

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2022.04.013

成纤维细胞激活蛋白促进肿瘤免疫逃逸和转化治疗研究进展

Research progress on fibroblast activation protein promoting tumor immune escape and transformation therapy

赵妍^{ab}综述;刘丽华^a审阅(河北医科大学第四医院 a.肿瘤免疫治疗科;b.肿瘤内科,河北 石家庄 050011)

[摘要] 成纤维细胞激活蛋白(FAP)为II型丝氨酸蛋白酶,在多种肿瘤间质中高表达,是肿瘤相关成纤维细胞(CAF)表面标志物之一,与肿瘤进展和总生存期缩短显著相关。近年研究发现,FAP具有介导肿瘤免疫逃逸的重要作用,通过影响天然免疫和适应性免疫反应中细胞种类、数量及功能的变化,调控多种趋化因子和细胞因子的分泌,重塑肿瘤免疫微环境并诱导肿瘤免疫治疗抵抗。通过综述FAP与肿瘤免疫逃逸的关系、作用机制以及在免疫治疗、特别是转化研究进展,可为优化肿瘤免疫治疗提供新思路。

[关键词] 肿瘤相关成纤维细胞;成纤维细胞激活蛋白;肿瘤微环境;免疫逃逸;转化治疗

[中图分类号] R730.3;R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)04-0354-06

探究免疫逃逸调控机制及其有效逆转模式是当前肿瘤免疫治疗领域的热点问题。肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中多种细胞组成和细胞因子的动态变化在肿瘤免疫编辑过程中发挥重要作用并可能直接诱导免疫逃逸。成纤维细胞是TME的重要组成部分,其表型变化影响肿瘤进展及对治疗应答的反应。近来研究发现,肿瘤相关成纤维细胞(cancer associated fibroblast, CAF)不仅促进肿瘤发生发展和复发转移,还诱导肿瘤免疫抑制微环境的形成和维持。成纤维细胞激活蛋白(fibroblast activation protein, FAP)是细胞表面II型丝氨酸蛋白酶,在多种肿瘤基质中表达上调,为CAF分子标志物之一。本文系统回顾FAP与免疫细胞、细胞因子和免疫检查点的关系及其在肿瘤免疫逃逸中的作用机制和转化治疗进展,以期从靶向CAF的角度寻求优化肿瘤免疫治疗的策略。

1 FAP基本特性及在TME中的表达

FAP最初是1986年RETTIG等^[1]在用单克隆抗体F19培养的成纤维细胞中发现的细胞表面抗原分子,又称细胞表面蛋白酶“Seprase”。FAP是丝氨酸寡肽酶家族的II型膜结合型糖蛋白,具有二肽基肽酶和内肽酶活性^[2-3]。FAP在正常组织或良性肿瘤间质中不表达或低表达,在胰腺癌^[4]、乳腺癌^[5]、胃癌^[6]、结直肠癌^[7]等多种肿瘤基质成纤维细胞表面呈高表达,常被作为CAF特异标记物之一。随着研究深入,发现FAP也表达于免疫抑制细胞^[8]和血管周细胞^[9]。FAP与肿瘤进展和总生存期缩短显著相关,是多种肿瘤不良预后因素^[4, 10-12]。

2010年,KRAMAN等^[13]研究并首次阐述了FAP阳性基质细胞具有抑制抗肿瘤免疫反应的功能。研

究人员构建可驱动白喉毒素受体表达的FAP基因修饰小鼠模型,通过注射白喉毒素消除FAP阳性细胞,发现肿瘤细胞和基质细胞在48 h内快速缺氧坏死,并增强T细胞活化及分泌IFN- γ 和TNF- α 。该研究初步揭示FAP与肿瘤免疫之间存在关联。随后陆续发现FAP调节多种免疫细胞,促使肿瘤免疫逃逸。

2 FAP对免疫细胞的调节作用

2.1 FAP调节T淋巴细胞表型和功能

作为抗肿瘤免疫反应主体,T淋巴细胞的表型变化直接影响其抗肿瘤效应,而FAP参与多种肿瘤中T细胞的调节。在胰腺癌中,FAP过表达的细胞间质呈现CD8⁺T细胞浸润受限的特征^[4, 14];在乳腺癌中,其表现为CD4⁺T细胞浸润减少并与临床复发显著相关^[5];在结直肠癌中,FAP高表达伴随CD3⁺细胞、Th1细胞和自然杀伤T细胞的消耗^[7]。CREMASCO等^[15]研究表明,抗人平足蛋白阳性的FAP⁺CAF富集于肿瘤外边缘,与T细胞密切接触,并以一氧化氮依赖的方式抑制T细胞增殖。此外,FAP还可通过抑制T细胞内信号转导通路减弱T细胞免疫功能。ÉRSEK等^[16]研究结果显示,FAP⁺CAF干扰CD8⁺T细胞内NF- κ B信号通路,抑制CTL早期活化及杀伤功能。因此,靶向FAP可能通过增强抗肿瘤T细胞功能重塑免疫微环境,达到抑制肿瘤的目的。

