

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.03.010

· 综述 ·

## $\gamma\delta$ T 细胞识别机制研究进展

### Research progress in the mechanisms of $\gamma\delta$ T cells recognition

陈怡宁<sup>1</sup> 综述; 唐玲<sup>2</sup>, 于益芝<sup>3</sup> 审阅(1. 上海理工大学 健康科学与工程学院, 上海 200093; 2. 海军军医大学第一附属医院 中医外科, 上海 200433; 3. 海军军医大学基础医学院 免疫学教研室暨免疫与炎症全国重点实验, 上海 200433)

**[摘要]**  $\gamma\delta$ T 细胞在肿瘤免疫治疗中具有重要潜力, 其识别抗原的特异性和 MHC 非依赖性使其成为治疗的有力工具。然而,  $\gamma\delta$ T 细胞在肿瘤发生发展过程中发挥着复杂多样的双向作用, 包括产生促进肿瘤生长的 IL-17。近期的研究进一步揭示了  $\gamma\delta$ T 细胞的识别机制, 包括 V $\gamma$ 9V $\delta$ 1 TCR 对 EphA2 的识别机制、V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 T 细胞激活依赖于磷酸抗原 (pAg) 介导的 BTN2A1-BTN3A1 蛋白相互作用, 以及 TCR 链介导的 V $\delta$ 3 亚群识别机制。这些发现为肿瘤免疫治疗提供了新思路, 例如通过促进 EphA2 的表达来增强 V $\delta$ 1T 细胞的杀伤作用, 通过干预 BTN3A1-BTN2A1 相互作用来控制 V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 T 细胞的异常活化等。随着对  $\gamma\delta$ T 细胞识别机制研究的不断深入, 将为深入理解它们在免疫监视中的角色、优化肿瘤免疫治疗策略提供了新视角和有力支持。

**[关键词]**  $\gamma\delta$ T 细胞; 识别机制; 肿瘤治疗

**[中图分类号]** R730.3; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)05-0277-06

作为机体免疫防御和免疫监视的第一道防线,  $\gamma\delta$ T 细胞不仅对靶细胞(肿瘤细胞或病毒感染细胞)具有细胞毒效应, 还具有重要的免疫调节功能, 这有助于维持机体免疫系统的稳定状态。 $\gamma\delta$ T 细胞对靶细胞的识别机制是免疫学领域的重要科学问题之一, 近年来的研究取得了新的进展。对其识别机制的深入认识有助于更好地理解  $\gamma\delta$ T 细胞的作用, 将促进  $\gamma\delta$ T 细胞作为效应细胞应用于肿瘤等免疫相关疾病治疗的研发。

#### 1 $\gamma\delta$ T 细胞与免疫识别相关的分子特征和受体结构

$\gamma\delta$ T 细胞是一种特殊的 T 细胞亚群, 在机体受到病原微生物入侵或有细胞突变时, 能够快速反应并在维持机体内环境稳定中发挥关键作用<sup>[1]</sup>。这类细胞通过体细胞内 V(可变)、D(多样性)、J(连接)基因的重排<sup>[2]</sup>, 形成具有高度多样性和特异性的  $\gamma\delta$ T 细胞受体(T-cell receptor, TCR)。

$\gamma\delta$ TCR 由  $\gamma$  和  $\delta$  链构成, V $\delta$ 1、V $\delta$ 2 和 V $\delta$ 3 是其最常见的基因片段, 用以区分不同的亚群。 $\gamma$  和  $\delta$  链的连接区域形成了互补决定区 3 (complementarity-determining region 3, CDR3), 是抗原结合的主要位点<sup>[3]</sup>。与  $\alpha\beta$ T 细胞的 TCR 不同,  $\gamma\delta$ T 细胞的 TCR 中  $\gamma$  和  $\delta$  链的 CDR3 区域长度不一致,  $\gamma$  链的 CDR3 区域相对较短,  $\delta$  链的 CDR3 区域较长且氨基酸组成丰富多样<sup>[4]</sup>。 $\delta$  链 CDR3 的长度和多样性赋予了  $\gamma\delta$ T 细胞广泛的抗原识别能力, 且不受 MHC 的限制<sup>[5]</sup>, 这使得  $\gamma\delta$ T 细胞在抗癌和抗感染的免疫反应中发挥固有性和适应性双重功能<sup>[6]</sup>。

此外, 多样的  $\gamma$  和  $\delta$  链组合赋予了  $\gamma\delta$ T 细胞亚群

各异的识别机制, 它们可以通过不同的途径来感知和响应外界刺激。V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 T 细胞是其中研究最为广泛的  $\gamma\delta$ T 细胞亚群之一, 该亚群进行免疫识别的方式主要依赖于在病原体 and 肿瘤细胞中积累的小型非肽类磷酸抗原 (phosphoantigen, pAg)。而 V $\delta$ 1 和 V $\delta$ 3T 亚群则常以抗原非依赖性的方式识别特定分子<sup>[7]</sup>, 通过分泌细胞因子参与抗肿瘤作用, 包括与 MR1 相关蛋白结合。这些特性使  $\gamma\delta$ T 细胞成为免疫系统中一个独特而重要的细胞亚群, 其功能和调控机制在免疫学研究中具有重要价值。

