

B细胞与肿瘤免疫

王镜尧, 陈伟峰, 蒋宇航, 张笑人*

(广州医科大学附属肿瘤医院, 广州 510095)

摘要: 阻断免疫检查点提高抗肿瘤免疫治疗给肿瘤病人带来希望, 但仅有部分肿瘤病人从中获益。理解肿瘤免疫逃逸机制和增强抗肿瘤免疫应答是肿瘤免疫面临的最重要的问题和挑战。B细胞是抗肿瘤适应性免疫反应中的关键免疫细胞, 被激活后分化为浆细胞能产生抗体, 直接发挥抗肿瘤效应功能; 递呈抗原激活T细胞, 激发抗肿瘤免疫应答; 促进肿瘤部位三级淋巴结构(tertiary lymphoid structure, TLS)形成激活抗肿瘤免疫; 另外, 肿瘤微环境中能产生IL-10等发挥抑制抗肿瘤免疫作用等。因此, 全面了解B细胞在肿瘤免疫中的作用, 对开发有效的肿瘤防治新策略至关重要。本文介绍B细胞在肿瘤微环境中促进或抑制抗肿瘤免疫应答方面的调控作用, 讨论基于B细胞的抗肿瘤免疫治疗的可能策略, 为肿瘤的免疫治疗研究提供新思路。

关键词: B细胞; 肿瘤免疫; 免疫逃逸; 肿瘤治疗

The role of B cells in tumor immunity

WANG Jingyao, CHEN Weifeng, JIANG Yuhang, ZHANG Xiaoren*

(Affiliated Cancer Hospital and Institute of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510095, China)

Abstract: In recent years, immune checkpoint blockade to improve anti-tumor immunotherapy has brought hope to tumor patients, but only few patients have benefited from it. The most critical difficulties and challenges facing tumor immunity are understanding tumor immune escape mechanisms and improving anti-tumor immune responses. B cells are key immune cells in the adaptive immune response against tumors. Upon activation B cells proliferate and differentiate into plasma cells to produce antibodies which directly exert anti-tumor effector functions. As professional antigen presenting cells B cells present tumor antigens to activate T cells and prime anti-tumor immune responses. B cells promote the formation of tertiary lymphoid structure (TLS), in which B cells enhance anti-tumor immunity. Moreover, B cells may exhibit suppressive functions to anti-tumor immunity through producing IL-10 in the tumor microenvironment. Therefore, a comprehensive understanding of the roles of B cells in tumor immunity is critical for the development of innovative strategies for tumor prevention and treatment. This review describes the regulatory roles of B cells in the tumor microenvironment in driving or suppressing anti-tumor immune responses, explores potential tactics for B cell-based anti-tumor immunotherapy, and proposes new research directions for tumor immunotherapy.

Key Words: B cell; tumor immunity; immune escape; immunotherapy

收稿日期: 2022-05-09

基金项目: 国家重点专项(2021YFA080047); 国家自然科学基金重大研究计划(91949102)

第一作者: E-mail: wangjingyao2002@bjmu.edu.cn

*通信作者: E-mail: xrzhang@gzhmu.edu.cn

肿瘤微环境中有多种免疫细胞,包括T细胞、B细胞、单核巨噬细胞等。T细胞的数量、定位和功能等决定了肿瘤发生和发展。基于提高T细胞的抗肿瘤功能的免疫检测点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI),如PD1/PDL1抗体和CTLA4抗体等,在一些实体瘤中有较好的疗效,特别是在有较高突变的肿瘤中,如非小细胞肺癌、黑色素瘤和微卫星不稳定的肿瘤,可能表达更多的肿瘤特异性新抗原,易于激发更强的T细胞应答,有更多的T细胞浸润,发挥免疫效应功能。但在很多肿瘤中,大部分病人对ICI治疗耐受,促使人们思考和发现肿瘤免疫微环境中其他重要的免疫细胞也可能发挥重要的免疫效应和免疫调节功能。

肿瘤浸润的B细胞相对较少,其在肿瘤免疫中的作用经常被忽视。肿瘤微环境中,特别是一些低肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)肿瘤的TLS中B细胞的数量与很多肿瘤病人的良好预后呈正相关,也能预测病人对ICI治疗的反应性。肿瘤中B细胞可以递呈肿瘤抗原直接激活T细胞;可以促进肿瘤相关的TLS形成,增强B细胞-T细胞相互作用,促进肿瘤特异性的B细胞成熟、激活、分化为浆细胞和产生抗体,同时促进肿瘤特异性T细胞的激活;浆细胞产生细胞因子和抗体,能以抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用(antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)、补体依赖的细胞毒作用(complement dependent cytotoxicity, CDC)、抗体介导的细胞吞噬作用(antibody-dependent cellular phagocytosis, ADPC)等机制直接杀伤肿瘤,还可以促进抗原递呈。我们这里将介绍近年来B细胞在肿瘤免疫中的不同作用及其机制。

1 B细胞的发育和功能

B细胞是最主要的适应性免疫细胞之一。B细胞在骨髓中由造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSC)发育而来。HSC分化为淋巴样前体细胞(common lymphoid progenitor cells, CLP), CLP再进一步分化为祖B细胞(progenitor B, pro-B)、前体B细胞(precursor B, pre-B),最终发育成为不成熟B细胞(immature B)迁移出骨髓进入脾脏,进一

