

综述



葛高翔, 1992年–1996年, 南京大学生物化学系, 理学学士; 1996年–2001年, 中国科学院上海生物化学研究所, 理学博士; 2001年–2002年, University of Tennessee Health Science Center, 博士后; 2002年–2007年, University of Wisconsin-Madison, 博士后、Scientist; 2007年起任中国科学院生物化学与细胞生物学研究所研究员, 研究组长。细胞对外界刺激的反应不仅取决于细胞本身的特性, 同时也受到微环境的调节。细胞微环境包括细胞外基质、生长因子、蛋白酶等活性分子以及成纤维细胞、微血管、免疫系统间质细胞。细胞微环境的组成处于动态的平衡中。细胞与细胞微环境的相互作用在组织发育、疾病发生过程中起到至关重要的作用。本课题组主要以肝癌、乳腺癌等作为模型, 利用生物化学、细胞生物学手段以及小鼠模型研究肿瘤发生发展过程中肿瘤细胞与微环境的交互通讯机制。

细胞外基质与T细胞介导的抗肿瘤免疫应答

刘祥明^{1,2}, 葛高翔^{1*}

(¹中国科学院分子细胞科学卓越创新中心, 中国科学院生物化学与细胞生物学研究所, 细胞生物学国家重点实验室, 上海 200031; ²中国科学院大学, 北京 100049)

摘要: 肿瘤组织与正常组织中细胞外基质蛋白的表达谱显著不同。细胞外基质的异常沉积、重塑和刚性等理化性质的改变是多种实体肿瘤的普遍特征, 并往往与临床治疗的抵抗密切相关。细胞外基质不仅可以调节T细胞的黏附、迁移等细胞运动过程, 还可以调控T细胞的活化与效应功能的发挥。在细胞外基质重塑肿瘤免疫微环境的同时, 免疫细胞也通过细胞因子等调控细胞外基质重塑过程。近年来, 越来越多的研究聚焦于靶向细胞外基质和肿瘤免疫的联合治疗, 以期控制肿瘤的发生发展。本文总结了肿瘤微环境中细胞外基质与T细胞之间的交互通讯机制以及细胞外基质调控T细胞介导的抗肿瘤免疫应答的研究进展。

关键词: 细胞外基质; 基底膜; T细胞; 肿瘤免疫

Extracellular matrix and T cell-mediated anti-tumor immune response

LIU Xiangming^{1,2}, GE Gaoxiang^{1*}

(¹State Key Laboratory of Cell Biology, Shanghai Institute of Biochemistry and Cell Biology, Center for Excellence in Molecular Cell Science, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China;

²University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract: The expression profiles of extracellular matrix (ECM) proteins in tumor differ significantly from

收稿日期: 2023-05-26

基金项目: 国家重点研发计划项目(2020YFA0803203); 国家自然科学基金项目(32070789); 上海市市级科技重大专项

第一作者: E-mail: liuxiangming2018@sibcb.ac.cn

*通信作者: E-mail: gxge@sibcb.ac.cn

those in normal tissue. Aberrant deposition and remodeling of the ECM and changes in ECM physicochemical properties such as rigidity are common features of many solid tumors, and are often closely related to the therapeutic resistance. ECM can not only regulate T cell adhesion and migration, but also modulate the activation and effector function of T cells. While the ECM reshapes the tumor immune microenvironment, cytokines secreted by immune cells also regulate ECM remodeling. In recent years, combination therapy targeting the ECM and tumor immunity has attracted a lot of attention in order to control the occurrence and development of tumors. This paper summarizes the research progress of the interactive communication between the ECM and T cells in the tumor microenvironment, and the ECM-regulated anti-tumor T cell immune response.

Key Words: extracellular matrix; basement membrane; T cell; anti-tumor immunity

恶性肿瘤是威胁人类健康的重要因素之一, 已经成为威胁人类生命健康的“第一大杀手”。肿瘤的发生发展与所处的微环境密切相关^[1]。肿瘤微环境既包括成纤维细胞、内皮细胞、淋巴细胞、巨噬细胞等多种不同类型的细胞组分, 也包括多种细胞外基质、细胞因子和代谢分子等复杂的非细胞组分, 以维持肿瘤细胞的生长需求^[2-4]。不同微环境细胞类型之间的相互交流通讯、非细胞组分与细胞之间的相互作用构成了复杂的肿瘤微环境交互调控网络, 共同调控肿瘤的发展进程。细胞外基质作为肿瘤微环境中最主要的非细胞组分, 不仅为细胞提供了结构性的支撑, 还决定了细胞命运, 影响了细胞功能。细胞外基质调控免疫细胞的迁移、运动和功能; 免疫细胞也维持细胞外基质的稳态和完整性。本文围绕细胞外基质与免疫细胞的交互调控机制, 探讨细胞外基质调控T细胞介导的抗肿瘤免疫应答的研究进展。