调节性T细胞(Treg细胞)作为免疫抑制微环境中重要的组成部分在维持免疫耐受中发挥核心作用。FAP可通过上调叉头框蛋白P3(forkhead box

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81871894;No.91942314)

[作者简介] 赵妍(1990-),女,博士,主要从事肿瘤免疫治疗及转化研究,E-mail: yanzhao0928@126.com

[通信作者] 刘丽华,E-mail: cdlihua@aliyun.com

P3, FOXP3) 基因, 促进 Treg 细胞浸润、增殖分化及免疫抑制功能^[7]。HOU 等^[17]在卵巢癌组织间质中发现, FAP 表达水平与 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞浸润程度呈正相关。此外, FAP 通过 Treg 细胞抑制肿瘤免疫功能是由不同 CAF 亚群所介导, COSTA 等^[18]在三阴性乳腺癌中将 CAF 分为四个亚群, 其中 FAP⁺CAF 亚群 (CAF-S1) 与 Treg 细胞募集有关, 并通过 B7-H3、CD73 和二肽基肽酶-4 促进 CD25⁺T 细胞向 FOXP3⁺Treg 细胞分化, 抑制效应 T 细胞增殖。KIEFFER 等^[19]进一步将乳腺癌 CAF-S1 分为 8 个群集, 发现 FAP⁺CAF-S1 亚群通过激活活化 T 细胞核因子 (nuclear factor of activated T cells, NFAT)/STAT 通路, 上调 Treg 细胞 PD-1 和 CTLA-4 表达, 继而增加了以 TGF- β 通路为特征的 CAF 扩增。以上研究表明, FAP 通过介导 CAF 与 Treg 细胞交互作用发挥免疫逃逸功能。

2.2 FAP 调节 TAM 的表型和功能

TAM 根据其极化状态分为 M1 抗肿瘤表型和 M2 促肿瘤表型。M2 型巨噬细胞具有免疫抑制功能。FAP 可诱导巨噬细胞由 M1 型极化为 M2 型, 并通过 PTEN/AKT 和 MEK/ERK 通路促进肿瘤细胞及 TAM 生长和迁移^[20]。MULIADITAN 等^[8]研究表明, FAP 和血红素加氧酶-1 共表达于 TAM, 这类 TAM 和伤口愈合时的巨噬细胞类似, 可被肿瘤利用进而发生转移。然而, FAP 如何诱导巨噬细胞发生表型和功能的转变尚不明确, 值得进一步研究。

2.3 FAP 与其他免疫细胞

髓系来源抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cell, MDSC) 是一类来源于骨髓的异质性细胞, 可通过抑制 T 细胞来诱导免疫抑制。LIN 等^[21]研究表明, 在肝内胆管癌中, FAP 通过激活 STAT3/CCL2 轴招募 Gr-1⁺MDSC, 促进肿瘤增殖和血管生成。

NK 细胞是肿瘤免疫监视中关键的先天性免疫效应细胞, 参与早期免疫应答并强化适应性免疫应答。近年来研究表明, FAP⁺CAF 通过下调 NK 细胞上激活受体 NKG2D 的表达, 抑制 NK 细胞功能, 促进形成免疫抑制微环境^[22]。

此外, 目前关于肿瘤相关中性粒细胞与 CAF 相互作用的研究非常有限。OGAWA 等^[4]发现, FAP 高表达基质中存在较多中性粒细胞浸润, 其具体功能尚不明确, 需要更深入的研究进一步探索。

3 FAP 对肿瘤微环境中免疫抑制因子的调节作用

3.1 FAP 与 TGF- β

TGF- β 是 TME 中具有重要免疫抑制功能的细胞因子, 可介导成纤维细胞向 CAF 转化。在 CAF 中,

TGF- β 信号通路显著上调, 促进成纤维细胞向 FAP 高表达表型分化^[15]。此外, TGF- β 亦可诱导胶质瘤细胞、周细胞、内皮细胞中 FAP 表达, 以及促进 FAP 在上皮间质转化过程中表达增加, 形成具有迁移能力的间充质细胞^[23-24]。MARIATHASAN^[25]等研究进一步揭示, CAF 在 TGF- β 作用下阻碍 CD8⁺T 细胞浸润, 促进免疫排斥表型形成。

