胞肺癌患者中, 使用基于新抗原或肿瘤相关抗原(tumor associated antigen, TAA)的疫苗, 可以强烈诱导治疗前未检测到或疫苗制剂中低浓度表位的CD4⁺和CD8⁺ T细胞增殖, 证实表位扩散, 导致非疫苗特异性T细胞的扩增。虽然, 疫苗接种方案的目标是诱导CD8⁺ T细胞激活, 但也包括多克隆CD4⁺ T细胞, 这可能由于人类白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA) II类分子也参与抗原提呈^[41]。

近年来, 肿瘤疫苗有两个方面的巨大进展。首先, 高通量测序技术、计算算法和机器学习工具的开发, 可以更好地优化和预测被T细胞识别的突变表位的亲和力、抗原性和效力, 设计个性化疫苗^[39]。其次,

开发了基于编码肿瘤相关或肿瘤特异性抗原的mRNA疫苗。mRNA疫苗也是获得2023年诺贝尔生理学或医学奖的技术, 具有多重优势, 包括良好的耐受性、无基因组突变的风险、不使用具有传染性病原性的病毒制剂、易于降解以减少毒性风险, 以及在实验室和非细胞基础上的快速、个性化和廉价的生产品^[42]。然而, 美国FDA尚未批准基于mRNA的治疗性肿瘤疫苗, 仍然有许多问题有待解决, 如弱免疫原性、脱靶效应及抑制性免疫微环境等, 这些均阻碍了其临床疗效。

3.3 过继性T细胞治疗

过继性T细胞治疗可以通过两种方式定量和定性增强抗肿瘤免疫力: 通过体外扩增已具有抗肿瘤特异性(内源性TCR表位库)的T细胞; 通过基因操纵抗肿瘤TCR或嵌合抗原受体(CAR), 再定向T细胞的特异性抗肿瘤反应^[43]。

ROSENBERG团队^[44-45]的开拓性研究证明, 从手术切除的肿瘤碎片中分离、筛选并扩增的可识别自体肿瘤细胞的TIL, 在注射到患者体内后获得了约20%的临床完全缓解率; TIL治疗的一个主要优势是其产品包含新抗原、TAA和致癌病毒蛋白, 具有广泛

的T细胞特异性。体外扩增的抗肿瘤T细胞产品,富含Tm特征的T细胞(具有再生潜力),与免疫治疗效果改善相关^[44-46]。TIL治疗需要肿瘤内预先存在抗肿瘤T细胞,可能不适用于所有患者,尤其是在肿瘤突变负荷较低的肿瘤患者,限制了其临床应用。为了克服这一局限性,研究者将重点放在基因改造上,以工程化TCR或CAR形式重定向T细胞使其对肿瘤抗原产生特异性杀伤。

使用经过基因工程改造表达肿瘤特异性TCR的T细胞,首先要分离、测序和验证能够识别肿瘤抗原的TCR。但是,由于难以发现由高频率的HLA,如HLA-A*0201提呈的TAA特异性高亲和力TCR,此种方法在一定程度上受到了限制^[46]。此外,这种治疗方式存在靶内肿瘤外的毒性,如靶向黑色素瘤相关抗原的特异性TCR,具有致命的心肌蛋白交叉反应。因此,当进行TAA特异性TCR的过继性T细胞治疗时,需要进行广泛的临床前测试。未来,通过基因测序手段识别肿瘤特异性突变,分离出高特异性和亲和力的新抗原特异性TCR,可为克服脱靶效应提供一种潜在的解决方案。

