

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.09.011

## T细胞耗竭在多发性骨髓瘤中的作用机制及其意义

### Progress in the mechanism of T-cell exhaustion in multiple myeloma and its significance

李安琦 综述; 杨励 审阅(浙江大学附属第一医院 骨髓移植中心, 浙江 杭州 310000)

**[摘要]** 多发性骨髓瘤(MM)是一种恶性血液系统疾病,目前仍无完全治愈的方法。T细胞耗竭是MM的重要特征之一,与MM的进展、复发以及耐药密切相关。在MM中可以通过多种途径导致T细胞耗竭,主要包括代谢重编程、细胞因子、转录因子以及肿瘤相关免疫细胞等方式。MM患者中高比例的耗竭性T细胞(Tex细胞)是导致肿瘤细胞免疫逃逸和免疫治疗失败的一个重要因素。因此,针对Tex细胞的免疫治疗,例如靶向免疫检查点、T细胞相关转录因子和细胞因子等方式可成为MM的新型治疗方式。本文综述了T细胞耗竭在MM中的研究进展,为进一步了解MM的耐药机制以及开发新的治疗策略提供理论依据。

**[关键词]** 多发性骨髓瘤, T细胞耗竭, 代谢重编程, 转录因子, 细胞因子

**[中图分类号]** R737.25; R730.54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024) 09-0918-06

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种常见血液系统恶性肿瘤,临床上常表现为骨病变、贫血、高钙血症和肾功能不全,部分患者伴有髓外浸润<sup>[1]</sup>。近年来,新药的应用显著提高了MM患者的生存期,但至今仍无法治愈,大部分患者最终因复发难治死亡<sup>[2]</sup>。肿瘤免疫逃逸可能是MM进展的关键,而T细胞耗竭在其中发挥着重要作用<sup>[3-4]</sup>。T细胞耗竭是由长期抗原刺激引起的T细胞功能障碍,表现为细胞因子分泌减少、趋化因子表达增加、增殖停滞以及多种共抑制受体的表达,如程序性死亡受体-1(programmed cell death-1, PD-1)、T细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3(T cell immunoglobulin and mucin-containing protein-3, TIM3)、淋巴细胞活化基因-3(lymphocyte activation gene-3, LAG3)、细胞毒性T细胞相关抗原-4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen, CTLA-4)和T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域蛋白(T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains, TIGIT)等<sup>[5-6]</sup>。免疫疗法开启了治疗MM的新时代,靶向耗竭性T细胞(exhausted T cell, Tex细胞)的疗法取得了令人欣喜的结果。因此,本文对Tex细胞与MM的相关性、T细胞耗竭相关机制以及最新的免疫疗法进行综述,旨在为MM的治疗提供新的思路。

#### 1 Tex细胞与MM进展及耐药相关

MM患者T细胞出现数量和功能的异常并呈现出耗竭状态,高表达免疫抑制性分子PD-1、TIGIT、LAG-3、TIM-3等,而MM进展和复发与T细胞功能障碍导致的免疫损伤密切相关<sup>[7]</sup>。可能在冒烟型MM(smoldering MM, SMM)/意义未明的单克隆 $\gamma$

球蛋白病(monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS)阶段就已经存在Tex细胞, MGUS的T细胞比起SMM表达更高的PD1、TIGIT等抑制分子,而MM相比MGUS, T细胞耗竭更加严重<sup>[4,8]</sup>。与肿瘤浸润淋巴细胞共享克隆型的细胞群定义为潜在的肿瘤反应性T细胞(potentially tumor-reactive T cell, pTRT细胞),这些细胞具有高TCR信号或高增殖能力,在抑制肿瘤进展中发挥重要作用,但受到复杂肿瘤微环境影响,容易呈现出耗竭状态<sup>[9]</sup>。终末Tex细胞是主要的pTRT细胞,MM中的pTRT细胞大多数是终末分化效应记忆T细胞(terminally differentiated effector memory T cell, Temra细胞)<sup>[10]</sup>。MM骨髓微环境改变了T细胞亚群,与健康供者外周血相比,MM患病骨髓中CD8<sup>+</sup> Temra细胞的比例更高<sup>[11]</sup>。高比例的Tex细胞与MM的耐药相关,研究结果<sup>[12]</sup>显示,达雷妥尤单抗难治性患者比尚未使用达雷妥尤单抗治疗的患者有着更高比例的Temra细胞。MM中T细胞表现出耗竭状态, TIGIT在MM患者骨髓T细胞中表达高于健康供者。与非高危MM患者相比,高危患者T细胞中TIGIT、LAG-3、KLRG1<sup>+</sup>等免疫抑制性分子表达增加。此外, Tex细胞与MM的进展密切相关,复发的MM患者T细胞中LAG-3的表达高于未复发的MM患者<sup>[11]</sup>。非快速进展(无进展生存期大于4年)和快速进展(无进展生存期小于18个月)的MM患者的T细胞活性也

