·综 述·

干细胞样 CD8$^+$T 细胞在抗肿瘤免疫治疗中的地位与演进效应*

林果 姚卓然 王徽 纳飞飞 综述 卢铀 审校

摘要 以抗细胞程序性死亡-1/细胞程序性死亡-配体 1（programmed cell death-1/programmed cell death-ligand 1，PD-1/PD-L1）为代表的免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors，ICIs）治疗显现了 CD8$^+$T 细胞在治疗和可能治愈恶性肿瘤方面的潜力。但仅约 20% 的患者对 ICIs 治疗获益，因此阐明 CD8$^+$T 细胞在免疫微环境中的有效抗肿瘤功能，及其分子和空间的决定因素尤为重要。具有自我更新、增殖分化和杀伤肿瘤细胞能力的干细胞样 CD8$^+$T 细胞亚群，在介导抗肿瘤免疫效应方面扮演极为重要的角色。本文就干细胞样 CD8$^+$T 细胞在抗肿瘤免疫循环中的地位与演进效应进行综述。

关键词 干细胞样 CD8$^+$T 淋巴细胞 免疫治疗 肿瘤微环境

doi:10.12354/j.issn.1000-8179.2023.20221449

Role and mechanism of action of stem-like CD8$^+$T cells in anti-tumor immunotherapy

Guo Lin, Zhuoran Yao, Hui Wang, Feifei Na, You Lu

Correspondence to: You Lu; E-mail: radyoulu@hotmail.com

Thoracic Oncology Ward, Department of Radiotherapy, Cancer Center, West China Hospital, Sichuan University, Cancer Center, Laboratory of Clinical Cell Therapy, Chengdu 610041, China

This work was supported by 1.3.5 Project for Disciplines of Excellence, West China Hospital, Sichuan University (No. ZYJC21003)

Abstract Anti-programmed cell death-1/programmed cell death-ligand 1 (PD-1/PD-L1) as immune checkpoint inhibitors (ICIs) therapy has shown the potential of CD8$^+$T cells in treating and possibly curing malignancies. However, only approximately 20% of patients benefit from ICI therapy. Therefore, it is necessary to elucidate the antitumor function of CD8$^+$T cells in the immune microenvironment and its molecular and spatial mechanism of action. Stem-like CD8$^+$T-cell subsets with the ability of self-renewal, proliferation, differentiation, and killing of tumor cells play a vital role in mediating anti-tumor effects. In this review, we analyzed the roles and evolutionary effects of stem-like CD8$^+$T cells in anti-tumor effects.

Keywords: stem-like CD8$^+$T-lymphocytes, immunotherapy, tumor microenvironment

免疫检查点的细胞程序性死亡-1/细胞程序性死亡-配体 1（programmed cell death-1/programmed cell death-ligand 1，PD-1/PD-L1）抑制剂开启了抗癌新纪元，并使免疫治疗成为抗肿瘤治疗的第五大手段[1]。免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors，ICIs）已为部分患者带来了前所未有的长期生存获益。目前，积累至今的大量临床数据显示肿瘤 ICIs 治疗仍存在两个重要问题和挑战：1）治疗获益人群有限，大多数患者对单独 ICIs 治疗无反应（原发耐药）；2）效应 CD8$^+$T 细胞未被最佳激活或持续扩增而导致 ICIs 治疗后期耐药（继发耐药）[2-3]。研究表明患者肿瘤微环境（tumor microenvironment，TME）的抑制因素、肿瘤抗原异质性等是导致 ICIs 治疗原发和继发耐药的重要原因[4-5]，其核心因素为 CD8$^+$T 细胞的分化和功能障碍[6]。实体肿瘤 TME 中的 CD8$^+$T 细胞由不同的终末分化和干细胞样细胞群组成，在肿瘤免疫逃逸过程中 CD8$^+$T 细胞逐渐分化为耗竭表型，该耗竭表型由表观遗传锁定且难以改变[7-8]。迄今为止尚缺乏证据表明，ICIs 能恢复 TME 内功能失调的肿瘤反应性 CD8$^+$T 细胞[6]。ICIs 治疗响应人群的肿瘤外部邻近正常组织内未耗竭的 T 细胞能浸润肿瘤 TME 以补充抗肿瘤免疫。与免疫沙漠型或“冷肿瘤”相比，免疫浸润型或“热肿瘤”的 ICIs 疗效改善原因是 TME 具有不断招募新 T 细胞的内在能力，并非重新激活驻留肿瘤浸润淋巴细胞（tumor infiltrating lymphocytes，TILs）[9]。肿瘤抗原暴露的持续时间是 T 细胞状态转变及 T 细胞功能障碍的关键因素。TILs 在肿瘤中持续暴露于抗原和免疫抑制信号的时间，与其耗竭表型和功能失调状态呈正相关。