步发育为成熟B细胞。

B细胞的pro-B细胞阶段,在白介素-7(interleukin-7, IL-7)信号以及EBF1、E2A、PAX5等转录因子的协同作用下,首先启动pro-B发生免疫球蛋白重链(immunoglobulin heavy chains, IgH)的V-D-J基因重排形成前B细胞受体(pre-BCR),从而B细胞发育进入pre-B阶段^[1]。Pre-B阶段B细胞又分为早期pre-B(又称为大pre-B)和晚期pre-B细胞(又称为小pre-B)。在大pre-B阶段主要发生B细胞克隆增殖,产生大量的小pre-B;到了小pre-B阶段,则开始进行轻链V-J的基因重排。轻链重排完成后,就进入了不成熟B细胞阶段,此时细胞上表达特异性IgM,在这个阶段进行自身抗原选择后,B细胞进一步成熟,开始表达IgD,迁移出骨髓进入脾脏、淋巴结等外周淋巴器官。

外周淋巴器官中的成熟B细胞主要包括边缘性B细胞(marginal zone B cells, MZB),滤泡性B细胞(follicular B cells, FOB)与B1细胞。B细胞最主要的功能是产生抗体,发挥抗体介导的效应功能;这些成熟的B细胞遇到抗原后,会被激活、增殖,并分化为浆细胞,产生抗体,同时会发生亲和力成熟和类型重组(class switch recombination, CSR)^[2]。同时,B细胞还可以作为专职抗原递呈细胞,递呈抗原激活T细胞介导的免疫应答;近年来,还发现B细胞产生的IL-10等细胞因子在自身免疫性疾病和肿瘤等微环境中发挥重要的免疫调节作用。

2 肿瘤微环境中的B细胞

异质性是肿瘤组织的一大特点,同时也是癌症治疗的困境之一。实体瘤从空间结构上可以分为瘤周间质、浸润边缘和实体瘤巢。肿瘤组织的异质性源于肿瘤细胞发生的高频突变和表观遗传改变^[2]。除了肿瘤细胞本身,肿瘤内的免疫状态也是高度异质性的。实体瘤巢通常具有免疫抑制和免疫耐受等特征,而瘤周间质和浸润边缘则处于炎症反应状态^[3,4]。因此,B细胞在肿瘤组织中的位置可能直接决定其表型和功能。

在大多数实体瘤中,B细胞主要聚集在瘤周间质和浸润边缘。实体瘤巢中的B细胞往往与患者更好的生存率相关,而分布在侵袭边缘的B细胞则提

示肿瘤的复发和进展^[5]。在肿瘤浸润边缘检测到的浆细胞是在肿瘤巨噬细胞和组织驻留滤泡辅助型T (Follicular helper T, T_{fh})细胞的帮助下完成分化和成熟的^[6,7]。然而, 这些浆细胞并不表现出清除肿瘤的能力。相反, 这些细胞通过增强浸润边缘的炎性髓样反应促进了肿瘤的进展^[6,8]。

由于B细胞的浸润能力有限, 通常情况下实体瘤巢内只存在少量的B细胞浸润。同时, 由于肿瘤组织中的巨噬细胞和DCs表面的MHC II类分子HLA-DR和共刺激分子CD80、CD86普遍处于下调状态, 也使得它们的抗原递呈能力显著减弱^[4,9]。以上因素一起导致了实体瘤巢内不能发生有效的抗肿瘤体液反应。然而, 有研究显示, 在患者进行化疗和免疫治疗后, 实体瘤巢中的B细胞浸润可能会增加^[10-12]。

在不同类型的肿瘤中, 基于免疫刺激作用或免疫抑制作用的不同, 肿瘤浸润的B细胞也表现出抗肿瘤作用或促肿瘤作用。通过一项19种肿瘤的69项研究的meta分析发现, 超过一半的研究显示B细胞进入肿瘤的数目与肿瘤的良好预后呈正相关, 而不到10%的研究显示负相关^[13]。显示肿瘤内B细胞数目与良好预后相关的肿瘤包括: 乳腺癌、结直肠癌、非小细胞肺癌、头颈部肿瘤、卵巢癌、胆管癌、黑色素瘤、肝细胞癌。但在肾癌中, B细胞多样性降低与降低的总生存率相关。膀胱癌和乳腺癌中, IL-10⁺调节性B细胞(regulatory B cell, Breg)数量与较短的总生存时间正相关^[14]。这表明, 不同的B细胞或不同的B细胞状态与肿瘤发生发展及对免疫治疗的反应性都密切相关。

肿瘤微环境中B细胞可以呈现不同的状态。如在黑色素瘤肿瘤中, B细胞可以分为4类: G1(转换的、激活的IgD⁻ B细胞)、G2(浆细胞)、G3(未转化的IgD⁺ B细胞)和G4(转化的、激活的IgD⁻ B细胞、带有独特的标志物)。每一群B细胞都处于不同的功能状态。相比外周B细胞, 肿瘤内的B细胞表面CD21、CD23、CD79b和CXCR5表达降低^[11]。

感染或接种疫苗后, 生发中心会对携带高亲和力的B细胞进行抗原驱动的选择, 进行克隆扩增和分化^[1]。在癌症患者中, 经常出现自身反应性抗体, 表明打破了自身耐受^[15]。然而, 关于肿瘤反应性自身抗体产生的细胞机制, 我们仍知之

甚少。在多种肿瘤中发现, 肿瘤内有B细胞和抗体分泌细胞(antibody secreting cells, ASC)。富含B细胞的TLS的存在与肿瘤的良好预后密切相关, 同时也可以预测免疫治疗会获益^[11,12,16]。肿瘤内B细胞可以通过多种机制支持抗肿瘤免疫反应, 包括抗原呈递给T细胞^[17], 分化为分泌自身反应性、肿瘤特异性抗体的ASC^[18-20]。尽管许多研究已经分析了各种肿瘤中B细胞亚型和ASC表征, 但在缺乏明确表面免疫原的癌症中, 对单克隆抗体的产生, 综合分析其来源、特异性和功能, 仍然是一个挑战。

