

NK 细胞相关免疫检查位点的研究进展

唐家优综述, 彭 艳审校

【摘要】 自然杀伤(NK)细胞是机体内重要的免疫细胞。NK 细胞的多种受体(PD-1、NKG2A、TIGIT、TIM-3 等)具有充当抗肿瘤免疫检查位点的潜力;通过对这些受体的活性进行激活或抑制,使 NK 细胞正常发挥免疫调控作用,为肿瘤的免疫治疗提供了新的研究方向。文章主要就 NK 细胞受体作为肿瘤免疫治疗的免疫检查位点以及检查位点相关抑制剂的研究现状进行综述。

【关键词】 NK 细胞;NK 细胞受体;免疫检查位点;免疫治疗

【中图分类号】 R73 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1008-8199(2020)02-0183-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2020.02.015

Progress on NK cell-related immune checkpoint

TANG Jia-you¹ reviewing, PENG Yan² checking

(1.College of Life Sciences, Guangxi Normal University, Guilin 541004, Guangxi, China; 2.State Key Laboratory for Chemistry and Molecules Engineering of Medicinal Resources, Guangxi Normal University, Guilin 541004, Guangxi, China)

【Abstract】 Natural killer (NK) cells are of importance immune cells in the body. Multiple receptors of NK cells (PD-1, NKG2A, TIGIT, TIM-3, etc.) have the potential to act as anti-tumor immune checkpoint. By activating or inhibiting the activity of these receptors, NK cells can normally play their immune regulatory role, which offers a new research direction for the immunotherapy of tumors. This article mainly summarizes the advances of NK cell receptors as immune checkpoint for tumor immunotherapy and checkpoint relates inhibitors.

【Key words】 natural killer cells; natural killer cell receptors; immune checkpoint; immunotherapy

0 引 言

自然杀伤(natural killer, NK)细胞是机体固有免疫系统的重要组成部分,具有细胞毒性和免疫调节双重功能,在机体对抗肿瘤的免疫反应中起着重要作用。免疫检查位点抑制剂通过解除免疫细胞的免疫抑制实现肿瘤的免疫治疗一直是研究热点。研究表明免疫检查位点除了存在于 T 淋巴细胞之外,还存在于 B 淋巴细胞,树突状细胞和 NK 细胞^[1-3]。本文主要对 NK 细胞的免疫检查位点及其抑制剂的

研究进展作一综述。

1 NK 细胞参与免疫治疗

NK 细胞在机体抗肿瘤免疫监视过程中发挥重要作用;NK 细胞具有细胞毒作用(antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC)和免疫调节功能,是肿瘤发生和转移的第一道防线,是免疫系统的重要组成部分^[4-5]。NK 形态上属于大颗粒淋巴细胞,来源于骨髓,是除 T 细胞、B 细胞外的第三大类淋巴细胞,占人外周血淋巴细胞的 5%~15%^[6]。

NK 细胞可通过多种途径参与免疫治疗。目前,NK 细胞参与肿瘤免疫治疗的途径主要有:①过继转移自体或异体 NK 细胞治疗^[7-10];通过提取健康人体或患者自体对肿瘤有免疫效应的 NK 细胞,经体外活化、增殖后再转输给肿瘤患者,以修复或

基金项目:国家自然科学基金(81673473)

作者单位:541004 桂林,广西师范大学生命科学学院(唐家优);
541004 桂林,广西师范大学药用资源化学与药物分子工程国家重点实验室(彭 艳)

通信作者:彭 艳,E-mail: pengyan630@aliyun.com

扩大免疫细胞的生物学功能,使其在患者体内发挥抗肿瘤作用^[7,11]。②NK 细胞联合单克隆抗体药物(如免疫检查点抑制剂)诱导抗体特异的细胞毒性^[1, 12-13];使用免疫检查点抑制剂抑制肿瘤发展,同时恢复或增强 NK 细胞以及其他免疫细胞的免疫活性,从而杀伤肿瘤细胞。③构建 CAR-NK 细胞免疫疗法^[14-16];与 CAR-T 类似,通过 CAR-NK 能增强 NK 细胞毒性、特异性和靶向性,能够更有效地直接发挥 ADCC 来对抗对于 CAR-T 难治的肿瘤。④针对 NK 细胞的杀伤细胞激活受体(killer activation receptors, KARs)和杀伤细胞免疫球蛋白样受体(killer immunoglobulin-like receptors, KIRs),开发 NK 细胞免疫检查点抑制剂^[17-20];在 NK 细胞的受体中有多种受体可作为抗肿瘤的免疫检查位点,通过对这些位点进行激活或抑制,可使免疫系统正常发挥免疫功能,杀伤肿瘤。