**[基金项目]** 浙江省自然科学基金(No. LZ22H160009)

**[作者简介]** 李安琦(1999—),女,硕士生,主要从事血液肿瘤的基础与临床研究。E-mail: 1136871354@qq.com

**[通信作者]** 杨励, E-mail: yanglizju@163.com

存在明显差异,快速进展患者的T细胞似乎处于抑制状态并呈现耗竭状态<sup>[13]</sup>。除此之外,预先存在的T细胞景观决定了MM患者对双特异性细胞接合剂(bispecific T cell engager, TCE)的反应,TCE治疗反应性取决于骨髓内CD8<sup>+</sup>效应T细胞克隆扩增<sup>[14]</sup>。MM患者对TCE反应性与Tex细胞克隆能力有关,TCE治疗无反应MM患者体内比有反应者存在更高比例Tex细胞,同时Tex细胞比例与患者TCE反应性持续时间和无进展生存期呈现负相关<sup>[15]</sup>。上述结果表明MM患者的骨髓T细胞群亚群已经发生改变,MM患者的T细胞表现出功能障碍和终末分化的特征,丧失了免疫监视功能而无法发挥有效杀伤MM细胞的作用进而导致MM进展和耐药。Tex细胞比例或将作为预测指标,衡量MM患者对药物治疗的反应。

## 2 Tex细胞在MM中的转化途径

BELTRA等<sup>[10]</sup>为Tex细胞定义了一个四阶段发育过程,前体Tex细胞(precursor Tex cell, Tpex细胞)先驻留在组织中处于静止状态,然后进入血液循环并增殖,进而分裂并转化为耗竭中期,最终进入终末期。Tpex细胞具有干细胞样特征,能进行自我更新,并可分化为效应样Tex细胞。Tpex细胞表达PD-1和TOX等T细胞表面抑制性受体,虽然保留了增殖的潜能,但Tpex细胞的增殖和产生细胞因子的能力也有限<sup>[16]</sup>。Tpex细胞可以被PD-1抗体等免疫检查点抑制剂(immune checkpoint blockade, ICB)治疗后逆转克隆扩增并具有抗肿瘤能力,Tpex细胞是ICB治疗的主要介质,而终末Tex细胞已失去分化和效应功能,其对PD-1阻断无反应<sup>[17]</sup>。

ZHENG等<sup>[9]</sup>提出两条常见T细胞耗竭的主要途径。第一条途径是通过效应记忆T细胞,从初始T细胞(naive T cell, Tn细胞)分化为IL-7R<sup>+</sup>记忆T细胞(memory T cell, Tm细胞),再分化为表达颗粒酶K(granzyme K, GZMK)的效应记忆型T细胞,再经GZMK<sup>+</sup>Tex细胞最终分化为终末Tex细胞。第二条途径是通过组织驻留记忆T细胞(tissue resident memory T cell, Trm细胞),从初始T细胞分化为IL7R<sup>+</sup>记忆T细胞到表达锌指蛋白683(zinc finger protein 683, ZNF683)和C-X-C趋化因子受体6(c-x-c motif chemokine receptor 6, CXCR6)的Trm细胞到终末Tex细胞,在MM中通过效应记忆T细胞是主要的耗竭途径。这些T细胞最终转变成耗竭状态之前可以成为干扰素反应细胞,不同分化状态的T细胞对患者预后影响不同。研究者根据肿瘤浸润T细胞的组成对患者进行分组,结果表明,高比例CD8<sup>+</sup>Tex细胞

和低比例CD8<sup>+</sup>Trm细胞(Tex细胞<sup>hi</sup> Trm细胞<sup>low</sup>)的患者预后更差。除上述两条共同路径外,不同类型肿瘤还存在各自T细胞衰竭的特异性通路,在MM中KIR<sup>+</sup>TXK<sup>+</sup>自然杀伤样T细胞、CD8<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup>T细胞也可能转化为Tex细胞<sup>[9]</sup>。