#### 2 $\gamma\delta$ T 细胞识别靶细胞的机制

$\gamma\delta$ T 细胞识别靶细胞的方式与传统的  $\alpha\beta$ T 细胞相比更加多样化, 能够识别包括 MHC 分子、MHC 类分子、热激蛋白 (heat shock protein, HSP) 及 pAg 在内的多样化抗原<sup>[8]</sup>, 从而快速响应多种不同的免疫挑战。除了直接靶向肿瘤细胞,  $\gamma\delta$ T 细胞还可以通过与多样的受体或宿主细胞在受到压力时产生的信号分子相互作用来识别感染细胞和肿瘤细胞<sup>[9]</sup>。这种相互作用的识别过程无需  $\gamma\delta$ T 细胞事先与特定抗原接触或经过预激活, 使  $\gamma\delta$ T 细胞能够有效地识别并应对受损或变异的宿主细胞。此外,  $\gamma\delta$ T 细胞的不同亚群拥有各自独特的识别机制, 这些复杂多样的机制使  $\gamma\delta$ T 细胞能有效应对多种肿瘤。近期的研究进展为了解不同亚群的识别机制提供了新的视角。

**[作者简介]** 陈怡宁(1999—), 女, 研究生, 主要从事肿瘤免疫的研究。E-mail: 997998485@qq.com

**[通信作者]** 于益芝, E-mail: yuyz88@126.com; 唐玲, E-mail: tanglingyu@126.com

## 2.1 V $\delta$ 1 识别新机制——V $\gamma$ 9V $\delta$ 1 TCR 识别 EphA2

V $\delta$ 1 T 细胞作为黏膜组织和皮肤中的主要  $\gamma\delta$ T 细胞亚群<sup>[10]</sup>, 通常具有比 V $\delta$ 2 T 细胞更强的细胞毒性<sup>[11-12]</sup>。V $\delta$ 1 T 细胞主要依赖 TCR 识别靶细胞并通过分泌细胞因子来消灭肿瘤细胞。V $\delta$ 1 TCR 能够识别多种配体, 包括 CD1 家族的 MHC 类蛋白<sup>[13]</sup>。此外, V $\delta$ 1 T 细胞还能表达 NK 细胞受体, 这些受体能与应激诱导的表面分子如 MICA/MICB 和 ULBP 结合<sup>[14-15]</sup>, 后者在细胞受压力或转化时表达上调<sup>[16]</sup>, 通过结合 NKG2D 受体发挥细胞毒作用。这些机制在不同条件下发挥作用, 增强 V $\delta$ 1 T 细胞对肿瘤细胞的毒性。

最近的研究进一步揭示了 V $\delta$ 1 T 细胞在识别和杀伤癌细胞方面的新机制。HARLY<sup>[17]</sup>等在研究中发现了一种可被 V $\gamma$ 9V $\delta$ 1 TCR 识别的应激诱导抗原——表皮生长因子 A 型受体 2 (ephrin type-A receptor 2, EphA2)。EphA2 通过与表皮生长因子受体激活剂 A 的协同作用被识别, 进而激活  $\gamma\delta$ TCR。研究人员还在 EphA2 的配体结合域上鉴定了一个潜在的 TCR 结合位点, 这个位点与表皮生长因子受体激活剂 A 的结合位点不同。当肿瘤细胞开始进行依赖 5'-单磷酸腺苷 (adenosine 5'-monophosphate, AMP) 激活蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 的代谢重编程时, EphA2 的表达会上调。这一研究结果凸显了人类  $\gamma\delta$ TCR 与共受体合作识别非 MHC 编码蛋白的潜力, 这些蛋白作为细胞功能失调的信号, 可能引起  $\gamma\delta$ T 细胞感知与病毒感染或肿瘤相关的代谢能量变化。HUDECEK<sup>[18]</sup>等还发现, EphA2 参与了肿瘤细胞的溶解, EphA2 功能的抑制或缺失, 都会显著降低肿瘤细胞对 V $\delta$ 1  $\gamma\delta$ T 细胞介导杀伤的敏感性。

## 2.2 V $\delta$ 2 识别新机制——V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 由 pAg 和 BTN 家族协同识别

V $\delta$ 2 T 细胞主要存在于外周血中, 是人类  $\gamma\delta$ T 细胞中的特殊亚群, 它们通常依赖抗原来识别特定的分子。在发育过程中, TCR V $\delta$ 2 链常与 V $\gamma$ 9 链配对<sup>[19-20]</sup>, 形成 V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 T 细胞。因此, 有关 V $\delta$ 2 亚群识别机制的研究大多聚焦于 V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 T 细胞。这些细胞的 TCR 主要通过与嗜丁酸蛋白 (butyrophilin, BTN) 相互作用<sup>[21]</sup>来识别由肿瘤细胞或某些病原体产生的 pAg, 如异戊烯基焦磷酸 (isopentenylpyrophosphate, IPP) 和 (E)-4-羟基-3-甲基-丁-2-烯基焦磷酸盐 (hydroxymethyl butenyl 4-diphosphate, HMBPP), 从而发挥免疫反应。

