



· 综述 ·

固有免疫细胞上Siglec在肿瘤中作用的研究进展与展望

郭朝阳^{1,2} 综述, 胡镜宙² 审校

1. 潍坊医学院口腔医学院, 山东 潍坊 261053;

2. 上海交通大学医学院附属第九人民医院口腔颌面-头颈肿瘤科, 上海交通大学口腔医学院, 国家口腔医学中心, 国家口腔疾病临床医学研究中心, 上海市口腔医学重点实验室, 上海 200011

[摘要] 免疫治疗给恶性肿瘤患者带来了新的希望。然而, 常见的免疫治疗靶点, 例如细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)、程序性死亡[蛋白]配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 在患者中阳性表达率低, 只有少部分患者能从免疫治疗中获益, 因此寻找新的免疫治疗靶点对于提高免疫治疗的响应率和效果极其重要。近期的研究提示唾液酸结合免疫球蛋白型凝集素 (sialic acid-binding immunoglobulin-type lectin, Siglec) 家族在巨噬细胞、自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞和树突状细胞 (dendritic cell, DC) 等固有免疫细胞上表达丰富, 并与肿瘤的发生、发展存在许多联系, 有可能成为免疫治疗的下一个新靶点。在巨噬细胞上不同的Siglecs发挥不同的作用, Siglec-1增强巨噬细胞的抗原呈递作用, 从而增强CD8⁺T细胞的杀伤作用; Siglec-7和Siglec-9诱导肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAM) 向免疫抑制性TAM分化从而影响免疫微环境; Siglec-10与CD24相互作用保护肿瘤细胞免受巨噬细胞的攻击, Siglec-15也表现出类似PD-L1的相关作用, 这些研究提示其有可能是全新的免疫检查点。NK细胞上高表达Siglec-7和Siglec-9, 通过消除NK细胞表面的顺式相互作用, 这些Siglec展现出免疫抑制作用。肿瘤表面高表达的唾液酸糖蛋白与NK细胞表面的Siglec相结合从而抑制NK细胞的杀伤作用, 通过消除肿瘤表面的唾液酸可以增强NK细胞的杀伤力。有方案设想通过构建高亲合顺式配体来增强NK细胞杀伤力, 但发现顺式配体的浓度会对NK细胞的杀伤力造成截然不同的影响, 提示唾液酸存在某种动态平衡从而影响免疫反应。DC表面的Siglec-3和Siglec-9会与肿瘤黏蛋白相结合, 诱导DC凋亡和减少免疫相关分子的产生进而造成免疫逃逸。在小鼠实验中证实相关Siglec影响DC的抗原呈递和免疫相关因子的表达。本综述总结了近期在固有免疫系统中, Siglec与肿瘤之间的相互作用以及Siglec影响肿瘤发生、发展的相关研究进展, 讨论该家族成员作为免疫治疗新靶点的可能。

[关键词] Siglec; 巨噬细胞; 自然杀伤细胞; 树突状细胞; 免疫检查点

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.12.012

中图分类号: R730.51 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2022)12-1235-07

Research progress and prospect of Siglec in innate immune cells in tumor GUO Zhaoyang^{1,2}, HU Jingzhou² (1. School of Stomatology, Weifang Medical University, Weifang 261053, Shandong Province, China; 2. Department of Oral Maxillofacial-Head and Neck Oncology, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, College of Stomatology, Shanghai Jiao Tong University, National Center for Stomatology, National Clinical Research Center for Oral Diseases, Shanghai Key Laboratory of Stomatology, Shanghai 200011, China)

Correspondence to: HU Jingzhou, E-mail: huyayi@shsmu.edu.cn.

[Abstract] Immunotherapy brings hope to those patients suffering from malignant tumor. However, common immunotherapy targets, such as cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 (CTLA-4) and programmed death ligand-1 (PD-L1), have low positive