研究显示，一种具有干细胞特性（TCF1$^+$）、与免疫

作者单位：四川大学华西医院肿瘤中心胸部肿瘤病房，放疗科，四川大学华西医院临床细胞治疗研究室（成都市610041）

*本文课题受四川大学华西医院学科卓越发展 1·3·5 工程项目（编号：ZYJC21003）资助

通信作者：卢铀 radyoulu@hotmail.com

治疗疗效相关的 CD8$^+$T 细胞对维持 T 细胞的免疫反应和抗肿瘤免疫治疗疗效至关重要。其驻留于肿瘤引流淋巴结(draining lymph nodes, dLNs)中[10], 或浸润于肿瘤内抗原呈递细胞密集、附近富含淋巴管的龛样结构[11-12]。免疫检查点抑制剂的疗效与干细胞样记忆 CD8$^+$ T 细胞有关, 本文就干细胞样 CD8$^+$T 细胞在肿瘤发展以及免疫治疗中的地位与作用进行综述。

1 干细胞样 CD8$^+$T 细胞的定义

干细胞样 CD8$^+$T 细胞由干细胞样记忆 T 细胞(stem-like memory T cells, Tscm)分化而来, 具有肿瘤特异性, 表达"维持干细胞特性的转录因子 T 细胞因子 1(T cell factor 1, TCF1)"为标志(TCF1 由 T 细胞因子 7 编码), 具有自我更新和分化的能力, 可以通过不对称分裂产生效应 T 细胞(effector memory T cell, Teff)、耗竭 T 细胞(exhausted T cell, Tex)[13], 抗原刺激的强度和持续时间决定其分化方向。

2 干细胞样 CD8$^+$T 细胞的来源和分布

2.1 干细胞样 CD8$^+$T 细胞源于瘤外淋巴结结构

在恶性肿瘤中, 该淋巴结结构最常见于肿瘤周围或间质与实质的交界处以及瘤床。淋巴结结构通常由"CD20$^+$/CD19$^+$B 细胞、T 细胞和滤泡状树突状细胞(dendritic cell, DC)"构成, 依赖于多种基质细胞来建立淋巴孔并引导细胞间相互作用。在卵巢癌、非小细胞肺癌、乳腺癌和黑色素瘤中均发现淋巴结内或周围的 CD8$^+$T 细胞[10]。该淋巴结结构被视为"ICIs 治疗反应所必需的"干细胞样细胞储备站。干细胞样 T 细胞在淋巴结区域的定位由 CXCR5 决定, 该细胞群的维持与 CCR7 的表达有关, Ⅰ型 IFN 可通过改变 T 细胞定位决定干细胞样 T 细胞的前体分化[14]。此外, 1 型常规树突状细胞(conventional dendritic cell, cDC1)对调节 CD8$^+$T 细胞反应、驱动 ICIs 治疗后的抗肿瘤 CD8$^+$T 细胞应答具有重要作用。DC 成熟后迁移至淋巴结, 并激活淋巴结中的部分肿瘤特异性 CD8$^+$T 细胞。肿瘤和外周淋巴组织之间的 CD8$^+$T 细胞循环建立了系统和瘤内免疫反应[15], 故靶向 dLNs 的抗 PD-L1 治疗也可获得抗肿瘤疗效, 因此肿瘤的控制率与 TME 中 T 细胞数量有关。随着肿瘤进展, dLNs 中的 cDC1 数量减少, 通过增加 cDC1 数量和改善刺激潜力可提高干细胞样 CD8$^+$T细胞的反应[16]。

肿瘤 dLNs 在肿瘤进展中持续向 TME 输入干细胞样 CD8$^+$T 细胞以参与抗瘤效应, 因此肿瘤 dLNs 在肿瘤发展过程中发挥 TCF1$^+$肿瘤特异性 CD8$^+$T 细胞储存池的作用[10]。干细胞样 CD8$^+$T 细胞从淋巴结结构迁移至癌灶后不断扩增, T 细胞的克隆扩增由新的干细胞样 CD8$^+$T 细胞克隆亚型组成。此外, 干细胞样 CD8$^+$T 细胞的克隆替换优先见于耗竭的 CD8$^+$T 细胞中, 故瘤内 T 细胞对 ICIs 的响应源于新进入肿瘤微环境中的干细胞样 CD8$^+$T 细胞克隆。