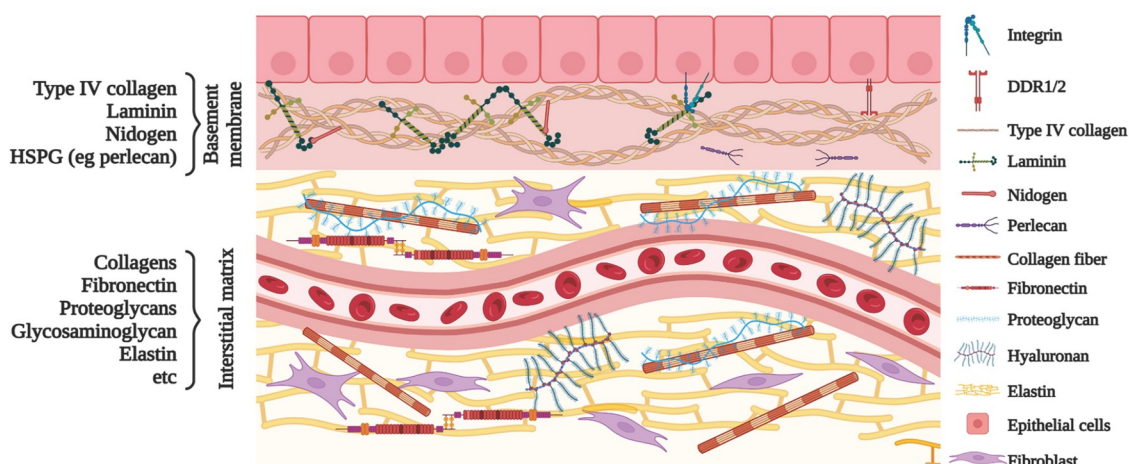
1 细胞外基质

细胞外基质是由细胞合成、分泌的生物大分子在细胞外组装形成的复杂空间网络结构。Hynes等^[5]描绘了迄今为止最全面的哺乳动物细胞外基质蛋白的组分图谱, 包括43种胶原蛋白、36种蛋白聚糖和近200种糖蛋白等在内的约300种蛋白构成了细胞外基质的核心组分。细胞外基质的可变剪接、翻译后修饰^[6]和蛋白质相互作用^[7]进一步导致了细胞外基质的丰富性和多样性。负责细胞外基质蛋白翻译后加工和修饰的蛋白质, 如赖氨酰氧化酶(lysyl oxidase, LOX)、基质金属蛋白酶(matrix

metalloproteinases, MMPs)等也是细胞外基质蛋白的组成成分。细胞外基质蛋白之间的相互作用和不同组分组成比例的改变形成了复杂多样的细胞外基质微环境。在肿瘤发生发展过程中, 基质细胞通过调节细胞外基质蛋白的合成和降解过程, 重塑肿瘤细胞外基质微环境, 并调控了肿瘤的进程。肿瘤相关成纤维细胞是肿瘤微环境中主要的非造血基质细胞类型之一^[8], 也是合成和分泌胶原蛋白、纤连蛋白和层黏连蛋白(laminin, LM)等多种细胞外基质蛋白的主要细胞类型^[9,10]。

细胞外基质根据其空间组织定位可以划分为间质基质(interstitial matrix)和基底膜(basement membrane)^[11](图1)。间质基质主要由I型胶原和纤连蛋白等组成, 基底膜主要包括IV型胶原蛋白、LM和巢蛋白等。

胶原蛋白是细胞外基质的核心组分。I型胶原蛋白是表达最为丰富的胶原蛋白亚型, 是间质基质的主要成分, 在几乎所有的结缔组织中表达。Aggrecan、Versican、Perlecan和Decorin等具有糖胺聚糖侧链的蛋白聚糖, 以及纤连蛋白等近200种糖蛋白^[12]不仅参与细胞外基质的组装过程, 而且通过结合整合素等细胞表面受体参与细胞外基质和细胞的交互通讯。细胞外基质结合大量的生长因子、细胞因子^[11], 这些生长因子、细胞因子可通过蛋白水解作用得到释放, 因此蛋白聚糖、糖蛋白也可以作为生长因子、细胞因子的“储蓄库”。生长因子、细胞因子与细胞外基质的结合也可以调节其局部浓度, 从而精细调控其信号的传递。糖蛋白还可以结合水分子, 进而形



哺乳动物中主要存在两大类细胞外基质：间质基质和基底膜。间质基质主要由 I 型胶原蛋白和纤连蛋白组成，而基底膜则主要包括 IV 型胶原蛋白、层黏连蛋白和巢蛋白等(本文所有图均用BioRender网站在线绘制)

图1 细胞外基质

成水凝胶，这一过程进一步调节了细胞外微环境的组成与其理化性质。

基底膜是位于上皮细胞、血管内皮细胞基底侧的特化的细胞外基质结构^[11,13,14]。近年来，研究者利用蛋白质组学等手段揭示了基底膜组织特异性的蛋白组成和高度复杂的组织结构^[15]。IV型胶原蛋白、LM、巢蛋白、硫酸乙酰肝素蛋白聚糖和Entactin等是基底膜的核心蛋白组分，而XVII胶原蛋白、SPARC和LOXL2等蛋白质则以组织特异的方式存在于基底膜中^[5,15,16]。IV型胶原蛋白结合 $\alpha 1\beta 1$ 、 $\alpha 2\beta 1$ 等整合素受体或胶原蛋白受体盘状结构域受体(discoidin domain receptor, DDR)等非整合素受体^[16]，LM结合 $\alpha 3\beta 1$ 、 $\alpha 6\beta 1$ 、 $\alpha 7\beta 1$ 和 $\alpha 6\beta 4$ 等整合素受体^[17]和 α -dystroglycan等非整合素受体^[18]，调节了细胞的黏附、迁移、分化、增殖和凋亡等生命活动^[19,20]。

