

补体系统与肿瘤免疫的研究进展*

路平^① 魏少忠^② 梁新军^①

摘要 补体系统是先天免疫反应的重要组成部分,但其生物学意义远远超出了简单的非特异性防御。在肿瘤微环境中,补体系统对肿瘤的发生、发展起着双重调控作用,影响免疫应答的结果。通过对免疫系统的调节以及对肿瘤细胞的直接杀伤作用,补体促进了免疫监视并抑制肿瘤进展;然而,过度激活的补体可以通过多种途径影响宿主免疫反应,是炎症、免疫抑制和肿瘤进展之间的重要环节。在抗肿瘤免疫治疗过程中靶向补体系统有助于克服免疫抑制,产生抗肿瘤免疫反应。本文对补体系统与肿瘤免疫的研究进展进行综述,旨在为抗肿瘤免疫治疗提供选择。

关键词 补体系统蛋白质类 补体激活 肿瘤微环境 免疫调节

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2021.13.256

Advances in research on the relationship between the complement system and antitumor immune response

Ping Lu¹, Shaozhong Wei², Xinjun Liang¹

Correspondence to: Xinjun Liang; E-mail: doctorlxj@163.com

¹Department of Abdominal Oncology, ²Department of Gastrointestinal Oncology Surgery, Hubei Cancer Hospital, the Seventh Clinical School Affiliated of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430079, China

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 2017-38-0440) and Health Commission of Hubei Province Scientific Research Project (No. WJ2021Z001).

Abstract As an important component of the innate immune response, the complement system has biological significance that goes far beyond simple, non-specific, defense mechanisms. In the tumor microenvironment, the complement system plays a dual role in the occurrence and development of tumors, affecting the outcome of the immune response. Through the regulation of immunity and direct killing of tumor cells, the complement system promotes immune surveillance and inhibits tumor progression; however, an over-activated complement system can affect the immunity of the host, which is an important link among inflammation, immunosuppression, and tumor progression. Targeting to complement contributes to overcoming immunosuppression and leads to an antitumor immune response. This article reviews the recent advances in research on the relationship between the complement system and antitumor immune response with the aim of providing choices for antitumor immunotherapy.

Keywords: complement system proteins, complement activation, tumor microenvironment, immunomodulation

补体是一个精密调控的蛋白质系统,它由 50 多种可溶性蛋白和膜结合蛋白组成,包括补体固有成分(如 C1~9)、补体受体(如 C3aR、C5aR、CR2)和补体调节蛋白(如 CFI、CFH)。补体系统是防御病原体的第一道防线并参与维持机体动态平衡。补体对肿瘤的调节作用已在不同类型的癌症中得到证实,一方面,补体可以通过激活机体的免疫反应、参与调理素反应以及直接杀伤作用,在促进免疫监视和抑制肿瘤细胞方面发挥重要作用。另一方面,肿瘤微环境中过度激活的补体是维持慢性局部炎症反应的关键因素并促进肿瘤发展;补体对免疫反应信号通路的干扰也极大地促

进肿瘤免疫逃逸以及免疫抑制。

1 补体的激活与调控

研究证明,在不同的肿瘤类型中补体系统可以通过典型或非典型补体激活途径被激活,在肿瘤的生长调控中起着关键作用。

1.1 典型的补体激活途径

补体蛋白通过结合特定分子如抗原-抗体复合物、甘露糖结合凝集素(mannose-binding lectin, MBL)、MBL 相关丝氨酸蛋白酶(mannose-binding lectin-associated serine protease, MASP)、备解素(也称为 P 因子),对应激信号做出快速反应,从而启动补体蛋白水

作者单位:①华中科技大学同济医学院第七临床学院附属湖北省肿瘤医院腹部肿瘤科(武汉市430079);②胃肠外科

*本文课题受国家自然科学基金项目(编号:2017-38-0440)和湖北省卫生健康委科研项目(编号:WJ2021Z001)资助

通信作者:梁新军 doctorlxj@163.com

解级联反应。补体可以通过三种典型途径激活,即经典途径、凝集素途径或旁路途径,具有共同的终末途径。补体激活途径可分为四个主要步骤,即补体激活、C3 转化酶形成、C5 转化酶生成和膜攻击复合物(membrane attack complex, MAC)组装(图 1)。其中, C3a、C5a 是重要的炎症介质,调理素 C3b 还可进一步