2.2 干细胞样 CD8$^+$T 细胞在肿瘤灶中分化以发挥杀伤功能

肿瘤组织中的 CD8$^+$T 细胞呈现多样化特征, 亚群间的表型、功能和基因表达有所差异。不同状态或表型可能共存于同一个 T 细胞, 干细胞样 CD8$^+$T 细胞的瘤内分布并不均匀, 主要集中在特定的细胞龛, 其在瘤内的增殖与肿瘤的消退至关重要[11]。

研究表明, 部分干细胞样 CD8$^+$T 细胞并非驻留于癌灶, 而是流出并返回至外周。因此瘤内干细胞样 CD8$^+$T 细胞数量减少, 由常驻肿瘤的 CD8$^+$T 细胞群维持抗肿瘤效应[17]。即使对肿瘤抗原产生效应的 CD8$^+$T 细胞驻留于肿瘤, 由于长期暴露于抗原刺激而迅速表现耗竭表型。表达 TCF1 的细胞亚群并未形成稳定的肿瘤驻留群, 而是在肿瘤和周围淋巴结组织之间持续迁移, 因此瘤内干细胞样 CD8$^+$T 细胞的生态位是动态的, 不断被新招募的细胞补充, 以平衡分化为效应细胞[18]。在抗原的刺激下, 天然 T 细胞在肿瘤引流淋巴结受到 DCs 呈递与刺激后部分分化为 Tscm, 另一部分分化为 Teff。Tscm 进一步分化为中央记忆 T 细胞(central memory T cell, Tcm)和效应记忆 T 细胞(effector memory T cell, Tem), Tem 分化为 Teff。干细胞样记忆 T 细胞和 Teff 进入 TME 后在抗原刺激下发挥效应功能并逐渐呈现衰弱表型, 最终分化为 Tex, 其中 Tscm 也是干细胞样 Tex 的前体。干细胞样 Tex 被定义为 TOX$^-$T 细胞, 具有自我更新功能。干细胞样 Tex 也可分化为 PD-1$^+$TOX$^+$CX3CR1$^+$暂时耗竭 T 细胞(Ttrans)进而分化为 Tex[19-21](图 1)。

3 干细胞样 CD8$^+$ T 细胞在免疫治疗中的作用

3.1 干细胞样 CD8$^+$T 细胞是免疫治疗的潜在生物标志物

癌症免疫治疗如 ICI、过继细胞疗法(adoptive cell therapy, ACT)和嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor, CAR-T)治疗, 其疗效均依赖于强有力的抗肿瘤 T 淋巴细胞。其中干细胞样 CD8$^+$T 细胞通过癌灶附近的淋巴结源源不断地向肿瘤迁移, 以维持瘤内持续的抗肿瘤细胞群[22-23]。已有学者在肿瘤中观察到一种"表达 TCF7、同时缺乏 CD39 或 TIM3 等细胞表面抑制性标志物"的肿瘤浸润 T 淋巴细胞亚群[24], 该群细胞也具有干细胞样特性, 抗肿瘤新抗原特异性 T 细胞富集在表达 PD-1 或 CD39 的亚群中, 该群细胞可能是免疫疗法发挥抗肿瘤效应的关键。尽管大多数肿瘤新抗原特异性 T 细胞处于分化状态, ACT 仍可利用体外扩增的自体 TILs 靶向治疗癌症, 其中对 ACT 应答的患者保留了大量、具有优越的抗肿瘤反应的新抗原特异性、干细胞样 CD39$^-$CD69$^-$T 细胞[25]。肿瘤引流淋巴结中的肿瘤特异性记忆 T 细胞