另一方面, FAP 促进向 TME 中释放 TGF- β 。应用外源性 FAP 刺激人脐静脉内皮细胞后, 培养液上清中 TGF- β 含量呈剂量依赖性增加, 血液循环中可溶性 FAP 亦可激活局部组织中 TGF- β 通路, 促进肿瘤发生、发展^[26]。另外, FAP 可通过介导 CAF 释放胶原蛋白和纤连蛋白等细胞外基质成分激活 TGF- β , 形成正反馈循环, 进一步加剧了 FAP⁺CAF 介导的肿瘤免疫逃逸。

3.2 FAP 与趋化因子

趋化因子是能趋化细胞定向移动的小分子分泌蛋白, 对形成免疫抑制 TME 具有重要作用。ÉRSEK 等^[16]和 COSTA 等^[18]分别在黑色素瘤和乳腺癌中发现 FAP⁺CAF 通过增加 CXCL12 释放发挥免疫抑制作用。FEIG 等^[27]在胰腺癌中也得出一致结论, 即 CXCL12 主要来源于 FAP⁺CAF, 与肿瘤细胞上 CXCR4 受体结合后, 干扰效应 T 细胞与肿瘤细胞的相互作用, 促进肿瘤免疫逃逸。CXCR4 还可促进间充质干细胞向 CAF 转化^[28], 在 TME 中形成正反馈环激活 FAP, 促进肿瘤进展。当阻断 CXCR4 受体时, 可增加瘤内 CD8⁺T 细胞和记忆 T 细胞浸润。CXCR4 抑制剂与 PD-1 抑制剂联合应用可进一步减少 MDSC 浸润及 IL-6、IL-10 释放, 促进 M2 型 TAM 向 M1 型 TAM 转化并发挥抗肿瘤作用^[29]。

研究还发现, FAP⁺CAF 具有以 CCL2 上调为标志的炎症表型特征。ZHANG 等^[3]应用差异蛋白质组学技术鉴定发现, FAP 通过酶活性裂解 CCL2, 但没有改变 CCL2 在单核细胞中的趋化能力, 提示 FAP 对 CCL2 的诱导作用依赖于非酶催化活性。FAP 通过结合尿激酶型纤溶酶原激活物受体, 激活 STAT3/CCL2 信号通路, CCL2 与其受体 CCR2 结合招募 MDSC 至肿瘤组织, 促进肿瘤进展^[21, 30-31]。另一方面, FAP⁺CAF 来源的 CCL2 可介导 TAM 生长和迁移, HGASHINO 等^[20]研究发现, FAP⁺CAF 分泌 CCL2 促进肿瘤细胞和巨噬细胞样细胞迁移, 从而促进食管鳞癌进展。在小鼠肝癌模型中, 敲低 CCL2 基因可明显抑制 FAP⁺CAF 移植瘤生长, 减少 MDSC 和 TAM 数量, 增加 IFN- γ ⁺T 细胞浸润。以上研究均表明 FAP 调节多种细胞因子分泌, 形成复杂信号网络, 共同参与免疫微环境重塑与维持。

4 FAP对免疫检查点的调节与免疫检查点抑制剂耐药

免疫检查点是传递免疫抑制性信号的重要因子,与肿瘤免疫逃逸和免疫检查点抑制剂疗效受限存在密切联系。新近研究发现,FAP表达与TME中免疫检查点上调相关。在非小细胞肺癌非吸烟患者中,FAP与PD-L1呈正相关性^[32]。此外,FAP⁺CAF通过精氨酸酶途径上调免疫检查点TIGIT与B和T淋巴细胞弱活化子,负向调控CD8⁺T细胞抗肿瘤免疫反应^[16]。另一项研究表明,FAP高表达的结直肠癌组织中CTLA-4和杀伤细胞凝集素样受体亚家族G成员1表达上调^[7],提示FAP可诱导肿瘤细胞利用免疫检查点完成自身免疫逃逸。

目前,PD-1/PD-L1免疫检查点抑制剂给肿瘤免疫治疗带来革命性突破,但仍面临PD-1抑制剂单药有效率低、原发和继发耐药、免疫疗效标志物不足等挑战。多项研究表明,FAP导致肿瘤对PD-1抑制剂治疗耐药。FEIG等^[27]在胰腺癌研究中发现,消除FAP后PD-1抑制剂和CTLA-4抑制剂的治疗效果有所提升。随后,国内学者分别在直肠癌^[31]及胃癌^[33]的小鼠异种移植模型中证实,FAP过表达是PD-1抑制剂耐药机制之一,应用FAP抑制剂可改变免疫抑制性TME,使荷瘤小鼠对免疫检查点阻断治疗更敏感。FAP有望成为预测PD-1抑制剂耐药的生物标志物,然而,通过调控FAP能否逆转PD-1抑制剂等耐药需要进一步临床证实。