卵巢肿瘤中经常观察到瘤内B细胞和ASC。在这种促结缔组织增生的肿瘤中, 肿瘤肿块、高度纤维化的微环境和转移细胞不断与腹水接触, 腹水中积聚着肿瘤微环境中ASC产生的抗体。

3 肿瘤微环境中的浆细胞

一部分B细胞受到肿瘤抗原刺激后, 分化为浆细胞。浆细胞可以产生大量高亲和力的抗体(IgG和IgA), 发挥抗肿瘤体液免疫反应^[21,22]。有研究发现, 浆细胞可以浸润在多种类型的肿瘤组织中, 形成肿瘤浸润浆细胞, 包括前列腺癌、黑色素瘤、非小细胞肺癌、卵巢癌和乳腺癌等^[23-27]。这些浆细胞发生的克隆扩增和V(D)J区重排说明它们处于一种完全成熟的分化状态^[27,28]。尽管浆细胞在肿瘤中处于成熟状态, 但其预后价值在不同肿瘤中存在显著差异^[29,30]。这可能是因为浆细胞的免疫球蛋白表型转换在不同类型的肿瘤和个体中差异巨大。在透明细胞肾癌模型中, 浆细胞表达高水平的 γ 链保守区(C γ), 这是免疫球蛋白发生IgG类别转换的标志^[6]。但在前列腺癌模型中, 浆细胞更倾向于发生IgA类别转换^[31]。在乳腺癌中, 有研究观测到浆细胞可以同时分泌IgG和IgA^[32]。IgG⁺浆细胞表面优先表达Th1相关趋化因子受体(CXCR3、CCR4和CCR5)^[33,34]。相比之下, IgA⁺浆细胞倾向于表达归巢受体CCR9和CCR10, 这使它们可以被CCL25和CCL28募集^[35]。除了吸引IgA⁺浆细胞外, CCL28对调节性T细胞(Treg cell)的募集也至关重要, 这会导致抑制性免疫微环境的产生^[36]。与此类似的是, IgG⁺浆细胞的富集通常发生在炎症反应剧烈的肿瘤组织中, 并与Th1/Th17的反应性增加相关^[6,34]; 而

IgA⁺浆细胞通常存在于高表达免疫抑制标志物IL-10和PD-L1的肿瘤中^[31]。

另一个值得关注的问题是这些肿瘤浸润性浆细胞的抗原特异性。肿瘤细胞产生的肿瘤特异性抗原(tumor-specific antigens, TSA)可以刺激肿瘤浸润性浆细胞产生对TSA特异性的抗体^[37-39]。然而,在大多数肿瘤类型中,有效的肿瘤特异性BCR克隆扩增远少于潜在新抗原的数量^[19]。这表明,原位肿瘤体液免疫可能处于一种受损的状态,可能是由于肿瘤中的抗原递呈过程存在缺陷。在具有显性特异性TSA的肿瘤,如HER-2⁺乳腺癌、黑色素瘤抗原⁺黑色素瘤和EGFR/ALK突变的肺癌中,抗肿瘤体液免疫有较高的清除效率。在这些类型的肿瘤中,浆细胞浸润通常与好的生存结局和治疗反应相关^[30,40,41]。而在没有明确或显性TSA的肿瘤中,体液免疫对恶性肿瘤的杀伤性较低^[42]。除TSA抗体外,病毒特异性抗体也存在于有病毒背景的肿瘤中,如人乳头瘤病毒相关头颈鳞癌和EB病毒相关胃癌等。考虑到病毒通常参与促瘤过程,病毒特异性浆细胞也发挥抗肿瘤体液免疫功能^[18]。此外,在肿瘤组织中也发现了自身抗原特异性的浆细胞,它们可以将抗肿瘤体液反应转变成促肿瘤炎症反应^[43]。因此,肿瘤浸润浆细胞是一群高度异质的细胞,它们发挥的体液免疫作用取决于复杂的肿瘤免疫环境、TSA和病毒背景,从而导致了不同的抗肿瘤体液免疫强度和方向。

4 肿瘤微环境中的三级淋巴结构

在实体瘤巢内的B细胞并不是随机分布的。在多种肿瘤微环境中观察到B细胞会在瘤巢内聚集形成TLS,并与T细胞密切接触。TLS是一种由持续的抗原刺激形成的异位淋巴器官,在慢性炎症和自身免疫病、器官移植的炎症部位常见。肿瘤中,持续的慢性炎症环境下也能形成TLS。TLS是一类功能适应性免疫结构,包含T细胞区和B细胞区,还有DC、成纤维细胞等。TLS中,B细胞分化为浆细胞,产生抗体,发挥抗原递呈功能等。

淋巴组织诱导细胞(lymphoid tissue inducer, LTi)是二级淋巴器官形成的起始细胞。但在人的肿瘤中还没发现类似的促进TLS形成的起始细胞。在

小鼠肿瘤中发现,类似的LTi细胞,能够产生淋巴毒素 α (lymphotoxin α , LT α),刺激表达LT β R的PDPN⁺的成纤维细胞,产生趋化因子CXCL13和CCL19/21,分别趋化表达对应受体CXCR5的B细胞及Tfh细胞和表达CCR7的T细胞,形成TLS^[44]。