切割成 C3d、C3c、C3dg 等小片段,参与获得性免疫应答。此外,膜结合性补体调节蛋白(membrane-bound complement regulatory proteins, mCRPs)及可溶性补体调节蛋白(soluble complement regulatory proteins, sCRPs)可在不同水平对补体级联反应进行精密调控,以调节特定免疫效应和反应强度。

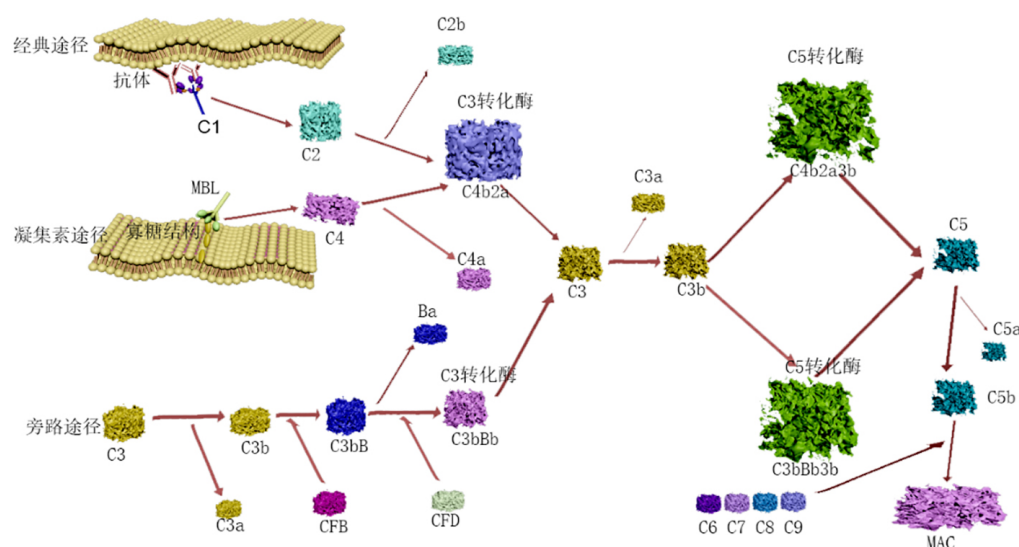


图 1 三种补体激活途径:经典途径、凝集素途径与旁路途径

TC-1 小鼠证明补体可以通过经典途径被激活^[1]。在 KRAS 突变的 CMT167 肺癌细胞系的另一个同基因肺癌小鼠模型中,补体也可通过旁路途径被激活从而促进肿瘤发展^[2]。此外,有研究报道病原真菌通过 MBL 途径激活补体并促进胰腺导管腺癌的进展^[3]。

1.2 非典型的补体激活途径

补体激活并不局限于细胞外,在细胞内也可以通过组织蛋白酶 L、肾素、凝血酶和纤溶酶裂解 C3 和 C5 补体,并以自分泌的方式被分泌而不依赖于传统的转化酶途径。非典型补体激活途径在 T 细胞稳态和效应中发挥关键作用。C3a 可通过细胞内组织蛋白酶 L (cathepsin L, CTSL) 的裂解而产生,并且 CTSL 可以激活溶酶体上的 C3aR 受体,导致 mTOR 的低水平激活,从而维持静止的 CD4⁺T 细胞动态平衡^[4]。这种细胞内 C3 非典型激活途径向细胞表面的迁移导致 TCR 和共刺激分子 CD28 的激活。C3a 和 C3b 分别触发 C3aR 和 CD46,刺激 mTORC1 的持续激活。此外,糖酵解和氧化磷酸化可被重新编程,并促进 Th1 分泌干扰素 IFN- γ 。当 CD4⁺T 细胞被激活时,CD46 触发 C5 在细胞内裂解成 C5a,从而诱导细胞内的 C5aR1 激活,促使 C5aR1 依赖的活性氧的产生。NLRP3 型炎症介质被自分泌的 C5a 激活,刺激分泌 IL-1 β ,从而维持对 Th1 细胞的诱导分化。此外,IL-2R 和 CD46 能够诱导 IL-10 的产生,导致 TH1 细胞