5 以FAP为靶点的肿瘤免疫治疗

针对肿瘤自身抗原的特异性抗肿瘤免疫反应是肿瘤免疫治疗研究中的热点。FAP作为肿瘤基质抗原,可成为理想靶标杀伤CAF,并可选择性激活细胞毒性药物并响应适应性免疫应答,提高以药物、细胞疗法等为基础治疗的疗效。以FAP为靶点的免疫治疗策略包括:FAP抗体、FAP疫苗、CAR-T细胞疗法、溶瘤病毒疗法等。基本都处于临床前研发阶段。

5.1 FAP抗体

Sibrotuzumab是早期研发的人源化F19抗体,其发挥功能需依赖NK细胞介导的细胞毒性作用,在I/II期临床研究中转移性肺癌和结直肠癌疗效有限^[34]。LANG等^[35]通过将FAP抗体负载到基于细胞穿透肽的纳米颗粒上,特异性下调CXCL12表达,重塑前列腺癌TME,显著抑制肿瘤侵袭、迁移和血管生成。

然而,TME各组成成分相互作用较为复杂,阻断单一蛋白的效果可能被肿瘤启动其他作用机制而抵

消,故开发同时针对多个表位的抗体是未来发展方向。近期,研究者通过将抗体与药物偶联提高FAP抗体的疗效,OMTX705^[36]是一种人源化FAP抗体与溶血素的新型化合物,在对PD-1抑制剂耐药的小鼠模型中,OMTX705增加CD8⁺T细胞浸润,致肿瘤缩小并延迟肿瘤复发,表明OMTX705靶向FAP对免疫治疗耐药有效。此外,双特异性抗体及多特异性抗体在临床治疗中展现了广阔的应用前景,LABIANO等^[37]报道了双特异性FAP-CD40抗体,该抗体需依赖FAP诱导CD40发挥激动作用,在选择性地靶向肿瘤细胞同时活化抗原提呈细胞上CD40受体,从而触发适应性免疫应答。相类似的双抗还有FAP/4-1BBL^[38],通过FAP介导激活T细胞上内源性共刺激分子4-1BB(CD137),促进IFN- γ 和颗粒酶B分泌发挥抗肿瘤活性。此外,CHEN等^[39]研发出抗HER2/抗FAP/抗聚乙二醇(mPEG)三特异性抗体,使mPEG包被的免疫脂质体同时靶向HER2⁺乳腺癌细胞和FAP⁺CAF,更有效地抑制肿瘤细胞生长并逆转CAF治疗抵抗。总之,新型FAP抗体的应用为未来实现个体化、精准化免疫治疗提供了可能,今后研究中FAP抗体可与其他抗肿瘤疗法联合以获得更好的疗效。

5.2 FAP疫苗

肿瘤疫苗是指利用肿瘤抗原,通过主动免疫方式诱导机体产生特异性抗肿瘤效应,而CAF阻止疫苗诱导效应T细胞在瘤内浸润并发挥抗肿瘤作用。XIA等^[40]构建FAP的DNA疫苗使I型胶原及其他抑制性基质因子表达下调,增强CTL抗肿瘤效应。DUPERRET等^[41]报道,新型FAP的DNA疫苗能够逆转免疫耐受并发挥抗肿瘤活性,使CD8⁺T细胞浸润增加,TAM浸润减少,同时诱导CD8⁺和CD4⁺T细胞产生免疫应答。GENG等^[42]构建了同时靶向肿瘤基质抗原FAP和肿瘤细胞抗原存活素(survivin)的DNA疫苗,FAP/survivin双靶向疫苗在乳腺癌荷瘤小鼠模型中显示出增强的抗肿瘤作用。在联合多柔比星时下调荷瘤小鼠外周MDSC,进一步增强FAP/survivin疫苗的抗肿瘤活性。

除了靶向FAP的DNA疫苗,HU等^[43]研发出FAP修饰的类外泌体纳米囊泡肿瘤疫苗(eNVs-FAP),该疫苗通过同时靶向肿瘤细胞和CAF,促进DC成熟,增强效应T细胞浸润及功能,减少M2-TAM、MDSC和Treg等免疫抑制细胞浸润,在多种荷瘤小鼠模型上均表现出良好的抗肿瘤效果。然而FAP疫苗的研发仍处于初级阶段,还需要进一步优化,未来的研究应该重点关注将疫苗与常规治疗相结合,或与其他肿瘤抗原特异性疫苗协同应用以增强抗肿瘤免疫。