2 NK 细胞免疫机制

NK 细胞表面有多种受体,可分为激活性受体 KARs 和抑制性受体 KIRs 两类,这些受体通过与相应的配体结合传递激活信号或抑制信号,调控 NK 细胞的免疫杀伤功能^[21]。KARs 是激活 NK 细胞的主要因子,主要有 NKG2D、NKp30、NKp44 和 NKp46 等,其中 NKG2D 对 NK 细胞的激活处于优势地位;KIRs 主要是由杀伤免疫球蛋白样受体构成,如 NKG2A、TIM-3、TIGIT、LILRB1 等,这些受体主要识别主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC),使 NK 细胞能识别自身细胞,避免误伤健康细胞。

肿瘤细胞为逃逸免疫杀伤而下调 MHC 消除抑制信号,这导致 T 细胞不能正常识别肿瘤细胞而产生肿瘤免疫逃逸^[22]。与 T 细胞相反, NK 细胞可识别正常细胞和 MHC 表达水平低的细胞^[23];对于肿瘤以及异常细胞, NK 细胞可直接识别和杀伤,而无需抗原的预先刺激^[24];弥补了 T 细胞对肿瘤杀伤的 MHC 限制性。在 MHC 下调的情况下, NK 细胞通过激活信号,分泌细胞因子并发挥抗体依赖性细胞介导的 ADCC 杀伤靶细胞;在抑制信号存在的情况下, NK 细胞也可通过启动强激活信号通路来激活 NK 细胞杀伤靶细胞^[25]。

3 NK 细胞免疫检查位点研究现状

研究表明, NK 细胞表面能够产生多种受体,

其中一些受体可能成为 NK 细胞发挥免疫杀伤作用的免疫检查位点,通过开发单克隆抗体药物或免疫检查点抑制剂对这些免疫检查位点进行干预,进而恢复或增强 NK 细胞的免疫杀伤能力,这为肿瘤免疫治疗提供了新的方向。目前已针对 PD-1、NKG2A、NKG2D、TIGIT、TIM-3 等免疫检查位点进行了临床前研究。

3.1 程序性死亡受体-1 和程序性死亡受体-配体 1(programmed death-1/ programmed cell death-Ligand 1, PD-1/PD-L1) 近年来 PD-1/PD-L1 一直是抗肿瘤免疫检查位点的研究热点,并已开发出多种 PD-1/PD-L1 免疫检查位点抑制剂,在血液肿瘤和实体瘤的治疗中均展现了较常规治疗更好的治疗效果^[3, 26-27]。Hsu 等^[13]在几种肿瘤小鼠模型中发现活化的 NK 细胞可表达 PD-1,但 PD-1⁺NK 细胞表现出较差的抗肿瘤活性和细胞因子增殖。NK 细胞表面 PD-1 与肿瘤细胞表面 PD-L1 结合会抑制 NK 细胞的肿瘤免疫活性,导致肿瘤免疫逃逸。

有研究表明,靶向 PD-1/PD-L1 的抑制剂可增强 PD-1⁺NK 细胞的抗肿瘤功能,尤其是对 HLA-I 类缺陷肿瘤细胞^[28-29]。其作用机制可能是通过其他免疫细胞间接增强 NK 细胞的活性, PD-1 抑制剂可通过诱导 T 细胞产生 IFN- γ 等多种细胞因子,间接促进 NK 细胞增殖,从而激活 NK 细胞对肿瘤的免疫杀伤作用^[24,30]。PD-1/PD-L1 抑制剂可解除 PD-1⁺NK 的肿瘤免疫功能,但 PD-1 如何抑制 NK 细胞对肿瘤的免疫杀伤作用,以及 PD-1/PD-L1 抑制剂是否能调动 NK 细胞的免疫杀伤作用等体内机制研究仍不明确。