群向收缩期转变^[5-9]。

1.3 补体调节蛋白的调控作用

补体调节蛋白存在于多种细胞表面以及血浆中,通过调控 MAC 组装以及酶活性等而调节补体级联酶促反应,旨在保护宿主细胞免受补体系统的意外裂解。其可分为 mCRPs 以及 sCRPs,前者主要包括膜辅蛋白(membrane cofactor protein, MCP/CD46)、衰变加速因子(decay-accelerating factor, DAF/CD55)和膜反应性溶解抑制因子(membrane inhibitor of reactive lysis, MIRL/CD59);后者主要包括 B 因子(complement factor B, CFB)、H 因子(complement factor H, CFH)。CD46 是 C3b 和 C4b 裂解的辅助因子,过剩的 C3b 和 C4b 可裂解为 C3bi、C3f 和 C4d、C4c;CD55 是一种糖基磷脂酰肌醇锚定蛋白(glycosyl-phosphatidyl inositol-anchored protein, GPI-AP),广泛表达于细胞表面,可加速 C3 转化酶的衰变并抑制 C3b 沉积,从而限制补体的激活;CD59 是另一种 GPI-AP,可与 C8 和 C9 结合而抑制 MAC 的形成;CFH 与 CFB 竞争性结合 C3b,干扰 C3 转化酶复合体的生成,此外,它还能促进 C3bBb 的解离,是旁路途径中不可缺少的可溶性调节补体调节蛋白。

2 补体系统与肿瘤免疫

肿瘤的发生发展是一个多因素的过程,肿瘤的生长受免疫系统的调控,宿主免疫系统与肿瘤发生发展

之间存在着动态而复杂的关系。肿瘤微环境中活化的补体分子可影响多种免疫调节途径,在肿瘤的发生发

展中起着非常重要的作用并最终影响肿瘤的命运,部分补体蛋白在肿瘤中的效应功能整理见表 1。

表 1 部分重要补体蛋白成分及其功能效应

补体蛋白	受体	功能效应	参考文献
C3a	C3aR	过敏毒素,激活CD4 ⁺ T细胞,促进肿瘤转移,促进肿瘤相关血管生成	[10-11]
C5a	C5aR1, C5aR2	过敏毒素,激活CD4 ⁺ T细胞,促进肿瘤转移,促进肿瘤相关血管生成	[1]
C3b	CD46, CFH, CR1	调理素,参与形成C3、C5转化酶	[12]
Factor H	C3b, C3d	裂解C3b,促进旁路途径C3转化酶灭活	[13]
Factor I	CFH, CR1, CD46, C3b, C4b	裂解C3b,裂解C4b	[14]
Factor B	C3b	参与C3转化酶、C5转化酶形成,凋亡诱导因子	[15-16]
CD46	C3b, C4b	裂解 C3b 和 C4b,促进C3转化酶的灭活,激活CD4 ⁺ T细胞	[17-18]
CD55	C4b2a, C3bBb	促进C3转化酶的灭活	[19]
CD59	C8	抑制MAC组装	[20]
CR1(CD35)	C3b, iC3b, C1q, C4b	裂解iC3b为C3dg,清除免疫复合物,促进吞噬作用,抑制T细胞增殖	[21]
CR2(CD21)	iC3b, C3dg, C3d	B细胞中有效的共刺激分子,调控B细胞	[22]
CR3(CD11b)	iC3b, CFH	促进调理作用	[23]
CR4(CD11b)	iC3b	促进调理作用	[23]