5.3 靶向FAP的CAR-T细胞疗法

CAR-T细胞免疫疗法是将CTL通过基因改造用来识别特定的肿瘤抗原,是最具前景的免疫疗法之一。靶向FAP的CAR-T细胞已证实对多种临床前肿瘤模型有效,包括恶性胸膜间皮瘤、黑色素瘤、结肠癌和乳腺癌等^[26]。FAP-CAR-T细胞增加CD8⁺T在肿瘤中浸润^[44],且含有突变CD28信号域的FAP-CAR-T细胞与PD-1抑制剂联合可增强T细胞代谢和活化^[45]。LO等^[46]通过应用FAP-CAR-T细胞,减少细胞外基质蛋白和糖胺聚糖,降低肿瘤血管密度,从而抑制胰腺癌生长,表明靶向FAP的CAR-T细胞疗法可通过重塑细胞外基质实现抗肿瘤效果。近期, MILLUL等^[47]研发出FAP的新型配体OncoFAP,与FAP结合具有亚纳摩尔级的亲和力,OncoFAP衍生物可通过与CAR-T细胞结合,特异靶向FAP发挥抗肿瘤效应。以上研究表明,采用CAR将T细胞定向至TME,特异性识别并杀伤FAP⁺CAF,且能够增强T细胞抗肿瘤功能,抑制肿瘤生长。然而,由于实体瘤复杂的TME和较高肿瘤抗原异质性等因素,CAR-T细胞在实体瘤治疗方面有待于进一步研究。

5.4 FAP与溶瘤病毒

溶瘤病毒是一类选择性感染和杀伤肿瘤细胞的病毒,然而,肿瘤间质屏障限制溶瘤病毒浸润,成为其研发难点之一。近年来经过基因修饰的溶瘤病毒取得很大进展,例如携带FAP目标双特异性T细胞衔接器的溶瘤病毒同时杀伤肿瘤细胞和CAF,效力比亲本病毒高,增强T细胞活化及功能^[48]。近期研究中,LI等^[9]利用溶瘤腺病毒ICOVIR15对FAP阳性基质细胞的易感性,通过感染胶质母细胞和FAP阳性周细胞,成功抑制胶质母细胞瘤生长。靶向FAP的溶瘤病毒研究尚处于早期阶段,有关病毒体内复制和临床反应的深入研究对于建立安全有效的剂量指导方针至关重要,其临床应用效果需进一步证实。

6 总结与展望

FAP作为TME中的免疫抑制分子对于促进肿瘤免疫逃逸具有重要的作用。FAP通过调控肿瘤微环境中免疫细胞亚群的构成及功能,调节细胞因子和趋化因子的分泌及上调免疫检查点等机制形成免疫抑制微环境,并诱导肿瘤对免疫检查点抑制剂耐药,因此,近年来FAP作为肿瘤免疫治疗新靶标被广泛应用于转化研究,其中FAP多特异性抗体、FAP疫苗、靶向FAP的CAR-T细胞疗法均展示出巨大的应用潜力。然而,也有研究发现FAP在某些恶性肿瘤(如结肠癌^[49]、黑色素瘤^[50])中发挥抗肿瘤免疫作用,如FAP高表达可促进CD8⁺T细胞向肿瘤内迁移,且FAP高

表达与患者生存获益相关,这提示FAP在肿瘤中存在异质性、动态性和复杂的细胞间关联,其调控机制需进一步探讨。除此之外,未来研究工作应围绕FAP及其联合其他生物标记物在不同肿瘤CAF分型及免疫功能的深入探索,以及FAP与B细胞、中性粒细胞、树突状细胞等免疫细胞的交互作用及其机制等方面。总之,对FAP深入研究有助于全面理解FAP在TME中免疫逃逸作用及分子机制,为肿瘤免疫治疗更高效治疗模式提供新思路,对于实现临床转化具有重要的意义。

[参考文献]