第一作者: 郭朝阳 (ORCID: 0000-0002-9416-2670), 硕士在读, E-mail: gzy199735@163.com。

通信作者: 胡镜宙 (ORCID: 0000-0003-4402-3370), 博士, 上海交通大学附属第九人民医院头颈肿瘤科主任医师, E-mail: huyayi@shsmu.edu.cn。

expression rate in patients, and only a few patients can benefit from immunotherapy. Therefore, finding new immunotherapy targets is extremely important for improving the response rate and effect of immunotherapy. Recent studies have suggested that sialic acid-binding immunoglobulin-type lectin (Siglec) family members are abundantly expressed in innate immune cells, such as macrophages, natural killer (NK) cells and dendritic cells (DC), and are shown to be related to the development of tumors. Different Siglecs play different roles in macrophages, and Siglec-1 enhances the antigen presentation of macrophages and thus the killing effect of CD8⁺ T cells. Siglec-7 and Siglec-9 induce the differentiation of tumor-associated macrophages (TAM) to immunosuppressive TAM thus affecting the immune microenvironment. Siglec-10 interacts with CD24 to protect tumor cells from macrophage attack, and Siglec-15 also exhibits PD-L1-like related effects, which suggests that it may be a novel immune checkpoint. Siglec-7 and Siglec-9 are highly expressed in NK cells, and these Siglecs exhibit immunosuppressive effects by eliminating cis interactions on the surface of NK cells. The highly expressed sialic acid glycoprotein on the tumor surface would bind to Siglecs on the NK cell surface thereby inhibiting the killing effect of NK cells, and the killing effect of NK cells could be enhanced by eliminating sialic acid on the tumor surface. A proposal to enhance NK cell killing by constructing high-affinity cis-ligands revealed that the concentration of cis-ligands had a very different effect on NK cell killing, suggesting that there is a dynamic balance of sialic acid that affects immune reaction. Siglec-3 and Siglec-9 on the surface of DC bind to tumor mucin, inducing DC apoptosis and reducing the production of immune-related molecules, thereby causing immune escape. The related Siglec has been shown to affect the expression of antigen presentation and immune-related factors in DC in mouse experiments. In this review, we summarized the recent studies of Siglecs in the innate immune system on how they interact with tumors and affecting tumor development, and discussed the potential of them as novel targets for immunotherapy.

[**Key words**] Siglec; Macrophage; Natural killer cell; Dendritic cell; Immune checkpoint

近年来, 致力于恢复免疫系统正常识别和杀伤肿瘤功能的免疫疗法飞速发展, 在多种恶性肿瘤的治疗中发挥着越来越重要的作用。在免疫功能中起着制动作用的免疫检查点, 例如细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)、程序性死亡 [蛋白] 配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1), 已经被转化为相关的临床治疗手段^[1-2]。但是由于免疫系统存在着功能复杂、相关标志物阳性率低等原因, 只有少数晚期癌症患者能从这些疗法中获益并延续生命^[3]。因此需要寻找新的免疫治疗靶点来提高免疫治疗的响应率, 延长患者的生存时间。

在免疫细胞表面上的唾液酸结合免疫球蛋白型凝集素 (sialic acid-binding immunoglobulin-type lectin, Siglec) 家族, 通过与唾液酸的多糖配体相互作用发挥细胞黏附、信号转导等功能^[4]。异常糖基化是肿瘤发生的一个特征, 它影响肿瘤免疫和肿瘤生长的多个环节^[5]。

巨噬细胞 (macrophage)、自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞、树突状细胞 (dendritic cell, DC) 是主要的固有免疫细胞, 在固有免疫系统中发挥着相当关键的作用。在

肿瘤微环境 (tumor-microenvironment, TME) 中, 巨噬细胞以肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAM) 的形式存在, 癌细胞和TME产生的因子驱动巨噬细胞成为促进肿瘤发展的表型^[6-7]。据报道TAM表面上具有多种Siglec, 例如Siglec-1 (CD169)^[8]、Siglec-10^[9]、Siglec-15^[10]等。NK细胞接触癌细胞时, 其表面受体参与细胞溶解活性并杀死癌细胞。NK细胞高表达Siglec-7, 其某些亚群也表达Siglec-9^[11]。DC细胞是肿瘤免疫中主要的抗原提呈细胞 (antigen presenting cell, APC), 表达多种抑制性Siglec家族成员, 包括Siglec-3、Siglec-5、Siglec-7和Siglec-9等 (人类) 和Siglec-E、Siglec-G和Siglec-H (小鼠), 都被认为影响DC成熟、抗原呈递和激活肿瘤特异性CD8⁺T细胞等关键过程^[4, 12]。本文主要介绍巨噬细胞、NK细胞、DC其表面的Siglec和肿瘤表面唾液酸糖蛋白之间的相互作用。