最近的研究<sup>[23]</sup>发现, 由于结合位点的接近和重叠, BTN2A1 与 TCR 的结合和 BTN2A1 与 BTN3A1 胞外区的结合是相互排斥的。这改变了先前 BTN2A1 的胞外区直接与 TCR V $\gamma$ 9 结合<sup>[22]</sup>的推论。

清华大学北京生命科学研究中心的袁林杰等<sup>[23]</sup>的研究揭示了 BTN2A1 和 BTN3A1 在细胞内部的相互作用, 并提出了对该机制的新理解: 在肿瘤细胞发育过程中, 快速分裂的肿瘤细胞使甲羟戊酸 (mevalonic acid, MVA) 通路的活性增强, 产生过度活跃的胆固醇<sup>[24]</sup>, 促使肿瘤微环境中 pAg 的产生上调<sup>[25]</sup>。不同的 pAg 通过相似的机制促进 BTN3A1 和 BTN2A1 的胞内 B30.2 结构域结合<sup>[26]</sup>, 并通过 BTN3A1 - BTN2A1 的结合在肿瘤细胞内部传递信号, 从而触发穿膜蛋白的构象变化, 在细胞外部推动 BTN3A1 从稳定的 BTN2A1 同源二聚体上分离, 使 BTN2A1 能够与 TCR V $\gamma$ 9 链以及 V $\delta$ 2 链的种系编码区结合<sup>[27]</sup>, 从而促进 TCR 介导的  $\gamma\delta$ T 细胞激活, 使肿瘤细胞可以作为  $\gamma\delta$ T 细胞的靶标被 V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 T 细胞识别。

这一发现不仅验证了 pAg 在靶细胞内的分子胶作用, 同时深刻揭示了在肿瘤微环境中特定的细胞信号传导途径和分子相互作用的重要性, 尤其是 BTN2A1 和 BTN3A1 之间的相互作用。这也为深入研究其他蛋白质相互作用和结构变化提供了新的范例和思路, 有助于深入了解其他嗜丁酸蛋白在免疫调节中的作用。

为进一步探索这一机制, MAMEDOV 等<sup>[24]</sup>学者通过对肿瘤靶细胞进行 CRISPR 筛选, 发现了调控  $\gamma\delta$ T 细胞杀伤效应和细胞表面 BTN3A 蛋白表达的通路。在 BTN3A 蛋白表面表达的通路中, 甲羟戊酸途径酶 ACAT2 和 HMGCR、ZOL 转运蛋白 SLC37A3、转录激活因子 NLRC5 等基因的表达呈正相关。这些基因的表达促进了 BTN3A 的表达, 提高了 V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 T 细胞对靶细胞的杀伤作用。同时, 也发现了一些抑制性因素, 如转录因子 ZNF217 和 RUNX1, 这些基因会抑制 BTN3A 的表达, 从而减弱 V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 T 细胞对靶细胞的识别杀伤作用。这些发现为肿瘤免疫疗法的开发提供了潜在的作用靶点。

此外, 肿瘤细胞的能量代谢也在 V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 T 的识别机制中起关键作用。AMPK 作为肿瘤细胞代谢过程中的重要蛋白激酶, 在细胞能量危机时影响 BTN2A1 和 BTN3A 的表达。当 AMPK 被激活时, NLRC5 和 IRF1 之间的相互制约平衡被打破, 导致 BTN3A 和 BTN2A1 的表达上调, 进而增强 V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 TCR 介导的靶细胞识别与杀伤作用, 并逆转由高葡萄糖环境引起的 T 细胞功能障碍<sup>[28]</sup>。这揭示了新的代谢应激诱导配体上调机制, 不仅加深了对 V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 T 细胞抗肿瘤免疫应答机制的理解, 也为设计新型免疫治疗方法提供了重要的研究基础。

## 2.3 V $\delta$ 3 识别新机制——由 TCR 链介导的识别

V $\delta$ 3 T 细胞主要分布于肝组织中, 为 CD1d 限制

性 T 细胞<sup>[29]</sup>, 但目前少见关于其识别机制及配体结合模式的报道。近来, RICE 等<sup>[30]</sup>学者使用结构生物学技术, 对两种 V $\delta$ 3V $\gamma$ 8 TCR-MR1-抗原复合体结构进行解析, 揭示了 V $\delta$ 3 TCR 链介导的识别机制, 即通过 V $\delta$ 3 链特异性接触 MR1 抗原结合凹槽的侧面进行识别。这一发现揭示了一种全新的 MR1 对接拓扑。此外, 研究还通过突变实验确定了 V $\delta$ 3<sup>+</sup> G83.C4  $\gamma\delta$ TCR 识别 MR1 的关键决定因素。这些发现推进了研究者对 V $\delta$ 3 TCR 识别机制的了解, 为未来开发更为定向和有效的免疫治疗策略提供了新的线索和启示。