(tumor specific memory T cells, Ttsm)在 ACT 后也表现出优异的抗肿瘤治疗效果,其可被用于增强肿瘤免疫治疗。

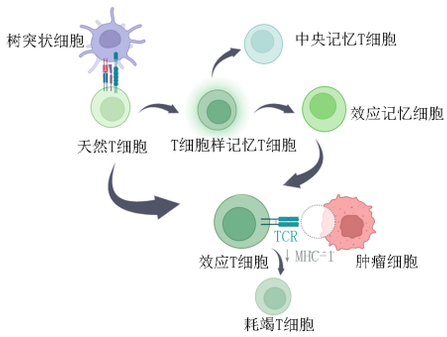

图 1 T 细胞分化轨迹

此外,慢性感染和肿瘤患者 T 细胞的记忆功能均依赖于 TCF1,其中病原体特异性 $CD8^+$T 细胞是否能长期存在取决其增殖能力。抗原特异性 $CD8^+$T 细胞亚群对慢性感染期间维持 T 细胞应答和抑制性受体阻断后特异性 T 细胞的增殖有关,其具有分化功能和 Tcm 特性。与 Teff 和中枢记忆 T 细胞相比,干细胞样 T 细胞具有更优越的抗肿瘤效应,且可通过 HIF1α/Notch/Bcl-2 维持干细胞样特性。研究发现 $TCF1^{hi}$ 干细胞样 $CD8^+$T 细胞通过补充终末耗竭的 $TCF1^{lo}$ 干细胞样 $CD8^+$T 细胞来维持长期免疫,证明干细胞样特性与免疫治疗疗效呈正相关[26]。

3.2 ICIs 通过干细胞样 $CD8^+$T 细胞增强 T 细胞抗肿瘤功能

PD-1/PD-L1 阻断后增殖的 $CD8^+$T 细胞群大部分来自 $PD\text{-}1^+CD8^+$T 细胞亚群[27],且 ICIs 治疗对肿瘤控制的反应也依赖于瘤内的干细胞样 $CD8^+$T 细胞群[17],增殖的 T 细胞亚群由肿瘤反应的肿瘤浸润细胞群、耗竭细胞群和中央记忆细胞群组成[28]。

肿瘤特异性 $CD8^+$T 细胞作为 PD-1/PD-L1 阻断治疗的主要应答者,其分化状态与 ICIs 疗效有关。dLNs 中的肿瘤特异性 $CD8^+$T 细胞在早期呈现记忆表型,记忆表型的肿瘤特异性 $CD8^+$T 细胞在细胞过继治疗中发挥优异的抗肿瘤治疗疗效[29]。同时,对慢性病毒感染或癌症响应的 $CD8^+$T 细胞的特征是抑制性受体的表达,而慢性感染期间 Tex 的长期增殖潜力、多能性和再生能力都与 $CD62L^+$Tpex 有关。免疫治疗后细胞的增殖爆发来自于具有干性的 $CD62L^+$Tpex,其对维持长期抗病毒免疫和对免疫治疗的反应性至关重要。

单细胞测序分析表明[30],新辅助抗 PD-1 治疗可影响肿瘤免疫微环境状态,激活外周 T 细胞。迁移至 TME 中的激活 T 细胞产生细胞毒性颗粒以促进肿瘤死亡,并释放趋化因子富集外周血中的 cDCs 和/或 T 细胞进入 TME,同时瘤内的 IFN-γ 可激活进入肿瘤的 DCs,DCs 产生 CXCL9/10/11 以促进更多 DC 和 T 细胞进入肿瘤,并交叉呈递并激活 T 细胞;活化的 T 细胞在 TME 中产生 IFN-γ 正反馈促进肿瘤 DCs 的激活。在此过程中,肿瘤特异性 $CD8^+$T 细胞逐渐分化为耗竭前体 T 细胞(precursors of exhausted T cells, Tpex)表型。因此,新辅助免疫治疗带来的益处源于瘤内细胞毒性 T 淋巴细胞、组织驻留记忆 T 细胞和 Tpex 细胞的数量增加[31]。ICIs 并非依靠逆转 T 细胞耗竭程序达到肿瘤控制,而是通过干细胞样肿瘤浸润淋巴细胞子集的增殖,作用于分化程度较低的记忆型 $CD8^+$T 细胞,产生一个扩大的效应型 $CD8^+$T 细胞环境[17]。新辅助抗 PD-1 所诱导的抑制通路可驱动 Tpex 增殖并限制 $CD8^+$T细胞的抗肿瘤活性和时效,阻断该通路是强化 T 细胞杀伤功能的潜在途径。

