

· 综述 ·

CCR8在肿瘤免疫治疗中的研究进展

陈亦凡, 李 婷, 王碧芸

复旦大学附属肿瘤医院乳腺及泌尿肿瘤内科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] 目前针对肿瘤的治疗方法不断进步, 免疫治疗已成为遏制肿瘤进展的有效手段。但目前的免疫治疗仍有局限性, 只有较少的一部分特定患者可以从免疫治疗中完全获益。由于复杂的肿瘤微环境取决于不同的个体, 所以免疫靶向药物在不同的肿瘤微环境中会受到不同程度的免疫抑制, 从而无法发挥全部作用。在肿瘤微环境中, 调节性T (regulatory T, Treg) 细胞起到免疫抑制的作用, 在许多瘤种中Treg细胞大量浸润而造成肿瘤组织的免疫逃逸, 会对治疗和预后产生不良影响。CC趋化因子受体8 (CC chemokine receptor 8, CCR8) 属于CC族趋化因子受体家族, 其主要在肿瘤微环境中的Treg细胞上特异性高表达, 而在周围正常组织和外周血中低表达, 因此CCR8可以作为Treg细胞的一种特异性标志物, 是一种有潜力的治疗靶点和生物标志物。本文对近年来CCR8在不同瘤种中的研究进展进行了归纳和总结, 以期为后续研究提供参考。

[关键词] 肿瘤; CC族趋化因子受体8; 免疫治疗; 靶向治疗

中图分类号: R730.51 文献标志码: A DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2024.03.008

Research progress of CCR8 in tumor immunotherapy CHEN Yifan, LI Ting, WANG Biyun (Department of Breast and Urological Medical Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: WANG Biyun, E-mail: pro_wangbiyun@163.com.

[Abstract] Therapies for tumors continue to develop, and tumor immunotherapy has emerged as an effective means of controlling tumor progression. Given the limitations of immunotherapy, only some specific patients can benefit from immunotherapy. Since the complex tumor microenvironment is highly influenced by individual variability, immunotherapy will be subjected to different degrees of immune suppression in different tumor microenvironments and thus cannot exert its full effect. In the tumor microenvironment, regulatory T (Treg) cell plays as an immunosuppressive role. Numerous Treg cells infiltrate in indifferent tumor types, resulting in immune escape of tumor tissues, which will have a negative impact on treatment and prognosis. CC chemokine receptor 8 (CCR8) belongs to the CC chemokine receptor family. CCR8 is specifically expressed on Treg cell in the tumor microenvironment and expressed at low level in the surrounding normal tissues and peripheral blood thus it can be a specific marker for Treg cell. CCR8 is a potential therapeutic target and biomarker. This review summarized the research progress of CCR8 in different tumor types in recent years, so as to provide reference for subsequent research.

[Key words] Tumor; CC chemokine receptor 8; Immunotherapy; Targeted therapy

近年来, 随着基础医学的发展, 针对肿瘤的免疫治疗发展迅速, 并且已经进行过良好的临床实践。但免疫治疗仍有缺陷, 肿瘤微环境中的淋巴细胞不同程度的浸润对疗效会有不同影响, 肿瘤微环境中免疫抑制的存在使免疫治疗的效果往往无法达到最佳。寻找并针对有效的靶点进行

治疗可以有效地减弱肿瘤微环境中的免疫抑制, 从而提高免疫治疗的效果。调节性T (regulatory T, Treg) 细胞是CD4⁺ T淋巴细胞的一种亚群, 对自体免疫耐受和抑制过敏性炎症有着关键作用, 同时也在肿瘤微环境中发挥免疫抑制的作用, 有助于免疫逃逸。CC族趋化因子受体8 (CC

第一作者: 陈亦凡 (ORCID: 0000-0002-5069-3672), 硕士在读。

通信作者: 王碧芸 (ORCID: 0000-0002-7829-1544), 硕士, 主任医师, 复旦大学附属肿瘤医院乳腺及泌尿肿瘤内科主任, E-mail: pro_wangbiyun@163.com。

chemokine receptor 8, CCR8) 是一种近期受到较多关注的趋化因子受体, CCR8在包括乳腺癌在内的多种肿瘤微环境的Treg细胞中高表达。近年来多项研究^[1-2]表明, CCR8⁺Treg细胞耗竭策略是未来抗癌的一种可选方案, 并且通过与其他免疫治疗药物联用, 靶向表达CCR8的Treg细胞可以有效地减少肿瘤微环境中浸润淋巴细胞的免疫抑制。越来越多的证据表明, 通过发掘CCR8的潜在功能将会显著提升免疫治疗的效果。本文对近年来CCR8靶点在肿瘤中作用机制的研究进展进行综述。