虽然,CAR以HLA非依赖的方式彻底改变了血液系统肿瘤的治疗领域,但CAR通常需要数千个目标表面抗原分子才能诱导有效的免疫应答反应。即使在神经母细胞瘤中使用二唾液酸神经节苷脂(disialoganglioside, GD2)和在肉瘤中使用人表皮生长因子受体2(HER2)的特异性CAR,目前已经获得不错的疗效^[47-49],但到目前为止,CAR-T细胞治疗对实体瘤来说仍是一个挑战。CAR重定向T细胞的免疫生物学的几个特征包括:(1)CAR是合成分子提供抗原识别,同时通过一个或多个共刺激胞内结构域非生理性顺式共刺激;(2)持续的临床反应取决于基因修饰T细胞的功能状态和持久性。研究者^[50-51]确定了输注后CAR-T细胞不同的分化轨迹,发现了输注前的细胞产品中存在的独特三基因特征CAR-T效应前体细胞(TIGIT⁺、CD62L^{lo}、CD27⁺),其与临床疗效相关。最近,研究者^[51-52]报道了通过scRNA-seq和scTCR-seq分析发现两种不同的商业CAR-T细胞产品(axi-cel和tisa-cel)之间存在不同的CD8⁺ Tcm细胞群的扩增程度。MELENHORS等^[53]和POHOLEK[[]

- [6] 于益芝, 曹雪涛. 调节性T细胞在肿瘤免疫和肿瘤免疫治疗中的作用[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2010, 17(1): 1-6. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2010.1.001.
- [7] CORGNAC S, BOUTET M, KFOURY M, *et al.* The emerging role of CD8⁺ tissue resident memory T (T_{RM}) cells in antitumor immunity: a unique functional contribution of the CD103 integrin [J/OL]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1904[2024-07-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30158938/>. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01904.
- [8] DAMEI I, TRICKOVIC T, MAMI-CHOUAIB F, *et al.* Tumor-resident memory T cells as a biomarker of the response to cancer immunotherapy[J/OL]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1205984[2024-07-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37545498/>. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1205984.
- [9] CORGNAC S, MALENICA I, MEZQUITA L, *et al.* CD103⁺CD8⁺ T_{RM} cells accumulate in tumors of anti-PD-1-responder lung cancer patients and are tumor-reactive lymphocytes enriched with Tc17[J/OL]. *Cell Rep Med*, 2020, 1(7): 100127[2024-07-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33205076/>. DOI: 10.1016/j.xcrm.2020.100127.
- [10] PHILIP M, SCHIETINGER A. CD8⁺ T cell differentiation and dysfunction in cancer[J]. *Nat Rev Immunol*, 2022, 22(4): 209-223. DOI: 10.1038/s41577-021-0057

- 22(1): 207[2024-07-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11106999/>. DOI: 10.1186/s12916-024-03420-0.
- [35] SELLARS M C, WU C J, FRITSCH E F. Cancer vaccines: building a bridge over troubled waters[J]. *Cell*, 2022, 185(15): 2770-2788. DOI: 10.1016/j.cell.2022.06.035.
- [36] DAGHER O K, SCHWAB R D, BROOKENS S K, *et al.* Advances in cancer immunotherapies[J]. *Cell*, 2023, 186(8): 1814-1814. e1. DOI: 10.1016/j.cell.2023.02.039.
- [37] GALON J, BRUNI D. Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(3): 197-218. DOI: 10.1038/s41573-018-0007-y.
- [38] TAGLIAMONTE M, CAVALLUZZO B, MAURIELLO A, *et al.* Molecular mimicry and cancer vaccine development[J/OL]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 75[2024-07-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10131527/>. DOI: 10.1186/s12943-023-01776-0.
- [39] LANG F, SCHRÖRS B, LÖWER M, *et al.* Identification of neoantigens for individualized therapeutic cancer vaccines[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(4): 261-282. DOI: 10.1038/s41573-021-00387-y.
- [40] LIN M J, SVENSSON-ARVELUND J, LUBITZ G S, *et al.* Cancer vaccines: the next immunotherapy frontier[J]. *Nat Cancer*, 2022, 3(8): 911-926. DOI: 10.1038/s43018-022-00418-6.
- [41] BAHAROM F, RAMIREZ-VALDEZ R A, KHALILNEZH