## 3 Tex细胞在MM中的产生机制

### 3.1 代谢重编程影响Tex细胞产生

T细胞表型和功能与代谢状态密切相关,持续的抗原刺激会损害并通过抑制ATP的产生改变肿瘤微环境,限制T细胞自我更新、新基因的表达,导致T细胞的效应功能受损并趋向终末分化<sup>[18]</sup>。Tpex细胞能量需求主要依赖线粒体氧化磷酸化,而Tex细胞的能量代谢途径严重受损同时对有氧糖酵解有更强依赖性<sup>[19]</sup>。线粒体功能不全是引发T细胞功能耗竭的内在因素之一,通过抑制缺氧诱导因子1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor 1-alpha, HIF-1 $\alpha$ )的蛋白酶体降解,导致Tpex细胞转录和糖酵解重编程分化为终末Tex细胞<sup>[19]</sup>。线粒体功能障碍使得糖代谢改变,葡萄糖消耗增加,发生丙酮酸和乳酸的高糖酵解,丙酮酸可通过丙酮酸载体进入线粒体参与三羧酸循环,活性氧和乳酸产生增加<sup>[20]</sup>。同时乳酸含量增加导致的肿瘤微环境酸度增加,形成对T细胞不利的免疫代谢微环境,通过多种机制抑制浸润细胞毒性T细胞,抑制T细胞增殖,细胞因子产生和细胞毒性<sup>[21]</sup>。此外,精氨酸、色氨酸和丝氨酸等氨基酸可能在肿瘤微环境中受到限制,肿瘤细胞吸收大量氨基酸,T细胞可利用氨基酸减少,细胞毒性T细胞效应功能和免疫监视功能降低<sup>[22]</sup>。微环境中代谢异常与T细胞耗竭密切相关,靶向线粒体及其相关代谢物增强Tex细胞代谢适应性或有助于改善MM耐药。

### 3.2 细胞因子影响Tex细胞产生

IL-2、IL-10、TGF- $\beta$ 等细胞因子在T细胞耗竭中的作用受到广泛关注。TGF- $\beta$ 是一种免疫抑制性细胞因子,在CD8<sup>+</sup>T细胞分化途径中起着重要作用,通过直接和间接途径抑制CD8<sup>+</sup>T细胞的活化和功能<sup>[23]</sup>。TGF- $\beta$ 也参与CD8<sup>+</sup>T细胞耗竭,抑制Tpex细胞的mTOR信号传导,诱导Tpex细胞向终末Tex细胞分化<sup>[24]</sup>。

IL-2长期以来被称为T细胞生长因子,对T细胞的生长增殖起着重要作用,但最近研究发现IL-2表达对T细胞耗竭至关重要,尤其在肿瘤生长后期,CD4<sup>+</sup>T分泌IL-2靶向CD8<sup>+</sup>T细胞并促进其耗竭<sup>[25]</sup>。IL-2调控STAT5-TH1P色氨酸羟化酶1通路,上调5-羟色氨酸(5-hydroxytryptophan, 5-HTP),激活芳烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR),同时抑制AhR

泛素化,通过 5-HTP-AhR 途径促进 CD8<sup>+</sup> T 细胞耗竭<sup>[26]</sup>。

IL-10 在抗肿瘤方面发挥重要作用,可抑制 CD8<sup>+</sup> T 细胞耗竭并减少慢性淋巴细胞白血病的发生,抑制 IL-10R-STAT3 信号通路后改变了染色质的可及性,破坏转录因子 NFAT 和 AP-1 之间的协同作用,使得 NFAT 单独作用促进 Tpex 细胞转变为终末 Tex 细胞<sup>[27]</sup>。IL-10 可刺激终末 Tex 细胞的氧化磷酸化,延长 IL-10 半衰期可促使 CD8<sup>+</sup> 终末 Tex 细胞进行重新编程代谢活动,从而恢复其抗肿瘤能力<sup>[28]</sup>。然而,某些情况下 IL-10 也表现出促进 T 细胞耗竭的作用,自体干细胞移植 (autologous stem cell transplantation, ASCT) 后复发 MM 的 CD8<sup>+</sup> T 细胞呈现耗竭表型,这与 IL-10 分泌增加相关,并非是 T 细胞本身产生而主要是由常规 DC (conventional DC, cDC), 主要组织相容性复合体 II (major histocompatibility complex II, MHC II)<sup>low/-</sup> DC, 巨噬细胞来源的 IL-10 发挥作用<sup>[7]</sup>。IL-10 作为细胞免疫抑制因子在一些疾病模型中具有抗肿瘤能力,这可能与 IL-10 在免疫反应不同阶段调节 T 细胞活性有关<sup>[27]</sup>。IL-10 的促炎作用可增强 CD8<sup>+</sup> T 细胞的细胞毒活性,在炎症较轻的情况下促进 CD8<sup>+</sup> T 细胞耗竭。此外,IL-10 功能的双重性也可能与它对靶细胞群的信号强度相关,较强的 IL-10 信号促进了 CD8<sup>+</sup> T 细胞的效应功能,而较低的强度导致 CD8<sup>+</sup> T 细胞的耗竭<sup>[29]</sup>。IL-10 的内源浓度对肿瘤中 CD8<sup>+</sup> T 细胞耗竭的直接影响尚不完全清楚,IL-10 信号强度是否单独作用还是与肿瘤微环境因素共同导致对 CD8<sup>+</sup> T 细胞的双重作用,因此 IL-10 对 MM 的 T 细胞耗竭作用机制需要进一步研究。

