

• 肿瘤专栏 •

TGF- β 1 在肿瘤转移及肿瘤微环境中的作用研究进展

陈锦霞¹(综述),赵连梅^{2*}(审校)

(1.河北医科大学第四医院输血科,河北 石家庄 050011;2.河北医科大学第四医院科研中心,河北 石家庄 050011)

[摘要] 转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)是一种具有多功能调节作用的细胞因子,在细胞免疫、基因表达、免疫抑制、细胞因子释放和上皮间质转化等方面起重要作用。肿瘤微环境中,TGF- β 对肿瘤细胞、成纤维细胞、免疫细胞和其他各种类型细胞发挥不同作用,重塑肿瘤微环境,抑制免疫细胞的抗肿瘤活性。在过去的几十年中,靶向 TGF- β 的治疗效果甚微,甚至有些治疗药物具有毒副作用。然而,最近随着免疫药物在肿瘤治疗中的应用,人们发现 TGF- β 1 抑制疗法,可与其他免疫疗法协同作用,提高肿瘤治疗效果。本综述描述了 TGF- β 的生物学特性,特别关注了它在肿瘤微环境中的作用,并讨论了抑制 TGF- β 及其信号传导的方法及这些方法在免疫治疗中的应用与潜在的不良反应,为有效治疗肿瘤提供新思路。

[关键词] 转化生长因子 β 1;肿瘤转移;肿瘤微环境 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.05.010

[中图分类号] R392.12 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2025)05-0554-07

肿瘤微环境(tumor micro-environment, TME)是指肿瘤细胞周围的内部环境,包括成纤维细胞、免疫细胞、炎性细胞、间质细胞、细胞间质和微血管等,可影响肿瘤细胞的代谢、增殖、转移等生物学特征^[1]。肿瘤微环境中含有多种细胞因子,如白细胞介素4(interleukin-4, IL-4)、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素10(interleukin-10, IL-10)、粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)及转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)等,对肿瘤微环境调控及肿瘤进展具有重要作用。文献报道,肿瘤动物模型中,通过基因敲除或药物阻断等方式降低 TGF- β 含量,可显示出促肿瘤及抑制肿瘤双重作用^[2],表明 TGF- β 在肿瘤调控中的重要性及复杂性,深入理解 TGF- β 及其信号通路在肿瘤及肿瘤微环境中的作用机制有助于我们开发新药物,为肿瘤治疗提供新选择^[3]。本文综述了 TGF- β 及其相关信号通路在调控肿瘤进展中的作用,并探讨了其在肿瘤精准治疗中的应用价值。

1 TGF- β 探索历程

1978年,De Larco和Todaro首次报道,发现了由转化的小鼠成纤维细胞产生的“肉瘤生长因子”,能够将正常成纤维细胞由贴壁生长转化成悬浮生长^[4]。1981年,Roberts等^[5]成功地从小鼠非肿瘤组织中分离和纯化得到 TGF- β 。1982年,Massague等^[6]鉴定了 TGF- β 受体。1984年,发现 TGF- β 具有潜伏型与成熟型两种形式。1985年,Derynck等^[7]揭示了人类 TGF- β 1 氨基酸序列,确定 TGF- β 1 单体最初是作为390个氨基酸长的前体多肽的C端片段合成的。1987年和1988年,Cheifetz等分别鉴定了 TGF- β 2 和 TGF- β 3 两个亚型^[8-9]。1988年,研究人员注意到 TGF- β 在分泌时通常与其前体的N末端片段保持非共价连接^[10]。1996年,发现 TGF- β 1 相关信号通路^[11-12]。自此,TGF- β 1 的研究进入飞速发展阶段,开始陆续出现相应的靶向药物。

2 TGF- β 合成与代谢

2.1 TGF- β 分型 依据结构与功能不同,TGF- β 超家族可分为32个亚型,包括两个亚家族:TGF- β s 和骨形态形成蛋白(bone morphogenic proteins, BMPs)^[13]。TGF- β 亚家族包括 TGF- β 1、TGF- β 2 和 TGF- β 3 三种亚型,激活素A和B,结节和几种生长与分化因子(growth and differentiation factors, GDFs)。TGF- β 1、TGF- β 2 和 TGF- β 3 由三种不同的基因编码,71-79%的C端氨基酸序列与成熟细胞