### 3 $\gamma\delta$ T 细胞的功能和识别新机制对于肿瘤免疫治疗研发的启示

#### 3.1 基于 $\gamma\delta$ T 细胞在肿瘤发生发展中的双向作用可采取不同的免疫治疗策略

$\gamma\delta$ T 细胞在抗肿瘤免疫中通常表现出抗肿瘤作用, 但在某些情况下也可能显示促癌作用, 这主要取决于  $\gamma\delta$ T 细胞的亚型、免疫微环境和肿瘤类型等因素。 $\gamma\delta$ T 细胞的不同亚群在肿瘤发生发展中的作用会在促进肿瘤发展与抗肿瘤之间发生动态变化<sup>[31-33]</sup>。

##### 3.1.1 $\gamma\delta$ T 细胞的抗肿瘤作用

$\gamma\delta$ T 细胞在体内外激活后可显著抑制肿瘤, 其机制主要包括: 通过 TCR 识别肿瘤特有抗原, 并释放穿孔素和颗粒酶<sup>[34]</sup>等, 直接诱导肿瘤细胞的凋亡; 通过激活自身分泌多种细胞因子, 如 IFN- $\gamma$ <sup>[34]</sup>、IL 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 等<sup>[35]</sup>, 促进 NK 细胞、巨噬细胞等多种免疫细胞的活化和增殖, 协同杀伤肿瘤细胞; 在肿瘤微环境中通过分泌免疫调节因子与其他免疫细胞互动, 建立相互作用网络<sup>[6]</sup>, 促进整体免疫应答。大量研究表明, NKG2D 的激活能增强  $\gamma\delta$ T 细胞对多种肿瘤细胞的毒性<sup>[40]</sup>, 在人类肾细胞癌<sup>[36]</sup>、鳞状细胞癌<sup>[37]</sup>、结肠癌<sup>[38]</sup> 和非小细胞肺癌<sup>[39]</sup> 等中均得以验证。此外, 在近期针对 V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 T 细胞的研究<sup>[24]</sup> 中发现, 该亚群产生的细胞毒性强度与 BTN3A 的表达水平有关, 表达越高, 细胞毒性作用越强。基于上述  $\gamma\delta$ T 细胞功能, 研究人员提出了一些应用  $\gamma\delta$ T 细胞治疗肿瘤的思路, 如采用 TCR 识别肿瘤特定抗原、CAR- $\gamma\delta$ T 细胞疗法、激活 NKG2D 及调控 BTN3A 表达等。

##### 3.1.2 $\gamma\delta$ T 细胞的促肿瘤作用

$\gamma\delta$ T 细胞在肿瘤发生发展中发挥着复杂的作用, 在某些情况下可促进肿瘤生长。在特定的情况下, 如非消退性的炎症、持续性感染或发生癌变,  $\gamma\delta$ T 细胞产生的 IL-17 能够动员促炎性中性粒细胞<sup>[43]</sup> 和免疫抑制性髓系细胞, 形成免疫抑制性微环境, 促进肿瘤生长和转移<sup>[41-44]</sup>。此外, 癌细胞表达的嗜丁菌素样蛋

白 2 (butyrophilin-like protein 2, BTN2L2) 能够通过产生 IL-17A 的  $\gamma\delta$ T 细胞接触<sup>[45]</sup>, 促进肿瘤免疫逃逸。最近的研究还发现,  $\gamma\delta$ T 参与了 IFN- $\gamma$  的肿瘤促进机制。周波等<sup>[46]</sup> 学者的研究为此提供了体内证据, 验证了 IFN- $\gamma$  的促癌作用在一定程度上依赖于  $\gamma\delta$ T 细胞, 并以此对黑色素瘤中的机制进行了进一步推测: IFN- $\gamma$  通过调节肿瘤微环境中的  $\gamma\delta$ T 细胞来促进黑色素瘤的肿瘤生长。基于上述  $\gamma\delta$ T 细胞的特点, 阻断这些负向调节分子的信号或可成为治疗肿瘤的新思路。

#### 3.2 基于 $\gamma\delta$ T 细胞识别新机制的肿瘤免疫治疗新思路

$\gamma\delta$ T 细胞作为一种高效的抗癌免疫细胞, 其在肿瘤免疫监视中的独立作用方式及广泛靶向肿瘤的潜力已得到重视。在近期对错配修复缺陷 (mismatch repair-deficient, MMR-d) 癌症的研究中,  $\gamma\delta$ T 细胞在免疫检查点阻断 (ICB) 治疗 HLA-I 类阴性 MMR-d 肿瘤中的关键效应细胞角色得到又一次验证<sup>[14-15]</sup>。目前, 多种基于  $\gamma\delta$ T 细胞的新兴治疗方法<sup>[47-49]</sup> 已改变了实体瘤的治疗格局<sup>[44]</sup>, 但相关的临床试验尚处于开发和测试阶段<sup>[50]</sup>。近期的研究进展揭示了  $\gamma\delta$ T 细胞识别肿瘤细胞的多种新机制, 为设计肿瘤免疫治疗方法提供了新思路。