- [1] RETTIG W J, CHESA P G, BERESFORD H R, *et al.* Differential expression of cell surface antigens and glial fibrillary acidic protein in human astrocytoma subsets[J]. *Cancer Res*, 1986, 46(12 Pt 1): 6406-6412.
- [2] AVERY D, GOVINDARAJU P, JACOB M, *et al.* Extracellular matrix directs phenotypic heterogeneity of activated fibroblasts[J]. *Matrix Biol*, 2018, 67: 90-106. DOI:10.1016/j.matbio.2017.12.003.
- [3] ZHANG H E, HAMSON E J, KOCZOROWSKA M M, *et al.* Identification of novel natural substrates of fibroblast activation protein-alpha by differential degradomics and proteomics[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2019, 18(1): 65-85. DOI: 10.1074/mcp.RA118.001046.
- [4] OGAWA Y, MASUGI Y, ABE T, *et al.* Three distinct stroma types in human pancreatic cancer identified by image analysis of fibroblast subpopulations and collagen[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(1): 107-119. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-20-2298.
- [5] BONNEAU C, ELIÈS A, KIEFFER Y, *et al.* A subset of activated fibroblasts is associated with distant relapse in early luminal breast cancer[J/OL]. *Breast Cancer Res*, 2020, 22(1): 76 [2021-08-03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32665033/>. DOI: 10.1186/s13058-020-01311-9.
- [6] KUMAR V, RAMNARAYANAN K, SUNDAR R, *et al.* Single-cell atlas of lineage states, tumor microenvironment, and subtype-specific expression programs in gastric cancer[J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(3): 670-691. DOI:10.1158/2159-8290.CD-21-0683.
- [7] COTO-LLERENA M, ERCAN C E, KANCHERLA V, *et al.* High expression of FAP in colorectal cancer is associated with angiogenesis and immunoregulation processes[J/OL]. *Front Oncol*, 2020, 10: 979 [2021-08-03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32733792/>. DOI:10.3389/fonc.2020.00979.
- [8] MULIADITAN T, CARON J, OKESOLA M, *et al.* Macrophages are exploited from an innate wound healing response to facilitate cancer metastasis[J/OL]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2951 [2021-08-03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30054470/>. DOI: 10.1038/s41467-018-05346-7.
- [9] LI M, LI G P, KIIYOKAWA J, *et al.* Characterization and oncolytic virus targeting of FAP-expressing tumor-associated pericytes in glioblastoma[J/OL]. *Acta Neuropathol Commun*, 2020, 8(1): 221 [2021-08-03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33308315/>. DOI: 10.1186/s40478-020-01096-0.