1 Siglec及其生物学功能

1.1 Siglec的结构

“Siglec”在1998年首次被Alan和Williams等人共同提出^[13], 是免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig) 超家族的跨膜蛋白, 主

要在免疫细胞上表达。由在细胞外负责识别唾液酸的N端V-set免疫球蛋白结构域并结合不同数量的C2-set免疫球蛋白结构域、跨膜区和细胞质内的尾部组成。大多数的Siglec家族成员在细胞质内的尾部区包含了数量不等近膜端的免疫受体酪氨酸抑制基序（immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif, ITIM）和远膜端ITIM样基序^[4, 14-16]，有一小部分缺乏ITIM，通过跨膜区带正电荷的残基与含有免疫受体酪氨酸激活基序（immunoreceptor tyrosine-based activation motif, ITAM）的衔接蛋白DAP12相互作用，有效地激活了受体，Siglec提供配体结合功能，DAP12提供信号功能^[4, 14, 17]。

1.2 Siglec的分类

根据序列的相似性和进化的保守性，Siglec被分为两种亚群。较为保守第一类Siglec包括唾液酸黏附素（Siglec-1/CD169）、Siglec-2（CD22）、髓鞘相关糖蛋白（MAG/Siglec-4）和人的Siglec-15，它们都有相当遥远的亲缘关系（25%~30%的序列同源性），并且在所有已检查的哺乳动物物种中都有明确的直系同源关系^[4, 14-16]。第二类Siglec指的是CD33（Siglec-3）相关Siglec（CD33-related Siglec, CD33r Siglec），在人类中包括Siglec-3、Siglec-5、Siglec-6、Siglec-7、Siglec-8、Siglec-9、Siglec-10、Siglec-11、Siglec-14和Siglec-16，它们的细胞外结构域与CD33高度同源（50%~85%），可能通过基因复制、外显子改组、外显子丢失和基因转换等多种方式快速进化^[4, 14-16, 18]。

1.3 唾液酸配体

唾液酸是指一类神经氨酸衍生物，经过唾液酸转移酶转化到糖蛋白上^[19]，广泛表达在免疫细胞和其他细胞上的糖蛋白糖基化结构最外端、组织和血液中的游离糖蛋白以及组织中的细胞外基质上^[20-21]；还是Siglec特异性识别的配体，其在一定程度上具有序列、结构、修饰方式上的差异^[22]，不同的Siglec会对不同的唾液酸糖蛋白配体结合显示出不同的亲和力，从而启动下游重要的分子和细胞反应。Siglec受体可以结合暴露在同一细胞上的唾液酸，被称为顺式相互作用

用，而表达Siglec的免疫细胞与另一种细胞或分泌的糖蛋白上的唾液酸结合，被称为反式相互作用^[15]。重要的是，唾液酸的复杂性不仅仅在于唾液酸的结构和唾液酸与基础糖连接的多样性，还在于这些糖的同一性、排列和结构特征，以及细胞表面唾液酸的空间构成^[21]，这些都为研究人员带来了一定的挑战。癌细胞通常表达高水平的唾液酸表面抗原^[23]，这种抗原可以与免疫细胞上的Siglec相互作用，从而抑制免疫并促进癌细胞逃逸^[9, 24-25]。还有一部分Siglec的作用及具体配体尚不清楚。

2 Siglecs与巨噬细胞

巨噬细胞的功能包括吞噬作用、细胞因子分泌和抗原呈递。巨噬细胞表达各种不同的Siglec，其作用也各不相同。

2.1 呈递作用

在临床中发现结直肠癌^[26]、恶性黑色素瘤^[27]、子宫内膜癌^[28]和膀胱癌^[29]的相关区域淋巴结中Siglec-1⁺（CD169⁺）巨噬细胞数目与肿瘤中CD8⁺T细胞数目成正比，并与肿瘤患者较好的预后有关，这可能是Siglec-1⁺巨噬细胞通过将肿瘤抗原呈递给CD8⁺T细胞从而增强了机体抗肿瘤的免疫作用，这种作用已在小鼠模型中得到了验证^[30]。而最新的一些研究却得出相反的结论。Singh等^[31]发现，在黑色素瘤中，肿瘤细胞表面的特异性糖蛋白使其到达被膜下窦时可以结合到Siglec-1⁺巨噬细胞上，通过这种方式，黑色素瘤细胞将自己固定在淋巴结中并为肿瘤细胞转移提供了条件。上述研究提示Siglec-1⁺巨噬细胞具有双重作用：既扮演了APC的角色，也为肿瘤细胞的侵袭和转移提供了便利。