##### 3.2.1 基于 EphA2 的 V $\delta$ 1 细胞疗法

最近的研究<sup>[16]</sup> 已将 EphA2 确定为 V $\delta$ 1 TCR 识别的抗原, HUDECEK 等<sup>[17]</sup> 通过 EphA2 抗体阻断和 CRISPR/Cas9 敲除方法在 3 种不同的实体瘤细胞系中进行了实验, 首次揭示了 V $\delta$ 1 T 细胞对子宫内膜样肿瘤细胞的强大细胞毒性作用, 而 EphA2 的抑制或缺失都会显著降低其对肿瘤细胞的杀伤效果。这一结果突显了 EphA2 在 V $\delta$ 1T 细胞介导的肿瘤细胞杀伤中的重要性以及其作为癌症治疗靶点的潜力。理论上, 可以通过促进 EphA2 的表达来提高 V $\delta$ 1T 细胞的对肿瘤细胞的杀伤作用, 开辟癌症治疗新途径。但仍需开展进一步的表达和功能研究, 以证明在不同恶性肿瘤中抑制 EphA2 的治疗价值。

##### 3.2.2 基于 V $\delta$ 2 识别机制的细胞疗法

V $\delta$ 2 识别机制的新发现开启了基于 pAg 介导的 BTN2A1-BTN3A1 相互作用的肿瘤免疫治疗新途径。通过模仿活化机制中 pAg 的“分子胶”作用, 小分子药物可以替代抗体药物, 为治疗提供了一种便捷且经济、有效的选择<sup>[23]</sup>。由于  $\gamma\delta$ T 细胞的活化需要 pAg 介导的 BTN2A1-BTN3A1 蛋白相互作用驱动 BTN3A1 向外波动, 因此推测, 选择性阻断 BTN2A1-BTN3A1 的结合, 可以中断细胞内 BTN3A1 的向外波动, 从而有效抑制自身免疫性疾病中 V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 T 细胞的异常活化。此外, 还可以考虑调节肿瘤细胞的代谢途径和表面分子的表达<sup>[24]</sup>, 以提高  $\gamma\delta$ T 细胞的识别能力, 或

利用 CRISPR 等技术对  $\gamma\delta$ T 细胞进行改造, 以提高其特异性和杀伤效率。这些新思路有望提高免疫治疗的有效性, 并减少传统治疗的不良反应。

### 3.2.3 基于 V $\delta$ 3 T 新发现的细胞疗法

V $\delta$ 3<sup>+</sup>  $\gamma\delta$ T 细胞的 TCR 与 MR1 独特对接模式的发现为认识  $\gamma\delta$ T 细胞介导的抗原识别提供了新的视角<sup>[11]</sup>。基于这一新发现, 可以探索利用 V $\delta$ 3<sup>+</sup>  $\gamma\delta$ T 细胞进行肿瘤免疫治疗的新策略, 如通过改造 V $\delta$ 3<sup>+</sup>  $\gamma\delta$ T 细胞的 TCR, 使其更高效地识别并靶向肿瘤细胞表面的 MR1 分子。这种策略可以通过基因编辑技术如 CRISPR 实现, 提高 V $\delta$ 3<sup>+</sup>  $\gamma\delta$ T 细胞对肿瘤细胞的特异性和杀伤效率。此外, 考虑到 V $\delta$ 3<sup>+</sup>  $\gamma\delta$ T 细胞在识别 MR1 时的独特性, 这一策略或许可以为治疗某些难以通过传统免疫疗法靶向的肿瘤类型提供新的可能性。

## 4 结 语

$\gamma\delta$ T 细胞是强大的抗癌效应细胞, 它通过独特的受体结构识别多样化的抗原, 具备对抗多种肿瘤的能力。近年来, 对  $\gamma\delta$ T 细胞不同亚群的免疫识别机制研究均取得了显著进展。学者们发现了可被 V $\gamma$ 9V $\delta$ 1T 细胞识别的新型应激诱导抗原 EphA2, 揭示了 BTN3A1-BTN2A1 在与 V $\gamma$ 9V $\delta$ 2T 结合过程中的新机制, 探索了影响  $\gamma\delta$ T 细胞杀伤效果的因素, 这些发现进一步揭示了  $\gamma\delta$ T 细胞识别的多样性和复杂性。多样化的识别机制使  $\gamma\delta$ T 细胞能够在多种肿瘤中发挥杀伤作用, 并激活其他免疫反应。然而, 它们的作用有时也可能受到肿瘤微环境等因素的影响而促进肿瘤的发生发展。因此, 深入了解  $\gamma\delta$ T 细胞的免疫效应机制并最大限度地利用其杀伤潜力已成为目前肿瘤治疗研究的重点, 研究人员正积极探索运用该细胞在各类免疫治疗中的可能性。其中, 结合 CAR-T 技术的  $\gamma\delta$ T 细胞疗法, 已在癌症治疗中显示出巨大的应用前景, 并将在未来的免疫治疗领域发挥更加显著的作用。