[收稿日期]2024-07-19

[基金项目]河北省医学科学研究课题计划(20240440)

[作者简介]陈锦霞(1986-),女,河北晋州人,河北医科大学第四医院主管技师,医学博士,从事小分子抗肿瘤药物研究及临床输血治疗研究。

* 通信作者。E-mail:lianmeizhmail@163.com

因子相同(图 1A)。在三种 TGF- β s 中,TGF- β 1 在免疫细胞中表达最为丰富,在血清中含量最高,是肿瘤微环境中最主要的亚型。

2.2 TGF- β 合成 pre-pro-TGF- β 前体经过酶解形成三种 TGF- β 亚型,并通过 N 端信号肽定位到内质网。信号肽裂解后,pro-TGF- β 前体通过三个链间二硫键形成一个同源二聚体。然后,原蛋白转化酶呋喃在精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸 (arginine-glycine-aspartate,RGD)位点将其断开分成两部分: C 端成熟 TGF- β 和 N 端潜伏期相关肽 (latency-associated peptide,LAP),并且 LAP 将成熟 TGF- β 包绕起来。这种非共价结合可有效阻止成熟的 TGF- β 与 TGF- β 受体结合。成熟的 TGF- β :LAP 复合物被称为“潜伏型 TGF- β ”(图 1B)。

2.3 潜伏型 TGF- β 存储 机体大部分细胞均可产生潜伏型 TGF- β 1,其中造血细胞和免疫细胞分泌最多。目前已知的潜伏 TGF- β 1 结合蛋白包括潜伏 TGF- β 结合蛋白 (latent TGF- β 1 binding proteins,LTBP)、糖蛋白-A 重复蛋白 (glycoprotein-A repetitions predominant,GARP)和富含亮氨酸重复蛋白 (leucine-rich repeat protein,LRRC33)。GARP(又称 LRRC32)与 LRRC33 均为富含亮氨酸的重复蛋白序列,其具有一段大的胞外结构域,连接

细胞膜上的跨膜结构域和一段较小尾巴位于胞质中(图 1B,1C)。特定蛋白酶可将 GARP: 潜伏型 TGF- β 复合物的胞外部分消化下来,并沉积于胞质中^[14]。GARP(或 LRRC33):潜伏型 TGF- β 复合物以非活性形式储存在各类细胞表面。其中 LRRC32:潜伏型 TGF- β 复合物主要存在于 Treg 细胞、B 细胞、纤维母细胞、内皮细胞、巨核细胞、血小板、肝星状细胞等细胞中;LRRC33: 潜伏型 TGF- β 复合物主要存在于巨噬细胞及神经小胶质细胞表面。总之,未激活的潜伏型 TGF- β 1 与其结合蛋白相结合沉积于细胞基质或特定细胞膜表面。

2.4 TGF- β 成熟 成熟的 TGF- β 1 二聚体从 LAP 中释放出来并与 TGF- β 受体结合(图 1),这个过程称为 TGF- β 的活化。尽管大部分细胞都能产生潜伏型 TGF- β 1,但只有少数细胞可激活它,活化是 TGF- β 1 发挥生物学作用的关键步骤。TGF- β 激活主要可以分为两种方式即:整合素依赖性激活和整合素非依赖性激活。其中,整合素依赖性激活是迄今为止了解最全面,也可能是最重要的机制;而整合素非依赖性激活主要包括由酸、碱、活性氧 (reactive oxygen species,ROS) 介导的激活、血小板反应蛋白 1 介导的激活、蛋白酶介导的激活以及其他因素介导的 TGF- β 激活。