TLS与癌症患者更好的生存和对免疫治疗良好反应密切相关,因而可以通过瘤巢内TLS数量和大小来预测患者对免疫检查点抑制剂的敏感性^[10-12,39,45,46]。通过转录组分析PD-L1阻断治疗的非小细胞肺癌,结果发现,TLS中B细胞与PD-L1阻断治疗总体生存期延长显著相关,而且不依赖于CD8⁺ T细胞,其中浆细胞的特征可以预测对PD-L1阻断治疗的效果^[46]。通过二代测序和单细胞测序,在对免疫检查点治疗有反应的癌症患者中检测出B细胞的克隆性扩增和IgG的类别转换^[11,16]。使用空间转录组学研究肾透明细胞癌中TLS内B细胞反应的特性,结果发现,B细胞在TLS中富集。在TLS中,可以观察到B细胞向浆细胞(PC)形成的所有成熟阶段。B细胞库(B cell repertoire)分析显示,TLS中存在B细胞克隆多样性、选择、扩展,以及完全成熟的克隆型。在TLS⁺肿瘤中,产生IgG和IgA的浆细胞沿着成纤维细胞的轨道播散到肿瘤床中。TLS⁺肿瘤中高频出现产生IgG的PC和IgG染色的发生凋亡的肿瘤细胞,提示其发挥抗肿瘤效应功能。在接受免疫检查点抑制剂治疗的肾透明细胞癌患者中,治疗反应和无进展生存率与IgG染色的肿瘤细胞相关。因此,肿瘤内TLS维持B细胞成熟和抗体产生,这与免疫治疗反应有关,可能发挥直接的抗肿瘤作用^[47]。以上证据表明,TLS可以帮助B细胞在肿瘤组织内部成功分化。此外,在TLS内的T细胞普遍上调抗凋亡分子BCL-2,并表现出较低水平的免疫耐受标志物TIM-3和PD-1。这说明TLS内的T细胞处于活跃状态,与B细胞的相互作用密切^[16]。实际上,TLS内的B细胞可能作为APC,增强了抗肿瘤细胞免疫。

以上研究提示,可以通过控制B细胞在肿瘤中的浸润和分化增强抗肿瘤免疫和免疫治疗效果。诱导瘤巢中TLS的产生就是一个很好的肿瘤治疗策略。许多研究发现,患者术后的免疫治疗、化疗和放疗可以诱导TLS的产生^[48-50]。其原因可能是这

些疗法本身会引起大量的肿瘤细胞死亡, 死亡的肿瘤细胞释放的免疫原类分子间接导致了TLS的产生。值得注意的是, 即使在相同的治疗方案下, 也只有部分患者对治疗有反应, 表明肿瘤抗原或局部免疫微环境的异质性也决定了TLS的形成。因此, 仍需进一步研究肿瘤组织中TLS形成的调节机制。此外, 除了TLS之外, 是否存在其他控制B细胞功能和分化的肿瘤微环境因素仍有待探索。

5 B细胞的肿瘤抗原递呈功能

B细胞像其他专职抗原呈递细胞(professional antigen-presenting cells, APC)如树突状细胞(dendritic cell, DC)一样, 能够摄取、加工处理抗原, 并将处理过的抗原肽装载到主要组织相容性复合物(major histocompatibility complex, MHC)分子上递呈给T细胞^[51]。尽管在抗原递呈效率上不如DC, 但是在抗原浓度较低时B细胞比DCs对抗原更敏感^[52]。B细胞递呈抗原激活T细胞不仅可以发生在淋巴结, 还可发生在TLS。在TLS的生发中心中, 肿瘤相关抗原激活特异的B细胞, 分化为浆细胞, 产生IgG抗体, 肿瘤相关抗原与其对应的IgG形成免疫复合物。B细胞通过补体受体捕获肿瘤相关抗原及其抗体的免疫复合物, 再将这些肿瘤相关抗原转移给滤泡树突状细胞(follicular dendritic cells, FDCs), 增强生发中心反应。该免疫复合物也可以被DC内在化摄取, 递呈并激活T细胞。以这种方式诱导T细胞反应所需要的抗原量是通过FcγR依赖方式激活髓系细胞(介导ADCC)需要的抗原量的千分之一。在实体瘤微环境中, B细胞数量远超过DC, B细胞与T细胞的接触和相互作用更加密切, 它们完成了主要的肿瘤抗原递呈任务^[53]。

在非小细胞肺癌中, B细胞可以高效地将TSA递呈给CD4⁺ T细胞, 这些B细胞呈CD69⁺HLA⁻DR⁺CD27⁺CD21⁺表型, 并且高表达共刺激分子CD40、CD80和CD86^[54,55]。在化疗的乳腺癌患者队列中发现, TLS中的B细胞可以通过ICOSL/ICOS信号通路增加效应T细胞与调节T细胞的比例^[48]。TLS中的B细胞也可以通过ICOSL/ICOS信号促进炎症Th1和Tfh的分化, 进而支持B细胞成熟和CD8⁺ T细胞功能, 形成正反馈回路, 增强抗肿瘤免疫反

应^[53]。在肿瘤相关的TLS中, Tfh和生发中心B细胞相互接触, 在抗肿瘤免疫中也发挥重要作用。在肺腺癌病人中Tfh和生发中心B细胞的富集程度与病人的延长存活有显著正相关; 在小鼠肺癌模型中进一步研究发现, B细胞将肿瘤新抗原递呈给肿瘤特异性Tfh, 促进其分化, 并通过产生IL-21进一步增强CD8⁺ T细胞的效应功能, 驱动抗肿瘤免疫^[17]。