## [参 考 文 献]

- [1] RIBOT J C, LOPES N, SILVA-SANTOS B.  $\gamma\delta$  T cells in tissue physiology and surveillance[J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(4): 221-232. DOI: 10.1038/s41577-020-00452-4.
- [2] 何维.  $\gamma\delta$ T 细胞的抗原识别机制[J]. *中国免疫学杂志*, 1999, 15(10): 433-435.
- [3] RAULET D H. The Structure, function, and molecular genetics of the gamma/delta T cell receptor[J]. *Annu Rev Immunol*, 1989, 7: 175-207. DOI: 10.1146/annurev.iy.07.040189.001135.
- [4] ROCK E P, SIBBALD P R, DAVIS M M, et al. CDR3 length in antigen-specific immune receptors[J]. *J Exp Med*, 1994, 179(1): 323-328. DOI: 10.1084/jem.179.1.323.
- [5] CHIEN Y H, KONIGSHOFER Y. Antigen recognition by gammadelta T cells[J]. *Immunol Rev*, 2007, 215: 46-58. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2006.00470.x.
- [6] SEBESTYEN Z, PRINZ I, DÉCHANET-MERVILLE J, et al. Translating gammadelta ( $\gamma\delta$ ) T cells and their receptors into cancer cell therapies[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(3): 169-184. DOI: 10.1038/s41573-019-0038-z.
- [7] HERRMANN T, KARUNAKARAN M M. Butyrophilins:  $\gamma\delta$  T cell receptor ligands, immunomodulators and more[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 876493[2023-12-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35371078/>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.876493.
- [8] PARKER M E, CIOFANI M. Regulation of  $\gamma\delta$  T cell effector diversification in the thymus[J/OL]. *Front Immunol*, 2020, 11: 42 [2023-12-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32038664/>. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00042.
- [9] RAVERDEAU M, CUNNINGHAM S P, HARMON C, et al.  $\gamma\delta$  T cells in cancer: a small population of lymphocytes with big implications[J/OL]. *Clin Transl Immunology*, 2019, 8(10): e01080 [2023-12-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31624593/>. DOI: 10.1002/cti2.1080.
- [10] GROH V, PORCELLI S, FABBI M, et al. Human lymphocytes bearing T cell receptor gamma/delta are phenotypically diverse and evenly distributed throughout the lymphoid system[J]. *J Exp Med*, 1989, 169(4): 1277-1294. DOI: 10.1084/jem.169.4.1277.
- [11] MAEURER M J, MARTIN D, WALTER W, et al. Human intestinal Vdelta1<sup>+</sup> lymphocytes recognize tumor cells of epithelial origin[J]. *J Exp Med*, 1996, 183(4): 1681-1696. DOI: 10.1084/jem.183.4.1681.
- [12] SIEGERS G M, RIBOT E J, KEATING A, et al. Extensive expansion of primary human gamma delta T cells generates cytotoxic effector memory cells that can be labeled with Feraheme for cellular MRI[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2013, 62(3): 571-583. DOI: 10.1007/s00262-012-1353-y.
- [13] SPADA F M, GRANT E P, PETERS P J, et al. Self-recognition of Cd1 by  $\gamma\delta$  T cells[J]. *J Exp Med*, 2000, 191(6): 937-948. DOI: 10.1084/jem.191.6.937.
- [14] GROH V, RHINEHART R, SECRIST H, et al. Broad tumor-associated expression and recognition by tumor-derived gamma delta T cells of MICA and MICB[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(12): 6879-6884. DOI: 10.1073/pnas.96.12.6879.
- [15] DE VRIES N L, VAN DE HAAR J, VENINGA V, et al.  $\gamma\delta$  T cells are effectors of immunotherapy in cancers with HLA class I defects[J]. *Nature*, 2023, 613(7945): 743-750. DOI: 10.1038/s41586-022-05593-1.
- [16] CHALABI M, FANCHI L F, DIJKSTRA K K, et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers[J/OL]. *Nat Med*, 2020, 26(4): 566-576 [2023-12-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/6207072/>. DOI: 10.1038/s41591-020-0805-8.
- [17] HARLY C, JOYCE S P, DOMBLIDES C, et al. Human  $\gamma\delta$  T cell sensing of AMPK-dependent metabolic tumor reprogramming through TCR recognition of EphA2[J/OL]. *Sci Immunol*, 2021, 6(61): eaba9010[2023-12-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34330813/>. DOI: 10.1126/sciimmunol.aba9010.
- [18] HUDECEK R, KOHLOVA B, SISKOVA I, et al. Blocking of EphA2 on endometrial tumor cells reduces susceptibility to V $\delta$ 1 gamma-delta T-cell-mediated killing[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 752646[2023-12-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>