3.2 NKG2A/CD94 NKG2A 是 NKG2 家族中的“抑制性”成员,能在 T 细胞和 NK 细胞上表达的抑制性受体, NKG2A 能在 IL-15 的刺激下在 NK 细胞表达上调^[20]。NKG2A 以 CD94 异源二聚体的形式在细胞表面表达,能识别并结合人白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)-E 和小鼠 Qa-1^b MHC 分子,从而抑制 T 和 NK 细胞的免疫杀伤作用^[31]。研究表明,使用 NKG2A 抑制剂能增强 NK 细胞和 CD8⁺ T 细胞介导的抗肿瘤免疫^[18,20,32]。目前已经开发的人源化抗 NKG2A 免疫球蛋白 G4(IgG4)单克隆抗体(monalizumab)^[33-34],能有效地释放抑制受体 NKG2A 对 NK 细胞的免疫抑制;针对 NKG2A,目前正在与其他癌症治疗方法联合进行几项临床

试验^[32]。最近的临床数据表明, NKG2A 抑制剂联合西妥昔单抗可提高单抗对头颈癌患者的缓解率, 同时增强 NK 细胞介导的 ADCC^[35]; 此外, 在部分转移性结直肠癌患者中, NKG2A 抑制剂联合其他抗体也表现出了令人鼓舞的结果^[36]。不过, 目前对 NKG2A 抑制剂响应的生物标志物研究还不明确, 此外, 对于 NKG2A 抑制剂能否成为癌症免疫疗法的新生力量还需要更大规模的临床试验来验证。

3.3 TIGIT TIGIT 在 NK 细胞和 T 细胞表面表达, 是 NK 细胞和 T 细胞表面的一种免疫抑制性受体^[37], 通过与其配体 CD155 与抗原呈递细胞或靶细胞结合, 抑制 NK 细胞和 T 细胞介导的免疫反应^[38, 39], 而阻断 TIGIT 可增强肿瘤免疫, 抑制肿瘤生长。研究表明, 通过 TIGIT 抑制剂可恢复细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL) 介导的抗肿瘤免疫活性, 抑制肿瘤生长^[40]。同时, 近期的研究发现缺乏 TIGIT 的 NK 细胞可延缓体内肿瘤的生长, 而通过单克隆抗体阻断 TIGIT, 在肿瘤浸润的 NK 细胞和 CD8⁺T 细胞表面 CD107a, TNF, IFN- γ , CD226 均表达上调, NK 细胞和 CTL 的免疫活性恢复, 抑制肿瘤生长^[19]。TIGIT 抑制剂抑制肿瘤生长其作用机制可能是通过抑制 TIGIT 来增强 NK 细胞功能, 而正常的 NK 细胞除发挥免疫杀伤作用外可促使 CD8⁺T 细胞介导的初级免疫增强, 从而抑制肿瘤生长^[41-42]。此外正常 NK 细胞也可能激发 T 细胞对肿瘤细胞的免疫记忆反应, 而 NK 细胞在阻断 TIGIT 后诱导免疫记忆的机制仍需进一步研究。

阻断 TIGIT 是一种很有前景的治疗方案, 不仅对 MHC I 型的肿瘤起作用, 而且对低表达 MHC I 肿瘤也有良好效果, 均能释放 CD8⁺T 细胞和 NK 细胞的抗肿瘤活性^[43]。因此, 通过阻断 TIGIT 所产生的这种双重作用模式 (T 细胞和 NK 细胞共同参与), 可能会在临床中扩大可适应的癌症类型, 为下一代免疫检查点抑制剂疗法铺平道路。目前针对 TIGIT 作为癌症治疗的检查位点抑制剂的抗体正在进行临床试验^[44]。

3.4 NKG2D NKG2D 在 NK 细胞和细胞毒 T 细胞上表达, 是一种免疫激活受体。这种受体识别的 MHC I 型结构类似物, 如 MICA, MICB, ULBP1-3, RAE-1 β 等^[45]。其中, MICA 和 MICB 在人的肿瘤和应激细胞中上调, 而 RAE-1, MULT-1 和 H-60 在小鼠的肿瘤细胞中上调^[46]。此外, NKG2D