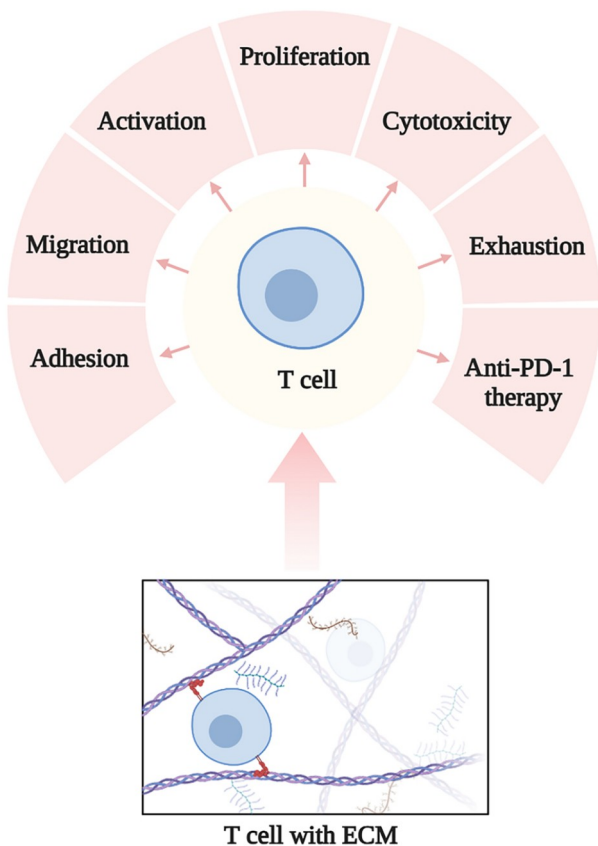
肿瘤组织与正常组织中细胞外基质蛋白的组成与组织结构显著不同，肿瘤组织细胞外基质中的胶原蛋白含量升高，线性化程度更大，刚度和硬度更高^[21]。细胞外基质的异常沉积、重塑和刚性等的改变是多种实体肿瘤的普遍特征^[22]。肿瘤发生发展过程中，肿瘤细胞和基质细胞分泌MMP-1、MMP-8、MMP-13和MMP-14(MT1-MMP)等基质金属蛋白酶，降解正常组织细胞外基质^[23]，并将其重塑为肿瘤组织特异性的细胞外基质。肿瘤相关成纤维细胞是肿瘤微环境中合成和分泌细胞

外基质蛋白的主要细胞类型^[24]。肿瘤相关成纤维细胞还可以通过分泌细胞因子和趋化因子调节免疫细胞的招募、极化与功能，并与肿瘤相关巨噬细胞等炎症细胞协同，调控肿瘤特异性的细胞外基质重塑。肿瘤微环境中有别于正常组织的细胞外基质，与病人的不良预后息息相关。

2 细胞外基质与免疫应答

在肿瘤发生发展过程中，肿瘤细胞、肿瘤相关成纤维细胞等通过分泌细胞因子和趋化因子，招募髓样抑制性细胞和调节性T细胞，促进巨噬细胞和T细胞的极化，抑制细胞毒性T淋巴细胞和树突状细胞功能，从而建立抑制性的免疫微环境。细胞外基质作为肿瘤微环境中最主要的非细胞组分，调节免疫细胞的运动、迁移、活化、增殖、分化、极化等过程^[25]，以其特有的机制调控免疫细胞的生命行为，重塑肿瘤免疫微环境，在肿瘤免疫应答中发挥着至关重要的调控作用(图2)。

淋巴细胞与细胞外基质的相互作用影响其运动能力和组织定位^[8]。肿瘤浸润淋巴细胞的类群和数量与病人预后之间存在极大的相关性^[26,27]。肿瘤中免疫细胞的分布呈现空间上的异质性。在乳腺癌^[28]、结肠癌^[29]、前列腺癌^[30]、尿路上皮癌^[31]、胰腺癌^[32]和肺癌^[33]等多种实体肿瘤中，T细胞被滞留在肿瘤组织周边致密的细胞外基质中(T cell trapping)。利用实时成像技术，研究人员发现，肺



细胞外基质调控T细胞的黏附、迁移、增殖、活化、杀伤性功能和耗竭等多个方面, 在抗肿瘤免疫应答和肿瘤发生发展过程中发挥着至关重要的功能

图2 细胞外基质对T细胞的调控

癌组织中浸润的T细胞在稀疏松散的细胞外基质纤维网络结构中可以快速迁移, 而在相对紧实致密的细胞外基质空间网络结构中的运动能力则显著降低^[34]。肿瘤组织周边致密的胶原蛋白纤维限制了免疫细胞的运动, 导致T细胞排除(T cell exclusion)现象^[29,31,35,36], 进而阻碍了T细胞与肿瘤细胞的相互作用和对肿瘤细胞的杀伤, 限制了抗肿瘤免疫应答过程^[37]。