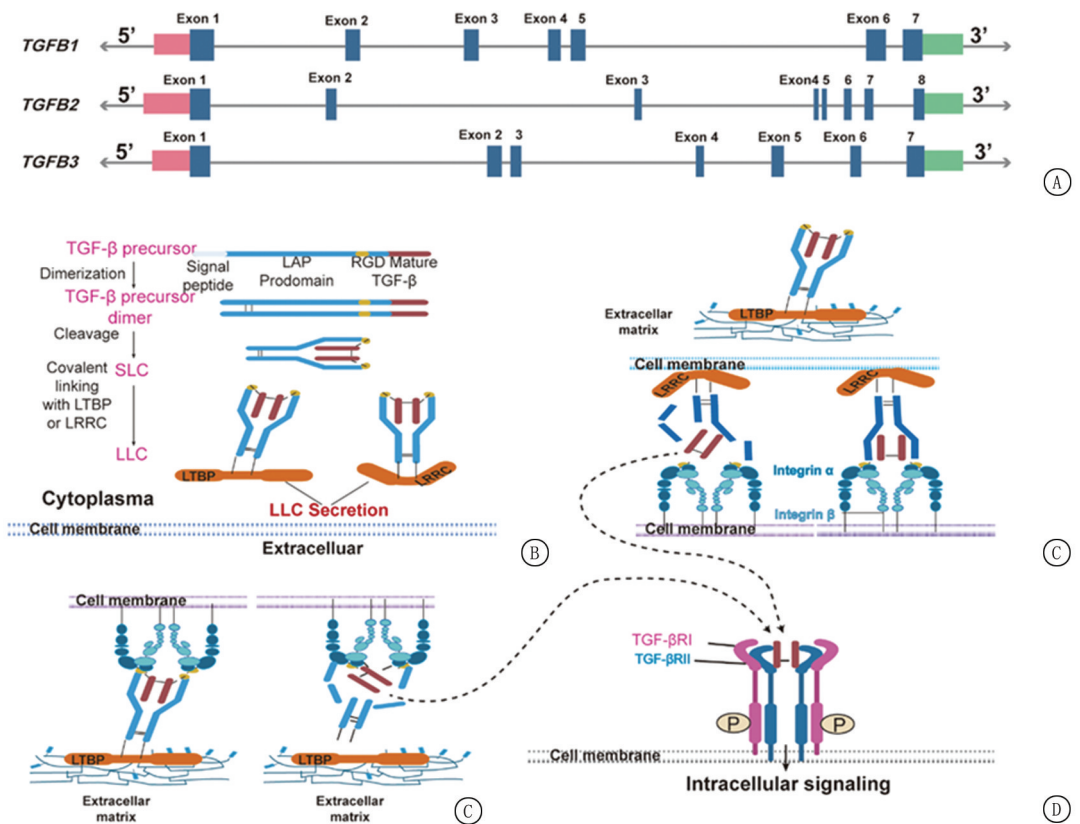


图 1 TGF- β 生成活化过程

A.TGF- β 分型; B.TGF- β 合成; C.潜伏型 TGF- β 存储; D.TGF- β 信号激活

3 TGF- β 信号传导

在典型的 TGF- β 信号传导中,成熟的 TGF- β 结合到由 TGF- β R I 型和 II 型受体组成的异源四聚体复合物上。TGF- β R II 可促进 TGF- β R I 的磷酸化,典型的 TGF- β 信号通路,通过 SMAD2/SMAD3 的磷酸化传递信号,引发级联反应,磷酸化的 SMAD2/SMAD3 蛋白与 SMAD4 形成复合体后进入细胞核,复合体结合到特定的 DNA 区域来调节基因转录^[15]。对于非典型的 TGF- β 信号通路,TGF- β 受体可以激活非 smad 信号通路,包括丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、Hippo、磷酸肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/AKT 和 AMP 活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)信号通路,最终调控基因表达^[16]。

4 TGF- β 在肿瘤微环境中的作用

庞大的肿瘤微环境网络对肿瘤的发展起着至关重要的作用。TGF- β 1 信号不仅参与癌前病变细胞和癌细胞的癌变与肿瘤发生,并通过下调肿瘤微环境中免疫细胞活性或促进免疫抑制细胞生成,最终促进肿瘤进展。下面对 TGF- β 1 在肿瘤微环境中的作用进行详细讨论(图 2)。

