组织驻留记忆T细胞与肿瘤研究进展

吴琼丽, 康双朋, 吴长有*

中山大学中山医学院免疫学研究所, 广州 510080

* 联系人, E-mail: changyou_wu@yahoo.com

收稿日期: 2020-03-19; 接受日期: 2020-04-06; 网络版发表日期: 2020-07-23

国家自然科学基金(批准号: 81971556)资助

摘要 免疫应答之后, 大多数效应T细胞凋亡, 只有少数细胞形成记忆T细胞. 根据其分布、功能和转录因子的不同, 可将记忆T细胞分为效应记忆T细胞(effector memory T cells, T_{EM})、中央记忆T细胞(central memory T cells, T_{CM})和组织驻留记忆T细胞(tissue resident memory T cells, T_{RM}). T_{RM} 细胞是非循环的淋巴细胞, 分布于非淋巴组织中, 包括皮肤和黏膜组织、泌尿生殖系统、脑组织、呼吸系统、肺和肝脏等组织中. 当病原微生物入侵后, 能够直接和快速产生防御反应. 此外, T_{RM} 细胞在肿瘤的免疫、变态反应性疾病和自身免疫性疾病的发生中也发挥十分重要的作用. T_{RM} 细胞包括 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ T细胞, 表达CD69和/或CD103, 在免疫应答过程中, 产生细胞因子和/或杀伤功能, 连接天然免疫和过继免疫, 启动全身性免疫应答. 此外, 研究表明 T_{RM} 细胞的功能受组织中调节性T(regulatory T, Treg)细胞的调控. 为此, 本文对 T_{RM} 细胞的分化及在肿瘤方面的作用进行综述.

关键词 T_{RM} , 肿瘤免疫, 疫苗

经典的分类方法根据记忆T细胞的表型、循环路径和效应功能不同将记忆T细胞分为两群, 即中央记忆T细胞(central memory T cells, T_{CM})和效应记忆T细胞(effector memory T cells, T_{EM})^[1]. T_{CM} 表达CD45RO, CCR7和CD62L, 使其可以通过高内皮静脉进入次级器官. 再次接触抗原刺激时, T_{CM} 主要表达IL-2, 并能迅速分裂, 补充周围器官中的效应T细胞. T_{EM} 表达CD45RO, 不表达CCR7和CD62L, 而表达其他趋化因子受体和黏附分子, 使其游走至感染组织^[2]. 与 T_{CM} 相比, 在T细胞抗原受体(T-cell receptor, TCR)刺激后, T_{EM} 增殖较慢, 但能迅速发生免疫应答. 2001年有文献报道小鼠流感模型中存在一群长期驻留于肺组织的 $CD8^+$

T细胞. 此外, 李斯特菌和水疱性口炎病毒感染后^[3], 抗原特异性 $CD8^+$ T细胞可迁移至非淋巴组织并长期存活^[3,4]; 当再次受到相同抗原刺激时, 这群细胞会第一时间激活, 对抗感染, 被命名为组织驻留记忆T细胞(tissue resident memory T cells, T_{RM})^[3,4]. 已经证实 $CD8^+$ T_{RM} 细胞存在于肺、皮肤、阴道和呼吸系统、泌尿系统等组织中, 发挥细胞毒性作用^[5]. 2011年, Farber课题组^[6]在小鼠嵌合体实验中发现, 肺部 $CD4^+$ T_{RM} 不仅有组织趋向性, 而且其表型不同于脾脏和外周循环的 $CD4^+$ T细胞(图1). 此外, $CD4^+$ T_{RM} 可长期驻留在肺实质中, 抵抗结核分枝杆菌感染, 快速清除细菌. 研究表明, 几乎所有组织, 包括肺、肝、胰腺、淋巴组织、泌

引用格式: 吴琼丽, 康双朋, 吴长有. 组织驻留记忆T细胞与肿瘤研究进展. 中国科学: 生命科学, 2020, 50: 1032–1041

Wu Q L, Kang S P, Wu C Y. The progress of tissue resident memory T-cells against tumors (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2020, 50: 1032–1041, doi: 10.1360/SSV-2020-0024

图 1 T_{RM} 的研究进展

Figure 1 The progress of tissue resident memory T cells

尿和生殖器黏膜、胃肠道(胃、空肠、回肠和结肠)、骨髓和大脑等组织均存在 T_{RM} 细胞^[7-13]。事实上,许多其他的白细胞谱系也具有驻留能力,包括固有淋巴细胞(innate lymphoid cells, ILCs)、巨噬细胞(macrophage, Mφ)、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)、记忆B细胞和浆细胞^[14]。目前,关于 T_{RM} 细胞的发生和维持机制尚不明确。有文献报道, KLF和KLF2^[15]等转录因子可调控 T_{RM} 的组织驻留能力, TGF-β和IFN-α等细胞因子促进了 T_{RM} 的分化^[16,17]。 $CD4^+$ T细胞辅助 $CD8^+$ T_{RM} 的形成, $CD4^+$ T细胞产生的IFN-γ促使 $CD8^+$ T细胞进入皮肤和黏膜等部位, 分化成具有杀伤功能的 $CD8^+$ T_{RM} 细胞^[18-20]。 T_{RM} 在抗感染、抗肿瘤以及在自身免疫性疾病中发挥重要的功能^[21]。