透明质酸是细胞外基质的主要结构成分之一。透明质酸由D-N-乙酰氨基葡萄糖和D-葡萄糖醛酸的无支链重复单元组成的相对分子质量 $>10^6$ Da的亲水性糖胺聚糖^[38]。透明质酸通过其受体调控免疫细胞的定位和功能。透明质酸受体CD44在T细胞等大多数白细胞表面高表达^[38]。透明质酸与CD44的相互作用对于T细胞的迁移和归巢至关重要。抗原诱导T细胞激活后, T细胞上调CD44表达, 继而通过与透明质酸结合^[39], 使T细胞迁移到

特定的炎症部位^[40]。

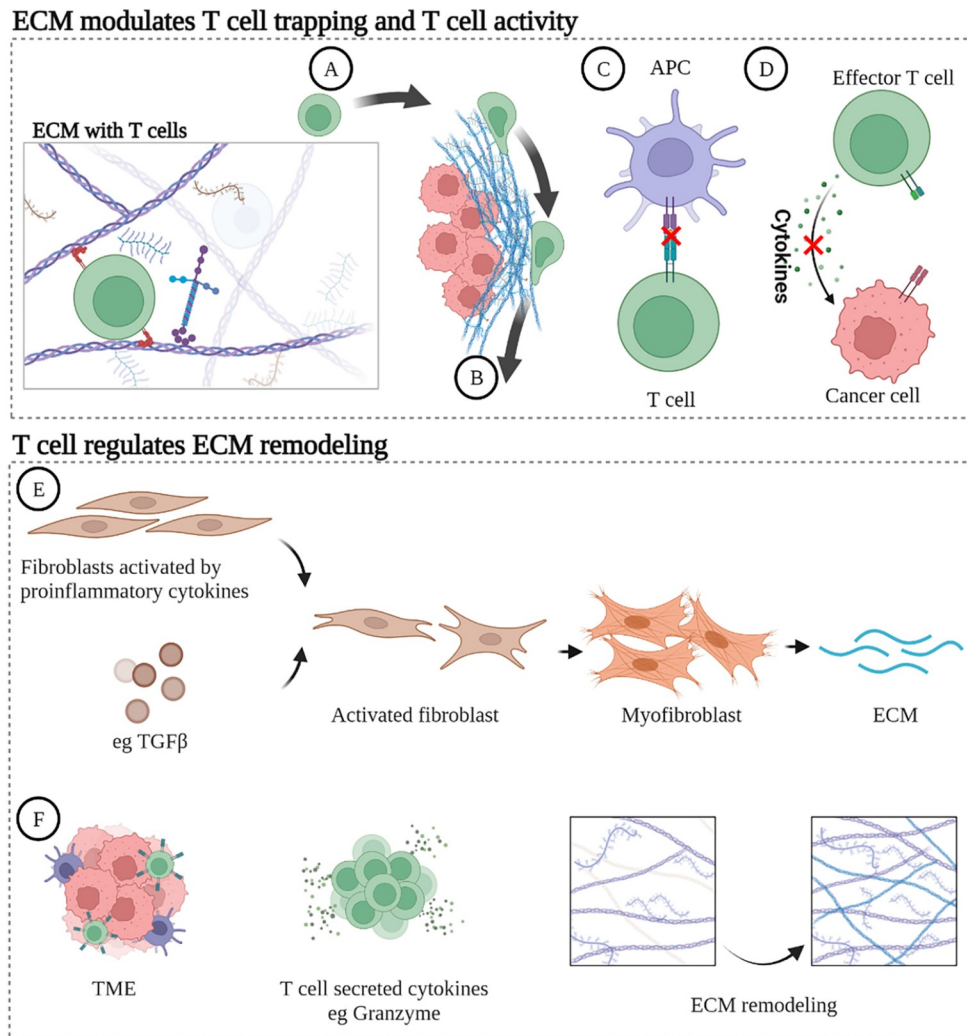
基底膜的重要组成成分LM也在免疫应答中扮演着至关重要的角色。LM的 α 、 β 和 γ 链形成三聚体, 组成16种不同的亚型^[41]。不同的LM亚型在T细胞迁移中发挥不尽相同的调控作用。LM-411通过CD4⁺ T细胞表面的 $\alpha 6 \beta 1$ 整合素调控T细胞的增殖和迁移^[42]。在LM $\alpha 4$ 缺陷的小鼠中, T淋巴细胞浸润到炎症组织的数量显著下调^[43]。LM-511促进了T细胞的黏附、迁移和增殖^[44]。肿瘤相关成纤维细胞分泌的TGF- $\beta 1$ 诱导肿瘤细胞中LM $\gamma 2$ 链异常高表达。LM $\gamma 2$ 链抑制了T细胞的趋化运动, 导致T细胞不能进入肿瘤内部发挥功能^[45]。