1 CCR8概述

1.1 CCR8的情况

趋化因子是一大类相对分子质量较小的蛋白质, 其基本功能是通过趋化因子受体诱导细胞迁移至靶细胞。除了趋化功能之外, 趋化因子也可以通过其他通路参与细胞生存、增殖、分化及反应。趋化因子受体是一类跨膜G蛋白偶联受体, 其与趋化因子结合后能够激活下游信号转导通路, 从而产生若干细胞反应。更重要的是, 趋化因子及其受体可以在肿瘤微环境中造成不同影响^[3], 例如, 与I型免疫反应相关的CXC族趋化因子受体3 (CXC chemokine receptor 3, CXCR3), 与免疫抑制相关的CC族趋化因子受体2 (CC chemokine receptors 2, CCR2), 以及在肿瘤细胞转移中发挥重要作用的CCR4等。趋化因子往往会相互协同作用, 在不同的微环境中作用不同, 因此无法用单一通路来对其功能进行简单解释。

CCR8是属于CC族趋化因子受体家族的一员, 与其他趋化因子受体一样, CCR8与其配体结合后可以导致一系列的细胞反应, 包括趋化因子典型的趋化反应和非典型的炎症反应等。既往研究^[3-4]表明, CCR8主要在皮肤免疫细胞、肿瘤微环境的Treg细胞和少量效应T细胞、单核细胞、NK细胞中表达, 约50%的皮肤 $\alpha\beta$ T细胞表达CCR8, 而CCR8在外周血和正常组织中表达较少, 表明其是重要的潜在生物标志物和肿瘤免疫治疗靶点。而随着对CCR8及其配体研究的不断深入, CCR8也被发掘出越来越多的免疫抑制潜能, 因而具有很大的基础和临床研究空间。

1.2 CCR8的配体及其主要功能

CCR8的配体有CC族趋化因子配体1 (CC chemokine ligand 1, CCL1)、CCL8、CCL18及CCL16等。在CCR8的所有配体中, CCL1的唯一受体即为CCR8。CCL1的主要功能仍是趋化作用, 可以使得Treg细胞向肿瘤局部迁移并诱导T细胞向Treg细胞的转变, 与CCR8结合并促进钙离子的流入, 增强人Treg细胞的免疫抑制能力^[5]。在乳腺癌中, CCL1被证明是Treg细胞的主要吸引因子, 在侵袭性乳腺癌中表达量较高^[6]。在肺炎中, CCL1还参与将肺成纤维细胞转变为肌成纤维细胞的调控通路, 是肺部纤维化的潜在治疗靶点^[7]。CCL8的主要功能是在缺血、创伤及缺氧情况下募集单核细胞, CCL8的表达也与乳腺癌患者的预后较差相关^[8]。Lou等^[9]通过生物信息学分析发现, 在弥漫性大B细胞淋巴瘤中CCL8的高表达与患者生存呈负相关, 提示CCL8可以作为一种生物标志物, 并与程序性死亡蛋白-1 (programmed death-1, PD-1) 的表达、局部M2巨噬细胞浸润呈正相关。CCL18主要存在于人体的肺部和血清中, 主要与过敏反应、肿瘤细胞激活和迁移有关, 并且通过直接刺激免疫细胞来影响免疫功能和促进Treg细胞的产生^[10]。CCL16则主要在肝脏和肝癌细胞中表达, 可以与CCR1相互作用促进癌细胞的肝转移。CCL16也可增强细胞毒性T淋巴细胞和树突状细胞的抗癌作用^[11]。因此, CCR8与其配体的相互作用在肿瘤的发生、发展中发挥重要作用, 有待进一步研究。

1.3 CCR8与免疫的关系

在肿瘤微环境中, CCR8主要在Treg细胞中表达, 与Treg细胞联系紧密。Treg细胞是以叉头框蛋白P3 (forkhead box protein P3, FOXP3) 分子作为标志的一种CD4⁺的T淋巴细胞亚群, 在维持免疫稳态和防止自体免疫性疾病方面具有重要作用。同时, Treg细胞高表达CD25和细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4 (cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4), 并可以与成纤维细胞及内皮细胞相互作用, 有助于在肿瘤中发挥免疫逃逸的作用, 能够支持和促进肿瘤的发生、发展^[12]。有趣的是, 一方面Treg细胞在