1 T_{RM} 细胞的分化与调控

T_{RM} 细胞通常存在于病原入侵部位, 能够精准、快速高效地进行免疫应答反应。目前, T_{RM} 细胞的分化主要有3种模式(图2)。(i) 当病原入侵皮肤上皮层时, 树突状细胞(dendritic cells, DC)和/或BATF3⁺ DC细胞均可捕获、识别、加工、处理抗原, 进入淋巴组织, 提呈给初始T细胞(naive T cell, T_N), 诱导 T_N 细胞的活化、增殖和分化。研究表明, 经DC细胞提呈后, T_N 细胞主要分化为 T_{CM} 、 T_{EM} 与 T_{EFF} 细胞, 而经BATF3⁺ DC提呈后, T_N 与 T_{CM} 细胞分化为 T_{RM} 前体细胞(precursors T_{RM} cells, pT_{RM}), 随后 pT_{RM} 进入血液, 经循环进入组织。在巨噬细胞释放的IFN-α作用下表达CD69, 到达上皮层, 在TGF-β的作用下表达CD103, 促使 T_{RM} 细胞分化。CD69与S1PR1的结合, 使T淋巴细胞能够长期存在于外周组织并分化发育为 T_{RM} 。(ii) 在循环系统中, 初始T细胞

在淋巴结内接受抗原提呈细胞的信号, 分化为 T_{EFF} , 在免疫应答之后, 大部分 T_{EFF} 凋亡, 部分 T_{EFF} 分化成 T_{CM} 与 T_{EM} 细胞。少部分 T_{EFF} 细胞在选择素、趋化因子、整合素的联合作用下在血液、循环系统中迁移到局部, 识别该抗原, 瞬时降低转录因子KLF2。除CD69外, KLF2是T淋巴细胞表达S1PR1所必需的转录因子^[18], 当T淋巴细胞进入外周非淋巴组织后即下调KLF2的表达, 从而使S1PR1的表达下调, 同时KLF2表达的下调使CCR7的表达也下调, 而CCR7是T细胞撤出外周非淋巴组织所必需的趋化因子。综上, KLF2是调节T细胞转运的关键转录因子之一, KLF2及其靶基因S1PR1的下调促进了T细胞在组织中的驻留^[22]。而S1PR1与细胞C型凝集素CD69表达相拮抗, 促使CD69上调。同时, 局部产生的TGF-β, TNF-α, IFN和IL-33均参与CD103的表达。在病原清除后, T_{RM} 细胞常驻上皮层不再参与外周循环。研究显示, 小鼠与人类KLF2和S1PR1在组织中的 $CD8^+$ T_{RM} ^[11,23-25], $CD4^+$ T_{RM} ^[26]以及NK T_{RM} 细胞中普遍下调, 细胞因子TGF-β和IL-15均参与了这一过程^[11,25]。(iii) 在小鼠和人类急性病原感染小肠后, 循环系统中的 T_{EFF} 细胞瞬时上调α4β7整合素, 促进其向小肠黏膜移动, 进入肠道后α4β7迅速下调, 这种α4β7的下调伴随着αeβ7整合素(αe也被称为CD103)和CD69的原位上调, 效应 $CD8^+$ T细胞在进入肠道后失去了再出肠道的能力, 持续分泌granzyme B对靶细胞进行杀伤。除以上3种主要分化途径外, 肺单核细胞与肺组织中的效应T细胞相互作用并参与驱动 T_{RM} 的分化^[27], 肺泡巨噬细胞也参与调控 T_{RM} 的早期分化^[27], 此外, 在传染病模型中, 新的证据表明, 单核细胞来源的抗原提呈细胞(monocyte-derived antigen-presenting cell, MoAPC)在 T_{RM} 细胞的分化、定位以及存

图 2 T_{RM} 细胞3种分化途径。A: DC和/或 $BATF3^{+}$ DC识别、加工、处理抗原, 进入淋巴结, 诱导初始T细胞的活化、增殖和分化。DC诱导 T_{EFF} 、 T_{EM} 和 T_{CM} 的增殖分化, 而 $BATF3^{+}$ DC诱导 T_N 和 T_{CM} 分化为前体 T_{RM} 细胞(pT_{RM}), 进入组织, 在 $IFN-\alpha$ 的作用下, T_{RM} 表达CD69, 进入到上皮层, 在 $TGF-\beta$ 的作用下表达CD103。B: 在淋巴结中, T_N 分化成 T_{EFF} 后, 部分进入上皮组织中, 识别抗原, 瞬时下调转录因子KLF2, 导致S1PR1下调, 促使CD69上调。同时, 局部产生的TNF, $IFN-\alpha$ 和IL-33细胞因子诱导细胞表达CD103, 使得细胞驻留在组织中。C: 病原入侵肠黏膜后, T_{EFF} 快速上调 $\alpha 4\beta 7$ 整合素水平, 促进其向肠黏膜移动, 当进入肠黏膜组织后, $\alpha 4\beta 7$ 急速下调, T_{RM} 表达CD69和CD103, 驻留在肠黏膜组织中