2.1 补体系统对肿瘤的免疫监视作用

补体可以促进免疫监视并抑制肿瘤进展,在抗肿瘤 B 细胞发挥免疫效应过程中承担重要角色。在 CD4⁺T 细胞以及抗原提呈细胞的协同下,补体可以促进 B 细胞对肿瘤细胞的可溶性抗原或者膜表达抗原做出应答反应,并促进肿瘤抗体的产生。CR2 是 C3d 的受体,可在 B 淋巴细胞、滤泡树突状细胞、T 淋巴细胞和上皮细胞表达。由免疫原性细胞死亡引发的补体 CR2 信号可以降低激活 B 细胞阈值进而调节该 B 细胞亚群。CR2 可以在两个层面上调节 B 细胞的功能: B 细胞上的 CR2 提供直接信号;在亲和成熟过程中,滤泡树突状细胞通过 CR2 捕获并向 B 细胞递送 C3 调理抗原。CD55 在肿瘤中的异质性表达决定了 B 细胞在化疗中的不同效应。补体蛋白及其受体参与抗原提呈细胞(antigen-presenting cell, APC)与 T 细胞相互作用的不同阶段,APC 可产生 C3 并表达 C3aR 和 C5aR。C3 或 C3aR 缺陷的 APC 在诱导 T 细胞免疫反应方面的效力要低得多。当 APC 呈递抗原给 T 细胞后,T 细胞上的 C5aR 是其增殖所必需的。C5a 与 T 细胞上的 C5aR 结合既有抗凋亡作用,又有促增殖作用。补体也可以通过典型的激活途径产生 MAC 攻膜复合物导致肿瘤细胞的裂解。在卵巢癌小鼠模型中,低水平的 C5a 参与了 M1 巨噬细胞和 NK 细胞的募集。

2.2 补体系统促进肿瘤的免疫抑制效应

2.2.1 补体蛋白对肿瘤微环境中各成分的影响 肿瘤微环境中补体过度激活影响多种免疫调节途径,是

炎症、免疫抑制和肿瘤进展之间的关键环节。失衡的补体通过维持局部免疫抑制和慢性炎症在肿瘤促进中起着关键作用^[11]。在宫颈癌、结直肠癌、黑色素瘤和肺癌等动物模型中发现,C3aR 和 C5aR1 介导的信号通路通过激活和极化天然免疫细胞、抑制效应 T 细胞和释放促肿瘤因子来促进肿瘤微环境向有利于肿瘤进展方向转化。不同的补体衍生效应分子及其下游信号参与肿瘤的转化及进展,包括增殖、基质重塑、迁移、血管生成、侵袭和转移等^[10]。

肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophages, TAMs)可以通过多种途径促进肿瘤的发展^[12-13],如调节肿瘤细胞的运动和侵袭力、抑制抗肿瘤免疫、重塑细胞外基质和促进血管生成。有研究证实^[14],C5aR1 可以抑制 Th1 的产生,将 TAMs 转化为 M2 表型。C1q 在体外可以诱导巨噬细胞产生耐受/免疫抑制的表型,即有利于 M2 极化,这与 PD-L1 和 PD-L2 的上调以及 T 细胞的增殖减少有关。C1q 还通过抑制 T 细胞的增殖和调节 CD8⁺T 细胞的线粒体代谢对 T 细胞产生直接作用。髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)是一种有效的抗肿瘤免疫抑制剂,能促进肿瘤血管生成,影响树突状细胞的抗原提呈能力、T 细胞应答、巨噬细胞极化和 NK 细胞毒作用。C5a/C5aR1 对单核细胞的激活和对 MDSC 的募集可能与 C5a 良好的趋化性和 MDSC 表面整合素表达的改变有关,这对肿瘤中 MDSC 的免疫抑制功能非常重要^[14]。在无瘤模型中,C3a 和 C5a 在体外通过转化生长因子 β 1 依赖的机制抑制调节性 T 细胞(Treg)