细胞外基质的结构和空间构象改变了T细胞的效应功能, 抑制其杀伤肿瘤细胞的能力^[46]。在T细胞活化的过程中, 需要T细胞和抗原提呈细胞之间形成免疫突触^[47]。胶原蛋白的过度沉积影响免疫突触的形成^[48,49], 进而限制T细胞的活化与功能的发挥^[46]。在硬度比较大的微环境中, T细胞的活化进程被进一步抑制, T细胞的增殖和功能性细胞因子的表达被抑制^[50]。细胞外基质还可以通过其受体对淋巴细胞发出复杂的信号, 从而调节其效应功能^[25]。我们实验室近期的工作表明, 基底膜蛋白LM可以通过直接抑制T细胞的TCR信号调控T细胞的活化, 抑制T细胞增殖并促进T细胞凋亡, 并抑制其杀伤性功能, 进而促进了肿瘤的发生发展^[51]。在肿瘤微环境中, 随着抗原对T细胞受体的不断刺激, T细胞会进入T细胞耗竭(T cell exhaustion)状态^[52]。肺癌组织中胶原蛋白通过受体LAIR1及下游信号分子SHP-1促进了CD8⁺ T细胞的耗竭, 同时介导了PD-1/PD-L1抗体治疗的抵抗^[53]。

3 免疫细胞重塑细胞外基质

细胞外基质与T细胞之间交互作用形成了调控网络。细胞外基质可以调控T细胞的迁移和功能, T细胞也可以重塑细胞外基质进而调控肿瘤进程(图3)。

免疫细胞分泌的TGF- β 和IL-13等细胞因子通过驱动细胞外基质蛋白的表达、修饰或降解, 调节细胞外基质的重塑。TGF- β 可以促进肿瘤相关成纤维细胞的亚型分化, 促进其分泌更多胶原蛋白等细胞外基质组分, 同时抑制基质金属蛋白酶对



细胞外基质调控T细胞的黏附、迁移、活化、功能和抗肿瘤免疫应答等进而重塑肿瘤免疫微环境，T细胞等免疫细胞通过分泌细胞因子或颗粒酶等方式重塑细胞外基质，进而调控肿瘤的发生发展。(A)肿瘤微环境中，肿瘤细胞等分泌的趋化因子诱导T细胞迁移至肿瘤组织周边；(B)肿瘤组织周边致密的细胞外基质将T细胞束缚在其中，使T细胞不能浸润到肿瘤组织中；(C)细胞外基质影响了抗原提呈细胞与T细胞之间免疫突触的形成并抑制T细胞的活化；(D)细胞外基质也会进一步抑制T细胞的增殖和杀伤性细胞因子的分泌和产生，抑制T细胞的功能；(E)细胞因子TGF- β 等促进了成纤维细胞的活化和分化，促进了细胞外基质的产生；(F) T细胞分泌的颗粒酶B等细胞因子介导了细胞外基质的重塑过程

图3 细胞外基质与T细胞的交互通讯

细胞外基质的降解^[54]。IL-13等细胞因子也可以通过调节巨噬细胞MMP等细胞外基质降解酶的表达^[55]、胶原降解片段的吞噬^[56]等过程调控细胞外基质重塑。T细胞也可以分泌颗粒酶B降解细胞外基质的多种组分，进而介导细胞外基质的重塑^[57]。化疗药物Paclitaxel通过促进CD8⁺ T细胞表达赖氨酰氧化酶LOX，重塑肿瘤细胞外基质微环境，促进肿瘤细胞的肺转移^[58]。

4 靶向细胞外基质的联合免疫治疗

尽管阻断PD-1/PD-L1相互作用的免疫治疗已

在多种肿瘤类型中被证明有效，大多数肿瘤病人对肿瘤免疫治疗依然没有很好的响应^[59]。肿瘤微环境与抗肿瘤免疫响应息息相关。细胞外基质表达的上调与病人的不良预后呈正相关^[60]。细胞外基质密度和硬度的增加促进了肿瘤的免疫逃逸。多种胶原蛋白在免疫治疗耐受的肿瘤组织中高表达，胶原蛋白通过促进CD8⁺ T细胞的耗竭介导了PD-1/PD-L1抗体治疗的耐药抵抗^[53]。在动物模型中，靶向肿瘤细胞外基质微环境可以显著增强免疫治疗的有效性^[61]。LOX家族氧化酶可以调节细胞外基质的重塑过程^[62]。抑制LOX家族氧化酶降

低了胶原蛋白在肿瘤组织的沉积, 可以增强肿瘤组织中的T细胞浸润, 重塑肿瘤免疫微环境, 增强PD-1抗体治疗的敏感性和有效性^[53,62]。糖蛋白Tenascin-C在乳腺癌病人中高表达, 且与CD8⁺ T细胞的应答呈显著负相关^[63]。在前列腺癌中, 细胞外基质蛋白Tenascin-C通过 $\alpha 5\beta 1$ 整合素抑制肿瘤浸润T细胞的活化、增殖和功能^[64]。靶向Tenascin-C可增强T细胞对肿瘤细胞的杀伤并增强宿主对PD-1/PD-L1抗体治疗的应答^[63]。胶原蛋白受体DDR1与DDR2在肿瘤发生发展中具有重要的功能^[65-67], 是极具应用前景的治疗靶点。近期研究结果表明, 肿瘤细胞DDR1介导了T细胞的排除^[65], 靶向DDR1可以增强肿瘤组织中T细胞的浸润, 增强宿主的抗肿瘤免疫应答, 靶向DDR2受体和抗PD-1的联合治疗能增加CD8⁺ T细胞的浸润, 抑制肿瘤的生长^[68,69]。