过敏性疾病、自体免疫性疾病中具有抑制自体免疫反应的有益作用，而另一方面，Treg细胞在肿瘤中具有帮助肿瘤免疫逃逸的不利作用^[13]。近年来，有研究^[12]表明，肿瘤浸润淋巴细胞（tumor-infiltrating lymphocyte, TIL）与疾病的预后有关。而肿瘤内Treg细胞的浸润与疾病的预后、靶向药物的疗效息息相关，如乳腺癌、膀胱癌、胃癌、结肠癌、淋巴瘤及胃肠道间质瘤等，Treg细胞的大量存在往往与较高程度的免疫抑制相关，CCR8⁺可作为Treg细胞的特异性标志物。

目前，被证实与Treg抑制功能相关的分子包括CD39、CD73、白细胞介素-10（interleukin-10, IL-10）、IL-2、颗粒酶、转化生长因子-β（transforming growth factor-β, TGF-β）、CTLA-4、CCR4及CCR8等。Treg细胞还可以在肿瘤微环境中形成代谢适应，在不利于效应T细胞的代谢环境中，Treg细胞由于不依赖糖酵解、可适应脂肪酸，具有代谢优势因而大量存在从而形成免疫抑制，并且效应T细胞与Treg细胞存在代谢竞争^[12]。此外，Treg细胞还可以直接影响肿瘤微环境，如Treg细胞表达的CD39蛋白可将细胞外的腺苷三磷酸转化为腺苷，减少炎症发生，进而达到免疫逃逸的效果。Treg细胞中的FOXP3的顺式调节序列CNS2使Treg细胞在不同环境中保持稳态至关重要。总之，Treg细胞在肿瘤微环境中具有重要的免疫调节作用，而CCR8在肿瘤微环境的Treg细胞中限制性特异性高表达，可以作为Treg细胞的特异性标志物，为靶向Treg细胞治疗策略提供了重要的突破口。

2 CCR8基础研究进展

目前，CCR8在各个瘤种中的基础研究均取得了一定进展。大部分研究均显示，CCR8在促进肿瘤的发生、发展中发挥重要作用，CCR8有潜力成为新一代的免疫治疗靶点。

2.1 CCR8在消化道肿瘤中的研究进展

近年来，CCR8在消化道肿瘤中的作用受到了较多关注。目前，已有研究通过生物信息学分析对CCR8在消化道肿瘤中的作用进行了一定探索。2015年的一项meta分析^[14]显示，CCR8在结直肠癌中有可能是一种免疫逃逸的因素。De Simone等^[15]利用转录组分析和单细胞分析将结

直肠癌局部浸润的淋巴细胞和正常组织相比较，筛选出包括CCR8在内的3个与预后不良相关的基因，表明CCR8在结直肠癌中可能作为治疗靶点。通过在癌症基因组图谱（The Cancer Genome Atlas, TCGA）数据库中对胃癌差异表达基因和生存的分析发现了包括CCR8在内的8个关键基因，证明在胃癌中CCR8是影响肿瘤发生、发展的重要因素^[16]。Wei等^[17]通过加权基因共表达网络分析发现在结直肠癌中CCR8也属于与免疫相关的关键组件之一。

除了生物信息学分析数据之外，在小鼠模型中，Villarreal等^[18]发现利用靶向CCR8的单克隆抗体可以显著减缓小鼠CT26、MC38结直肠癌模型中肿瘤的生长，并且可以改变肿瘤内免疫环境，增强效应T细胞功能并相应减弱Treg细胞的免疫抑制效能。

在上述提到的生物信息学分析中，部分研究提示高表达的CCR8有时会被发现与更长的生存期相关^[16]，或转移性肿瘤中CCR8的表达量下调，CCR8与预后良好相关等^[14]。这与其他的临床试验或基础实验结论不符，仍需要进一步验证。综上，CCR8目前在消化道肿瘤细胞中的通路作用有较大的研究价值并有待进一步研究。

2.2 CCR8在乳腺癌中的研究进展

理解不同分型乳腺癌免疫微环境中的免疫抑制原理对提高乳腺癌治疗效果至关重要，而在Treg细胞中表达的CCR8则有可能是一个关键的突破点。Plitas等^[19]通过组织标本的比对，发现与外周组织和血液标本相比，肿瘤中驻留的Treg细胞表达的CCR8上调，通过RNA测序分析，确认了与外周血或组织相比，CCR8是表达最明显的趋化因子受体且只在Treg细胞中高表达，该研究还发现高表达的CCR8代表了更高的肿瘤侵袭性，并且与较差的生存率有关。其调控上游通路的配体CCL1也被上调，并且肿瘤内的CCL1与更程度的Treg细胞浸润有关^[6]。2019年，Wang等^[20]研究发现，CD45RA-FOXP3hi Treg细胞是主要表达CCR8的亚群，并且对CCL1具有更高的趋化能力，证明通过耗竭CD45RA-FOXP3hi Treg细胞亚群有可能是潜在的治疗乳腺癌的方法。更重要的是，在恶性程度更高的三阴性乳腺癌中，