### 3.3 转录因子影响 Tex 细胞产生

转录因子 TOX 可以抑制 PD-1 降解,促进抗肿瘤 CD8<sup>+</sup> T 细胞的衰竭,MM 中 TOX 表达增加与 T 细胞耗竭相关,MM 患者 TOX 与 PD-1、Tim-3 和 CD244 抑制分子共表达并且表达增加,改变免疫环境,参与促进 T 细胞耗竭<sup>[30]</sup>。

Tpex 细胞显示出 BTB 结构域 CNC 同源物 2 (BTB domain and cnc homolog 2, BACH2) 和 T 细胞因子-1 (T cell factor 1, TCF-1) 活性增加,TCF-1<sup>+</sup> T 细胞和 BACH2<sup>+</sup> T 细胞具有“干细胞样”特征,能进行自我更新并增殖分化为 Tex 细胞,发挥抗肿瘤作用<sup>[31]</sup>。BACH2 是一种转录抑制因子,在 Tpex 细胞中特异性高表达并起着维持 Tpex 细胞状态的重要作用,相比终末 Tex 细胞,BACH2 基因组位点在 Tpex 细胞中表现出组蛋白 H3 赖氨酸 27 位 (histone 3 lysine 27, H3K27) 乙酰化的富集<sup>[32]</sup>。UTZSCHNEIDER 等<sup>[33]</sup> 研究结果显示,T 细胞可分化成 Tpex 细胞和效应细胞,

BACH2 的过表达明显促进了 Tpex 细胞的生成,同时 BACH2 限制 Tpex 细胞分化,通过表观遗传学沉默参与终末衰竭基因以及下游途径相关基因,防止 T 细胞耗竭。YAO 等<sup>[34]</sup> 研究证明,BACH2 缺失损害 Tpex 细胞的分化,接下来对基因组区域的染色质可及性进行分析,BACH2 过表达增加 Tpex 细胞中开放区域染色质可及性,降低终末 Tex 细胞细胞中开放区域染色质可及性。差异基因组位点进行基序富集分析,识别出几个转录因子,它们的 DNA 结合基序在基因组区域高度富集。BACH2 通过限制染色质与转录因子 RUNX3 和 BATF 结合基序的可及性,以及直接抑制编码 blimp-1 和 BATF 基因的表达来限制 Tpex 细胞分化为终末 Tex 细胞<sup>[34-35]</sup>。

T-box 表达转录因子 (T-box expressed in T cell, Tbet) 和 脱中胚蛋白 (eomesodermin, Eomes) 是调节 CD8<sup>+</sup> T 细胞耗竭的重要转录因子,对调节 T 细胞分化和功能具有重要作用,Tbet 和 Eomes 的细胞核内表达比值决定了它们在耗尽的 T 细胞中的调节活性,较低的细胞核内 Tbet: Eomes 比率可能导致 T 细胞耗竭<sup>[36]</sup>。TCF-1 是调节 Tpex 细胞的关键转录因子,调节下游转录因子 Tbet 和 Eomes 平衡,诱导 Tbet 到 Eomes 转变进而改变 T 细胞分化状态,促进 Eomes 在 T 细胞上表达。此外,TCF-1 通过 c-Myb 促进 Tex 细胞细胞 Bcl-2 的表达,Bcl-2 有抗凋亡作用,从而增强 Tpex 细胞的存活率<sup>[37]</sup>。LU 等<sup>[38]</sup> 证明,Bcl-2 在血液系统肿瘤患者 CD8<sup>+</sup> T 细胞上表达增加,Bcl-2 促进调节性 T 细胞分化和 CD8<sup>+</sup> T 细胞耗竭,导致肿瘤细胞免疫逃逸。TCF-1 在稳定 Tpex 细胞的分化中发挥重要作用,通过上述机制抑制 Tn 细胞朝高表达杀伤性细胞凝集素样受体 G1 (killer cell lectin-like receptor G1, KLRG1) 终末效应 T 细胞 (terminal effector T cell, Teff 细胞) 分化,支持 Tn 细胞分化为低表达 KLRG1 的 Tpex 细胞<sup>[37]</sup>。靶向 BACH2 和 TCF-1 可增强细胞干性,重编程 Tex 细胞,恢复 T 细胞杀伤肿瘤细胞能力,这为 MM 免疫治疗提供新方法。