Figure 2 The differentiation of tissue resident memory T cells in three ways. A: DC and/or $BATF3^{+}$ DC recognize, process, present antigens and induce the activation, proliferation, and differentiation of T_N in lymph nodes. DC induces the proliferation and differentiation of T_{EFF} , T_{EM} , and T_{CM} , while $BATF3^{+}$ DC induces T_N and T_{CM} to differentiate into precursors T_{RM} cells (pT_{RM}), and enter the tissues where T_{RM} expresses CD69 under the role of $IFN-\alpha$. Afterwards, T_{RM} migrate to the epithelial, and expresses CD103 under the action of $TGF-\beta$. B: After T_N differentiate into T_{EFF} in lymph nodes, some of them enter the epithelial tissues to recognize antigens, and the transcription factor KLF2 is reduced instantaneously, leading to the down-regulation of S1PR1 and the up-regulation of CD69. At the same time, TNF, $IFN-\alpha$ and IL-33 induced the cells to express CD103 and reside in the tissues. C: After the pathogen invaded the intestinal mucosa, T_{EFF} rapidly upregulated $\alpha 4\beta 7$ and were promoted to migrate to the intestinal mucosa. When it entered the intestinal mucosa, $\alpha 4\beta 7$ was rapidly down-regulated, T_{RM} cells expressed CD69 and CD103 and resided in the intestinal mucosa

活方面提供趋化因子和细胞因子并起关键作用。小鼠生殖器感染疱疹病毒时, $CD4^{+}$ T_{RM} 表达的 $IFN-\gamma$ 诱导M ϕ 表达CCL5, CCL5 $^{+}$ M ϕ 帮助这些 T_{RM} 驻留在组织中; 肠内感染耶尔森氏杆菌时, CCR2依赖的M ϕ 产生的细胞因子 $IFN-\alpha/\beta$ 和IL-12调节 $CD8^{+}$ T_{RM} 的分化和维持。然而, MoAPC在调控这些细胞维持及存活方面的机制尚不清楚^[28], 以及感染解除后MoAPC发生了什么, 它们在 T_{RM} 形成和维持的小环境起到的作用, 也仍需进一步研究。

T-bet和Eomes是 T_{EM} 和 T_{CM} 的关键调控因子^[26]。T-bet和Eomes在 $CD8^{+}$ T_{RM} 中均下调CD103在皮肤、肠道、肺和大脑中的表达^[29,30], 抑制皮肤和肺中 T_{RM} 的形成, 而组织微环境中存在的 $TGF-\beta$ 下调T-bet和Eomes的表达, 促进 T_{RM} 分化^[31]。

2 T_{RM} 的种类和功能

研究表明, 除 $CD8^{+}$ T_{RM} , 还有 $CD4^{+}$ T_{RM} , Treg T_{RM} ,

$\gamma\delta T_{RM}$ 以及 NKT_{RM} 都在抗感染、抗肿瘤以及自身免疫性疾病的发生发展中发挥重要作用^[32]. $CD8^+ T_{RM}$ 在肺、皮肤、肠道等组织中长期驻留, 当再次遭遇相同抗原时可快速增殖, 发挥抗感染作用. 近期多研究表明, 肿瘤组织中浸润有大量 $CD8^+ T_{RM}$ 细胞, 浸润的细胞数量与肿瘤的分期以及预后息息相关. 肿瘤浸润的 $CD8^+ T_{RM}$ 细胞高表达颗粒酶B、IFN- γ 和 TNF- α , 发挥杀伤功能^[33]. $CD4^+ T_{RM}$ 细胞除发挥抗感染功能外, 还可促进 $CD8^+ T_{RM}$ 细胞的产生. Laidlaw 等人^[19] 的研究表明, 小鼠感染流感病毒后会清除 $CD4^+$ T 细胞, 缺乏 $CD4^+$ T 细胞辅助的 $CD8^+$ T 细胞不能上调 CD69, CD103 的表达, 无法驻留在气道上皮内, 不能形成 $CD8^+ T_{RM}$ 细胞. 在阴道黏膜感染过程中, $CD4^+ T_{RM}$ 细胞产生 IFN- γ , 可通过诱导趋化因子 CXCL9, CXCL10 和 CXCL11 的表达, 趋化 $CD8^+ T_{RM}$ 进入阴道黏膜组织^[34]. $\gamma\delta T_{RM}$ 主要聚集于皮肤、小肠、女性生殖道等黏膜组织部位, 在黏膜免疫中发挥重要作用^[17]. 皮肤组织内驻留的 $\gamma\delta T$ 细胞参与皮肤创伤的愈合^[35]. 尹芝南教授课题组^[36] 的研究表明, $\gamma\delta T$ 细胞可通过产生 IFN- γ 促进神经损伤的修复. 有趣的是, 脂肪组织驻留的 $\gamma\delta T$ 细胞在促炎因子 IL-1 β 和 IL-23 的诱导下, 迅速产生 IL-17 和 TNF- α , 激活基质细胞分泌 IL-33. IL-33 可作用于脂肪组织中 ST2 $^+$ Treg 细胞, 进而调控人和小鼠的

体温. $\gamma\delta T$ 细胞缺陷或者 IL-17A $^{-/-}$ 的小鼠在寒冷时无法自发地调节体温. 本课题组^[37] 研究发现, 人和小鼠子宫体内都存在一群组织驻留记忆 $\gamma\delta T$ 细胞, 高表达 IL-17, 受雌性激素的调控. 在自身免疫性疾病以及慢性感染炎症部位, 还存在 Treg T_{RM} 调节性的组织驻留细胞, 其主要作用是调节免疫反应, 维持机体稳态. 此外, 研究表明, 组织中存在的 NK T_{RM} 细胞可识别 CD1d 糖脂抗原, 在肿瘤监测及控制病毒和细菌感染中发挥作用^[15,35] (图3). 研究表明, 环境蛋白质亦可诱导 T_{RM} 细胞产生, 累积的 T_{RM} 细胞一旦被激活可造成严重的慢性炎症反应, 对机体造成损坏, 这可能是某些自身免疫性疾病的发病原因. 在小鼠和人体中的研究发现, 过敏性接触性皮炎由局部驻留的 T_{RM} 细胞介导^[38].