(KLRK1^{-/-}) 表达缺陷的小鼠更容易发生肿瘤^[47]。因此, NKG2D 在肿瘤免疫监视过程中具有重要作用。

NKG2D 配体 (NKG2DL) 在健康组织中不表达或低水平表达, 但在病毒感染的细胞和肿瘤细胞中表达。肿瘤细胞上表达的 NKG2DL 可诱导 NK 细胞活化, 并能克服 MHC I 类受体传递的抑制信号, 从而使 NK 细胞消除 MHC I 表达正常的肿瘤^[48]。而肿瘤细胞为逃避 NK 细胞的免疫监视作用, 可分泌免疫调节分子, 如 PGE2、IDO、腺苷、TGF- β 、IL-10 等, 产生可在肿瘤细胞表面脱落并水解的 NKG2DLs^[49]。肿瘤细胞分泌的免疫抑制分子或 NKG2DLs 的表达可下调 NK 细胞上的 NKG2D 受体, 导致肿瘤免疫逃逸。为了维持 NKG2DLs 表达在肿瘤上的, 避免脱落、水解, 目前针对配体 MICA 和 MICB 蛋白上的蛋白水解裂解位点开发了单克隆抗体^[50], 通过预先消除脱落, 使其易受 NK 细胞攻击。然而, 最近在小鼠模型中的研究表明, 脱落的可溶性 NKG2D 配体 MULT-1 可使 NK 细胞上的 NKG2D 稳定表达, 使 NK 细胞正常发挥抗肿瘤活性^[49], 这为 NKG2DLs 参与肿瘤免疫治疗提供了新的研究方向。

3.5 T 细胞免疫球蛋白和粘蛋白结构域-3 (T cell immunoglobulin and mucin domain-3, TIM-3)

TIM-3 是 TIM 家族的一种 I 型跨膜蛋白, 在免疫调节过程中能激活和抑制免疫反应, 与 galectin-9 的相互作用能诱导细胞凋亡^[51]。TIM-3 在 CD4⁺T 细胞, 树突状细胞, 单核细胞, CD8⁺T 细胞和 NK 细胞均有表达^[52]。TIM-3 表达的水平与 NK 细胞抗肿瘤功能的抑制以及肿瘤预后不良有关^[53]。

TIM-3 在 NK 细胞表面高水平表达。临床前研究表明, 使用 TIM-3 抑制剂可以恢复黑色素瘤中 NK 细胞的免疫活性^[54]。而 TIM-3/PD-1 途径共阻断在控制肿瘤生长方面具有显著的协同作用, 在恢复荷瘤小鼠 CD8⁺T 细胞中肿瘤抗原特异性 IFN- γ 产生方面, TIM-3/PD-1 途径共阻断较单独的 TIM-3 或 PD-1 途径阻断更有效^[55]。此外, 与单独的 PD-1 途径阻断相比, TIM-3/PD-1 途径的双重阻断延长了急性髓性白血病小鼠的生存期^[56]。但 TIM-3/PD-1 途径共阻断的分子作用机制尚不清楚。

4 结语与展望

NK 细胞作为一种天然免疫细胞, 在针对肿瘤

发展的免疫监视中具有至关重要的作用。NK 细胞表面的多种受体可作为肿瘤的免疫检查位点,在肿瘤的靶向治疗方面具有很大的潜力。相对于 T 细胞,NK 细胞可以识别正常细胞和低表达 MHC 的异常细胞;对于异常细胞 NK 无需抗原刺激可以直接发挥免疫调控作用,这弥补了 T 细胞受 MHC 抑制的免疫缺陷;当先天性和适应性免疫系统均失效时,NK 细胞及其检查位点仍可作为免疫治疗的潜在靶点,通过靶向 NK 细胞及其免疫检查位点杀伤肿瘤细胞。

以 NK 细胞为基础开发出来的多个免疫检查位点为抗肿瘤免疫治疗提供了新的治疗方法,且许多检查位点正在进行临床前和临床试验中;但这些免疫检查位点抑制剂在肿瘤微环境中的作用机理仍不明确;此外,NK 细胞及其受体在肿瘤微环境中的活化、成熟机制等还需要进行深入研究,以提高检查位点抑制剂的作用效果以及开发新的抑制剂。NK 细胞在白介素等外界因子刺激下被激活;IFNs 和 IL-2、IL-12、IL-15、IL-18 等能激活 NK 细胞的细胞因子在有病毒感染时大量分泌,但这些炎性细胞因子在肿瘤微环境中很少出现;被激活的 NK 细胞需要依靠其他造血细胞和非造血细胞为其增殖和生存提供所需的因子。因此,要使 NK 细胞充分参与癌症免疫治疗,不仅需要 NK 细胞靶向于肿瘤,还需要提供这些因子的来源,以增强其效应功能和增殖。因此,基于 NK 的免疫检查位点仍需继续深入研究。