到现在为止, 并没有发现属于抗原递呈能力的B细胞的特异性表面标志物, 所以抗原递呈能力可能不属于特定的B细胞亚群, 而是B细胞共有的特征和能力。如何最大限度地发挥B细胞的抗原递呈功能, 从而提高机体抗肿瘤细胞免疫能力是一个值得期待的研究方向。

6 B细胞参与抗体依赖的细胞毒性作用

B细胞和体液免疫也可以通过ADCC调节机体的抗肿瘤免疫活动^[56,57]。ADCC是一种适应性免疫反应, 主要由NK细胞通过CD16(FcγR III)或FcγR II C介导。它们可以结合IgG抗体的Fc部分, 进而表达γ-干扰素等细胞因子触发靶细胞的裂解。因此, 前文所述IgG抗体的产生与患者良好预后和免疫治疗反应呈正相关可能也归功于抗肿瘤ADCC途径^[16,58]。许多临床广泛使用的单克隆抗体类药物, 如利妥昔单抗和西妥昔单抗, 也通过ADCC依赖机制攻击癌细胞^[56,59]。然而, 尽管在许多肿瘤患者的血清中可以检测到大量的肿瘤相关免疫球蛋白, 但患者体内ADCC功能通常处于受损状态^[60]。这可能是由于肿瘤患者体内长期存在大量的抗原/抗体免疫复合物(ICs), 预先存在的高浓度ICs会限制机体ADCC功能, 同时也限制了肿瘤抗体治疗疗效^[61]。

肿瘤微环境中的肿瘤抗原能激活B细胞产生肿瘤抗原特异性抗体, 这些肿瘤特异性抗体能通过其Fc交联固有免疫细胞的激活性FcγR, 通过抗体依赖的细胞毒作用和吞噬作用攻击肿瘤细胞。

有研究报道, 亚洲人群特有的IgG1变体(Gly396突变为Arg396, hIgG1-G396R)提高结直肠癌(CRC)患者的生存率, 该突变促进IgG1⁺浆细胞分化, 诱导肿瘤特异性IgG产生, CD8⁺ T细胞、

CD103⁺ DC广泛动员,形成活跃的三级淋巴结构^[62]。在敲入功能同源物(mIgG2c-G400R)的小鼠结肠癌模型中验证了该突变能抑制肿瘤发生和进展,表明在hIgG1-G396R结直肠癌患者中存在有效的抗肿瘤微环境。在机制上,这种变体增强了肿瘤相关抗原特异性(TAA特异性)浆细胞分化,从而产生抗体。这些升高的TAA特异性IgG2c抗体反过来有效地促进了抗体依赖性肿瘤细胞的吞噬和TAA对效应CD8⁺ T细胞的呈现。值得注意的是,过继转移含有这种变体的TAA特异性类转换记忆B细胞在小鼠肿瘤模型中显示出治疗效果,表明其具有临床应用潜力。hIgG1-G396R作为临床预后的生物标志物对结直肠癌患者进行前瞻性研究,证明在肿瘤中调控IgG1⁺记忆B细胞的功能可以改善免疫治疗结果^[13,62]。

7 B细胞的肿瘤免疫调节功能

在一些实体瘤中,如肾癌和神经母细胞瘤等,B细胞与肿瘤的不良预后相关,主要是一些免疫抑制作用的B细胞产生IL-10、IL-35和TGFβ,通过直接抑制效应性T细胞或者通过诱导Treg抑制抗肿瘤免疫。B细胞的一些亚群具有肿瘤免疫调节功能,其中调节性B细胞发挥了重要的作用。Breg细胞可以分泌和表达淋巴毒素、IL-6、IL-10、IL-35、TNF-α和STAT3等,抑制肿瘤组织浸润T细胞介导免疫效应功能,从而维持肿瘤组织的免疫耐受^[31,63-72]。Breg细胞表面可以表达许多免疫检查点配体,包括TIGIT、Ebi3、CD39、CD73和PD-L1。与此同时,Breg细胞还高度表达一组免疫检查点受体,包括与CD8⁺T细胞功能障碍和Treg分化相关的CTLA4、Lag3、PD-1和Tim-3分子^[67,73,74]。值得注意的是,虽然免疫抑制对肿瘤的发生发展很重要,但大多数肿瘤的形成过程中也伴随着不受控制的炎症反应^[75,76]。炎症反应可以通过诱发新生组织基因组不稳定性,促进二次免疫耐受来诱导肿瘤的发生。从这一角度来讲,适当的免疫调节可以减少组织中的炎症反应。在炎症相关的癌前病变中,Breg细胞可以抑制T细胞的过度激活和凋亡,保证了T细胞的持久反应,防止了肿瘤的发生^[77]。这些发现揭示了Breg细胞在肿瘤形成和进展中的矛盾作用。Breg细胞发挥的免疫调节作用一方

面抑制了肿瘤形成的炎症环境同时也造成了肿瘤免疫耐受。

除此以外,浆细胞产生过度的抗体,可形成免疫复合物,诱导髓系来源的抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs),改变了肿瘤微环境,抑制抗肿瘤免疫^[19]。B细胞激活后可以分泌神经递质GABA,结合并激活附近免疫细胞(如巨噬细胞)上A型GABA受体,降低细胞内的钙离子和氯离子,抑制炎症信号和免疫细胞增殖,启动IL-10⁺的巨噬细胞抗炎信号,抑制CD8⁺ T细胞的细胞毒功能^[78]。