3 T_{RM} 的抗肿瘤作用

在免疫应答过程中, T 细胞被激活从而增殖、分化, 部分 T 细胞被保留在外周组织中, 而不再参与血液循环^[39]. 这些组织驻留的 $CD8^+$ 记忆 T 细胞在屏障表面和非淋巴器官中巡逻, 保护机体免受病毒和细菌感染以及肿瘤的发生. 最近的研究表明, 肿瘤免疫治疗已成为继手术、放疗、化疗、靶向治疗后最有发展前景的治疗方法^[40]. T_{RM} 细胞在阻止实体肿瘤的发展和转

图 3 T_{RM} 的不同种类及功能

Figure 3 Subsets and functions of the tissue resident memory T cells

移等方面起重要作用。恶性肿瘤的发生、发展常经过转化、克隆性增生和演进。大多数实体肿瘤患者的死亡不是由于原发肿瘤的生长引起, 而是由于肿瘤细胞转移、逃逸免疫监视导致, 因此免疫监视对保护肿瘤免疫起关键作用^[41]。肿瘤进展中 T_{RM} 细胞的浸润程度与临床的分期和治疗预后有极大的关系。肿瘤中 $CD8^+$ T_{RM} 浸润程度高、肿瘤分期较低, 患者预后更好^[5]。

$CD8^+$ T_{RM} 具有强大的细胞毒性活性。 $CD8^+$ $CD103^+$ TIL高表达颗粒酶A、B和穿孔素^[33,42]。此外, 越来越多的研究表明, T_{RM} 细胞常积聚于肿瘤中, 尤其是上皮来源的肿瘤^[43]。 $CD8^+$ $CD103^+$ T细胞直接杀伤上皮来源的肿瘤细胞。同时, 激活 $CD103$ 可直接使 $CD8^+$ T细胞释放穿孔素和颗粒酶B, 增强抗肿瘤免疫应答^[33,42](图4)。 $CD103^+$ 淋巴细胞亚群数量增加与患者病情改善和生存期相关。膀胱癌中 $CD103^+$ 肿瘤浸润淋巴细胞增多也与预后良好相关^[44], $CD103^+$ T细胞的密度与肿瘤大小成反比。最近的研究表明, $CD103$ 整合素可作为乳腺癌^[45]和肺癌^[43]预后良好的生物标志物。 $CD8^+$ $CD103^+$ T细胞已成为很多肿瘤疾病(包括口腔、卵巢、肺、子宫内膜和乳腺癌)生存的预测标志物^[46-48]。

近来研究表明, 肿瘤组织中富集的 T_{RM} 细胞抑制性免疫检查点(immune checkpoints, Icps)的表达特别丰富。有文献指出, T_{RM} 是针对Icps新疗法的主要靶点, 例如程序性死亡-1途径。最近的研究表明, 在非循环的情况下, T_{RM} 细胞的组织限制也可能导致单个转移灶内 T_{RM} 细胞的异质性, 最终导致细胞间的多样性, 维持机体免疫稳态。在越来越多的病例中, $CD8^+$ T_{RM} 细胞已被证明可以介导大体积肿瘤的消退, 导致长期的疾病缓解^[49], $CD8^+$ T_{RM} 细胞是抵抗晚期癌症^[50]的免疫细胞。研究发现, $CD8^+$ T_{RM} 细胞还可以通过促进抗原提呈细胞对肿瘤抗原的处理, 增强抗肿瘤免疫^[51]。

4 T_{RM} 在制备抗肿瘤疫苗中的作用

免疫治疗是癌症治疗的热点之一, 可以追溯到1891年的Coley疫苗^[52]。近年来的研究表明, 肿瘤浸润性T细胞主要为 T_{RM} 细胞, 为免疫治疗提供了新的潜在靶点^[53]。Ganesan等人^[43]对头颈部肿瘤患者的研究表明, 如果有 T_{RM} 基因的表达, 抗肿瘤的效果会更好。肿瘤组织中 T_{RM} 细胞密度高的患者存活时间明显延长,

图4 $CD103^+$ T_{RM} 细胞控制肿瘤细胞生长和转移的机制。 T_{RM} 细胞表达 $CD103$ 分子, 识别、结合肿瘤细胞表面的钙黏蛋白分子, 产生颗粒酶B(GZMB), 直接杀伤肿瘤细胞。同时也产生 $IFN-\gamma$, 抑制肿瘤细胞的生长, 诱导纤连蛋白产生, 限制肿瘤细胞逃逸。 T_{RM} 细胞也能产生趋化因子CCL4, XCL1, 募集 $XCR1^+$ $BATF3^+$ DC细胞, 摄取提呈死亡肿瘤细胞碎片, 游走到引流淋巴结内, 诱导 T_N 细胞分化成 T_E 细胞和 pT_{RM} 细胞, 补充肿瘤内 T_{RM} 细胞数量, 维持肿瘤免疫, 限制肿瘤细胞生长