2.2 TAM的极化

黏蛋白（mucin, MUC）1是一种高度糖基化的跨膜蛋白，在肿瘤中异常表达^[32]。有研究发现当MUC1-ST（唾液酸修饰的MUC1）与表达Siglec-9的未分化巨噬细胞结合时，将使其产生TAM相关表型，表现为具有CD8⁺T细胞增殖的抑制作用以及吲哚胺2, 3-双加氧酶（indoleamine 2, 3-dioxygenase, IDO）、CD163、CD206和PD-L1表达上调，促进发生免疫逃逸^[24]。同样

在胰腺导管腺癌中有相似的发现, 肿瘤中 $\alpha 2$, 3唾液酸的表达增加并分泌到TME中, 随后通过激活Siglec-7和Siglec-9受体驱动单核细胞极化和分化为免疫抑制性TAM; 此外, 巨噬细胞中Siglec-9的触发减少了炎症程序, 同时增加了PD-L1和白细胞介素(interleukin, IL)-10的表达^[33]。相关实验都表现出Siglec-9的激活趋化巨噬细胞向TAM转化, 并诱导PD-L1表达增加, 说明Siglec-9与PD-L1之间具有微妙的关系。

2.3 新的免疫检查点

Barkal等^[10]通过阻断Siglec-10与CD24之间的作用, 使巨噬细胞显示出对肿瘤吞噬作用增强的趋势, 这说明CD24传递了“不要吃我(Don't eat me)”信号, 能够直接保护癌细胞免受表达Siglec-10的巨噬细胞的攻击。Siglec-15与B7-H1(PD-L1)以及许多其他B7家族成员具有相似的结构域组成和高度同源性, 但其在人肺癌组织中的表达与B7-H1一定程度上表现出“非此即彼”的相互排斥, 这有可能是巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)与IFN- γ 相互作用的结果^[10]。虽然研究者还没有找到Siglec-15确切的配体, 但研究表明Siglec-15分子也具有类似PD-L1的免疫检查点作用。上述研究都提示Siglec有可能是全新的免疫检查点。

巨噬细胞表达多种Siglec, 有抗原呈递、诱导巨噬细胞亚型等多种作用, 当其与肿瘤细胞相互作用会改变相关因子和基因, 从而利于肿瘤的发展^[31, 34]。据报道Siglec相关巨噬细胞的技术已应用到肿瘤治疗当中^[35], 相信未来会有更多的研究来揭示巨噬细胞上Siglec与肿瘤细胞间的相互作用及其机制。

3 Siglecs与NK细胞

NK细胞是天然的免疫细胞, 在遇到癌细胞时, 通过其表面受体的参与, 表现出细胞溶解活性并杀死癌细胞。NK细胞高度表达Siglec-7、Siglec-9在其亚群CD56^{dim} CD16⁺中表达^[25]。在临床中, 患有急性髓性白血病^[36]或原发性肝癌^[37]患者的外周血中Siglec-7⁺NK细胞数量与患者NK细胞功能障碍成正比, 而在膀胱癌^[38]中较高的Siglec-7⁺NK细胞数量则代表了不良的临床

预后。

3.1 免疫抑制作用

研究^[39]表明, NK细胞表面CD33和Siglec-7可以发挥抑制性免疫检查点的作用。通过消除NKL细胞的顺式相互作用, 发现其细胞表面的CD33参与干扰Vav1, 并可能干扰NKG2D/DAP10途径触发的P55/PI3K磷酸化从而发挥抑制性受体的作用。Nicolli等^[40]的研究发现, 靶细胞上的神经节苷脂GD3可作用于NK细胞表面Siglec-7分子, 对NK细胞的杀伤作用产生抑制。这种抑制性调节作用会因为Siglec-7顺式作用被屏蔽, 但在唾液酸酶处理后这种屏蔽又可被消除。用唾液酸酶处理NK细胞后, 解除顺式相互作用屏蔽的Siglec-7分子可以与肾细胞癌细胞上表达的DSG5相互作用, 降低NK细胞的细胞毒性^[41]。这些都说明NK细胞上的顺式作用可以通过遮盖Siglec而避免免疫抑制, 从而增强NK细胞杀伤力。