### 3.4 cDC1 和肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAM) 影响 Tex 细胞产生

肿瘤微环境中的免疫组成参与调节 T 细胞抗肿瘤反应,cDC1 可限制 T 细胞活化,同时依赖 MHC-I 方式维持 Tpex 细胞生态位,cDC1 呈递抗原通过限制 Tpex 细胞分化和耗竭速度,当 cDC1 缺失时,终末 Tex 细胞比例大幅度提高<sup>[39]</sup>。TAM 在 MM 患者免疫细胞中占据了很大的比例,在促进 MM 生长、介导耐药性和抑制 T 细胞方面发挥着关键作用<sup>[40]</sup>。Tex 细胞和 TAM 之间存在时空协同进化,TAM 丰度和 Tex 细胞比例呈显著正相关,Tex 细胞可产生大量巨噬细胞相关

因子,招募单核细胞并调节其分化,而TAM以独特的方式捕获T细胞,启动T细胞耗竭程序,最终导致肿瘤免疫逃逸<sup>[41]</sup>。

#### 4 基于Tex细胞的MM免疫治疗

基于Tex细胞的免疫方法似乎也有望改变MM的治疗格局,免疫检查点信号通路可以阻碍抗肿瘤免疫反应,抑制免疫检查点正作为逆转肿瘤介导的免疫抑制和扩增反应性T细胞方式,显示出巨大的潜力。PD-1是常见的免疫检查点抑制剂,用于实体瘤及血液肿瘤亚群<sup>[42]</sup>。遗憾的是PD-1对MM疗效并不明显,因此需要寻找新的免疫靶点,TIGIT成为目前最具有吸引力的免疫疗法靶点之一。TIGIT(又称WUCAM, Vstm3, VSIG9)是免疫球蛋白超家族的一种受体,在限制获得性免疫和固有免疫中发挥重要作用。多种免疫细胞上调TIGIT表达,包括活化的T细胞、NK细胞和Treg细胞<sup>[43]</sup>。MINNIE等<sup>[7]</sup>研究显示,靶向TIGIT治疗后CD8<sup>+</sup>T细胞的DNA聚合酶III $\gamma$ 亚基辅助因子1(DNA polymerase III subunit  $\gamma$  accessory molecule 1, DNAM-1)表达增加,免疫抑制分子PD-1和Tim-3表达降低,减少分泌IL-10的DC,增加中央记忆T细胞(central memory T cell, Tcm细胞)。CHOI等<sup>[44]</sup>通过双重阻断MM中的PD-1和TIGIT恢复MM骨髓中耗竭的CD8<sup>+</sup>T细胞反应性。这些结果都表明TIGIT是一个具有巨大潜力的作用靶点,可能为治疗MM提供新的思路和方法。

信号淋巴细胞活化分子(signaling lymphocyte activating molecule, SLAM)家族受体是调节免疫反应的细胞表面蛋白。SLAMF5又称CD84,是SLAM家族一员,LEWINSKY等<sup>[45]</sup>在MM小鼠模型上的研究显示,SLAMF5增加T细胞耗竭标志物如PD-1表达,使用抗SLAMF5抗体导致骨髓来源的抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)在肿瘤微环境中的积累减少,同时活化T细胞进而降低肿瘤负荷。总之,CD84在MM进展过程中调节MDSC的功能中起着关键作用,有希望成为抑制骨髓瘤免疫逃逸的靶标。另外,SLAMF7在大多数T细胞中表达,虽然它并不启动CD8<sup>+</sup>T细胞衰竭途径,但它与T细胞耗竭表面标志和耗竭相关转录因子信号相关。抗SLAMF7抗体埃罗妥单抗是首批被FDA获批用于MM治疗的抗体之一,与来那度胺-地塞米松或泊马度胺-地塞米松联合使用在复发性MM患者中显示出良好的临床疗效。SLAMF7单抗通过巨噬细胞介导抗体依赖性细胞吞噬作用(antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP)杀伤SLAMF7<sup>+</sup>T细胞,抑制Tex细胞来增强免疫治疗<sup>[46]</sup>。

CAR-T细胞治疗对T细胞进行基因修饰,特异性识别肿瘤细胞表面抗原,是一种新兴的免疫治疗方法。Tex细胞一定程度上限制了CAR-T细胞的疗效,可通过靶向相关转录因子或细胞因子来调节T细胞分化和耗竭,例如靶向TOX、TGF- $\beta$ 等方式,可以拥有比未修饰的CAR-T细胞更好的抗肿瘤功效,有望成为治疗MM的新方法<sup>[47]</sup>。