Figure 4 The mechanism of $CD103^+$ tissue resident memory T cells in the control of the growth and metastasis of tumor cells. T_{RM} cells express $CD103$ molecule, which recognizes and binds the calcimucin molecule on the surface of tumor cells and produces granzyme-B to directly kills tumor cells. It also produces $IFN-\gamma$, which can inhibit the growth of tumor cells and induce the production of fibronectin to limits the escape of tumor cells. T_{RM} cells can also produce chemokines CCL4 and XCL1, leading to recruitment of $XCR1^+$ $Batf3^+$ DCs and activate T cells. The uptake of antigens from dying tumor cells by $XCR1^+$ $Batf3^+$ DCs can result in the priming of T_N or T_{CM} cells in draining lymph nodes to supply the number of T_{RM} cells in the tumors and limit the growth of tumor cells

表明 T_{RM} 细胞在预防肿瘤复发方面发挥了关键作用^[54]. 此外, 肿瘤逃逸的机制与免疫检查点分子过度表达或功能过强相关, 其过度表达或功能过强都会导致免疫功能受到抑制, 使机体的免疫力低下, 肿瘤易发生. 由于 T_{RM} 细胞在局部免疫中的作用, 制备疫苗, 接种后诱导 T_{RM} 细胞, 对预防和抗肿瘤十分重要. 目前已有研究证明, 经修饰后的牛痘病毒载体疫苗能激活鼻黏膜相关淋巴组织中的 T_{RM} 细胞并促进增殖和分裂, 使其数目增加, 表现出效应记忆T细胞特征; 当再次识别相同抗原时, 释放颗粒酶B和促炎细胞因子, 杀伤靶细胞^[55]. 此外, 疫苗接种的途径对促进 T_{RM} 生成至关重要. 直接在黏膜中接种的肿瘤疫苗与经肌肉或皮下接种途径的疫苗相比, 常导致黏膜肿瘤中 T_{RM} 的形成增强^[20]. 在头颈癌的临床前研究发现, 鼻内接种志贺毒素B亚基, 可诱导局部 T_{RM} 生成并抑制肿瘤生长^[55]. 然而, 截至目前, 关于 T_{RM} 在肿瘤疫苗接种后, 对肿瘤免疫监测中的作用, 还缺乏直接证明^[50,55].

5 T_{RM} 的调节性作用

T_{RM} 细胞不仅具有抗感染和抗肿瘤的作用, 还具有免疫调节功能, 在维持机体免疫平衡、自身免疫性疾病的发生发展中发挥重要作用^[56]. 常见的发挥免疫调节功能的 T_{RM} 主要是Treg T_{RM} 细胞. 研究表明, 在皮肤、肺、肌肉、脂肪、关节等组织部位都存在组织驻留的Treg细胞, 且具有组织特异性, 不同组织的Treg细胞具有不同的免疫特征, 通过不同的机制发挥免疫调节功能^[57](图5). 脂肪组织中存在的Treg细胞, 可占 $CD4^+$ T细胞的40%~60%, 表达高水平的IL-10. IL-10

抑制促炎因子和趋化因子的表达, 从而中断肥胖相关代谢障碍的发展^[58]. 此外, 组织驻留的Treg细胞在肌肉组织再生、骨骼吸收和重塑、抑制自身免疫性疾病中具有重要意义^[59-61]. 研究发现, $CD103^+$ T_{RM} 亦可发挥免疫调节功能, 但 $CD103^+CD25^+$ 双阳性 T_{RM} 细胞比 $CD103^+CD25^-$ 单阳性细胞的免疫调节功能更强大, $CD103^+$ T_{RM} 高表达CTLA-4, ICOS, FAS, GITR等免疫抑制分子^[62]. 此外, 肿瘤浸润的Treg T_{RM} 的多少与肿瘤预后负相关, 有充分的证据表明, Treg的耗竭或抑制Treg功能可以增强抗肿瘤作用^[63], 肿瘤组织内浸润的调节性T细胞可通过产生细胞因子IL-10, TGF- β 和IL-35抑制效应T细胞的功能^[64]. 本课题组先前的研究^[37]也发现, 小鼠肺、子宫和阴道等组织的 T_{RM} 细胞在体外刺激后, $CD103^+$ 细胞比 $CD103^-$ 细胞表达更低水平的IFN- γ 和IL-17.

6 展望

T_{RM} 细胞表达CD69和/或CD103, 位于病原菌入侵的初始部位, 为皮肤、生殖道等周围屏障组织的病原菌入侵提供一线防御, 在感染免疫中发挥快速的防御反应, 同时参与肿瘤、变态反应性和自身免疫性疾病的调控, 是疫苗研究的基础. T_{RM} 为疫苗开发创造了条件, 需研究的问题包括疫苗接种路线, 抗原的持久性, 以及免疫刺激信号如何优先建立 T_{RM} 系统等方面, 并仍有很大的发现空间. T_{RM} 细胞的形成、维持、调控以及与疾病之间的关系尚不清楚, 需要进一步深入研究. 在抗肿瘤免疫反应中, $CD8^+CD103^+$ T_{RM} 细胞浸润肿瘤发挥不可替代的作用. $CD103$ 是肿瘤反应性

图5 组织驻留调节性 T_{RM} 细胞的种类和功能

Figure 5 The subtypes and functions of tissue resident regulatory tissue resident memory T cells

CD8⁺肿瘤浸润淋巴细胞的关键生物标志物, 可作为肿瘤预后的预测分子。此外, 肿瘤浸润T_{RM}细胞高表达免疫检查点分子, 根据发现的免疫检查点分子并研制调节这些分子表达或功能的药物有很大的临床应用前景。表面标志物CD103在抗肿瘤免疫治疗中尤为重要。然而, 如何上调CD8⁺T细胞表面CD103的表达, 增加肿瘤相关T_{RM}细胞的数量, 降低免疫检查点的表达, 增强免疫防御, 提高免疫治疗水平, 是抗肿瘤研究的重要方向。同时, T_{RM}细胞的驻留特点也为器官移植带来了临