- articles/PMC8529280/. DOI: 10.3389/fimmu.2021.752646.
- [19] HAN J J, ZHANG S Y, XU Y, *et al.* Beneficial effect of antibiotics and microbial metabolites on expanded V $\delta$ 2V $\gamma$ 9 T cells in hepatocellular carcinoma immunotherapy[J/OL]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1380[2023-12-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32849498/>. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01380.
- [20] RIGAU M, OSTROUSKA S, FULFORD T S, *et al.* Butyrophilin 2A1 is essential for phosphoantigen reactivity by  $\gamma\delta$ T cells[J/OL]. *Science*, 2020, 367(6478): eaay5516[2023-12-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31919129/>. DOI:10.1126/science.aay5516.
- [21] SONG Y, LIU Y H, TEO H Y, *et al.* Targeting cytokine signals to enhance  $\gamma\delta$ T cell-based cancer immunotherapy[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 914839[2023-12-25]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.914839>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.914839.
- [22] KARUNAKARAN M M, WILLCOX C R, SALIM M, *et al.* Butyrophilin-2A1 directly binds germline-encoded regions of the V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 TCR and is essential for phosphoantigen sensing[J/OL]. *Immunity*, 2020, 52(3): 487-498.e6[2023-12-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7083227/>. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.02.014.
- [23] YUAN L J, MA X Q, YANG Y Y, *et al.* Phosphoantigens glue butyrophilin 3A1 and 2A1 to activate V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 T cells[J]. *Nature*, 2023, 621: 840-848. DOI: 10.1038/s41586-023-06525-3.
- [24] MAMEDOV M R, VEDOVA S, FREIMER J W, *et al.* CRISPR screens decode cancer cell pathways that trigger  $\gamma\delta$  T cell detection [J]. *Nature*, 2023, 621(7977): 188-195. DOI: 10.1038/s41586-023-06482-x.
- [25] GIRARD P, PONSARD B, CHARLES J, *et al.* Potent bidirectional cross-talk between plasmacytoid dendritic cells and  $\gamma\delta$ T cells through BTN3A, type I/II IFNs and immune checkpoints[J/OL]. *Front Immunol*, 2020, 11: 861 [2023-12-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32435249/>. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00861.
- [26] RIGAU M, ULDRICH A P, BEHREN A. Targeting butyrophilins for cancer immunotherapy[J]. *Trends Immunol*, 2021, 42(8): 670-680. DOI: 10.1016/j.it.2021.06.002.
- [27] HSIAO C H C, NGUYEN K, JIN Y M, *et al.* Ligand-induced interactions between butyrophilin 2A1 and 3A1 internal domains in the HMBPP receptor complex[J]. *Cell Chem Biol*, 2022, 29(6): 985-995. DOI: 10.1016/j.chembiol.2022.01.004.
- [28] MU X F, XIANG Z, XU Y, *et al.* Glucose metabolism controls human  $\gamma\delta$  T-cell-mediated tumor immunosurveillance in diabetes [J]. *Cell Mol Immunol*, 2022, 19(8): 944-956. DOI: 10.1038/s41423-022-00894-x.
- [29] MANGAN B A, DUNNE M R, O'REILLY V P, *et al.* Cutting edge: CD1d restriction and Th1/Th2/Th17 cytokine secretion by human V $\delta$ 3 T cells[J]. *J Immunol*, 2013, 191(1): 30-34. DOI: 10.4049/jimmunol.1300121.
- [30] RICE M T, VON BORSTEL A, CHEVOUR P, *et al.* Recognition of the antigen-presenting molecule MR1 by a V $\delta$ 3+  $\gamma\delta$  T cell receptor [J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(49): e2110288118 [2023-12-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34845016/>. DOI: 10.1073/pnas.2110288118.
- [31] REIS B S, DARCY P W, KHAN I Z, *et al.* TCR-V $\gamma\delta$  usage distinguishes protumor from antitumor intestinal  $\gamma\delta$  T cell subsets [J]. *Science*, 2022, 377(6603): 276-284. DOI: 10.1126/science.abj8695.
- [32] MENSURADO S, SILVA-SANTOS B. Battle of the  $\gamma\delta$  T cell subsets in the gut[J]. *Trends Cancer*, 2022, 8(11): 881-883. DOI: 10.1016/j.trecan.2022.08.006.
- [33] ZHAO Y J, NIU C, CUI J W. Gamma-delta ( $\gamma\delta$ ) T cells: friend or foe in cancer development? [J/OL]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 3 [2023-12-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29316940/>. DOI: 10.1186/s12967-017-1378-2.
- [34] LIU Q H, YANG Q L, WU Z F, *et al.* IL-1 $\beta$ -activated mTORC2 promotes accumulation of IFN- $\gamma$ <sup>+  $\gamma\delta$  T cells by upregulating CXCR3 to restrict hepatic fibrosis[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(4): 289[2023-12-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35361750/>. DOI: 10.1038/s41419-022-04739-3.</sup>
- [35] RZEP CZYK C M, ANDERSON K, STAMATIOU S, *et al.*  $\gamma\delta$  T cells: their immunobiology and role in malaria infections[J]. *Int J Parasitol*, 1997, 27(2): 191-200. DOI: 10.1016/s0020-7519(96)00149-x.
- [36] KOBAYASHI H, TANAKA Y, YAGI J, *et al.* Phase I/II study of adoptive transfer of  $\gamma\delta$  T cells in combination with zoledronic acid and IL-2 to patients with advanced renal cell carcinoma[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2011, 60(8): 1075-1084. DOI: 10.1007/s00262-011-1021-7.
- [37] ALEXANDER A A Z, MANIAR A, CUMMINGS J S, *et al.* Isopentenyl pyrophosphate-activated CD56<sup>+</sup>  $\gamma\delta$ T lymphocytes display potent antitumor activity toward human squamous cell carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(13): 4232-4240. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4912.
- [38] TODARO M, D'ASARO M, CACCAMO N, *et al.* Efficient killing of human colon cancer stem cells by  $\gamma\delta$  T lymphocytes[J]. *J Immunol*, 2009, 182(11): 7287-7296. DOI: 10.4049/jimmunol.0804288.
- [39] WU Y, BISWAS D, USAITE I, *et al.* A local human V $\delta$ 1 T cell population is associated with survival in nonsmall-cell lung cancer [J]. *Nat Cancer*, 2022, 3(6): 696-709. DOI: 10.1038/s43018-022-00376-z.
- [40] CAZZETTA V, BRUNI E, TERZOLI S, *et al.* NKG2A expression identifies a subset of human V $\delta$ 2 T cells exerting the highest antitumor effector functions[J/OL]. *Cell Rep*, 2021, 37(3): 109871 [2023-12-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34686325/>. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109871.
- [41] LADJEVAC N, MILOVANOVIC M, JEVTOVIC A, *et al.* The role of IL-17 in the pathogenesis of oral squamous cell carcinoma[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(12): 9874[2023-12-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37373022/>. DOI: 10.3390/ijms24129874.
- [42] CHEN X, SHANG W W, XU R, *et al.* Distribution and functions of  $\gamma\delta$  T cells infiltrated in the ovarian cancer microenvironment[J/OL]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 144[2023-12-25]. <http://dx.doi.org/10.1186/s12967-019-1897-0>. DOI: 10.1186/s12967-019-1897-0.
- [43] DUPRAZ L, MAGNIEZ A, ROLHION N, *et al.* Gut microbiota-derived short-chain fatty acids regulate IL-17 production by mouse and human intestinal  $\gamma\delta$  T cells[J/OL]. *Cell Rep*, 2021, 36(1): 109332 [2023-12-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34233192/>. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109332.
- [44] MENSURADO S, BLANCO-DOMÍNGUEZ R, SILVA-SANTOS B. The emerging roles of  $\gamma\delta$  T cells in cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(3): 178-191. DOI: 10.1038/s41571-