8 结论与展望

尽管B细胞在不同类型肿瘤中发挥的作用存在争议,但在过去的几年中,对这类细胞的发育、调节和功能的研究取得了巨大的进展。需要指出的是,B细胞在肿瘤免疫中的作用并不是非黑即白,它们在肿瘤的不同阶段扮演着不同角色。随着技术的发展和更替,之前被低估的B细胞异质性和克隆多样性可以通过单细胞测序和免疫库测序进一步揭示^[79]。这些方法结合新的实验研究,有助于我们全面了解肿瘤浸润B细胞的不同亚群、表型、位置以及与局部微环境的相互作用,这将指导新的癌症疗法的进一步发展和完善。

参考文献

- [1] Victora GD, Nussenzweig MC. Germinal centers. *Annu Rev Immunol*, 2012, 30(1): 429-457
- [2] Molina-Sánchez P, Ruiz de Galarreta M, Yao MA, et al. Cooperation between distinct cancer driver genes underlies intertumor heterogeneity in hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2020, 159(6): 2203-2220
- [3] Kuang DM, Peng C, Zhao Q, et al. Activated monocytes in peritumoral stroma of hepatocellular carcinoma promote expansion of memory T helper 17 cells. *Hepatology*, 2010, 51(1): 154-164
- [4] Kuang DM, Wu Y, Chen N, et al. Tumor-derived hyaluronan induces formation of immunosuppressive macrophages through transient early activation of monocytes. *Blood*, 2007, 110(2): 587-595
- [5] Zhang Z, Ma L, Goswami S, et al. Landscape of infiltrating B cells and their clinical significance in human hepatocellular carcinoma. *Oncol Immunology*, 2019, 8(4): e1571388

- [6] Wei Y, Lao XM, Xiao X, et al. Plasma cell polarization to the immunoglobulin G phenotype in hepatocellular carcinomas involves epigenetic alterations and promotes hepatoma progression in mice. *Gastroenterology*, 2019, 156(6): 1890-1904
- [7] Chen MM, Xiao X, Lao XM, et al. Polarization of tissue-resident TFH-like cells in human hepatoma bridges innate monocyte inflammation and M2b macrophage polarization. *Cancer Discov*, 2016, 6(10): 1182-1195
- [8] Ma K, Wang X, Shi X, et al. The expanding functional diversity of plasma cells in immunity and inflammation. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(4): 421-422
- [9] Kuang DM, Zhao Q, Xu J, et al. Tumor-educated tolerogenic dendritic cells induce CD3 ϵ down-regulation and apoptosis of T cells through oxygen-dependent pathways. *J Immunol*, 2008, 181(5): 3089-3098
- [10] Cabrita R, Lauss M, Sanna A, et al. Author correction: tertiary lymphoid structures improve immunotherapy and survival in melanoma. *Nature*, 2020, 580(7801): E1
- [11] Helmink BA, Reddy SM, Gao J, et al. B cells and tertiary lymphoid structures promote immunotherapy response. *Nature*, 2020, 577(7791): 549-555
- [12] Petitprez F, de Reyniès A, Keung EZ, et al. B cells are associated with survival and immunotherapy response in sarcoma. *Nature*, 2020, 577(7791): 556-560
- [13] Ye J, Lee PP. B cell receptor signaling strength modulates cancer immunity. *J Clin Investigation*, 2022, 132(6): e157665
- [14] Yi E. Studying extrachromosomal DNA with the ecTag method. *Nat Rev Cancer*, 2022. doi: 10.1038/s41568-022-00474-1
- [15] Zaenker P, Gray ES, Ziman MR. Autoantibody production in cancer—the humoral immune response toward auto-antigenic antigens in cancer patients. *Autoimmun Rev*, 2016, 15(5): 477-483
- [16] Cabrita R, Lauss M, Sanna A, et al. Tertiary lymphoid structures improve immunotherapy and survival in melanoma. *Nature*, 2020, 577(7791): 561-565
- [17] Cui C, Wang J, Fagerberg E, et al. Neoantigen-driven B cell and CD4 T follicular helper cell collaboration promotes anti-tumor CD8 T cell responses. *Cell*, 2021, 184(25): 6101-6118
- [18] Wieland A, Patel MR, Cardenas MA, et al. Defining HPV-specific B cell responses in patients with head and neck cancer. *Nature*, 2021, 597(7875): 274-278
- [19] Sharonov GV, Serebrovskaya EO, Yuzhakova DV, et al. B cells, plasma cells and antibody repertoires in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(5): 294-307
- [20] Mazor RD, Nathan N, Gilboa A, et al. Tumor-reactive antibodies evolve from non-binding and autoreactive precursors. *Cell*, 2022, 185(7): 1208-1222
- [21] Chiaruttini G, Mele S, Opzoomer J, et al. B cells and the humoral response in melanoma: the overlooked players of the tumor microenvironment. *OncoImmunology*, 2017, 6(4): e1294296
- [22] Reuschenbach M, von Knebel Doeberitz M, Wentzensen N. A systematic review of humoral immune responses against tumor antigens. *Cancer Immunol Immunother*, 2009, 58(10): 1535-1544
- [23] van de Veen W, Globinska A, Jansen K, et al. A novel proangiogenic B cell subset is increased in cancer and chronic inflammation. *Sci Adv*, 2020, 6(20): eaaz3559
- [24] Verma R, Kumar L. Plasma cells in the melanoma tumor microenvironment—mechanistic roles for IgA. *Front Immunol*, 2020, 11: 979
- [25] Lechner A, Schlößer HA, Thelen M, et al. Tumor-associated B cells and humoral immune response in head and neck squamous cell carcinoma. *OncoImmunology*, 2019, 8(3): 1535293
- [26] Yang Z, Wang W, Zhao L, et al. Plasma cells shape the mesenchymal identity of ovarian cancers through transfer of exosome-derived microRNAs. *Sci Adv*, 2021, 7(9): eabb0737
- [27] Harris RJ, Cheung A, Ng JCF, et al. Tumor-infiltrating B lymphocyte profiling identifies IgG-biased, clonally expanded prognostic phenotypes in triple-negative breast cancer. *Cancer Res*, 2021, 81(16): 4290-4304
- [28] Hu X, Zhang J, Wang J, et al. Landscape of B cell immunity and related immune evasion in human cancers. *Nat Genet*, 2019, 51(3): 560-567
- [29] Iglesia MD, Parker JS, Hoadley KA, et al. Genomic analysis of immune cell infiltrates across 11 tumor types. *JNCI J Natl Cancer Inst*, 2016, 108(11): djw144
- [30] Wang SS, Liu W, Ly D, et al. Tumor-infiltrating B cells: their role and application in anti-tumor immunity in lung cancer. *Cell Mol Immunol*, 2019, 16(1): 6-18
- [31] Shalapour S, Font-Burgada J, Di Caro G, et al. Immunosuppressive plasma cells impede T-cell-dependent immunogenic chemotherapy. *Nature*, 2015, 521(7550): 94-98
- [32] Garaud S, Zayakin P, Buisseret L, et al. Antigen specificity and clinical significance of IgG and IgA autoantibodies produced in situ by tumor-infiltrating B cells in breast cancer. *Front Immunol*, 2018, 9: 2660
- [33] Oh JE, Iijima N, Song E, et al. Migrant memory B cells secrete luminal antibody in the vagina. *Nature*, 2019, 571(7763): 122-126
- [34] Liu RX, Wei Y, Zeng QH, et al. Chemokine (C-X-C motif) receptor 3-positive B cells link interleukin-17 inflammation to protumorigenic macrophage polarization