Plitas等^[19]研究也发现, 与其他乳腺癌亚型相比, 三阴性乳腺癌中浸润了更高比例的CD4⁺ T细胞, 其中Treg细胞较为突出, 表现出三阴性乳腺癌肿瘤微环境中更强的免疫抑制效应。目前所发现的CCR8靶点主要是与乳腺癌的侵袭性和免疫抑制相关, 针对CCR8及其配体在乳腺癌中的相互作用网络和上下游通路仍需要更多的探索, 同时, CCR8在三阴性乳腺癌肿瘤微环境中的作用机制与调控网络仍有待于更多的研究探索。

2.3 CCR8在血液系统肿瘤中的研究进展

CCR8与血液系统肿瘤有一定的关联, CCR8的发现也为未来血液系统肿瘤的治疗提供了一种新的思路。早在2001年, Ruckes等^[21]就发现了CCR8在成人T细胞白血病中的作用, 发现CCR8信号与成人T细胞白血病中恶性T细胞的增殖相关, 利用百日咳毒素阻断CCR8信号可以促进恶性T细胞的凋亡。2019年的一项关于儿童急性淋巴细胞白血病的临床比对研究^[22]显示, 在使用TLR9激动剂治疗后, CCR8表达下调, 证明CCR8可能与急性淋巴细胞白血病相关。2022年, Zheng等^[23]通过构建抗CCR8嵌合抗原受体-T (chimeric antigen receptor-T, CAR-T) 细胞, 发现抗CCR8 CAR-T细胞不仅不会损害正常T细胞的功能, 而且与其他CAR-T细胞相比, 抗CCR8 CAR-T细胞具有更强的抗肿瘤作用, 为CAR-T细胞治疗的发展提供了一种新思路。

2.4 CCR8在泌尿系统肿瘤中的研究进展

CCR8在泌尿系统肿瘤中的作用主要集中在膀胱癌方面。2013年首次发现了CCR8⁺的髓系细胞在肾癌和膀胱癌患者的外周血中增加的病例, 人原发性肿瘤大量表达CCL1, CCL1-CCR8轴有助于促炎、促血管生成及免疫逃逸的作用^[24]。Liu等^[25]研究发现, 经由其配体CCL18作用, CCR8会促进膀胱癌细胞浸润和转移, 提示阻断CCL18-CCR8轴的信号转导有可能会阻止膀胱癌的临床进展。Wang等^[26]通过对259例肌层浸润性膀胱癌患者的回顾性研究结合生物信息学分析, 发现CCR8⁺ Treg细胞的积累与肌层浸润性膀胱癌患者的预后较差相关, 并且通过肿瘤内CCR8⁺ Treg细胞的浸润程度可以预测化疗药物的疗效。CCR8⁺ Treg细胞本身在肌层浸润性膀胱癌

中属于稳定的Treg细胞亚型, 并且可以引起肿瘤微环境中的免疫抑制。与其他小鼠模型实验结论相似, 在膀胱癌中通过对CCR8的封锁有可能会增强抗CCR8疗法与PD-1单抗类药物的协同作用。相信未来CCR8在泌尿系统肿瘤中的更多作用将被发现。

2.5 CCR8在头颈部鳞状细胞癌中的研究进展

在近年来的研究中, CCR8在头颈部鳞状细胞癌中的作用也逐渐被揭示。2020年, Sun等^[27]利用生物信息学筛选比对了头颈部鳞状细胞癌与正常组织的差异表达基因, 发现了包括CCR8在内的11个与肿瘤相关的预后基因。2021年, Meng等^[28]通过对TCGA数据库和高通量基因表达 (Gene Expression Omnibus, GEO) 数据库中相关数据的分析, 筛选出与预后和肿瘤微环境相关的3个中心基因, 其中包括CCR8, 提示CCR8在头颈部鳞状细胞癌中发挥与免疫相关的重要作用。