【参考文献】

- [1] Stojanovic A, Cerwenka A. Checkpoint inhibition: NK cells enter the scene[J]. *Nat Immunol*, 2018,19(7):650-652.
- [2] 周建光, 杨 梅, 曹海涛, 等. 淋巴细胞亚群的检测在临床的应用[J]. *东南国防医药*, 2015,17(3):298-300.
- [3] Wilson R, Evans T, Fraser AR, *et al.* Immune checkpoint inhibitors: new strategies to checkmate cancer[J]. *Clin Exp Immunol*, 2018,191(2):133-148.
- [4] López-Soto A, Gonzalez S, Smyth MJ, *et al.* Control of Metastasis by NK Cells[J]. *Cancer Cell*, 2017,32(2):135-154.
- [5] 许 文, 陈巍巍. CD56⁺ (bright) 自然杀伤细胞亚群在人免疫缺陷病毒/丙型肝炎病毒共感染中的研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2012,25(1):103-106.
- [6] Guilleray C, Huntington ND, Smyth MJ. Targeting natural killer cells in cancer immunotherapy[J]. *Nat Immunol*, 2016,17(9):1025-1036.
- [7] Lee DA. Cellular therapy: Adoptive immunotherapy with expanded natural killer cells[J]. *Immunol Rev*, 2019,290(1):85-99.
- [8] Baggio L, Laureano AM, Silla LMDR, *et al.* Natural killer cell adoptive immunotherapy: Coming of age [J]. *Clin Immunol*, 2017,177:3-11.
- [9] Grzywacz B, Moench L, McKenna D, *et al.* Natural Killer Cell Homing and Persistence in the Bone Marrow After Adoptive Immunotherapy Correlates With Better Leukemia Control[J]. *J Immunother*, 2019,42(2):65-72.
- [10] Davis ZB, Felices M, Verneris MR, *et al.* Natural Killer Cell Adoptive Transfer Therapy[J]. *The Cancer Journal*, 2015,21(6):486-491.
- [11] Levy EM, Roberti MP, Mordoh J. Natural killer cells in human cancer: from biological functions to clinical applications [J]. *J Biomed Biotechnol*, 2011,2011:676198.
- [12] Sanseviero E, O'Brien EM, Karras JR, *et al.* Anti - CTLA-4 Activates Intratumoral NK Cells and Combined with IL15/IL15R α Complexes Enhances Tumor Control[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019,7(8):1371-1380.
- [13] Hsu J, Hodgins JJ, Marathe M, *et al.* Contribution of NK cells to immunotherapy mediated by PD-1/PD-L1 blockade [J]. *J Clin Invest*, 2018,128(10):4654-4668.
- [14] Lorenzo-Herrero S, López-Soto A, Sordo-Bahamonde C, *et al.* NK Cell-Based Immunotherapy in Cancer Metastasis [J]. *Cancers*, 2019,11(1):29.
- [15] Mace EM, Orange JS. Emerging insights into human health and NK cell biology from the study of NK cell deficiencies[J]. *Immunol Rev*, 2019,287(1):202-225.
- [16] Rezvani K, Rouse R, Liu E, *et al.* Engineering Natural Killer Cells for Cancer Immunotherapy [J]. *Mol Ther*, 2017,25(8):1769-1781.
- [17] Niehrs A, Garcia-Beltran WF, Norman PJ, *et al.* A subset of HLA-DP molecules serve as ligands for the natural cytotoxicity receptor Nkp44[J]. *Nat Immunol*, 2019,20(9):1129-1137.
- [18] Zhang C, Wang X, Li S, *et al.* NKG2A is a NK cell exhaustion checkpoint for HCV persistence [J]. *Nat Commun*, 2019,10(1):1507.
- [19] Zhang Q, Bi J, Zheng X, *et al.* Blockade of the checkpoint receptor TIGIT prevents NK cell exhaustion and elicits potent anti-tumor immunity [J]. *Nat Immunol*, 2018,19(7):723-732.
- [20] André P, Denis C, Soulas C, *et al.* Anti-NKG2A mAb Is a Checkpoint Inhibitor that Promotes Anti-tumor Immunity by Unleashing Both T and NK Cells [J]. *Cell*, 2018,175(7):1731-1743.
- [21] Campbell KS, Purdy AK. Structure/function of human killer cell immunoglobulin-like receptors: lessons from polymorphisms, evolution, crystal structures and mutations [J]. *Immunology*, 2011,132(3):315-325.
- [22] Fauriat C, Long EO, Ljunggren H, *et al.* Regulation of human NK-cell cytokine and chemokine production by target cell recognition [J]. *Blood*, 2010,115(11):2167-2176.
- [23] Morvan MG, Lanier LL. NK cells and cancer: you can teach innate cells new tricks [J]. *Nat Rev Cancer*, 2016,16(1):7-19.
- [24] Kim N, Lee HH, Lee HJ, *et al.* Natural killer cells as a promising therapeutic target for cancer immunotherapy [J]. *Arch Pharm Res*, 2019,42(7):591-606.
- [25] Campbell KS, Hasegawa J. Natural killer cell biology: An update and future directions [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013,132(3):536-544.
- [26] Fan Y, Zhang C, Jin S, *et al.* Progress of immune checkpoint therapy in the clinic (Review) [J]. *Oncol Rep*, 2018,41(1):3-