4.1 TGF- β 对肿瘤细胞的作用 在肿瘤细胞内,TGF- β 1 信号呈现出双重作用:一方面,在癌前病变细胞中,TGF- β 1 通过促凋亡活性发挥抑瘤作用;另一方面,TGF- β 1 在肿瘤细胞内可促进上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)发挥促进肿瘤进展作用^[17]。动物模型发现,增加小鼠表皮中 TGF- β 的表达可有效减弱细胞增殖能力,同时可抵抗致癌物质诱导的过度增殖^[18]。随着肿瘤进展,由于肿瘤细胞内部 TGF- β 信号的部分丧失,TGF- β 1 信号的功能由肿瘤抑制向肿瘤促进转变。例如,TGF- β 1 对癌前细胞施加的抗增殖压力会选择 TGF- β 信号通路分子发生突变的细胞。这一现象反过来会进一步增强如 Ras-MAPK 通路信号等其他诱发肿瘤信号^[19]。同时,TGF- β 信号对肿瘤微环境中的各种免疫细胞的作用也会影响肿瘤细胞的生长。

4.2 TGF- β 对 T 细胞的调控作用 TGF- β 对 CD4⁺ T 细胞的调控作用主要表现为,维持静止状态并抑制初始 T 细胞的激活^[20]。TGF- β 抑制辅助性 T 细胞(helper 1 T cells, Th1)分泌干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ)^[21]。TGF- β 可促进 Treg 的

分化发育,分化成熟的 Treg 可诱导 TGF- β 1 的活化。TGF- β 对 CD8⁺ T 细胞的调控作用主要表现为,调控组织驻留记忆 CD8⁺ T 细胞的分化,同时抑制效应 T 细胞的功能^[22]。此外,TGF- β 还调节 $\gamma\delta$ T 细胞、先天性淋巴细胞和肠上皮内淋巴细胞的生成或功能^[23](图 2)。

4.3 TGF- β 对 B 细胞的调控作用 与 T 细胞相比,TGF- β 信号在肿瘤相关 B 细胞中的潜在作用仍不清楚。缺氧诱导 TGF- β 的自分泌,激活前列腺癌中肌成纤维细胞并分泌 CXCL13 来招募 B 细胞^[24]。TGF- β 超家族成员,激活素 A,影响 B 细胞反应,增强黏膜 IgA 分泌,抑制分泌自身致病性抗体^[25]。肺癌骨髓源性抑制细胞分泌的 TGF- β 1 可抑制 B 细胞的应答^[26]。MDSCs 还可通过分泌 IL-10 和 TGF- β 诱导 B 细胞向可分泌 IgA 的浆细胞分化多方面影响 B 细胞的分化发育^[27]。

4.4 TGF- β 对自然杀伤细胞的调控作用 自然杀伤(natural killer, NK)细胞在先天免疫反应中发挥重要作用,他们可以不经激活而直接杀伤肿瘤细胞。肿瘤微环境的某些因素,例如 TGF- β 升高、缺氧和吲哚胺-2,3-双加氧酶,会抑制 NK 细胞功能,进一步有可能限制 NK 细胞的寿命和活性^[28]。在肿瘤微环境中,TGF- β 还可通过抑制 mTOR 信号转导,抑制 NK 细胞的增殖及其原发的促肿瘤功能^[29]。TGF- β 对 NK 细胞的作用详见图 2。

4.5 TGF- β 对巨噬细胞的调控作用 肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)在肿瘤免疫微环境中发挥重要作用^[30],它们是一群异质群体,通常可以分成两类经典激活的 M1 型巨噬细胞和交替激活的 M2 型巨噬细胞^[31]。TGF- β 是 TAM 发挥重要作用的重要细胞因子,可刺激单核细胞招募和巨噬细胞极化。TGF- β 1 可诱导巨噬细胞分化为具有促肿瘤作用的 M2 型巨噬细胞^[32]。总之,TGF- β 1 可促进巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞分化,活化的 M2 型巨噬细胞又可分泌更多的 TGF- β 细胞因子。

4.6 TGF- β 对肿瘤相关成纤维细胞的作用 肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)分泌的 TGF- β 在肺癌细胞中诱导实体肿瘤向腺泡转变,促进浸润性肺腺癌的进展^[33]。CAF 通过分泌 TGF- β 1 激活 smad2/3/4 介导的 HOX 转录反义 RNA(HOX transcript antisense intergenic RNA, HOTAIR)转录,从而促进乳腺癌细胞的转移活性^[34]。