有研究^[29]在口腔鳞状细胞癌患者与对照组活检样本的对比中发现, CCR8⁺ Treg细胞在口腔鳞状细胞癌中高表达, 在口腔鳞状细胞癌中维生素D、前列腺素E2和CCL18可以诱导CCR8的表达和上调, CCR8⁺ Treg细胞在肿瘤微环境中发挥免疫抑制作用。而在食管鳞状细胞癌中, Fujikawa等^[30]研究发现, CCR8的配体CCL1在肿瘤相关巨噬细胞中表达上调, 并且CCL1可以通过CCR8在3种食管鳞状细胞癌细胞系 (TE-8、TE-9和TE-15) 中激活Akt/PRAS40/mTOR信号通路, 增强这3种细胞的侵袭性。

2.6 CCR8在其他肿瘤中的研究进展

目前, CCR8在其他肿瘤中也有研究在不断发表, 例如, 在肺癌中, 与其他肿瘤相似, 通过将50个肺部肿瘤的样本与外周血样本进行比对发现CCR8⁺ Treg细胞浸润与肺癌患者的预后较差相关, 并且CCR8⁺ Treg细胞浸润可以显著抑制CD8⁺ T细胞的抗肿瘤作用^[31]; 在恶性黑色素瘤中, 通过阻断CCL1-CCR8轴可以阻止黑色素瘤细胞的淋巴结转移^[32]; 在胶质母细胞瘤中, Berenguer等^[33]研究发现, CCL18可以修饰胶质母细胞瘤细胞的糖基化细胞外囊泡, 并可以经由CCR8介导引起肿瘤细胞增殖和较差的疾病预

后。最新研究^[34]显示,与胶质瘤相关的小胶质细胞和巨噬细胞可以释放CCL18, CCL18可以促进胶质瘤细胞转移和侵袭, CCR8作为CCL18的受体发挥桥梁作用,其下游的信号通路为Akt/PRAS40,因此CCL18和CCR8在胶质瘤中具有重要作用,有较大的研究价值。除此之外, CCR8也在皮肤T细胞中大量表达, CCR8也有可能是皮肤T细胞淋巴瘤(如蕈样真菌病和塞扎里综合征)的治疗新靶点^[35]。CCR8在多种肿瘤中的作用已经得到证明, CCR8在不同疾病中的上下游调控通路有待更多的基础实验证实。

2.7 CCR8的抗体研究进展

近年来,在小鼠模型或人肿瘤模型中, CCR8相关的抗体研究已经取得一定进展。2021年, Campbell等^[36]研究发现, Fc优化的抗CCR8抗体显著提升了其抗肿瘤活性,并且抗CCR8抗体对非肿瘤组织影响不大,利用抗CCR8抗体耗竭Treg细胞可以提升肿瘤内CD8⁺T淋巴细胞的抗肿瘤潜力。Van Damme等^[2]研究发现,抗CCR8抗体与PD-1单抗联合使用可以在肿瘤模型中产生更大的治疗获益。Kidani等^[37]研究发现, CCR8⁺Treg细胞耗竭策略可以通过改变效应T细胞和Treg细胞成分来唤醒机体持续的抗肿瘤免疫能力,并且不会产生致命的自体免疫。与此同时, Weaver等^[1]利用抗CCR8抗体GS-1811,在小鼠模型中诱导了CD8⁺T细胞浸润,诱导了局部炎症反应和抗肿瘤免疫反应,其团队新的有关GS-1811的临床试验也正在开展。此外,有研究^[38]证明耗竭CCR8⁺Treg细胞比仅封锁CCR8功能更加有效, CCR8本身与Treg细胞的聚集和免疫抑制功能无关,但可以作为一个标记Treg细胞的标志物,这预示着未来有关CCR8疗法的发展方向。目前,已有多款抗体正在或准备开展临床试验。

总而言之,靶向CCR8疗法的好处一方面是不会引发致命的自体免疫反应,另一方面由于CCR8的表达高度限制在Treg细胞中,靶向CCR8不会对其他效应T细胞造成不良影响,这两点与靶向另一CC族趋化因子受体家族的CCR4的药物莫格利珠单抗(mogamulizumab)有所不同。但需要注意的是, CCR8也在皮肤免疫细胞中大量

表达,通过靶向CCR8疗法会不会引起皮肤相关不良反应仍然是未知数^[34]。相信未来通过靶向CCR8抗体的Treg细胞耗竭疗法或与CCR8相关的抗体药物偶联物的发展潜力是巨大的。

3 CCR8的临床试验进展

截至目前,有关CCR8抗体的临床试验发表仍然较少,但近年来的许多研究已经表明了CCR8在临床实践中的预后价值,并且CCR8抗体在小鼠模型或人肿瘤模型中的实验证明了其在临床中取得较好效果的可能性。