床挑战, T_{RM}的组织驻留和免疫反应迅速强烈特性, 使得器官移植患者容易发生移植物抗宿主疾病; 此外, 当T_{RM}细胞识别出无害的抗原或自身抗原时, 它们的激活会导致机体严重受损, 这种损害可能是长期的, 也可能是反复发生的。CD4⁺T_{RM}细胞最近被证明可以驱动过敏性气道疾病(在小鼠中模拟哮喘), 并可能导致屏障部位的延迟型超敏反应。如何靶向清除或抑制供体器官以及过敏性气道的T_{RM}细胞, 为临床移植和治疗服务, 也具有重大意义。

参考文献

- 1 Sallusto F, Lenig D, Förster R, et al. Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions. *Nature*, 1999, 401: 708–712
- 2 Yu S F, Wu C Y. Advances in the study of the immunological characteristics of tissue-resident memory T cells (in Chinese). *Chin J Immunol*, 2017, 33: 1093–1100 [余思菲, 吴长有. 组织定居记忆性T细胞的免疫学特征研究进展. *中国免疫学杂志*, 2017, 33: 1093–1100]
- 3 Hogan R J, Usherwood E J, Zhong W, et al. Activated antigen-specific CD8⁺T cells persist in the lungs following recovery from respiratory virus infections. *J Immunol*, 2001, 166: 1813–1822
- 4 Masopust D, Vezys V, Marzo A L, et al. Preferential localization of effector memory cells in nonlymphoid tissue. *Science*, 2001, 291: 2413–2417
- 5 Hartana C A, Ahlén Bergman E, Broomé A, et al. Tissue-resident memory T cells are epigenetically cytotoxic with signs of exhaustion in human urinary bladder cancer. *Clin Exp Immunol*, 2018, 194: 39–53
- 6 Teijaro J R, Turner D, Pham Q, et al. Cutting edge: Tissue-retentive lung memory CD4 T cells mediate optimal protection to respiratory virus infection. *J Immunol*, 2011, 187: 5510–5514
- 7 Booth J S, Toapanta F R, Salerno-Goncalves R, et al. Characterization and functional properties of gastric tissue-resident memory T cells from children, adults, and the elderly. *Front Immunol*, 2014, 5: 294
- 8 Okhrimenko A, Grün J R, Westendorf K, et al. Human memory T cells from the bone marrow are resting and maintain long-lasting systemic memory. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 9229–9234
- 9 Pallett L J, Davies J, Colbeck E J, et al. IL-2high tissue-resident T cells in the human liver: Sentinels for hepatotropic infection. *J Exp Med*, 2017, 214: 1567–1580
- 10 Wong M T, Ong D E H, Lim F S H, et al. A high-dimensional atlas of human T cell diversity reveals tissue-specific trafficking and cytokine signatures. *Immunity*, 2016, 45: 442–456
- 11 Woon H G, Braun A, Li J, et al. Compartmentalization of total and virus-specific tissue-resident memory CD8⁺T Cells in human lymphoid organs. *PLoS Pathog*, 2016, 12: e1005799
- 12 Swaims-Kohlmeier A, Haaland R E, Haddad L B, et al. Progesterone levels associate with a novel population of CCR5⁺ CD38⁺ CD4 T cells resident in the genital mucosa with lymphoid trafficking potential. *J Immunol*, 2016, 197: 368–376
- 13 Smolders J, Heutinck K M, Fransen N L, et al. Tissue-resident memory T cells populate the human brain. *Nat Commun*, 2018, 9: 4593
- 14 Masopust D, Soerens A G. Tissue-resident T cells and other resident leukocytes. *Annu Rev Immunol*, 2019, 37: 521–546
- 15 Preston G C, Feijoo-Carnero C, Schurch N, et al. The impact of KLF2 modulation on the transcriptional program and function of CD8 T cells. *PLoS ONE*, 2013, 8: e77537
- 16 Iijima N, Iwasaki A. Tissue instruction for migration and retention of TRM cells. *Trends Immunol*, 2015, 36: 556–564
- 17 Mueller S N, Mackay L K. Tissue-resident memory T cells: Local specialists in immune defence. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16: 79–89
- 18 Glennie N D, Yeramilli V A, Beiting D P, et al. Skin-resident memory CD4⁺T cells enhance protection against *Leishmania major* infection. *J Exp Med*, 2015, 212: 1405–1414
- 19 Laidlaw B J, Zhang N, Marshall H D, et al. CD4⁺T cell help guides formation of CD103⁺lung-resident memory CD8⁺T cells during influenza