肿瘤细胞表面高表达的唾液酸化糖蛋白可以与Siglec结合^[14, 23], 这些唾液酸化的糖蛋白也可能与NK细胞表面Siglec相互作用。Siglec-7和Siglec-9的配体在不同组织类型的人类癌细胞上都有表达, 来自人类血液的NK细胞上的Siglec-7和Siglec-9与人类癌细胞上的唾液聚糖的相互作用抑制了它们溶解这些癌细胞的能力。Jandus等^[25]使用唾液酸酶处理K562(白血病细胞系, 悬浮细胞)和HeLa细胞系去唾液酸化, 增强了NK细胞对其的杀伤作用。用唾液酸处理多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)也得到了相同的结果^[42]。提示肿瘤表面的唾液酸作为其保护屏障, 避免其受到NK细胞的杀伤, 从而发生免疫逃逸。

3.2 配体多样性

有报道称CD43^[43]和P-选择蛋白的糖蛋白配体-1(P-selectin glycoprotein ligand-1, PSGL-1)^[42]是Siglec-7的配体。也有学者从微生物角度出发, 发现B组链球菌 β 蛋白不依赖唾液酸直接与NK细胞上的Siglec-7结合, 抑制NK细胞焦亡, 从而阻断更广泛的先天免疫反应的募集^[44]。这些说明除了唾液酸外, Siglec由于靶细胞的不同

会具有多种配体。

此外,有研究^[42, 45-46]试图从敲除Siglec、去除肿瘤唾液酸、构建高亲和力顺式配体3个方面来进一步研究Siglec及其作用。但是在构建的高亲和顺式配体高浓度和低浓度下发生了意料之外的结果,高浓度水平抑制了NK细胞对肿瘤细胞的杀伤;低浓度水平时,诱导NK细胞表面的Siglec-7释放到培养上清液中,从而完全恢复NK细胞的杀伤活性^[46],这在某种程度上说明了顺式配体的含量对于NK细胞的杀伤力具有重要的影响,机体通过某种动态平衡从而保持NK细胞的杀伤力,但当Siglec的唾液酸配体升高,破坏了这种动态的平衡,就会抑制NK细胞的杀伤力。而癌症中控制唾液酸-Siglec通路的作用机制尚不清楚。关于肿瘤唾液酸的增加有人从NKG2D信号出发给出了一定的解释,这可能是免疫系统固有的机制,代表了生理性负反馈调节^[46]。也有学者从乙酰化角度给出出发出了一定的解释^[47]。

总体而言,在NK细胞上的Siglec-7/Siglec-9作为免疫检查点,帮助肿瘤细胞免疫逃逸。值得注意的是由于小鼠NK细胞不表达Siglec-7或Siglec-9^[15],利用常规的小鼠模型可能难以进行这方面的研究。未来利用免疫系统人源化小鼠模型也许能够推进相关研究^[48-49]。

4 Siglec与树突状细胞

树突状细胞(dendritic cell, DC)在诱导抗肿瘤反应中起着重要作用,它们能够将抗原交叉传递给CD4⁺和CD8⁺T细胞。多种Siglec在肿瘤相关DC表面表达,可能参与细胞的调节^[50-51]。

4.1 免疫抑制作用

在人单核细胞向DC发育过程中,MUC2与Siglec-3相互作用会诱导其凋亡^[52]。后来发现肿瘤MUC与未成熟DC细胞的Siglec-9相结合将抑制IL-12产生^[53],IL-12表达降低会影响机体对肿瘤的免疫抑制作用。后续的研究将致力于发现肿瘤MUC与Siglec的相互作用如何影响肿瘤免疫,从而造成免疫逃逸。

在动物模型中也证实相关Siglec受体对肿瘤免疫的抑制作用,在小鼠实验中发现,Siglec-G

通过招募SHP-1,然后去磷酸化p47^{PHOX}以抑制NOX2的激活,这促进了吞噬小体酸化,导致外源性抗原过度水解从而损害DC上MHC-I-肽复合体的形成,抑制了DC交叉提呈^[54]。小鼠瘤内DC上的Siglec-E表达上调,敲除Siglec-E的DC被刺激时,会使许多免疫相关因子和炎症反应上调,这表明Siglec-E可以调节DC的激活,并潜在影响抗原提呈^[50]。以上研究说明了Siglec的存在影响了DC的各种免疫效应。近些年对于DC上Siglec的关注度并不是很高,但是DC作为最主要的APC细胞对肿瘤免疫具有很大影响,目前已有学者运用DC研制出疫苗增强CD8⁺T细胞杀伤力来治疗肿瘤^[55],相信未来会有更多这方面的研究报道。