#### 5 结语

T细胞耗竭限制了肿瘤细胞的清除导致MM的进展或复发。本文介绍了MM中Tex细胞的产生机制,线粒体功能障碍导致的代谢重编程,细胞因子和BACH2等转录因子在此过程中发挥重要的作用。TCF-1和BACH2在Tn细胞分化为效应T细胞还是Tpex细胞的分化选择起了尤为关键的调控作用。长期抗原刺激也会抑制Tpex细胞完全分化为终末Tex细胞,在长期疾病过程中维持一定的T细胞反应,这也是一种有利的自我保护作用。Tex细胞产生机制尚未完全明确,IL-10在免疫不同阶段是如何调控T细胞?前体Tex细胞转化为终末Tex细胞细胞的过程存在哪些影响因素?这些问题均需要进一步研究。逆转耗竭T细胞恢复免疫能力是目前研究的热点,PD-1阻断剂在临床上并没有显示出令人兴奋的效果,但其他免疫抑制剂靶点如TIGIT展现出巨大的潜力。单药的使用可能存在一定局限性,探索免疫抑制性受体阻断剂和其他治疗方法的联用可能会具有更好的前景。未来或许可通过检测MM患者体内T细胞景观,预测患者对药物反应性,从而选择最佳治疗方案。

#### [参考文献]

- [1] COWAN A J, GREEN D J, KWOK M, *et al.* Diagnosis and management of multiple myeloma: a review[J]. JAMA, 2022, 327(5): 464-477. DOI: 10.1001/jama.2022.0003.
- [2] BINDER M, NANDAKUMAR B, RAJKUMAR S V, *et al.* Mortality trends in multiple myeloma after the introduction of novel therapies in the United States[J]. Leukemia, 2022, 36(3): 801-808. DOI: 10.1038/s41375-021-01453-5.
- [3] SWAMYDAS M, MURPHY E V, IGNATZ-HOOVER J J, *et al.* Deciphering mechanisms of immune escape to inform immunotherapeutic strategies in multiple myeloma[J/OL]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1): 17[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8848665/>. DOI: 10.1186/s13045-022-01234-2.
- [4] DHODAPKAR M V. The immune system in multiple myeloma and precursor states: lessons and implications for immunotherapy and interception[J]. Am J Hematol, 2023, 98(Suppl 2): S4-S12. DOI: 10.1002/ajh.26752.
- [5] BELK J A, DANIEL B, SATPATHY A T. Epigenetic regulation of T