锚定细胞外基质, 可以实现免疫检查点抗体的局部精准投递, 增加T细胞的浸润, 增强抗肿瘤免疫效应, 并降低全身性的免疫不良反应^[70]。免疫检查点抑制性抗体偶联到具有胶原蛋白结合结构域的血管假性血友病因子(von Willebrand factor, VWF)上, 或细胞因子IL-2与具有胶原蛋白结合功能的VWF的A3结构域共表达, 增强了肿瘤中CD8⁺ T细胞的浸润, 在增强抗肿瘤免疫应答的同时也降低了全身性的免疫不良反应^[71]。胶原结合蛋白lumican可以延长细胞因子IL-12在肿瘤内的滞留时间, 增强肿瘤局部的抗肿瘤免疫而降低不良反应^[72]。这些研究进展都说明, 靶向细胞外基质和免疫检查点的联合免疫治疗, 能进一步增强抗肿瘤免疫应答, 为肿瘤的联合治疗提供了新的思路^[73]。

5 结论与展望

细胞外基质作为肿瘤微环境中最主要的非细胞组分, 在肿瘤的发生发展过程中发挥着至关重要的功能。细胞外基质既为细胞提供结构性支撑, 也通过受体传递胞内信号调控细胞的生命活动。细胞外基质可以调控T细胞的迁移、黏附、活化和功能, 免疫细胞也可以重塑细胞外基质微环境。进一步解析肿瘤微环境中免疫细胞与细胞外

基质的交互调控网络, 阐明免疫细胞与细胞外基质的交互通讯机制, 将有助于发展肿瘤治疗的新思路、新策略、新方法与新药物。

参考文献

- [1] Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer Discov*, 2022, 12(1): 31-46
- [2] Junttila MR, de Sauvage FJ. Influence of tumour micro-environment heterogeneity on therapeutic response. *Nature*, 2013, 501(7467): 346-354
- [3] Hui L, Chen Y. Tumor microenvironment: sanctuary of the devil. *Cancer Lett*, 2015, 368(1): 7-13
- [4] Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat Med*, 2013, 19(11): 1423-1437
- [5] Hynes RO, Naba A. Overview of the Matrisome—an inventory of extracellular matrix constituents and functions. *Cold Spring Harbor Perspectives Biol*, 2012, 4(1): a004903
- [6] Yuzhalin AE, Gordon-Weeks AN, Tognoli ML, et al. Colorectal cancer liver metastatic growth depends on PAD4-driven citrullination of the extracellular matrix. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4783
- [7] Rodriguez-Pascual F, Slatter DA. Collagen cross-linking: insights on the evolution of metazoan extracellular matrix. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 37374
- [8] Turley SJ, Cremasco V, Astarita JL. Immunological hallmarks of stromal cells in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(11): 669-682
- [9] Kalluri R, Zeisberg M. Fibroblasts in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6(5): 392-401
- [10] Chen Y, Zhu S, Liu T, et al. Epithelial cells activate fibroblasts to promote esophageal cancer development. *Cancer Cell*, 2023, 41(5): 903-918
- [11] Bonnans C, Chou J, Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(12): 786-801
- [12] Naba A, Clauser KR, Hoersch S, et al. The matrisome: in silico definition and *in vivo* characterization by proteomics of normal and tumor extracellular matrices. *Mol Cell Proteomics*, 2012, 11(4): M111 014647
- [13] Pozzi A, Yurchenco PD, Iozzo RV. The nature and biology of basement membranes. *Matrix Biol*, 2017, 57: 1-11
- [14] Kalluri R. Basement membranes: structure, assembly and role in tumour angiogenesis. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3(6): 422-433
- [15] Randles MJ, Humphries MJ, Lennon R. Proteomic definitions of basement membrane composition in health