5 结语

Siglec在多种免疫细胞上表达,由于不同的肿瘤、免疫细胞类型和Siglec种类的不同,导致唾液酸聚糖-Siglec相互作用的结果各不相同。Siglec对免疫系统具有调节作用,在不同的固有免疫细胞上发挥促进或抑制肿瘤的作用。Siglec与微生物之间的作用同样影响肿瘤的发生、发展^[56]。这些都证明Siglec很可能成为未来免疫治疗中新靶点,具有良好的研究前景和潜力。

但是Siglec家族中许多成员还未找到明确的配体,这其中唾液酸对糖蛋白的修饰很有可能是关键。多种糖蛋白配体需要唾液酸的修饰加工从而才能与Siglec相结合,但是免疫细胞本身的唾液酸引发的顺式作用可能掩盖Siglec而影响两者的结合,进而影响细胞的免疫相关生物学行为。未来我们需要更进一步了解唾液酸聚糖-Siglec之间的作用及其机制,从而推进肿瘤的免疫治疗。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] PERETS R, BAR J, RASCO D W, et al. Safety and efficacy of quavonlimab, a novel anti-CTLA-4 antibody (MK-1308), in combination with pembrolizumab in first-line advanced non-small cell lung cancer [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(3): 395-403.
- [2] WU S Y, XU Y, CHEN L, et al. Combined angiogenesis and PD-1 inhibition for immunomodulatory TNBC: concept