3.1 CCR8的临床预后价值

目前,已有多项研究展现出CCR8⁺Treg细胞在肿瘤中的浸润与疾病预后息息相关。除了上文中所提到的利用生物信息学筛选方法得到CCR8是一种预后基因的结论之外^[26-27, 39],许多临床实践也证明CCR8是一种与预后相关的生物标志物。在乳腺癌中, CCR8/FOXP3 mRNA表达比与较差的预后、更短的总生存期呈正相关^[19]。Li等^[40]通过比对125例患者的胃肠道间质瘤样本,发现CCR8表达会促进肿瘤进展, CCR8的表达量与更差的预后呈正相关。在前列腺癌中通过收集患者样本研究发现, CCL1-CCR8轴可以影响乳酸脱氢酶A与乳酸脱氢酶B的比值,更高的比值会提高前列腺癌的复发率, CCR8是前列腺癌中一种重要的预后因素^[41]。在胰腺导管腺癌中的研究^[42]显示,高侵袭度的肿瘤与肿瘤内更多CCR8⁺Treg细胞浸润相关,并与患者生存率相关。相信未来通过挖掘更多的临床数据, CCR8与更多肿瘤预后相关的证据会被发现。

3.2 目前正在进行的临床试验

虽然目前临床试验的文献发表较少,但在全球范围内的临床试验正在不断开展。目前,已有多款药物正在招募患者进行试验,如已经在美国临床试验网站上登记的BAY-3375968、GS-1811、SRF114、S-531011及LM-108等药物。BAY-3375968药物已经准备开展I期临床试验(NCT05537740),患者正在招募中,目的是研究抗CCR8单抗BAY-3375968联用帕博利珠单抗与BAY-3375968单药在晚期实体瘤中的作用对比以及BAY-3375968与帕博利珠单抗联用药物剂量递增在非小细胞肺癌、三阴性乳腺癌、

头颈部鳞状细胞癌及黑色素瘤中的药效。关于CCR8单抗GS-1811的临床试验(NCT05007782)则是研究GS-1811与赛帕利单抗在晚期实体瘤中的作用对比。抗CCR8单抗LM-108的临床试验(NCT05518045)则是研究LM-108与特瑞普利单抗在晚期实体瘤中的作用对比的I/II期临床试验。抗CCR8单抗SRF114(NCT05635643)和S-531011(NCT05101070)则分别是关于头颈部鳞状细胞癌和晚期转移实体瘤的I/II期临床试验。相信随着试验的进展,抗CCR8抗体在实体瘤中的作用将被进一步证实。

4 展 望

综上所述,许多与CCR8相关的基础和临床研究正在不断进行中,随着更多研究的发表和更多与CCR8上下游信号通路的发现,相信其可以为不同的肿瘤患者带来新的治疗策略。CCR8本身不仅是未来免疫治疗研究中的新靶点,而且有关其配体、其复杂信号通路的上下游节点,如果能投入更多研究的话相信会有更多有价值的发现。目前认为肿瘤的免疫逃逸是免疫治疗失败的主要原因,相信CCR8及其相关配体会成为一个有效的突破口。更多的基础研究可以提升研究者对肿瘤免疫治疗失败的总体认识;而在不断进展的临床试验中,免疫治疗与不同靶向药物的联合,靶向药物与化疗、放疗的联合,则有望为更多免疫治疗失败的患者带来新的获益。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:

陈亦凡: 文献获取和分析,文章构思、撰写和修订。

李婷,王碧芸: 文章选题,文献获取和分析,文章修订和审校。

[参 考 文 献]