- [10] VLACHOSTERGIOS P J, KARATHANASIS A, TZORTZIS V. Expression of fibroblast activation protein is enriched in neuroendocrine prostate cancer and predicts worse survival[J/OL]. *Genes*, 2022, 13(1): 135 [2021-08-03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35052475/>. DOI:10.3390/genes13010135.
- [11] BROWN K M, XUE A Q, SMITH R C, *et al.* Cancer-associated stroma reveals prognostic biomarkers and novel insights into the tumour microenvironment of colorectal cancer and colorectal liver metastases[J]. *Cancer Med*, 2022, 11(2): 492-506. DOI: 10.1002/cam4.4452.
- [12] MACNEIL T, VATHIOTIS I A, SHAFI S, *et al.* Multiplex quantitative analysis of tumor-infiltrating lymphocytes, cancer-associated fibroblasts, and CD200 in pancreatic cancer[J]. *Cancers*, 2021, 13(21): 5501 [2021-08-03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34771664/>. DOI:10.3390/cancers13215501.
- [13] KRAMAN M, BAMBROUGH P J, ARNOLD J N, *et al.* Suppression of antitumor immunity by stromal cells expressing fibroblast activation protein- α [J]. *Science*, 2010, 330(6005): 827-830. DOI:10.1126/science.1195300.
- [14] ZHOU Y Y, CHEN L P, ZHANG Y, *et al.* Integrated transcriptomic analysis reveals hub genes involved in diagnosis and prognosis of pancreatic cancer[J/OL]. *Mol Med*, 2019, 25(1): 47 [2021-08-03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31706267/>. DOI: 10.1186/s10020-019-0113-2.
- [15] CREMASCO V, ASTARITA J L, GRAUEL A L, *et al.* FAP delineates heterogeneous and functionally divergent stromal cells in immune-excluded breast tumors[J]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(12): 1472-1485. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-18-0098.
- [16] ÉRSEK B, SILLÓ P, CAKIR U, *et al.* Melanoma-associated fibroblasts impair CD8⁺ T cell function and modify expression of immune checkpoint regulators *via* increased arginase activity[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(2): 661-673. DOI:10.1007/s00018-020-03517-8.
- [17] HOU C M, QU X M, ZHANG J, *et al.* Fibroblast activation proteins- α suppress tumor immunity by regulating T cells and tumor-associated macrophages[J]. *Exp Mol Pathol*, 2018, 104(1): 29-37. DOI:10.1016/j.yexmp.2017.12.003.
- [18] COSTA A, KIEFFER Y, SCHOLER-DAHIREL A, *et al.* Fibroblast heterogeneity and immunosuppressive environment in human breast cancer[J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(3): 463-479. DOI:10.1016/j.ccell.2018.01.011.
- [19] KIEFFER Y, HOCINE H R, GENTRIC G, *et al.* Single-cell analysis reveals fibroblast clusters linked to immunotherapy resistance in cancer[J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(9): 1330-1351. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-1384.
- [20] HIGASHINO N, KOMA Y I, HOSONO M, *et al.* Fibroblast activation protein-positive fibroblasts promote tumor progression through secretion of CCL2 and interleukin-6 in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Lab Invest*, 2019, 99(6): 777-792. DOI: 10.1038/s41374-018-0185-6.
- [21] LIN Y L, LI B J, YANG X G, *et al.* Fibroblastic FAP promotes intrahepatic cholangiocarcinoma growth *via* MDSCs recruitment[J]. *Neoplasia*, 2019, 21(12): 1133-1142. DOI: 10.1016/j.neo.2019.10.005.
- [22] LIM S A, KIM J, JEON S, *et al.* Defective localization with impaired tumor cytotoxicity contributes to the immune escape of NK cells in pancreatic cancer patients[J/OL]. *Front Immunol*, 2019, 10: 496 [2021-08-03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31024520/>. DOI:10.3389/fimmu.2019.00496.
- [23] KREPELA E, VANICKOVA Z, HRABAL P, *et al.* Regulation of fibroblast activation protein by transforming growth factor beta-1 in glioblastoma microenvironment[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3): 1046 [2021-08-03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33494271/>. DOI:10.3390/ijms22031046.
- [24] KAHOUNOVÁ Z, KURFÜRSTOVÁ D, BOUCHAL J, *et al.* The fibroblast surface markers FAP, anti-fibroblast, and FSP are expressed by cells of epithelial origin and may be altered during epithelial-to-mesenchymal transition[J]. *Cytometry A*, 2018, 93(9): 941-951. DOI:10.1002/cyto.a.23101.
- [25] MARIATHASAN S, TURLEY S J, NICKLES D, *et al.* TGF β attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells[J]. *Nature*, 2018, 554(7693): 544-548. DOI: 10.1038/nature25501.
- [26] BRENNEN W N, J THOREK D L, JIANG W, *et al.* Overcoming stromal barriers to immuno-oncological responses *via* fibroblast activation protein-targeted therapy[J]. *Immunotherapy*, 2021, 13(2): 155-175. DOI:10.2217/imt-2020-0066.
- [27] FEIG C, JONES J O, KRAMAN M, *et al.* Targeting CXCL12 from FAP-expressing carcinoma-associated fibroblasts synergizes with anti-PD-L1 immunotherapy in pancreatic cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(50): 20212-20217. DOI: 10.1073/pnas.1320318110.
- [28] TAN H X, XIAO Z G, HUANG T, *et al.* CXCR4/TGF- β 1 mediated self-differentiation of human mesenchymal stem cells to carcinoma-associated fibroblasts and promoted colorectal carcinoma development[J]. *Cancer Biol Ther*, 2020, 21(3): 248-257. DOI: 10.1080/15384047.2019.1685156.
- [29] ZENG Y, LI B H, LIANG Y Y, *et al.* Dual blockade of CXCL12-CXCR4 and PD-1-PD-L1 pathways prolongs survival of ovarian tumor-bearing mice by prevention of immunosuppression in the tumor microenvironment[J]. *FASEB J*, 2019, 33(5): 6596-6608. DOI:10.1096/fj.201802067RR.
- [30] YANG X G, LIN Y L, SHI Y H, *et al.* FAP promotes immunosuppression by cancer-associated fibroblasts in the tumor microenvironment *via* STAT3-CCL2 signaling[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(14): 4124-4135. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-15-2973.
- [31] CHEN L L, QIU X T, WANG X H, *et al.* FAP positive fibroblasts induce immune checkpoint blockade resistance in colorectal cancer *via* promoting immunosuppression[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 487(1): 8-14. DOI:10.1016/j.bbrc.2017.03.039.
- [32] MORENO-RUIZ P, CORVIGNO S, TE GROOTENHUIS N C, *et al.* Stromal FAP is an independent poor prognosis marker in non-small cell lung adenocarcinoma and associated with p53 mutation[J]. *Lung Cancer*, 2021, 155: 10-19. DOI:10.1016/j.lungcan.2021.02.028.
- [33] WEN X Y, HE X P, JIAO F, *et al.* Fibroblast activation protein- α -positive fibroblasts promote gastric cancer progression and resistance to immune checkpoint blockade[J]. *Oncol Res*, 2017, 25(4): 629-640. DOI:10.3727/096504016X14768383625385.
- [34] HOFHEINZ R D, AL-BATRAN S E, HARTMANN F, *et al.* Stromal antigen targeting by a humanised monoclonal antibody: an