- in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2015, 62(6): 1779-1790
- [35] Hernández-Ruiz M, Zlotnik A. Mucosal chemokines. *J Interferon Cytokine Res*, 2017, 37(2): 62-70
- [36] Ji L, Qian W, Gui L, et al. Blockade of β -catenin-induced CCL28 suppresses gastric cancer progression via inhibition of treg cell infiltration. *Cancer Res*, 2020, 80(10): 2004-2016
- [37] Talebian Yazdi M, Loof NM, Franken KLMC, et al. Local and systemic XAGE-1b-specific immunity in patients with lung adenocarcinoma. *Cancer Immunol Immunother*, 2015, 64(9): 1109-1121
- [38] Kurtenkov O, Innos K, Sergejev B, et al. The Thomsen-friedenreich antigen-specific antibody signatures in patients with breast cancer. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 1-8
- [39] Germain C, Gnjjatic S, Tamzalit F, et al. Presence of B cells in tertiary lymphoid structures is associated with a protective immunity in patients with lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189(7): 832-844
- [40] Hollern DP, Xu N, Thennavan A, et al. B cells and T follicular helper cells mediate response to checkpoint inhibitors in high mutation burden mouse models of breast cancer. *Cell*, 2019, 179(5): 1191-1206
- [41] Liu Y, Chen Y, Hu X, et al. Development and validation of the B cell-associated Fc receptor-like molecule-based prognostic signature in skin cutaneous melanoma. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 1-11
- [42] No authors listed. Correction: bruton tyrosine kinase-dependent immune cell cross-talk drives pancreas cancer. *Cancer Discov*, 2016, 6(7): 802
- [43] Andreu P, Johansson M, Affara NI, et al. Fc γ activation regulates inflammation-associated squamous carcinogenesis. *Cancer Cell*, 2010, 17(2): 121-134
- [44] Lauss M, Donia M, Svane IM, et al. B cells and tertiary lymphoid structures: friends or foes in cancer immunotherapy? *Clin Cancer Res*, 2022, 28(9): 1751-1758
- [45] Randall TD, Kern JA. Tertiary lymphoid structures target the antitumor immune response to lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189(7): 767-769
- [46] Patil NS, Nabet BY, Müller S, et al. Intratumoral plasma cells predict outcomes to PD-L1 blockade in non-small cell lung cancer. *Cancer Cell*, 2022, 40(3): 289-300
- [47] Meylan M, Petitprez F, Becht E, et al. Tertiary lymphoid structures generate and propagate anti-tumor antibody-producing plasma cells in renal cell cancer. *Immunity*, 2022, 55(3): 527-541
- [48] Lu Y, Zhao Q, Liao JY, et al. Complement signals determine opposite effects of B cells in chemotherapy-induced immunity. *Cell*, 2020, 180(6): 1081-1097
- [49] Morcrette G, Hirsch TZ, Badour E, et al. APC germline hepatoblastomas demonstrate cisplatin-induced intratumor tertiary lymphoid structures. *OncoImmunology*, 2019, 8(6): e1583547
- [50] Lang X, Green MD, Wang W, et al. Radiotherapy and immunotherapy promote tumoral lipid oxidation and ferroptosis via synergistic repression of SLC7A11. *Cancer Discov*, 2019, 9(12): 1673-1685
- [51] Avalos AM, Ploegh HL. Early BCR events and antigen capture, processing, and loading on MHC class II on B cells. *Front Immunol*, 2014, 5: 92
- [52] Hua Z, Hou B. The role of B cell antigen presentation in the initiation of CD4⁺ T cell response. *Immunol Rev*, 2020, 296(1): 24-35
- [53] Zeng QH, Wei Y, Lao XM, et al. B cells polarize pathogenic inflammatory T helper subsets through ICOSL-dependent glycolysis. *Sci Adv*, 2020, 6(37): eabb6296
- [54] Nielsen JS, Sahota RA, Milne K, et al. CD20⁺ tumor-infiltrating lymphocytes have an atypical CD27 memory phenotype and together with CD8⁺ T cells promote favorable prognosis in ovarian cancer. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(12): 3281-3292
- [55] Bruno TC, Ebner PJ, Moore BL, et al. Antigen-presenting intratumoral B cells affect CD4⁺ T cell phenotypes in non-small cell lung cancer patients. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5(10): 898-907
- [56] Wang W, Erbe AK, Hank JA, et al. NK cell-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity in cancer immunotherapy. *Front Immunol*, 2015, 6: 368
- [57] Kurai J, Chikumi H, Hashimoto K, et al. Antibody-dependent cellular cytotoxicity mediated by cetuximab against lung cancer cell lines. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(5): 1552-1561
- [58] Bolotin DA, Poslavsky S, Davydov AN, et al. Antigen receptor repertoire profiling from RNA-seq data. *Nat Biotechnol*, 2017, 35(10): 908-911
- [59] Lo Nigro C, Macagno M, Sangiolo D, et al. NK-mediated antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in solid tumors: biological evidence and clinical perspectives. *Ann Transl Med*, 2019, 7(5): 105
- [60] Dai L, Tsay JCJ, Li J, et al. Autoantibodies against tumor-associated antigens in the early detection of lung cancer. *Lung Cancer*, 2016, 99: 172-179
- [61] Wieland A, Shashidharamurthy R, Kamphorst AO, et al. Antibody effector functions mediated by Fc γ -receptors are compromised during persistent viral infection. *Immunity*, 2015, 42(2): 367-378
- [62] Yang B, Zhang Z, Chen X, et al. An Asia-specific variant of human IgG1 represses colorectal tumorigenesis by shaping the tumor microenvironment. *J Clin*