- [1] WEAVER J D, STACK E C, BUGGÉ J A, et al. Differential expression of CCR8 in tumors versus normal tissue allows specific depletion of tumor-infiltrating T regulatory cells by GS-1811, a novel Fc-optimized anti-CCR8 antibody [J]. *Oncoimmunology*, 2022, 11(1): 2141007.
- [2] VAN DAMME H, DOMBRECHT B, KISS M, et al. Therapeutic depletion of CCR8⁺ tumor-infiltrating regulatory T cells elicits antitumor immunity and synergizes with anti-PD-1 therapy [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(2): e001749.
- [3] MOSER B. Chemokine receptor-targeted therapies: special case for CCR8 [J]. *Cancers*, 2022, 14(3): 511.
- [4] MCCULLY M L, MOSER B. The human cutaneous chemokine system [J]. *Front Immunol*, 2011, 2: 33.
- [5] KARIN N. Chemokines and cancer: new immune checkpoints for cancer therapy [J]. *Curr Opin Immunol*, 2018, 51: 140-145.
- [6] KUEHNEMUTH B, PISEDDU I, WIEDEMANN G M, et al. CCL1 is a major regulatory T cell attracting factor in human breast cancer [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 1278.
- [7] LIU X S, LIU C, LV X X, et al. The chemokine CCL1 triggers an AMFR-SPRY1 pathway that promotes differentiation of lung fibroblasts into myofibroblasts and drives pulmonary fibrosis [J]. *Immunity*, 2021, 54(10): 2433-2435.
- [8] CHEN B W, ZHANG S Y, LI Q Y, et al. Bioinformatics identification of CCL8/21 as potential prognostic biomarkers in breast cancer microenvironment [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(11): BSR20202042.
- [9] LOU X L, ZHAO K, XU J Z, et al. CCL8 as a promising prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma via M2 macrophage interactions: a bioinformatic analysis of the tumor microenvironment [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 950213.
- [10] CHENIVESSE C, TSICOPOULOS A. CCL18 - beyond chemotaxis [J]. *Cytokine*, 2018, 109: 52-56.
- [11] KORBECKI J, KOJDER K, SIMIŃSKA D, et al. CC chemokines in a tumor: a review of pro-cancer and anti-cancer properties of the ligands of receptors CCR1, CCR2, CCR3, and CCR4 [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 8412.
- [12] PLITAS G, RUDENSKY A Y. Regulatory T cells in cancer [J]. *Annu Rev Cancer Biol*, 2020, 4: 459-477.
- [13] WING J B, TANAKA A, SAKAGUCHI S. Human FOXP3⁺ regulatory T cell heterogeneity and function in autoimmunity and cancer [J]. *Immunity*, 2019, 50(2): 302-316.
- [14] ANGELOVA M, CHAROENTONG P, HACKL H, et al. Characterization of the immunophenotypes and antigenomes of colorectal cancers reveals distinct tumor escape mechanisms and novel targets for immunotherapy [J]. *Genome Biol*, 2015, 16(1): 64.
- [15] DE SIMONE M, ARRIGONI A, ROSSETTI G, et al. Transcriptional landscape of human tissue lymphocytes unveils uniqueness of tumor-infiltrating T regulatory cells [J]. *Immunity*, 2016, 45(5): 1135-1147.
- [16] SUN F, ZHANG C, AI S C, et al. Identification of hub genes in gastric cancer by integrated bioinformatics analysis [J]. *Transl Cancer Res*, 2021, 10(6): 2831-2840.
- [17] WEI F Z, MEI S W, WANG Z J, et al. HAMP as a prognostic biomarker for colorectal cancer based on tumor microenvironment analysis [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 884474.
- [18] VILLARREAL D O, L'HUILLIER A, ARMINGTON S, et al.