- 14.
- [27] Tang J, Yu JX, Hubbard-Lucey VM, *et al.* Trial watch: The clinical trial landscape for PD1/PDL1 immune checkpoint inhibitors[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018,17(12):854-855.
- [28] Muntasell A, Ochoa MC, Cordeiro L, *et al.* Targeting NK-cell checkpoints for cancer immunotherapy[J]. *Curr Opin Immunol*, 2017,45:73-81.
- [29] Pesce S, Greppi M, Tabellini G, *et al.* Identification of a subset of human natural killer cells expressing high levels of programmed death 1: A phenotypic and functional characterization[J]. *J Allergy Clin Immun*, 2017,139(1):335-346.
- [30] Chiossone L, Vienne M, Kerdiles YM, *et al.* Natural killer cell immunotherapies against cancer: checkpoint inhibitors and more [J]. *Semin Immunol*, 2017,31:55-63.
- [31] Rapaport AS, Schriewer J, Gilfillan S, *et al.* The Inhibitory Receptor NKG2A Sustains Virus-Specific CD8+ T Cells in Response to a Lethal Poxvirus Infection [J]. *Immunity*, 2015, 43 (6): 1112-1124.
- [32] van Montfoort N, Borst L, Korner M J, *et al.* NKG2A Blockade Potentiates CD8 T Cell Immunity Induced by Cancer Vaccines [J]. *Cell*, 2018,175(7):1744-1755.
- [33] McWilliams EM, Mele JM, Cheney C, *et al.* Therapeutic CD94/NKG2A blockade improves natural killer cell dysfunction in chronic lymphocytic leukemia[J]. *Oncoimmunology*, 2016,5(10):e1226720.
- [34] Ruggeri L, Urbani E, Andre P, *et al.* Effects of anti-NKG2A antibody administration on leukemia and normal hematopoietic cells [J]. *Haematologica*, 2016,101(5):626-633.
- [35] Ferris RL, Lenz H, Trotta AM, *et al.* Rationale for combination of therapeutic antibodies targeting tumor cells and immune checkpoint receptors: Harnessing innate and adaptive immunity through IgG1 isotype immune effector stimulation[J]. *Cancer Treat Rev*, 2018,63:48-60.
- [36] André P, Denis C, Soulas C, *et al.* Anti-NKG2A mAb Is a Checkpoint Inhibitor that Promotes Anti-tumor Immunity by Unleashing Both T and NK Cells [J]. *Cell*, 2018,175(7):1731-1743.
- [37] Battella S, Cox MC, Santoni A, *et al.* Natural killer (NK) cells and anti-tumor therapeutic mAb: unexplored interactions[J]. *J Leukoc Biol*, 2016,99(1):87-96.
- [38] Bi J, Zhang Q, Liang D, *et al.* T-cell Ig and ITIM domain regulates natural killer cell activation in murine acute viral hepatitis [J]. *Hepatology*, 2014,59(5):1715-1725.
- [39] Bi J, Zheng X, Chen Y, *et al.* TIGIT safeguards liver regeneration through regulating natural killer cell-hepatocyte crosstalk[J]. *Hepatology*, 2014,60(4):1389-1398.
- [40] Johnston RJ, Comps-Agrar L, Hackney J, *et al.* The immunoreceptor TIGIT regulates antitumor and antiviral CD8(+) T cell effector function[J]. *Cancer Cell*, 2014,26(6):923-937.
- [41] Zheng M, Sun R, Wei H, *et al.* NK Cells Help Induce Anti - Hepatitis B Virus CD8+T Cell Immunity in Mice[J]. *J Immunol*, 2016,196(10):4122-4131.