- viral infection. *Immunity*, 2014, 41: 633–645
- 20 Nakanishi Y, Lu B, Gerard C, et al. CD8⁺ T lymphocyte mobilization to virus-infected tissue requires CD4⁺ T-cell help. *Nature*, 2009, 462: 510–513
 - 21 Dumauthioz N, Labiano S, Romero P. Tumor resident memory T cells: New players in immune surveillance and therapy. *Front Immunol*, 2018, 9: 2076
 - 22 Wu C Y. Advances in the study of naive and memory T cells (in Chinese). *Curr Immunol*, 2005, 25: 353–356 [吴长有. 初始和记忆T细胞的研究进展. 现代免疫学, 2005, 25: 353–356]
 - 23 Park S L, Mackay L K, Gebhardt T. Distinct recirculation potential of CD69⁺ CD103[−] and CD103⁺ thymic memory CD8⁺ T cells. *Immunol Cell Biol*, 2016, 94: 975–980
 - 24 Mackay L K, Minnich M, Kragten N A M, et al. Hobit and Blimp1 instruct a universal transcriptional program of tissue residency in lymphocytes. *Science*, 2016, 352: 459–463
 - 25 Skon C N, Lee J Y, Anderson K G, et al. Transcriptional downregulation of *Slpr1* is required for the establishment of resident memory CD8⁺ T cells. *Nat Immunol*, 2013, 14: 1285–1293
 - 26 Iijima N, Iwasaki A. A local macrophage chemokine network sustains protective tissue-resident memory CD4 T cells. *Science*, 2014, 346: 93–98
 - 27 Dunbar P R, Cartwright E K, Wein A N, et al. Pulmonary monocytes interact with effector T cells in the lung tissue to drive TRM differentiation following viral infection. *Mucosal Immunol*, 2020, 13: 161–171
 - 28 Chu K L, Batista N V, Girard M, et al. Monocyte-derived cells in tissue-resident memory T cell formation. *J Immunol*, 2020, 204: 477–485
 - 29 Joshi N S, Cui W, Chande A, et al. Inflammation directs memory precursor and short-lived effector CD8⁺ T cell fates via the graded expression of T-bet transcription factor. *Immunity*, 2007, 27: 281–295
 - 30 Wakim L M, Woodward-Davis A, Liu R, et al. The molecular signature of tissue resident memory CD8 T cells isolated from the brain. *J Immunol*, 2012, 189: 3462–3471
 - 31 Sojka D K, Plougastel-Douglas B, Yang L, et al. Tissue-resident natural killer (NK) cells are cell lineages distinct from thymic and conventional splenic NK cells. *eLife*, 2014, 3: e01659
 - 32 Lu H M, Jiang J T, Lu B F. Biological characteristics and anti-tumor immunity function of tissue-resident memory T cells (in Chinese). *Chin J Clin Lab Sci*, 2018, 36: 628–631 [卢慧敏, 蒋敬庭, 卢斌峰. 组织驻留T细胞的生物学特征及抗肿瘤免疫作用. 临床检验杂志, 2018, 36: 628–631]
 - 33 Franciszkiewicz K, Le Floch A, Jalil A, et al. Intratumoral induction of CD103 triggers tumor-specific CTL function and CCR5-dependent T-cell retention. *Cancer Res*, 2009, 69: 6249–6255
 - 34 Nakajima C, Mukai T, Yamaguchi N, et al. Induction of the chemokine receptor CXCR3 on TCR-stimulated T cells: Dependence on the release from persistent TCR-triggering and requirement for IFN- γ stimulation. *Eur J Immunol*, 2002, 32: 1792
 - 35 Mackay L K, Kallies A. Transcriptional regulation of tissue-resident lymphocytes. *Trends Immunol*, 2017, 38: 94–103
 - 36 Li Y, Wu Y, Zhang C, et al. $\gamma\delta$ T cell-derived interleukin-17A via an interleukin-1 β -dependent mechanism mediates cardiac injury and fibrosis in hypertension. *Hypertension*, 2014, 64: 305–314
 - 37 Kang S P, Wu Q L, Wu C Y. Immunological characteristics of tissue-resident memory T cells in uterine (in Chinese). *Immunol J*, 2017, 33: 937–942 [康双朋, 吴琼丽, 吴长有. 子宫组织定居记忆T细胞的免疫学特征. 免疫学杂志, 2017, 33: 937–942]
 - 38 Zhang Y, Ruiz P. Solid organ transplant-associated acute graft-versus-host disease. *Arch Pathol Lab Med*, 2010, 134: 1220–1224
 - 39 Park S L, Gebhardt T, Mackay L K. Tissue-resident memory T cells in cancer immunosurveillance. *Trends Immunol*, 2019, 40: 735–747
 - 40 Bai L, Wang J, Tian Z G, et al. Research progress in tissue/organ regional immunity and diseases in China (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2019, 49: 220–227 [白丽, 王佳, 田志刚, 等. 我国在组织器官区域免疫特性与疾病领域的研究进展. 中国科学: 生命科学, 2019, 49: 220–227]
 - 41 Gebhardt T, Palendira U, Tschärke D C, et al. Tissue-resident memory T cells in tissue homeostasis, persistent infection, and cancer surveillance. *Immunol Rev*, 2018, 283: 54–76
 - 42 Floch A L, Jalil A, Vergnon I et al. α E β 7 integrin interaction with E-cadherin promotes antitumor CTL activity by triggering lytic granule polarization and exocytosis. *J Exp Med*, 2007, 204: 559–570
 - 43 Ganesan A P, Clarke J, Wood O, et al. Tissue-resident memory features are linked to the magnitude of cytotoxic T cell responses in human lung cancer. *Nat Immunol*, 2017, 18: 940–950
 - 44 Wang B, Wu S, Zeng H, et al. CD103⁺ tumor infiltrating lymphocytes predict a favorable prognosis in urothelial cell carcinoma of the bladder. *J*