的诱导^[15],然而,在转移性乳腺癌模型中,C5aR1 缺乏会导致血液和肺中 Treg 的数量减少,并降低小鼠的肺转移瘤负荷。在 HPV 诱导的同基因肿瘤模型中,C5aR1 拮抗剂显著增加了 CD8⁺T 细胞对肿瘤杀伤,且这种效应在中和 CD8⁺T 细胞抗体后完全消除。在小鼠黑色素瘤和乳腺癌模型中,CD8⁺T 细胞自分泌产生的 C3 可以抑制 IL-10 的表达,而 IL-10 在 CD8⁺T 细胞的扩增和杀伤活性中有重要地位。CD4⁺T 细胞包括几个亚群,其中 Th1 细胞具有抗肿瘤活性而 Th2 细胞具有促癌特性,Th1/Th2 细胞比率是某些恶性肿瘤的预后因素。在乳腺癌小鼠模型中,C5a 可以调节 CD4⁺T 细胞的极化。此外,小鼠肺癌模型也证实 C3a 通过与 CD4⁺T 细胞表面的 C3aR 结合而下调 CD4⁺T 细胞的抗肿瘤反应^[2]。

2.2.2 补体促进肿瘤转移 许多研究证实,软脑膜转移瘤细胞产生的 C3 可以破坏血脑屏障^[16],而且软脑膜转移瘤患者的 C3 水平高于脑实质转移瘤患者。C3 不仅在原发灶肿瘤细胞的免疫调节或信号转导中发挥重要作用,而且在转移前的肿瘤微环境中也发挥重要作用,可以促进肿瘤细胞在转移靶器官中的种植。一些研究证实了 VEGFR1 和 MDSCs 也参与此过程,在 MDSCs 中表达的 C5aR1 有利于肿瘤细胞转移到不同靶器官,用 C5aR1 拮抗剂(PMX-53)处理后的野生型或 C5aR1 缺陷小鼠的肝、肺转移较少。此外,补体可以诱导金属蛋白酶、增加应力纤维和丝状纤维的表达以及降解细胞外基质进而调节肿瘤细胞的运动和侵袭。

2.2.3 补体有利于肿瘤血管生成 肿瘤血管的生成几乎存在于所有肿瘤发展过程中^[17],补体与血管生成和肿瘤生长相关。C5aR1 和 C3aR 可以促进 MDSC 和 TAMs 分泌多种血管生成因子,而间接促进肿瘤血管生成。C3a 和 C5a 可上调血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)等生长因子的表达,从而促进内皮细胞的增殖^[11]。在转基因卵巢癌模型中,C3^{-/-}和 C5aR^{-/-}会导致肿瘤血管生成受损,血管通透性增加^[16],但对微血管密度无影响。C1q 可由内皮细胞以一种非典型的方式产生,通过调节 VEGFs 及其受体的表达参与肿瘤新生血管的形成^[1],C1q 缺乏可导致肿瘤微血管密度降低或血管结构紊乱。

3 靶向补体与肿瘤免疫治疗

靶向补体有助于克服免疫抑制从而产生抗肿瘤免疫反应。事实上,补体效应具有环境依赖性。在效应性 T 细胞存在的情况下,补体有助于抗肿瘤;而当其他细胞占主导地位时,补体蛋白有利于肿瘤进展^[18]。

因此,确定补体靶向的特定信号通路、效应分子和肿瘤类型是非常重要的,将指导临床肿瘤免疫治疗。

3.1 补体蛋白与单克隆抗体

在靶向治疗单克隆抗体中,补体通过抗体依赖的细胞毒作用(antibody-dependent cytotoxicity, ADC)、抗体依赖细胞介导的细胞毒作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)、补体依赖的细胞毒作用(complement dependent cytotoxicity, CDC)^[19-20]、补体依赖细胞介导的细胞毒作用(complement dependent cell-mediated cytotoxicity, CDCC)等途径发挥抗肿瘤作用^[21]。其中,利妥昔单抗是靶向 CD20 的人鼠嵌合单抗,主要通过 ADCC 发挥抗肿瘤作用。编辑只与 C1q 或其他补体结合而不与 FcγRs 结合的 Fc 片段,可以促进 CDCC 在单克隆抗体治疗中的作用。结果表明,CDCC 清除肿瘤细胞的能力与 ADCC 相近。此外,CDCC 作用易受靶细胞表面抗原的密度、补体调节蛋白水平和补体耗竭等多种因素的影响。深入了解补体效应分子的作用机制,合理优化这些效应,可能会提高单抗的临床疗效^[22]。奥法木单抗是靶向 CD20 的人源化单抗,在白血病模型中^[23],表现出比利妥昔单抗更强的 CDC 相关细胞毒作用。