- exploration and biomarker analysis in the FUTURE-C-Plus trial [J] . *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 84.
- [3] AKINLEYE A, RASOOL Z. Immune checkpoint inhibitors of PD-L1 as cancer therapeutics [J] . *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 92.
- [4] 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.
- [5] REILY C, STEWART T J, RENFROW M B, et al. Glycosylation in health and disease [J] . *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(6): 346-366.
- [6] CHEN J, ZHANG K, ZHI Y R, et al. Tumor-derived exosomal miR-19b-3p facilitates M2 macrophage polarization and exosomal LINC00273 secretion to promote lung adenocarcinoma metastasis via Hippo pathway [J] . *Clin Transl Med*, 2021, 11(9): e478.
- [7] CHAMSEDDINE A N, ASSI T, MIR O, et al. Modulating tumor-associated macrophages to enhance the efficacy of immune checkpoint inhibitors: a TAM- ρ ting approach [J] . *Pharmacol Ther*, 2022, 231: 107986.
- [8] CASSETTA L, FRAGKOIANNI S, SIMS A H, et al. Human tumor-associated macrophage and monocyte transcriptional landscapes reveal cancer-specific reprogramming, biomarkers, and therapeutic targets [J] . *Cancer Cell*, 2019, 35(4): 588-602.e10.
- [9] 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.
- [10] WANG J, SUN J W, LIU L, et al. Siglec-15 as an immune suppressor and potential target for normalization cancer immunotherapy [J] . *Nat Med*, 2019, 25(4): 656-666.
- [11] DALY J, CARLSTEN M, O'DWYER M. Sugar free: novel immunotherapeutic approaches targeting siglecs and sialic acids to enhance natural killer cell cytotoxicity against cancer [J] . *Front Immunol*, 2019, 10: 1047.
- [12] BÜLL C, COLLADO-CAMPS E, KERS-REBEL E D, et al. Metabolic sialic acid blockade lowers the activation threshold of mDCs for TLR stimulation [J] . *Immunol Cell Biol*, 2017, 95(4): 408-415.
- [13] CROCKER P R, CLARK E A, FILBIN M, et al. Siglecs: a family of sialic-acid binding lectins [J] . *Glycobiology*, 1998, 8(2): v.
- [14] DUAN S T, PAULSON J C. Siglecs as immune cell checkpoints in disease [J] . *Annu Rev Immunol*, 2020, 38: 365-395.
- [15] CROCKER P R, PAULSON J C, VARKI A. Siglecs and their roles in the immune system [J] . *Nat Rev Immunol*, 2007, 7(4): 255-266.
- [16] VAN DE WALL S, SANTEGOETS K C M, VAN HOUTUM E J H, et al. Sialoglycans and siglecs can shape the tumor immune microenvironment [J] . *Trends Immunol*, 2020, 41(4): 274-285.
- [17] 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): 187-199.
- [18] LÄUBLI H, VARKI A. Sialic acid-binding immunoglobulin-like lectins (Siglecs) detect self-associated molecular patterns to regulate immune responses [J] . *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(4): 593-605.
- [19] BHIDE G P, COLLEY K J. Sialylation of N-glycans: mechanism, cellular compartmentalization and function [J] . *Histochem Cell Biol*, 2017, 147(2): 149-174.
- [20] HUGONNET M, SINGH P, HAAS Q, et al. The distinct roles of sialyltransferases in cancer biology and onco-immunology [J] . *Front Immunol*, 2021, 12: 799861.
- [21] SCHAUER R, KAMERLING J P. Exploration of the sialic acid world [J] . *Advance Carbohydrate Chem Biochem*, 2018, 75: 1-213.
- [22] GONZALEZ-GIL A, SCHNAAR R L. Siglec ligands [J] . *Cells*, 2021, 10(5): 1260.
- [23] BÜLL C, STOEL M A, DEN BROK M H, et al. Sialic acids sweeten a tumor's life [J] . *Cancer Res*, 2014, 74(12): 3199-3204.
- [24] BEATSON R, TAJADURA-ORTEGA V, 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.
- [25] JANDUS C, BOLIGAN K F, CHIJOKE O, et al. Interactions between Siglec-7/9 receptors and ligands influence NK cell-dependent tumor immunosurveillance [J] . *J Clin Invest*, 2014, 124(4): 1810-1820.
- [26] OHNISHI K, KOMOHARA Y, SAITO Y, et al. CD169-positive macrophages in regional lymph nodes are associated with a favorable prognosis in patients with colorectal carcinoma [J] . *Cancer Sci*, 2013, 104(9): 1237-1244.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] ASANO T, OHNISHI K, SHIOTA T, et al. CD169-positive sinus macrophages in the lymph nodes determine bladder cancer prognosis [J] . *Cancer Sci*, 2018, 109(5): 1723-1730.
- [30] ASANO K, NABEYAMA A, MIYAKE Y, et al. CD169-positive macrophages dominate antitumor immunity by crosspresenting dead cell-associated antigens [J] . *Immunity*, 2011, 34(1): 85-95.
- [31] SINGH R, CHOI B K. Siglec1-expressing subcapsular sinus macrophages provide soil for melanoma lymph node metastasis [J] . *Elife*, 2019, 8: e48916.
- [32] LI W, HAN Y N, SUN C M, et al. Novel insights into the roles and therapeutic implications of MUC1 oncoprotein via regulating proteins and non-coding RNAs in cancer [J] . *Theranostics*,