总之,CAF 产生大量的细胞外基质蛋白和蛋

白酶,参与细胞外基质重塑,促进肿瘤进展。此外, CAFs 自身可分泌大量 TGF- β 1,进一步调控肿瘤微环境。最终, TGF- β 1 与 CAFs 相互作用形成免疫抑制性微环境并促进 EMT 进展。

4.7 TGF- β 对树突状细胞(dendritic cells, DCs)的作用 DCs 通过呈递抗原启动 T 细胞介导的免疫反应,在抗肿瘤免疫中起重要作用^[35]。浆细胞样树突状细胞(plasmacytoid dendritic cells, pDCs)会产生过量的 IL-6 和 TGF- β 促使未成熟的 CD4⁺ T 细胞向 Th17 炎症表型分化^[36]。耐受性树突状细胞(tolerogenic DCs, tolDCs)能够诱导 Tregs 细胞产生 TGF- β 、IL-10 和 IL-35 等免疫抑制性分子,并在体内触发单核细胞和 DCs 分化为 tolDCs,从而维

持耐受状态^[37]。总之, DCs 通过与 TGF- β 相互作用调控肿瘤微环境。

4.8 TGF- β 对中性粒细胞的作用 中性粒细胞(polymorphonuclear neutrophils, PMNs)在肿瘤免疫防御中起重要作用:一方面, PMNs 可通过释放活性氧(reactive oxygen species, ROS)及基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase 9, MMP9)等细胞因子,发挥抗肿瘤作用;另一方面, PMNs 同时可促进肿瘤细胞免疫逃逸,发挥促肿瘤进展作用^[38]。研究^[39]表明, TGF- β 1 可诱导中性粒细胞分化为促肿瘤型中性粒细胞,进一步促进血管生成、转移以及免疫抑制。

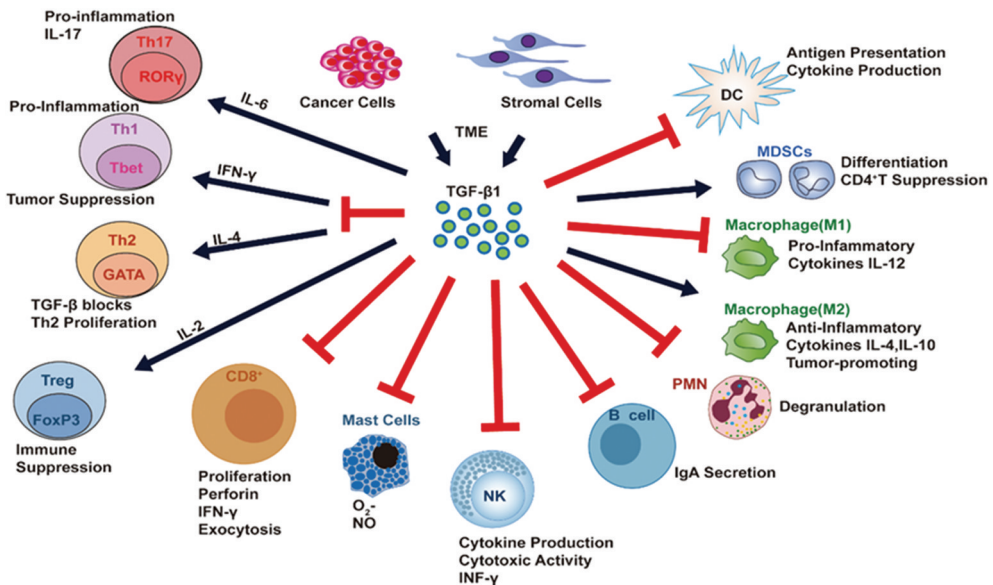


图2 TGF- β 对各类免疫细胞的作用

5 靶向 TGF- β 的肿瘤治疗

抑制 TGF- β 通路仍然是肿瘤研究的一个重要领域,靶向 TGF- β 的中和抗体、疫苗、反义寡核苷酸和小分子抑制剂都在实体肿瘤的临床试验中进行了研究^[40]。靶向 TGF- β 的治疗策略主要有 3 种:①阻断 TGF- β 的生成和激活;②阻断 TGF- β 与其受体的结合(包括隔离或“捕获”TGF- β);③抑制 TGF- β 受体激酶信号。靶向 TGF- β 的肿瘤治疗作用详见(图 3)。