- cell exhaustion[J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(6): 848-860. DOI: 10.1038/s41590-022-01224-z.
- [6] ZEBLEY C C, YOUNGBLOOD B. Mechanisms of T cell exhaustion guiding next-generation immunotherapy[J]. *Trends Cancer*, 2022, 8(9): 726-734. DOI: 10.1016/j.trecan.2022.04.004.
- [7] Minnie SA, Kuns RD, Gartlan KH, *et al.* Myeloma escape after stem cell transplantation is a consequence of T-cell exhaustion and is prevented by TIGIT blockade. *Blood*. 2018;132(16): 1675-1688[J/OL]. *Blood*, 2019, 134(21): 1878[2024-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31751480/>. DOI: 10.1182/blood.2019003727.
- [8] DARRINGTON M, VAN RHEE F, SCHINKE C, *et al.* Deep profiling of the immune microenvironment throughout myeloma disease stages[J/OL]. *Blood*, 2021, 138(Supplement 1): 727[2024-05-10]. <https://doi.org/10.1182/blood-2021-148590>. DOI: 10.1182/blood-2021-148590.
- [9] ZHENG L T, QIN S S, SI W, *et al.* Pan-cancer single-cell landscape of tumor-infiltrating T cells[J/OL]. *Science*, 2021, 374(6574): abe6474[2024-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34914499/>. DOI: 10.1126/science.abe6474.
- [10] BELTRA J C, MANNE S, ABDEL-HAKEEM M S, *et al.* Developmental relationships of four exhausted CD8<sup>+</sup> T cell subsets reveals underlying transcriptional and epigenetic landscape control mechanisms[J]. *Immunity*, 2020, 52(5): 825-841. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.04.014.
- [11] ŻYLKA K, KUBICKI T, GIL L, *et al.* T-cell exhaustion in multiple myeloma[J]. *Expert Rev Hematol*, 2024, 17: 295-312. DOI: 10.1080/17474086.2024.2370552.
- [12] FRERICHS K A, BROEKMANS M E C, MARIN SOTO J A, *et al.* Preclinical activity of JNJ-7957, a novel BCMA × CD3 bispecific antibody for the treatment of multiple myeloma, is potentiated by daratumumab[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(9): 2203-2215. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2299.
- [13] PILCHER W, THOMAS B E, BHASIN S S, *et al.* Characterization of T-cell exhaustion in rapid progressing multiple myeloma using cross center scRNA-seq study[J/OL]. *Blood*, 2021, 138(Supplement 1): 401[2024-05-10]. <https://doi.org/10.1182/blood-2021-153863>. DOI: 10.1182/blood-2021-153863.
- [14] FRIEDRICH M J, NERI P, KEHL N, *et al.* The pre-existing T cell landscape determines the response to bispecific T cell engagers in multiple myeloma patients[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(4): 711-725. DOI: 10.1016/j.ccell.2023.02.008.
- [15] NERI P, AHN S, LEE H, *et al.* Dysfunctional hyper-expanded clonotypes and lack of TCR clonal replacement predict resistance to T cell engagers in multiple myeloma[J]. *Blood*, 2022, 140(Supplement 1): 2093-2094. DOI: 10.1182/blood-2022-164717.
- [16] BULLIARD Y, ANDERSSON B S, BAYSAL M A, *et al.* Reprogramming T cell differentiation and exhaustion in CAR-T cell therapy[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1): 108[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10601191/>. DOI: 10.1186/s13045-023-01504-7.
- [17] RAHIM M K, OKHOLM T L H, JONES K B, *et al.* Dynamic CD8<sup>+</sup> T cell responses to cancer immunotherapy in human regional lymph nodes are disrupted in metastatic lymph nodes[J]. *Cell*, 2023, 186(6): 1127-1143. DOI: 10.1016/j.cell.2023.02.021.
- [18] VARDHANA S A, HWEE M A, BERISA M, *et al.* Impaired mitochondrial oxidative phosphorylation limits the self-renewal of T cells exposed to persistent antigen[J]. *Nat Immunol*, 2020, 21(9): 1022-1033. DOI: 10.1038/s41590-020-0725-2.
- [19] WU H, ZHAO X F, HOCHREIN S M, *et al.* Mitochondrial dysfunction promotes the transition of precursor to terminally exhausted T cells through HIF-1 $\alpha$ -mediated glycolytic reprogramming[J/OL]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 6858[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10611730/>. DOI: 10.1038/s41467-023-42634-3.
- [20] SONG B S, MOON J S, TIAN J W, *et al.* Mitochondrial defects aggravate liver cancer *via* aberrant glycolytic flux and T cell exhaustion[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(5): e004337[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9114962/>. DOI: 10.1136/jitc-2021-004337.
- [21] VERMA N K, WONG B H S, POH Z S, *et al.* Obstacles for T-lymphocytes in the tumour microenvironment: therapeutic challenges, advances and opportunities beyond immune checkpoint [J/OL]. *EBioMedicine*, 2022, 83: 104216[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9403334/>. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104216.
- [22] ARNER E N, RATHMELL J C. Metabolic programming and immune suppression in the tumor microenvironment[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(3): 421-433. DOI: 10.1016/j.ccell.2023.01.009.
- [23] HU Y H, HUDSON W H, KISSICK H T, *et al.* TGF- $\beta$  regulates the stem-like state of PD-1<sup>+</sup> TCF-1<sup>+</sup> virus-specific CD8<sup>+</sup> T cells during chronic infection[J/OL]. *J Exp Med*, 2022, 219(10): e20211574[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9393409/>. DOI: 10.1084/jem.20211574.
- [24] CHEN W. TGF-beta regulation of T cells [J]. *Annu Rev Immunol*, 2023, 41: 483-512. DOI: 10.1146/annurev-immunol-101921-045939.
- [25] KWON B. The two faces of IL-2: a key driver of CD8<sup>+</sup> T-cell exhaustion[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(7): 1641-1643. DOI: 10.1038/s41423-021-00712-w.
- [26] LIU Y Y, ZHOU N N, ZHOU L, *et al.* IL-2 regulates tumor-reactive CD8<sup>+</sup> T cell exhaustion by activating the aryl hydrocarbon receptor [J]. *Nat Immunol*, 2021, 22(3): 358-369. DOI: 10.1038/s41590-020-00850-9.
- [27] HANNA B S, LLAÓ-CID L, ISKAR M, *et al.* Interleukin-10 receptor signaling promotes the maintenance of a PD-1<sup>int</sup> TCF-1<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> T cell population that sustains anti-tumor immunity[J]. *Immunity*, 2021, 54(12): 2825-2841. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.11.004.
- [28] CHANG Y W, HSIAO H W, CHEN J P, *et al.* A CSF-1R-blocking antibody/IL-10 fusion protein increases anti-tumor immunity by effectuating tumor-resident CD8<sup>+</sup> T cells[J/OL]. *Cell Rep Med*, 2023, 4(8): 101154[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10439276/>. DOI: 10.1016/j.xcrm.2023.101154.
- [29] BEDKE T, MUSCATE F, SOUKOU, *et al.* Title: IL-10-producing T cells and their dual functions[J/OL]. *Semin Immunol*, 2019, 44: 101335[2024-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31734129/>. DOI: 10.1016/j.smim.2019.101335.
- [30] ZHAO Y J, LIAO P J, HUANG S X, *et al.* Increased TOX expression associates with exhausted T cells in patients with multiple myeloma[J/OL]. *Exp Hematol Oncol*, 2022, 11(1): 122024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8895562/>. DOI: 10.1186/s40164-022-00267-0.