- and disease. *Matrix Biol*, 2017, 57-58: 12-28
- [16] Wu Y, Ge G. Complexity of type IV collagens: from network assembly to function. *Biol Chem*, 2019, 400(5): 565-574
- [17] Ramovs V, te Molder L, Sonnenberg A. The opposing roles of laminin-binding integrins in cancer. *Matrix Biol*, 2017, 57-58: 213-243
- [18] Simon T, Bromberg JS. Regulation of the immune system by laminins. *Trends Immunol*, 2017, 38(11): 858-871
- [19] Khoshnoodi J, Pedchenko V, Hudson BG. Mammalian collagen IV. *Microsc Res Tech*, 2008, 71(5): 357-370
- [20] Domogatskaya A, Rodin S, Tryggvason K. Functional diversity of laminins. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2012, 28(1): 523-553
- [21] Rømer AMA, Thorseth ML, Madsen DH. Immune modulatory properties of collagen in cancer. *Front Immunol*, 2021, 12: 791453
- [22] Girard CA, Lecacheur M, Ben Jouira R, et al. A feed-forward mechanosignaling loop confers resistance to therapies targeting the MAPK pathway in BRAF-mutant melanoma. *Cancer Res*, 2020, 80(10): 1927-1941
- [23] Madsen DH, Bugge TH. The source of matrix-degrading enzymes in human cancer: problems of research reproducibility and possible solutions. *J Cell Biol*, 2015, 209(2): 195-198
- [24] Bhowmick NA, Neilson EG, Moses HL. Stromal fibroblasts in cancer initiation and progression. *Nature*, 2004, 432(7015): 332-337
- [25] Sorokin L. The impact of the extracellular matrix on inflammation. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(10): 712-723
- [26] Kroemer G, Senovilla L, Galluzzi L, et al. Natural and therapy-induced immunosurveillance in breast cancer. *Nat Med*, 2015, 21(10): 1128-1138
- [27] Bindea G, Mlecnik B, Tosolini M, et al. Spatiotemporal dynamics of intratumoral immune cells reveal the Immune landscape in human cancer. *Immunity*, 2013, 39(4): 782-795
- [28] Acerbi I, Cassereau L, Dean I, et al. Human breast cancer invasion and aggression correlates with ECM stiffening and immune cell infiltration. *Integrative Biol*, 2015, 7(10): 1120-1134
- [29] Tauriello DVF, Palomo-Ponce S, Stork D, et al. TGF β drives immune evasion in genetically reconstituted colon cancer metastasis. *Nature*, 2018, 554(7693): 538-543
- [30] Molon B, Ugel S, Del Pozzo F, et al. Chemokine nitration prevents intratumoral infiltration of antigen-specific T cells. *J Exp Med*, 2011, 208(10): 1949-1962
- [31] Mariathasan S, Turley SJ, Nickles D, et al. TGF β attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells. *Nature*, 2018, 554(7693): 544-548
- [32] Hartmann N, Giese NA, Giese T, et al. Prevailing role of contact guidance in intrastromal T-cell trapping in human pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(13): 3422-3433
- [33] Mrass P, Takano H, Ng LG, et al. Random migration precedes stable target cell interactions of tumor-infiltrating T cells. *J Exp Med*, 2006, 203(12): 2749-2761
- [34] Salmon H, Franciszkiewicz K, Damotte D, et al. Matrix architecture defines the preferential localization and migration of T cells into the stroma of human lung tumors. *J Clin Invest*, 2012, 122(3): 899-910
- [35] Joyce JA, Fearon DT. T cell exclusion, immune privilege, and the tumor microenvironment. *Science*, 2015, 348(6230): 74-80
- [36] Cox TR. The matrix in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(4): 217-238
- [37] Peranzoni E, Rivas-Caicedo A, Bougherara H, et al. Positive and negative influence of the matrix architecture on antitumor immune surveillance. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70(23): 4431-4448
- [38] Garantziotis S, Savani RC. Hyaluronan biology: a complex balancing act of structure, function, location and context. *Matrix Biol*, 2019, 78-79: 1-10
- [39] DeGrendele HC, Kosfisz M, Estess P, et al. CD44 activation and associated primary adhesion is inducible via T cell receptor stimulation. *J Immunol*, 1997, 159(6): 2549-2553
- [40] Bonder CS, Clark SR, Norman MU, et al. Use of CD44 by CD4 $^{+}$ Th1 and Th2 lymphocytes to roll and adhere. *Blood*, 2006, 107(12): 4798-4806
- [41] Aumailley M, Brucknertuderman L, Carter W, et al. A simplified laminin nomenclature. *Matrix Biol*, 2005, 24(5): 326-332
- [42] Geberhiwot T, Assefa D, Kortessmaa J, et al. Laminin-8 (α 4 β 1 γ 1) is synthesized by lymphoid cells, promotes lymphocyte migration and costimulates T cell proliferation. *J Cell Sci*, 2001, 114(2): 423-433
- [43] Wu C, Ivars F, Anderson P, et al. Endothelial basement membrane laminin α 5 selectively inhibits T lymphocyte extravasation into the brain. *Nat Med*, 2009, 15(5): 519-527
- [44] Gorfou G, Virtanen I, Hukkanen M, et al. Laminin isoforms of lymph nodes and predominant role of α 5-laminin(s) in adhesion and migration of blood lymphocytes. *J Leukocyte Biol*, 2008, 84(3): 701-712
- [45] Li L, Wei JR, Dong J, et al. Laminin γ 2-mediating T cell exclusion attenuates response to anti-PD-1 therapy. *Sci Adv*, 2021, 7(6): eabc8346
- [46] Kuczek DE, Larsen AMH, Thorseth ML, et al. Collagen