5.1 抑制 TGF- β 合成 核酸疗法是一类在转录水平阻断 TGF- β 生成的治疗方式, Trabedersen 是第一代硫代酸反义寡核苷酸,特异性与人 TGF- β 2 mRNA 形成转录互补序列,抑制 TGF- β 2 的生物合成。Trabedersen 可抑制人胰腺癌细胞系增殖,降低 TGF- β 2 水平,从而阻止胰腺癌细胞迁移^[41]。科研人员现在已经开始研发第二代靶向 TGF- β 2

mRNA 的反义寡核苷酸药物,代表药物包括 ISTH0036、ISTH0047 和 ISTH1047^[42-44]。

5.2 阻碍 TGF- β 激活 一些抗体和小分子药物可以靶向 TGF- β 激活过程,进而减弱 TGF- β 信号的作用。潜伏型 TGF- β 1 的激活过程即 TGF- β 1 肽段在细胞表面与整合素 α v β x 相互作用,并释放成熟的 TGF- β 。现已知介导 TGF- β 1 活化的整合素包括整合素 α v β 1、 α v β 6 和 α v β 8,同时由于整合素的分布具有组织细胞特异性,因此靶向阻断整合素的肿瘤治疗具有一定的组织细胞特异性,而不会抑制全身 TGF- β ^[45]。研究表明,抗整合素抗体及小分子化合物可通过降低整合素的表达而阻滞 TGF- β 1 的激活^[46]。如 Intetumumab 是一种具有多重整合素抑制特性的完全人源化抗体,它能高亲和力地识别并结合多个整合素 α v,在 I 期临床试验中,已被证实 Intetumumab 可有效延长患者生存期^[34]。据报道,新近研制出的 SRK-181 抗体可结合 TGF- β 1 片段,