- 2022, 12(3): 999–1011.
- [33] 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] . Nat Commun, 2021, 12(1): 1270.
- [34] JING W Q, ZHANG L, QIN F, et al. Targeting macrophages for cancer therapy disrupts bone homeostasis and impairs bone marrow erythropoiesis in mice bearing Lewis lung carcinoma tumors [J] . Cell Immunol, 2018, 331: 168–177.
- [35] THERUVATH J, MENARD M, SMITH B A H, et al. Anti-GD2 synergizes with CD47 blockade to mediate tumor eradication [J] . Nat Med, 2022, 28(2): 333–344.
- [36] YANG L, FENG Y Y, WANG S S, et al. Siglec-7 is an indicator of natural killer cell function in acute myeloid leukemia [J] . Int Immunopharmacol, 2021, 99: 107965.
- [37] TAO L, WANG S, YANG L, et al. Reduced Siglec-7 expression on NK cells predicts NK cell dysfunction in primary hepatocellular carcinoma [J] . Clin Exp Immunol, 2020, 201(2): 161–170.
- [38] BENMERZOUC S, CHEVALIER M F, VILLIER L, et al. Siglec-7 may limit natural killer cell-mediated antitumor responses in bladder cancer patients [J] . Eur Urol Open Sci, 2021, 34: 79–82.
- [39] HERNÁNDEZ-CASELLES T, MIGUEL R C S, RUIZ-ALCARAZ A J, et al. CD33 (siglec-3) inhibitory function: role in the NKG2D/DAP10 activating pathway [J] . J Immunol Res, 2019, 2019: 6032141.
- [40] NICOLL G, AVRIL T, LOCK K, et al. Ganglioside GD3 expression on target cells can modulate NK cell cytotoxicity via siglec-7-dependent and-independent mechanisms [J] . Eur J Immunol, 2003, 33(6): 1642–1648.
- [41] KAWASAKI Y, ITO A, WITHERS D A, et al. Ganglioside DSGb5, preferred ligand for Siglec-7, inhibits NK cell cytotoxicity against renal cell carcinoma cells [J] . Glycobiology, 2010, 20(11): 1373–1379.
- [42] DALY J, SARKAR S, NATONI A, et al. Targeting hypersialylation in multiple myeloma represents a novel approach to enhance NK cell-mediated tumor responses [J] . Blood Adv, 2022, 6(11): 3352–3366.
- [43] WISNOVSKY S, MÖCKL L, MALAKER S A, et al. Genome-wide CRISPR screens reveal a specific ligand for the glycan-binding immune checkpoint receptor Siglec-7 [J] . Proc Natl Acad Sci USA, 2021, 118(5): e2015024118.
- [44] FONG J J, TSAI C M, SAHA S, et al. Siglec-7 engagement by GBS β -protein suppresses pyroptotic cell death of natural killer cells [J] . Proc Natl Acad Sci USA, 2018, 115(41): 10410–10415.
- [45] HUANG C H, LIAO Y J, FAN T H, et al. A developed NK-92MI cell line with siglec-7neg phenotype exhibits high and sustainable cytotoxicity against leukemia cells [J] . Int J Mol Sci, 2018, 19(4): E1073.
- [46] HONG S, YU C, RODRIGUES E, et al. Modulation of siglec-7 signaling via in situ-created high-affinity cis-ligands [J] . ACS Cent Sci, 2021, 7(8): 1338–1346.
- [47] GRABENSTEIN S, BARNARD K N, ANIM M, et al. Deacetylated sialic acids modulates immune mediated cytotoxicity via the sialic acid-Siglec pathway [J] . Glycobiology, 2021, 31(10): 1279–1294.
- [48] IBARLUCEA-BENITEZ I, WEITZENFELD P, SMITH P, et al. Siglecs-7/9 function as inhibitory immune checkpoints *in vivo* and can be targeted to enhance therapeutic antitumor immunity [J] . Proc Natl Acad Sci USA, 2021, 118(26): e2107424118.
- [49] DE LA ROCHERE P, GUIL-LUNA S, DECAUDIN D, et al. Humanized mice for the study of immuno-oncology [J] . Trends Immunol, 2018, 39(9): 748–763.
- [50] WANG J Y, MANNI M, BÄRENWALDT A, et al. Siglec receptors modulate dendritic cell activation and antigen presentation to T cells in cancer [J] . Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 828916.
- [51] LÜBBERS J, RODRÍGUEZ E, VAN KOOYK Y. Modulation of immune tolerance via siglec-sialic acid interactions [J] . Front Immunol, 2018, 9: 2807.
- [52] ISHIDA A, OHTA M, TODA M, et al. Mucin-induced apoptosis of monocyte-derived dendritic cells during maturation [J] . Proteomics, 2008, 8(16): 3342–3349.
- [53] OHTA M, ISHIDA A, TODA M, et al. Immunomodulation of monocyte-derived dendritic cells through ligation of tumor-produced mucins to siglec-9 [J] . Biochem Biophys Res Commun, 2010, 402(4): 663–669.
- [54] DING Y Y, GUO Z H, LIU Y Q, et al. The lectin Siglec-G inhibits dendritic cell cross-presentation by impairing MHC class I-peptide complex formation [J] . Nat Immunol, 2016, 17(10): 1167–1175.
- [55] AFFANDI A J, GRABOWSKA J, OLESEK K, et al. Selective tumor antigen vaccine delivery to human CD169⁺ antigen-presenting cells using ganglioside-liposomes [J] . PNAS, 2020, 117(44): 27528–27539.
- [56] LAMPRIKAKI D, GARCIA-VELLO P, MARCHETTI R, et al. Siglec-7 mediates immunomodulation by colorectal cancer-associated *Fusobacterium nucleatum* ssp. *animalis* [J] . Front Immunol, 2021, 12: 744184.

(收稿日期: 2022-08-04 修回日期: 2022-10-31)