记忆干细胞和中央记忆 T 细胞在清除抗原后仍保持记忆特性,再次受到抗原刺激时可迅速产生高度特异性的效应 T 细胞,同时形成干性 Tpex 细胞龛[32]。其中 Tpex 也是肿瘤免疫检查点阻断治疗的关键靶点,主要有两种亚群构成,分别是中央记忆 T 细胞和 $TCF1^+$T 细胞。$TCF1^+$Tpex 细胞由 $CD62L^+$Tpex 细胞发育而来,进而分化为 Tex。$CD62L^+$ Tpex 主要富集在淋巴结和脾脏中,较 $CD62L^-$ Tpex 具有更强的增殖能力,同时可进行自我更新并表现出类似于幼稚 T 细胞特性。在阻断 PD-1 检查点时,$CD62L^+$Tpex 可增殖并产生效应 T 细胞,因此选择性靶向干细胞样 $CD62L^+$Tpex 细胞群治疗可提高 T 细胞介导的免疫治疗疗效。

4 结语与展望

ICIs 治疗相关研究发现,TME 中持续输入的 $CD8^+$Teff 对改善抗肿瘤治疗短期疗效并维持长期效应具有重大意义,治疗响应的启动和维持所需的 Teff 细胞数量的增加,取决于肿瘤组织中抗原呈递细胞龛[33]或肿瘤引流淋巴结中干细胞样 T 细胞的活化增殖[10]。

干细胞样 $CD8^+$T 细胞产生效应性亚群并维持长久的记忆功能是提高免疫治疗应答率的关键,现仍存在相关问题待深入研究:1)dLNs 中 T 细胞的维持和迁移所需的信号尚不明确;2)癌症疫苗可改善 DCs 抗原呈递,并维持干细胞样基因的表达,尚缺乏数据表明癌症疫苗能否带来临床获益;3)CAR-T 细胞能否诱导天然 T 细胞反应,以及 CAR-T 细胞治疗联合 ICIs 治疗实体瘤能否产生协同效应。

本文无影响其科学性与可信度的经济利益冲突。

参考文献

[1] Falzone L, Salomone S, Libra M. Evolution of cancer pharmacological treatments at the turn of the third millennium[J]. Front Pharmacol, 2018, 9:1300.

[2] Schoenfeld AJ, Hellmann MD. Acquired resistance to immune

checkpoint inhibitors[J]. Cancer Cell, 2020, 37(4):443-455.

[3] Kalbasi A, Ribas A. Tumour-intrinsic resistance to immune checkpoint blockade[J]. Nat Rev Immunol, 2020, 20(1):25-39.

[4] Sharma P, Hu-Lieskovan S, Wargo JA, et al. Primary, adaptive, and acquired resistance to cancer immunotherapy[J]. Cell, 2017, 168(4): 707-723.

[5] Pitt JM, Vétizou M, Daillère R, et al. Resistance mechanisms to immune-checkpoint blockade in cancer: Tumor-intrinsic and -extrinsic factors[J]. Immunity, 2016, 44(6):1255-1269.

[6] Philip M, Schietinger A. CD8$^+$T cell differentiation and dysfunction in cancer[J]. Nat Rev Immunol, 2022, 22(4):209-223.

[7] Scott AC, Dündar F, Zumbo P, et al. Tox is a critical regulator of tumour-specific t cell differentiation[J]. Nature, 2019, 571(7764):270-274.

[8] Khan O, Giles JR, McDonald S, et al. Tox transcriptionally and epigenetically programs cd8(+) t cell exhaustion[J]. Nature, 2019, 571 (7764):211-218.

[9] Yost KE, Satpathy AT, Wells DK, et al. Clonal replacement of tumor-specific t cells following pd-1 blockade[J]. Nat Med, 2019, 25(8): 1251-1259.

[10] Connolly KA, Kuchroo M, Venkat A, et al. A reservoir of stem-like CD8$^+$T cells in the tumor-draining lymph node preserves the ongoing antitumor immune response[J]. Sci Immunol, 2021, 6(64): eabg7836.

[11] Gearty SV, Dündar F, Zumbo P, et al. An autoimmune stem-like CD8$^+$T cell population drives type 1 diabetes[J]. Nature, 2022, 602(7895):156-161.

[12] Krishna S, Lowery FJ, Copeland AR, et al. Stem-like cd8 t cells mediate response of adoptive cell immunotherapy against human cancer[J]. Science, 2020, 370(6522):1328-1334.

[13] Galletti G, De Simone G, Mazza EMC, et al. Two subsets of stem-like CD8$^+$ memory t cell progenitors with distinct fate commitments in humans[J]. Nat Immunol, 2020, 21(12):1552-1562.

[14] Garris CS, Arlauckas SP, Kohler RH, et al. Successful anti-pd-1 cancer immunotherapy requires t cell-dendritic cell crosstalk involving the cytokines ifn-γ and il-12[J]. Immunity, 2018, 49(6):1148-1161.