- density regulates the activity of tumor-infiltrating T cells. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 68
- [47] Dustin ML, Choudhuri K. Signaling and polarized communication across the T cell immunological synapse. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2016, 32(1): 303-325
- [48] Gunzer M, Schäfer A, Borgmann S, et al. Antigen presentation in extracellular matrix. *Immunity*, 2000, 13(3): 323-332
- [49] Dustin ML, de Fougères AR. Reprogramming T cells: the role of extracellular matrix in coordination of T cell activation and migration. *Curr Opin Immunol*, 2001, 13(3): 286-290
- [50] O'Connor RS, Hao X, Shen K, et al. Substrate rigidity regulates human T cell activation and proliferation. *J Immunol*, 2012, 189(3): 1330-1339
- [51] Liu X, Qiao Y, Chen J, et al. Basement membrane promotes tumor development by attenuating T cell activation. *J Mol Cell Biol*, 2022, 14(2): mjac006
- [52] Blank CU, Haining WN, Held W, et al. Defining 'T cell exhaustion'. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(11): 665-674
- [53] Peng DH, Rodriguez BL, Diao L, et al. Collagen promotes anti-PD-1/PD-L1 resistance in cancer through LAIR1-dependent CD8⁺ T cell exhaustion. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4520
- [54] Lampi MC, Reinhart-King CA. Targeting extracellular matrix stiffness to attenuate disease: from molecular mechanisms to clinical trials. *Sci Transl Med*, 2018, 10(422): eaao0475
- [55] Wynn TA, Vannella KM. Macrophages in Tissue Repair, Regeneration, and Fibrosis. *Immunity*, 2016, 44(3): 450-462
- [56] Madsen DH, Leonard D, Masedunskas A, et al. M2-like macrophages are responsible for collagen degradation through a mannose receptor-mediated pathway. *J Cell Biol*, 2013, 202(6): 951-966
- [57] Prakash MD, Munoz MA, Jain R, et al. Granzyme B promotes cytotoxic lymphocyte transmigration via basement membrane remodeling. *Immunity*, 2014, 41(6): 960-972
- [58] Haj-Shomali J, Vorontsova A, Barenholz-Cohen T, et al. T cells promote metastasis by regulating extracellular matrix remodeling following chemotherapy. *Cancer Res*, 2022, 82(2): 278-291
- [59] Thommen DS, Schumacher TN. T cell dysfunction in cancer. *Cancer Cell*, 2018, 33(4): 547-562
- [60] Chakravarthy A, Khan L, Bensler NP, et al. TGF- β -associated extracellular matrix genes link cancer-associated fibroblasts to immune evasion and immunotherapy failure. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4692
- [61] Gotwals P, Cameron S, Cipolletta D, et al. Prospects for combining targeted and conventional cancer therapy with immunotherapy. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(5): 286-301
- [62] Nicolas-Boluda A, Vaquero J, Vimeux L, et al. Tumor stiffening reversion through collagen crosslinking inhibition improves T cell migration and anti-PD-1 treatment. *Elife*, 2021, 10: e58688
- [63] Li ZL, Zhang HL, Huang Y, et al. Autophagy deficiency promotes triple-negative breast cancer resistance to T cell-mediated cytotoxicity by blocking tenascin-C degradation. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3806
- [64] Jachetti E, Caputo S, Mazzoleni S, et al. Tenascin-C protects cancer stem-like cells from immune surveillance by arresting T-cell activation. *Cancer Res*, 2015, 75(10): 2095-2108
- [65] Sun X, Wu B, Chiang HC, et al. Tumour DDR1 promotes collagen fibre alignment to instigate immune exclusion. *Nature*, 2021, 599(7886): 673-678
- [66] Berestjuk I, Lecacheur M, Carminati A, et al. Targeting discoidin domain receptors DDR1 and DDR2 overcomes matrix-mediated tumor cell adaptation and tolerance to BRAF-targeted therapy in melanoma. *EMBO Mol Med*, 2022, 14(2): e11814
- [67] Dai W, Liu S, Wang S, et al. Activation of transmembrane receptor tyrosine kinase DDR1-STAT3 cascade by extracellular matrix remodeling promotes liver metastatic colonization in uveal melanoma. *Sig Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 176
- [68] Tu MM, Lee FYF, Jones RT, et al. Targeting DDR2 enhances tumor response to anti-PD-1 immunotherapy. *Sci Adv*, 2019, 5(2): eaav2437
- [69] Lee YC, Kurtova AV, Xiao J, et al. Collagen-rich airway smooth muscle cells are a metastatic niche for tumor colonization in the lung. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2131
- [70] Ishihara J, Fukunaga K, Ishihara A, et al. Matrix-binding checkpoint immunotherapies enhance antitumor efficacy and reduce adverse events. *Sci Transl Med*, 2017, 9(415): eaan0401
- [71] Ishihara J, Ishihara A, Sasaki K, et al. Targeted antibody and cytokine cancer immunotherapies through collagen affinity. *Sci Transl Med*, 2019, 11(487): eaau3259
- [72] Momin N, Mehta NK, Bennett NR, et al. Anchoring of intratumorally administered cytokines to collagen safely potentiates systemic cancer immunotherapy. *Sci Transl Med*, 2019, 11(498): eaaw2614
- [73] Riley RS, June CH, Langer R, et al. Delivery technologies for cancer immunotherapy. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(3): 175-196