- [31] ZEHN D, THIMME R, LUGLI E, *et al.* 'Stem-like' precursors are the fount to sustain persistent CD8<sup>+</sup> T cell responses[J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(6): 836-847. DOI: 10.1038/s41590-022-01219-w.
- [32] MICEVIC G, BOSENBERG M W, YAN Q. The crossroads of cancer epigenetics and immune checkpoint therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(7): 1173-1182. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0784.
- [33] UTZSCHNEIDER D T, GABRIEL S S, CHISANGA D, *et al.* Early precursor T cells establish and propagate T cell exhaustion in chronic infection[J]. *Nat Immunol*, 2020, 21(10): 1256-1266. DOI: 10.1038/s41590-020-0760-z.
- [34] YAO C, LOU G H, SUN H W, *et al.* BACH2 enforces the transcriptional and epigenetic programs of stem-like CD8<sup>+</sup> T cells [J]. *Nat Immunol*, 2021, 22(3): 370-380. DOI: 10.1038/s41590-021-00868-7.
- [35] LABARTA-BAJO L, ZÚÑIGA E I. BA<sub>T</sub>CHing stem-like T cells during exhaustion[J]. *Nat Immunol*, 2021, 22(3): 274-276. DOI: 10.1038/s41590-021-00891-8.
- [36] MCLANE L M, NGIOW S F, CHEN Z Y, *et al.* Role of nuclear localization in the regulation and function of T-bet and Eomes in exhausted CD8 T cells[J/OL]. *Cell Rep*, 2021, 35(6): 109120[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8195461/>. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109120.
- [37] CHEN Z Y, JI Z C, NGIOW S F, *et al.* TCF-1-centered transcriptional network drives an effector *versus* exhausted CD8 T cell-fate decision[J]. *Immunity*, 2019, 51(5): 840-855. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.09.013.
- [38] LIU L, CHENG X F, YANG H, *et al.* BCL-2 expression promotes immunosuppression in chronic lymphocytic leukemia by enhancing regulatory T cell differentiation and cytotoxic T cell exhaustion [J/OL]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 59[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8862474/>. DOI: 10.1186/s12943-022-01516-w.
- [39] DÄHLING S, MANSILLA A M, KNÖPPER K, *et al.* Type 1 conventional dendritic cells maintain and guide the differentiation of precursors of exhausted T cells in distinct cellular niches[J]. *Immunity*, 2022, 55(4): 656-670. DOI: 10.1016/j.immuni.2022.03.006.
- [40] LISCHER C, BRUNS H. Breaking barriers: NEK2 inhibition shines in multiple myeloma treatment[J/OL]. *Cell Rep Med*, 2023, 4(10): 101237[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10591060/>. DOI: 10.1016/j.xcrm.2023.101237.
- [41] KERSTEN K, HU K H, COMBES A J, *et al.* Spatiotemporal co-dependency between macrophages and exhausted CD8<sup>+</sup> T cells in cancer[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(6): 624-638. DOI: 10.1016/j.ccell.2022.05.004.
- [42] VOABIL P, BRUIJN M D, ROELOFSEN L M, *et al.* An *ex vivo* tumor fragment platform to dissect response to PD-1 blockade in cancer[J]. *Nat Med*, 2021, 27(7): 1250-1261. DOI: 10.1038/s41591-021-01398-3.
- [43] CHAUVIN J M, ZAROOUR H M. TIGIT in cancer immunotherapy [J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e000957[2024-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32900861/>. DOI: 10.1136/jitc-2020-000957.
- [44] CHOI Y S, LEE Y R, PARK J S, *et al.* CD69<sup>+</sup> bone marrow-resident CD8<sup>+</sup> T cells represent a functionally impaired tumor-reactive population and can be restored by blocking PD-1 and tigit in multiple myeloma[J]. *Blood*, 2022, 140(Supplement 1): 9941-9942. DOI: 10.1182/blood-2022-166580.
- [45] LEWINSKY H, GUNES E G, DAVID K, *et al.* CD84 is a regulator of the immunosuppressive microenvironment in multiple myeloma [J/OL]. *JCI Insight*, 2023, 8(14): e173312[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10445629/>. DOI: 10.1172/jci.insight.173312.
- [46] AWWAD M H S, MAHMOUD A, BRUNS H, *et al.* Selective elimination of immunosuppressive T cells in patients with multiple myeloma[J]. *Leukemia*, 2021, 35(9): 2602-2615. DOI: 10.1038/s41375-021-01172-x.
- [47] GUMBER D, WANG L D. Improving CAR-T immunotherapy: overcoming the challenges of T cell exhaustion[J/OL]. *EBioMedicine*, 2022, 77: 103941[2024-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35301179/>. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.103941.

[收稿日期] 2024-05-11

[修回日期] 2024-06-27

[本文编辑] 向正华