[15] Li Z, Tuong ZK, Dean I, et al. In vivo labeling reveals continuous trafficking of TCF-1+ T cells between tumor and lymphoid tissue[J]. J Exp Med, 2022, 219(6): e20210749.

[16] Rutishauser RL, Martins GA, Kalachikov S, et al. Transcriptional repressor blimp-1 promotes cd8(+) t cell terminal differentiation and represses the acquisition of central memory t cell properties[J]. Immunity, 2009, 31(2):296-308.

[17] Siddiqui I, Schaeuble K, Chennupati V, et al. Intratumoral TCF1(+)PD-1(+)CD8(+) t cells with stem-like properties promote tumor control in response to vaccination and checkpoint blockade immunotherapy[J]. Immunity, 2019, 50(1):195-211.

[18] Bangs DJ, Tsitsiklis A, Steier Z, et al. Cxcr3 regulates stem and proliferative CD8+ T cells during chronic infection by promoting interactions with DCS in splenic bridging channels[J]. Cell Rep, 2022, 38(3):110266.

[19] Buchholz VR, Busch DH. Back to the future: effector fate during t cell exhaustion[J]. Immunity, 2019, 51(6):970-972.

[20] Yi L, Yang L. Stem-like t cells and niches: Implications in human health and disease[J]. Front Immunol, 2022, 13:907172.

[21] Wieland D, Kemming J, Schuch A, et al. TCF1(+) hepatitis c virus-specific CD8$^+$ T cells are maintained after cessation of chronic antigen stimulation[J]. Nat Commun, 2017, 8:15050.

[22] Feng Q, Liu Z, Yu X, et al. Lactate increases stemness of CD8$^+$ T cells to augment anti-tumor immunity[J]. Nat Commun, 2022, 13(1):4981.

[23] Wu T, Ji Y, Moseman EA, et al. The tcf1-bcl6 axis counteracts type I interferon to repress exhaustion and maintain T cell stemness[J]. Sci Immunol, 2016, 1(6):eaai8593.

[24] Zhao X, Shan Q, Xue HH. TCF1 in T cell immunity: A broadened frontier[J]. Nat Rev Immunol, 2022, 22(3):147-157.

[25] Chan JD, Lai J, Slaney CY, et al. Cellular networks controlling T cell persistence in adoptive cell therapy[J]. Nat Rev Immunol, 2021, 21(12):769-784.

[26] Crespo J, Sun H, Welling TH, et al. T cell anergy, exhaustion, senescence, and stemness in the tumor microenvironment[J]. Curr Opin Immunol, 2013, 25(2):214-221.

[27] Hudson WH, Gensheimer J, Hashimoto M, et al. Proliferating transitory T cells with an effector-like transcriptional signature emerge from PD-1(+) stem-like CD8$^+$ T cells during chronic infection[J]. Immunity, 2019, 51(6):1043-1058.

[28] Kanev K, Wu M, Drews A, et al. Proliferation-competent TCF1+ CD8 T cells in dysfunctional populations are CD4 T cell help independent[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(40):20070-20076.

[29] Chen CY, Ueha S, Ishiwata Y, et al. Combining an alarmin hmgn1 peptide with PD-l1 blockade results in robust antitumor effects with a concomitant increase of stem-like/progenitor exhausted-CD8$^+$ T cells[J]. Cancer Immunol Res, 2021, 9(10):1214-1228.

[30] Gaudreau PO, Negrao MV, Mitchell KG, et al. Neoadjuvant chemotherapy increases cytotoxic T cell, tissue resident memory T cell, and B cell infiltration in resectable nsclc[J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(1):127-139.

[31] Huang Q, Wu X, Wang Z, et al. The primordial differentiation of tumor-specific memory CD8$^+$T cells as bona fide responders to PD-1/PD-L1 blockade in draining lymph nodes[J]. Cell, 2022, 185(22): 4049-4066.

[32] Heuser C, Gattinoni L. C-myb redefines the hierarchy of stem-like T cells[J]. Nat Immunol, 2022, 23(10):1405-1407.

[33] Jansen CS, Prokhnevska N, Master VA, et al. An intra-tumoral niche maintains and differentiates stem-like CD8 T cells[J]. Nature, 2019, 576(7787):465-470.

（2022-10-13 收稿）

（编辑：周晓颖　校对：张伋）

作者简介

林果　专业方向胸部肿瘤的临床和转化研究。

E-mail：linguo2017@163.com