- 022-00722-1.
- [45] DU Y Y, PENG Q W, CHENG D, *et al.* Cancer cell-expressed BTN2L2 facilitates tumour immune escape *via* engagement with IL-17A-producing  $\gamma\delta$  T cells[J/OL]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 231 [2023-12-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35017553/>. DOI: 10.1038/s41467-021-27936-8.
- [46] ZHOU B, BASU J, KAZMI H R, *et al.* Interferon-gamma signaling promotes melanoma progression and metastasis[J]. *Oncogene*, 2023, 42(5): 351-363. DOI: 10.1038/s41388-022-02561-x.
- [47] GAO Z F, BAI Y F, LIN A Q, *et al.* Gamma delta T-cell-based immune checkpoint therapy: attractive candidate for antitumor treatment[J/OL]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 31[2023-12-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36793048/>. DOI: 10.1186/s12943-023-01722-0.
- [48] SAURA-ESTELLER J, DE JONG M, KING L A, *et al.* Gamma delta T-cell based cancer immunotherapy: past-present-future[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 915837[2023-12-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35784326/>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.915837.
- [49] DE GASSART A, LE K S, BRUNE P, *et al.* Development of ICT01, a first-in-class, anti-BTN3A antibody for activating V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 T cell-mediated antitumor immune response[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(616): eabj0835[2023-12-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34669444/>. DOI: 10.1126/scitranslmed.abj0835.
- [50] HARMON C, ZABOROWSKI A, MOORE H, *et al.*  $\gamma\delta$  T cell dichotomy with opposing cytotoxic and wound healing functions in human solid tumors[J]. *Nat Cancer*, 2023, 4(8): 1122-1137. DOI: 10.1038/s43018-023-00589-w.

[收稿日期] 2023-11-18

[修回日期] 2024-03-20

[本文编辑] 黄静怡