- [Investigation](#), 2022, 132(6): e153454
- [63] Shalapour S, Lin XJ, Bastian IN, et al. Inflammation-induced IgA+ cells dismantle anti-liver cancer immunity. [Nature](#), 2017, 551(7680): 340-345
- [64] Pylayeva-Gupta Y, Das S, Handler JS, et al. IL35-producing B cells promote the development of pancreatic neoplasia. [Cancer Discov](#), 2016, 6(3): 247-255
- [65] Shen P, Roch T, Lampropoulou V, et al. IL-35-producing B cells are critical regulators of immunity during autoimmune and infectious diseases. [Nature](#), 2014, 507(7492): 366-370
- [66] Lindner S, Dahlke K, Sontheimer K, et al. Interleukin 21-induced granzyme B-expressing B cells infiltrate tumors and regulate T cells. [Cancer Res](#), 2013, 73(8): 2468-2479
- [67] Xiao S, Brooks CR, Sobel RA, et al. Tim-1 is essential for induction and maintenance of IL-10 in regulatory B cells and their regulation of tissue inflammation. [J Immunol](#), 2015, 194(4): 1602-1608
- [68] Xiao S, Bod L, Pochet N, et al. Checkpoint receptor TIGIT expressed on tim-1+ B cells regulates tissue inflammation. [Cell Rep](#), 2020, 32(2): 107892
- [69] Schioppa T, Moore R, Thompson RG, et al. B regulatory cells and the tumor-promoting actions of TNF- α during squamous carcinogenesis. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2011, 108(26): 10662-10667
- [70] Ammirante M, Luo JL, Grivnickov S, et al. B-cell-derived lymphotoxin promotes castration-resistant prostate cancer. [Nature](#), 2010, 464(7286): 302-305
- [71] Yang C, Lee H, Pal S, et al. B cells promote tumor progression via STAT3 regulated-angiogenesis. [PLoS One](#), 2013, 8(5): e64159
- [72] Lee KM, Kim JI, Stott R, et al. Anti-CD45RB/anti-TIM-1-induced tolerance requires regulatory B cells. [Am J Transplant](#), 2012, 12(8): 2072-2078
- [73] Cherukuri A, Mohib K, Rothstein DM. Regulatory B cells: TIM-1, transplant tolerance, and rejection. [Immunol Rev](#), 2021, 299(1): 31-44
- [74] Yeung MY, Ding Q, Brooks CR, et al. TIM-1 signaling is required for maintenance and induction of regulatory B cells. [Am J Transplant](#), 2015, 15(4): 942-953
- [75] Greten FR, Grivnickov SI. Inflammation and cancer: triggers, mechanisms, and consequences. [Immunity](#), 2019, 51(1): 27-41
- [76] Han TS, Voon DCC, Oshima H, et al. Interleukin 1 up-regulates microRNA 135b to promote inflammation-associated gastric carcinogenesis in mice. [Gastroenterology](#), 2019, 156(4): 1140-1155
- [77] Liu JL, Wang CY, Cheng TY, et al. Circadian clock disruption suppresses PDL1+ intraepithelial B cells in experimental colitis and colitis-associated colorectal cancer. [Cell Mol Gastroenterol Hepatol](#), 2021, 12(1): 251-276
- [78] Zhang B, Vogelzang A, Miyajima M, et al. B cell-derived GABA elicits IL-10+ macrophages to limit anti-tumour immunity. [Nature](#), 2021, 599(7885): 471-476
- [79] Glass DR, Tsai AG, Oliveria JP, et al. An integrated multi-omic single-cell atlas of human B cell identity. [Immunity](#), 2020, 53(1): 217-232