3.2 靶向补体调节蛋白

然而,补体在单克隆抗体治疗中的作用是复杂的,已经观察到 mCRPs 和 sCRPs 参与了肿瘤逃避补体攻击过程,这可能会阻碍补体的抗肿瘤作用。一项研究表明套细胞淋巴瘤对利妥昔单抗的耐药性与淋巴瘤细胞表面高水平的 CD55 和 CD59 有关^[24]。基于此类问题,特异性靶向补体调节蛋白也可能成为安全有效的治疗策略。在多发性骨髓瘤模型中,证实了靶 CD46 免疫治疗的疗效,并取得显著成果^[7]。靶向 CD46 的免疫治疗可有效地杀伤腺癌细胞和神经内分泌前列腺癌细胞,有望成为治疗转移性去势抵抗性前列腺癌和腺癌的不错选择。

3.3 靶向补体的联合免疫治疗

在肺癌模型,C5aR1 拮抗剂与 PD-1 抑制剂联合应用在提高抗肿瘤免疫方面显示出协同作用^[25]。C5aR1 单克隆抗体(IPH5401)与抗 PDL1 德瓦鲁单抗(durvalumab)联合治疗晚期实体肿瘤(STELLA-001, NCT03665129)的 I 期临床试验已经开展。此外,C5aR1 拮抗剂 PMX-53 在鳞癌化疗模型中促进了抗肿瘤 T 细胞反应,显示出协同作用^[26]。

4 结语

补体系统可以通过细胞毒作用以及参与适应性免疫等途径对肿瘤实行免疫监视,但大量研究显示补体激活在肿瘤进展、血管生成以及免疫逃逸中有至关重要的作用。本文揭示了补体蛋白与肿瘤免疫之间的

相互作用,以及补体作为抗肿瘤潜在免疫治疗靶点的前景。补体调节是补充现有抗肿瘤药物和设计新的抗肿瘤治疗药物的一个很有前途的潜在靶点。虽然有数据显示靶向补体与其他抗肿瘤疗法具有协同作用,但在这些研究中确认联合治疗的安全性还为时过早,需要进一步深入的研究以及大量的临床试验。