- Targeting CCR8 induces protective antitumor immunity and enhances vaccine-induced responses in colon cancer [J] . *Cancer Res*, 2018, 78(18): 5340–5348.
- [19] PLITAS G, KONOPACKI C, WU K M, et al. Regulatory T cells exhibit distinct features in human breast cancer [J] . *Immunity*, 2016, 45(5): 1122–1134.
- [20] WANG L, SIMONS D L, LU X Y, et al. Connecting blood and intratumoral Treg cell activity in predicting future relapse in breast cancer [J] . *Nat Immunol*, 2019, 20(9): 1220–1230.
- [21] RUCKES T, SAUL D, VAN SNICK J, et al. Autocrine antiapoptotic stimulation of cultured adult T-cell leukemia cells by overexpression of the chemokine I-309 [J] . *Blood*, 2001, 98(4): 1150–1159.
- [22] RONSLEY R, KARIMINIA A, NG B, et al. The TLR9 agonist (GNKG168) induces a unique immune activation pattern in vivo in children with minimal residual disease positive acute leukemia: results of the TACL T2009–008 phase I study [J] . *Pediatr Hematol Oncol*, 2019, 36(8): 468–481.
- [23] ZHENG D W, WANG X D, CHENG L, et al. The chemokine receptor CCR8 is a target of chimeric antigen T cells for treating T cell malignancies [J] . *Front Immunol*, 2022, 13: 808347.
- [24] ERUSLANOV E, STOFFS T, KIM W J, et al. Expansion of CCR8(+) inflammatory myeloid cells in cancer patients with urothelial and renal carcinomas [J] . *Clin Cancer Res*, 2013, 19(7): 1670–1680.
- [25] LIU X Q, XU X Y, DENG W, et al. CCL18 enhances migration, invasion and EMT by binding CCR8 in bladder cancer cells [J] . *Mol Med Rep*, 2019, 19(3): 1678–1686.
- [26] WANG T, ZHOU Q, ZENG H, et al. CCR8 blockade primes anti-tumor immunity through intratumoral regulatory T cells destabilization in muscle-invasive bladder cancer [J] . *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(9): 1855–1867.
- [27] SUN Y X, ZHANG Q, YAO L L, et al. Comprehensive analysis reveals novel gene signature in head and neck squamous cell carcinoma: predicting is associated with poor prognosis in patients [J] . *Transl Cancer Res*, 2020, 9(10): 5882–5892.
- [28] MENG L L, HE X X, HONG Q, et al. CCR4, CCR8, and P2RY14 as prognostic factors in head and neck squamous cell carcinoma are involved in the remodeling of the tumor microenvironment [J] . *Front Oncol*, 2021, 11: 618187.
- [29] FRAGA M, YÁÑEZ M, SHERMAN M, et al. Immunomodulation of T helper cells by tumor microenvironment in oral cancer is associated with CCR8 expression and rapid membrane vitamin D signaling pathway [J] . *Front Immunol*, 2021, 12: 643298.
- [30] FUJIKAWA M, KOMA Y I, HOSONO M, et al. Chemokine (C-C motif) ligand 1 derived from tumor-associated macrophages contributes to esophageal squamous cell carcinoma progression via CCR8-mediated Akt/proline-rich Akt substrate of 40 kDa/mammalian target of rapamycin pathway [J] . *Am J Pathol*, 2021, 191(4): 686–703.
- [31] HARUNA M, UEYAMA A, YAMAMOTO Y, et al. The impact of CCR8⁺ regulatory T cells on cytotoxic T cell function in human lung cancer [J] . *Sci Rep*, 2022, 12(1): 5377.
- [32] DAS S, SARROU E, PODGRABINSKA S, et al. Tumor cell entry into the lymph node is controlled by CCL1 chemokine expressed by lymph node lymphatic sinuses [J] . *J Exp Med*, 2013, 210(8): 1509–1528.
- [33] BERENQUER J, LAGERWEIJ T, ZHAO X W, et al. Glycosylated extracellular vesicles released by glioblastoma cells are decorated by CCL18 allowing for cellular uptake via chemokine receptor CCR8 [J] . *J Extracell Vesicles*, 2018, 7(1): 1446660.
- [34] HUANG Y M, MOTTA E, NANVUMA C, et al. Microglia/macrophage-derived human CCL18 promotes glioma progression via CCR8-ACP5 axis analyzed in humanized slice model [J] . *Cell Rep*, 2022, 39(2): 110670.
- [35] GIUSTINIANI J, DOBOS G, MOINS-TEISSERENC H, et al. CCR8 is a new therapeutic target in cutaneous T-cell lymphomas [J] . *Blood Adv*, 2022, 6(11): 3507–3512.
- [36] CAMPBELL J R, MCDONALD B R, MESKO P B, et al. Fc-optimized anti-CCR8 antibody depletes regulatory T cells in human tumor models [J] . *Cancer Res*, 2021, 81(11): 2983–2994.
- [37] KIDANI Y, NOGAMI W, YASUMIZU Y, et al. CCR8-targeted specific depletion of clonally expanded Treg cells in tumor tissues evokes potent tumor immunity with long-lasting memory [J] . *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(7): e2114282119.
- [38] WHITESIDE S K, GRANT F M, GYORI D S, et al. CCR8 marks highly suppressive Treg cells within tumours but is dispensable for their accumulation and suppressive function [J] . *Immunology*, 2021, 163(4): 512–520.
- [39] LIU F T, WU H Y. CC chemokine receptors in lung adenocarcinoma: the inflammation-related prognostic biomarkers and immunotherapeutic targets [J] . *J Inflamm Res*, 2021, 14: 267–285.
- [40] LI H L, WANG L H, HU Y L, et al. Clinical and prognostic significance of CC chemokine receptor type 8 protein expression in gastrointestinal stromal tumors [J] . *World J Gastroenterol*, 2020, 26(31): 4656–4668.
- [41] CHEN G, CAI Z D, LIN Z Y, et al. ARNT-dependent CCR8 reprogrammed LDH isoform expression correlates with poor clinical outcomes of prostate cancer [J] . *Mol Carcinog*, 2020, 59(8): 897–907.
- [42] YI G, GUO S W, LIU W Y, et al. Identification and functional analysis of heterogeneous FOXP3⁺ Treg cell subpopulations in human pancreatic ductal adenocarcinoma [J] . *Sci Bull*, 2018, 63(15): 972–981.

(收稿日期: 2023-08-01 修回日期: 2023-11-28)