- early phase II trial of sibtuzumab in patients with metastatic colorectal cancer[J]. *Onkologie*, 2003, 26(1): 44-48. DOI:10.1159/000069863.
- [35] LANG J Y, ZHAO X, QI Y Q, *et al.* Reshaping prostate tumor microenvironment to suppress metastasis *via* cancer-associated fibroblast inactivation with peptide-assembly-based nanosystem[J]. *ACS Nano*, 2019, 13(11): 12357-12371. DOI:10.1021/acsnano.9b04857.
- [36] FABRE M, FERRER C, DOMÍNGUEZ-HORMAETXE S, *et al.* OMTX705, a novel FAP-targeting ADC demonstrates activity in chemotherapy and pembrolizumab-resistant solid tumor models[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(13): 3420-3430. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2238.
- [37] LABIANO S, ROH V, GODFROID C, *et al.* CD40 agonist targeted to fibroblast activation protein α synergizes with radiotherapy in murine HPV-positive head and neck tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(14): 4054-4065. DOI:10.1158/1078-0432.ccr-20-4717.
- [38] CLAUS C, FERRARA C, XU W, *et al.* Tumor-targeted 4-1BB agonists for combination with T cell bispecific antibodies as off-the-shelf therapy[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(496): eaav5989 [2021-08-03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31189721/>. DOI: 10.1126/scitranslmed.aav5989.
- [39] CHEN M, SHEU M T, CHENG T L, *et al.* A novel anti-tumor/anti-tumor-associated fibroblast/anti-mPEG tri-specific antibody to maximize the efficacy of mPEGylated nanomedicines against fibroblast-rich solid tumor[J]. *Biomater Sci*, 2021, 10(1): 202-215. DOI:10.1039/d1bm01218e.
- [40] XIA Q, ZHANG F F, GENG F, *et al.* Anti-tumor effects of DNA vaccine targeting human fibroblast activation protein α by producing specific immune responses and altering tumor microenvironment in the 4T1 murine breast cancer model[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2016, 65(5): 613-624. DOI:10.1007/s00262-016-1827-4.
- [41] DUPERRET E K, TRAUTZ A, AMMONS D, *et al.* Alteration of the tumor stroma using a consensus DNA vaccine targeting fibroblast activation protein (FAP) synergizes with antitumor vaccine therapy in mice[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(5): 1190-1201. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-17-2033.
- [42] GENG F, BAO X, DONG L, *et al.* Doxorubicin pretreatment enhances FAP α /survivin co-targeting DNA vaccine anti-tumor activity primarily through decreasing peripheral MDSCs in the 4T1 murine breast cancer model[J/OL]. *OncoImmunology*, 2020, 9(1): 1747350 [2021-08-03]. <http://dx.doi.org/10.1080/2162402X.2020.1747350>. DOI:10.1080/2162402X.2020.1747350.
- [43] HU S C, MA J H, SU C, *et al.* Engineered exosome-like nanovesicles suppress tumor growth by reprogramming tumor microenvironment and promoting tumor ferroptosis[J]. *Acta Biomater*, 2021, 135: 567-581. DOI:10.1016/j.actbio.2021.09.003.
- [44] KAKARLA S, CHOW K K H, MATA M, *et al.* Antitumor effects of chimeric receptor engineered human T cells directed to tumor stroma[J]. *Mol Ther*, 2013, 21(8): 1611-1620. DOI: 10.1038/mt.2013.110.
- [45] GULATI P, RÜHL J, KANNAN A, *et al.* Aberrant lck signal *via* CD28 costimulation augments antigen-specific functionality and tumor control by redirected T cells with PD-1 blockade in humanized mice[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(16): 3981-3993. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-17-1788.
- [46] LO A, WANG L C S, SCHOLLER J, *et al.* Tumor-promoting desmoplasia is disrupted by depleting FAP-expressing stromal cells [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(14): 2800-2810. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-14-3041.
- [47] MILLUL J, BASSI G, MOCK J, *et al.* An ultra-high-affinity small organic ligand of fibroblast activation protein for tumor-targeting applications[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(16): e2101852118 [2021-08-03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33850024/>. DOI:10.1073/pnas.2101852118.
- [48] FREEDMAN J D, DUFFY M R, LEI-ROSSMANN J, *et al.* An oncolytic virus expressing a T-cell engager simultaneously targets cancer and immunosuppressive stromal cells[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(24): 6852-6865. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-18-1750.
- [49] HERRERA M, MEZHEYEUSKI A, VILLABONA L, *et al.* Prognostic interactions between FAP⁺ fibroblasts and CD8a⁺ T cells in colon cancer[J/OL]. *Cancers*, 2020, 12(11): 3238 [2021-08-03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33153037/>. DOI: 10.3390/cancers12113238.
- [50] WONG P F, WEI W, GUPTA S, *et al.* Multiplex quantitative analysis of cancer-associated fibroblasts and immunotherapy outcome in metastatic melanoma[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 194 [2021-08-03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31337426/>. DOI:10.1186/s40425-019-0675-0.

[收稿日期] 2021-08-28

[修回日期] 2022-02-10

[本文编辑] 黄静怡