- [42] Liu Y, Zheng J, Liu Y, *et al.* Uncompromised NK cell activation is essential for virus-specific CTL activity during acute influenza virus infection[J]. *Cell Mol Immunol*, 2018,15(9):827-837.
- [43] Stojanovic A, Cerwenka A. Checkpoint inhibition: NK cells enter the scene[J]. *Nat Immunol*, 2018,19(7):650-652.
- [44] Dougall WC, Kurtulus S, Smyth MJ, *et al.* TIGIT and CD96: new checkpoint receptor targets for cancer immunotherapy [J]. *Immunol Rev*, 2017,276(1):112-120.
- [45] Vivier E, Tomasello E, Paul P. Lymphocyte activation via NKG2D: towards a new paradigm in immune recognition? [J]. *Curr Opin Immunol*, 2002,14(3):306-311.
- [46] Spear P, Wu MR, Sentman ML, *et al.* NKG2D ligands as therapeutic targets[J]. *Cancer Immun*, 2013,13:8.
- [47] Guerra N, Tan YX, Joncker NT, *et al.* NKG2D-Deficient Mice Are Defective in Tumor Surveillance in Models of Spontaneous Malignancy[J]. *Immunity*, 2008,28(4):571-580.
- [48] Raulet DH, Gasser S, Gowen BG, *et al.* Regulation of Ligands for the NKG2D Activating Receptor [J]. *Annu Rev Immunol*, 2013,31(1):413-441.
- [49] Deng W, Gowen BG, Zhang L, *et al.* A shed NKG2D ligand that promotes natural killer cell activation and tumor rejection [J]. *Science*, 2015,348(6230):136-139.
- [50] Ferrari De Andrade L, Tay RE, Pan D, *et al.* Antibody-mediated inhibition of MICA and MICB shedding promotes NK cell-driven tumor immunity[J]. *Science*, 2018,359(6383):1537-1542.
- [51] Sasidharan Nair V, Toor SM, Taha RZ, *et al.* DNA methylation and repressive histones in the promoters of PD-1, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, TIGIT, PD-L1, and galectin-9 genes in human colorectal cancer[J]. *Clin Epigenetics*, 2018,10(1):104.
- [52] Nielsen N, Odum N, Urso B, *et al.* Cytotoxicity of CD56 (bright) NK cells towards autologous activated CD4+ T cells is mediated through NKG2D, LFA-1 and TRAIL and dampened via CD94/NKG2A[J]. *PLoS One*, 2012,7(2):e31959.
- [53] Gallois A, Silva I, Osman I, *et al.* Reversal of natural killer cell exhaustion by TIM-3 blockade [J]. *Oncoimmunology*, 2015,3(12):e946365.
- [54] Da Silva IP, Gallois A, Jimenez-Baranda S, *et al.* Reversal of NK-Cell Exhaustion in Advanced Melanoma by Tim-3 Blockade [J]. *Cancer Immunol Res*, 2014,2(5):410-422.
- [55] Rangachari M, Zhu C, Sakuishi K, *et al.* Bat3 promotes T cell responses and autoimmunity by repressing Tim-3-mediated cell death and exhaustion[J]. *Nat Med*, 2012,18(9):1394-1400.
- [56] Zhou Q, Munger ME, Veenstra RG, *et al.* Coexpression of Tim-3 and PD-1 identifies a CD8+ T-cell exhaustion phenotype in mice with disseminated acute myelogenous leukemia[J]. *Blood*, 2011,117(17):4501-4510.

(收稿日期:2020-01-14; 修回日期:2020-01-31)

(责任编辑:刘玉巧; 英文编辑:吕鏖烽)