- Urol, 2015, 194: 556–562
- 45 Wang Z Q, Milne K, Derocher H, et al. CD103 and intratumoral immune response in breast cancer. *Clin Cancer Res*, 2016, 22: 6290–6297
- 46 Webb J R, Milne K, Watson P, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes expressing the tissue resident memory marker CD103 are associated with increased survival in high-grade serous ovarian cancer. *Clin Cancer Res*, 2014, 20: 434–444
- 47 Djenidi F, Adam J, Goubar A, et al. CD8⁺ CD103⁺ tumor-infiltrating lymphocytes are tumor-specific tissue-resident memory T cells and a prognostic factor for survival in lung cancer patients. *J Immunol*, 2015, 194: 3475–3486
- 48 Xiao Y, Li H, Mao L, et al. CD103⁺ T and dendritic cells indicate a favorable prognosis in oral cancer. *J Dent Res*, 2019, 98: 1480–1487
- 49 Wei S C, Duffy C R, Allison J P. Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy. *Cancer Discov*, 2018, 8: 1069–1086
- 50 Wolchok J D, Saenger Y. The mechanism of anti-CTLA-4 activity and the negative regulation of T-cell activation. *Oncol*, 2008, 13: 2–9
- 51 Menares E, Gálvez-Cancino F, Cáceres-Morgado P, et al. Tissue-resident memory CD8⁺ T cells amplify anti-tumor immunity by triggering antigen spreading through dendritic cells. *Nat Commun*, 2019, 10: 4401
- 52 Li D, Wang W. Booming cancer immunotherapy fighting tumors. *Sci China Life Sci*, 2017, 60: 1445–1449
- 53 Granier C, Blanc C, Karaki S, et al. Tissue-resident memory T cells play a key role in the efficacy of cancer vaccines. *Oncoimmunology*, 2017, 6: e1358841
- 54 Burnet M. Cancer—A biological approach: I. The processes of control. II. The significance of somatic mutation. *Br Med J*, 1957, 1: 779–786
- 55 Nizard M, Roussel H, Diniz M O, et al. Induction of resident memory T cells enhances the efficacy of cancer vaccine. *Nat Commun*, 2017, 8: 15221
- 56 Ichikawa T, Hirahara K, Kokubo K, et al. CD103hi Treg cells constrain lung fibrosis induced by CD103lo tissue-resident pathogenic CD4 T cells. *Nat Immunol*, 2019, 20: 1469–1480
- 57 Prasad S, Hu S, Sheng W S, et al. Tregs modulate lymphocyte proliferation, activation, and resident-memory T-cell accumulation within the brain during MCMV infection. *PLoS ONE*, 2015, 10: e0145457
- 58 Cipolletta D, Kolodin D, Benoist C, et al. Tissue Tregs: A unique population of adipose-tissue-resident Foxp3⁺CD4⁺ T cells that impacts organismal metabolism. *Seminars Immunol*, 2011, 23: 431–437
- 59 Weirather J, Hofmann U D W, Beyersdorf N, et al. Foxp3⁺ CD4⁺ T cells improve healing after myocardial infarction by modulating monocyte/macrophage differentiation. *Circ Res*, 2014, 115: 55–67
- 60 Zaiss M M, Sarter K, Hess A, et al. Increased bone density and resistance to ovariectomy-induced bone loss in FoxP3-transgenic mice based on impaired osteoclast differentiation. *Arthritis Rheumat*, 2010, 62: 2328–2338
- 61 Rosenblum M D, Gratz I K, Paw J S, et al. Response to self antigen imprints regulatory memory in tissues. *Nature*, 2011, 480: 538–542
- 62 Chang L Y, Lin Y C, Kang C W, et al. The indispensable role of CCR5 for *in vivo* suppressor function of tumor-derived CD103⁺ effector/memory regulatory T cells. *J Immunol*, 2012, 189: 567–574
- 63 Yan S, Zhang Y, Sun B. The function and potential drug targets of tumour-associated Tregs for cancer immunotherapy. *Sci China Life Sci*, 2019, 62: 179–186
- 64 Facciabene A, Peng X, Hagemann I S, et al. Tumour hypoxia promotes tolerance and angiogenesis via CCL28 and Treg cells. *Nature*, 2011, 475: 226–230

The progress of tissue resident memory T-cells against tumors

WU QiongLi, KANG ShuangPeng & WU ChangYou

Institute of Immunology, Zhongshan School of Medicine, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China

Most effector T cells are known to die as only a few of them became memory T cells following immune responses. According to their distribution, function, and transcription factors, memory T cells can be divided into effector memory T cells, central memory T cells, and tissue resident memory T cells (T_{RM}). The tissue resident memory T cells do not circulate in the blood and lymph nodes but are found in non-lymphoid tissues, which includes the skin and mucous membranes, urogenital system, brain, respiratory system, lung, and liver tissues. The form of memory T cells can play the defense response directly and quickly when the pathogens invade the tissues. In addition, the tissue resident memory T cells also play a very important role in the immune responses to tumors, allergic, and autoimmune diseases. The tissue resident memory T cells include the $CD4^+$ and $CD8^+$ T cells that express cell surface molecules CD69 and/or CD103 and produce cytokines and/or play killing functions during the immune response as well as linking original and adaptive immunity to initiate a systemic immune response. In addition, studies have shown that the function of the tissue resident memory T cells is controlled by the regulatory T (Treg) cells in tissues. In this paper, the differentiation of the tissue resident memory T cells and their role in tumors are reviewed.

T_{RM} , tumor immunity, vaccine

doi: [10.1360/SSV-2020-0024](https://doi.org/10.1360/SSV-2020-0024)