参考文献

- [1] Roumenina LT, Daugan MV, No  r, et al. Tumor cells hijack macrophage-produced complement C1q to promote tumor growth[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(7):1091-1105.
- [2] Kwak JW, Laskowski J, Li HY, et al. Complement activation via a C3a receptor pathway alters CD4(+) T lymphocytes and mediates lung cancer progression[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(1):143-156.
- [3] Aykut B, Pushalkar S, Chen R, et al. The fungal mycobiome promotes pancreatic oncogenesis via activation of MBL[J]. *Nature*, 2019, 574(7777):264-267.
- [4] Hajishengallis G, Reis ES, Mastellos DC, et al. Novel mechanisms and functions of complement[J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(12):1288-1298.
- [5] Szilvia Luk  csi, Tam  s Gerecsei, Katalin Bal  zs, et al. The differential role of CR3(CD11b/CD18) and CR4 (CD11c/CD18) in the adherence, migration and podosome formation of human macrophages and dendritic cells under inflammatory conditions[J]. *PLoS One*, 2020, 15(5):e0232432.
- [6] Parsons ES, Stanley GJ, Pyne ALB, et al. Single-molecule kinetics of pore assembly by the membrane attack complex[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):2066.
- [7] Sherbenou DW, Aftab BT, Su Y, et al. Antibody-drug conjugate targeting CD46 eliminates multiple myeloma cells[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(12):4640-4653.
- [8] Wagner C, Ochmann C, Schoels M, et al. The complement receptor 1, CR1 (CD35), mediates inhibitory signals in human T-lymphocytes[J]. *Mol Immunol*, 2006, 43(6):643-651.
- [9] Toapanta FR, Ross TM. Complement-mediated activation of the adaptive immune responses: role of C3d in linking the innate and adaptive immunity[J]. *Immunol Res*, 2006, 36(1-3):197-210.
- [10] Reis ES, Mastellos DC, Ricklin D, et al. Complement in cancer: untangling an intricate relationship[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(1):5-18.
- [11] Roumenina LT, Daugan MV, Petitprez F, et al. Context-dependent roles of complement in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(12):698-715.
- [12] Cassetta L, Pollard JW. Targeting macrophages: therapeutic approaches in cancer[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(12):887-904.
- [13] Hambardzumyan D, Gutmann DH, Kettenmann H. The role of microglia and macrophages in glioma maintenance and progression[J]. *Nat Neurosci*, 2016, 19(1):20-27.
- [14] Ding P, Li L, Li L, et al. C5aR1 is a master regulator in colorectal tumorigenesis via immune modulation[J]. *Theranostics*, 2020, 10(19):8619-8632.
- [15] Nabizadeh JA, Manthey HD, Panagides N, et al. C5a receptors C5aR1 and C5aR2 mediate opposing pathologies in a mouse model of melanoma[J]. *FASEB J*, 2019, 33(10):11060-11071.
- [16] Boire A, Zou Y, Shieh J, et al. Complement component 3 adapts the cerebrospinal fluid for leptomeningeal metastasis[J]. *Cell*, 2017, 168(6):1101-1113.
- [17] Li Y, Qu X, Cao B, et al. Selectively suppressing tumor angiogenesis for targeted breast cancer therapy by genetically engineered phage[J]. *Adv Mater*, 2020, 32(29):e2001260.
- [18] Andrea Facciabene, Francesco De Sanctis, Stefano Pierini, et al. Local endothelial complement activation reverses endothelial quiescence, enabling T-cell homing, and tumor control during T-cell immunotherapy[J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(9):e1326442.
- [19] García Muñoz R, Izquierdo-Gil A, Muñoz A, et al. Lymphocyte recovery is impaired in patients with chronic lymphocytic leukemia and indolent non-hodgkin lymphomas treated with bendamustine plus rituximab[J]. *Ann Hematol*, 2014, 93(11):1879-1887.
- [20] Oostindie SC, van der Horst HJ, Lindorfer MA, et al. CD20 and CD37 antibodies synergize to activate complement by Fc-mediated clustering[J]. *Haematologica*, 2019, 104(9):1841-1852.
- [21] Torka P, Barth M, Ferdman R, et al. Mechanisms of resistance to monoclonal antibodies (mAbs) in lymphoid malignancies[J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2019, 14(5):426-438.
- [22] Rob N de Jong, Frank J Beurskens, Sandra Verploegen, et al. A novel platform for the potentiation of therapeutic antibodies based on antigen-dependent formation of IgG hexamers at the cell surface[J]. *PLoS Biol*, 2016, 14(1):e1002344.
- [23] Jabbour E, Richard-Carpentier G, Sasaki Y, et al. Hyper-CVAD regimen in combination with ofatumumab as frontline therapy for adults with philadelphia chromosome-negative B-cell acute lymphoblastic leukaemia: a single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Haematol*, 2020, 7(7):e523-e533.
- [24] Barth MJ, Mavis C, Czuczman MS, et al. Ofatumumab exhibits enhanced in vitro and in vivo activity compared to rituximab in pre-clinical models of mantle cell lymphoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(19):4391-4397.
- [25] Ajona D, Ortiz-Espinosa S, Moreno H, et al. A combined PD-1/C5a blockade synergistically protects against lung cancer growth and metastasis[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(7):694-703.
- [26] Medler TR, Murugan D, Horton W, et al. Complement C5a fosters squamous carcinogenesis and limits T cell response to chemotherapy[J]. *Cancer Cell*, 2018, 34(4):561-578.

(2020-11-10 收稿)

(编辑:周晓颖 校对:郑莉)

作者简介

路平 研究方向为肿瘤免疫与肿瘤表观遗传学调控。

E-mail: hebenlu@163.com