阻止成熟 TGF-β1 从潜伏期 LAP 分离,从而维持潜伏型 TGF-β1,而不影响 TGF-β2 或 TGF-β3 的激

活^[47]。

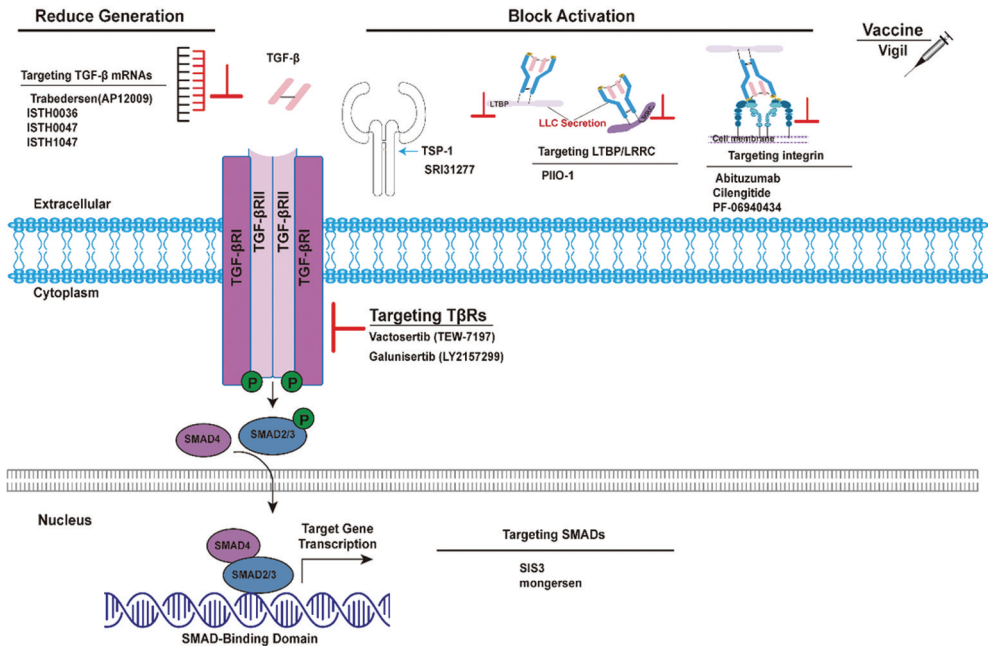


图3 TGF-β抑制剂

5.3 阻断活化 TGF-β 与受体结合及其下游通路

TGF-β 受体是 TGF-β 信号的一个重要治疗靶点,因此,有许多靶向 TGF-βRI 的小分子抑制剂被开发出来。Galunisertib 是一种 TGF-βRI 抑制剂,单独抑制 TGF-β 的效果非常有限, Galunisertib 与检查点抑制剂合用时治疗效果显著增强^[48]。Vactosertib 是一种比 Galunisertib 更有效和更特异的 TGF-βRI 小分子抑制剂,目前正在患者中进行试验。它与化疗或针对免疫检查点分子的抗体联合使用,并在几种类型癌症中进行 I 期和 II 期临床试验^[49]。LY3200882 是 TGF-βRI 的高选择性口服抑制剂,在体外肿瘤和免疫细胞中以剂量依赖性的方式抑制 TGF-β 介导的 Smad 磷酸化^[50],进而抑制 TGF-β 通路的生物学作用。

6 靶向 TGF-β 的肿瘤治疗与免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 联合应用的临床疗效

尽管目前 ICIs 治疗在肿瘤治疗领域中显示出良好前景,但仍存在 ICIs 阻断效果与疗效不匹配等局限性^[51]。研究表明,在肿瘤免疫微环境中,以肿瘤为中心,将其分为 3 种表型,分别为免疫沙漠表型、免疫炎症表型及免疫豁免表型^[52]。免疫沙漠表型:肿瘤实质和基质内都没有有效的细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTLs);免疫炎症表型:肿瘤细胞实质、基质、周围环境均有大量的

CTLs 浸润;免疫豁免表型:TME 有大量 CTLs 细胞存在,但不能渗透到肿瘤实质,被限制在肿瘤细胞的外围基质中。已有研究显示,高表达 TGF-β 的恶性肿瘤多为免疫豁免表型,当阻断 TGF-β 信号通路后,CTLs 细胞在肿瘤实质内的浸润明显增多,TME 转化为免疫炎症表型,可明显增强免疫检查点抑制剂 PD-L1 单抗的抗肿瘤疗效^[53]。

此外,TGF-β 在 TME 中的促肿瘤活性,包括促进 EMT 进程、促血管生成和充当免疫抑制,而与 PD-L1 介导的肿瘤免疫逃逸机制无关。因此,与单独阻断 TGF-β 或 PD-L1 通路相比,同时抑制 TGF-β 和 PD-L1 通路可能会提高整体疗效。

7 总结与展望

在过去几十年中,研究人员对 TGF-β 信号传导引起了极大关注。TGF-β 细胞因子广泛地参与众多生物过程,对疾病治疗,维持身体健康起重要作用。TGF-β 亚型特异性疗法和 SMAD 结合肽适体的开发将通过更精确的靶向来提高疗效减少不良反应。

总之,TGF-β 在健康和疾病中起重要作用,可以针对 TGF-β 产生、激活、信号传导的机制制定相应的治疗策略,进一步阐明相关分子机制对于未来相关课题的基础和应用研究具有重要指导意义。

[参考文献]

[1] Babar Q, Saeed A, Tabish TA, et al. Targeting the tumor

- microenvironment; Potential strategy for cancer therapeutics [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2023, 1869(6): 166746.
- [2] Stuelten CH, Zhang YE. Transforming growth factor- β : An agent of change in the tumor microenvironment [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:764727.
- [3] Tewari D, Priya A, Bishayee A, et al. Targeting transforming growth factor- β signalling for cancer prevention and intervention; Recent advances in developing small molecules of natural origin [J]. *Clin Transl Med*, 2022, 12(4): e795.
- [4] de Larco JE, Todaro GJ. Growth factors from murine sarcoma virus-transformed cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1978, 75(8): 4001-4005.
- [5] Roberts AB, Anzano MA, Lamb LC, et al. New class of transforming growth factors potentiated by epidermal growth factor; isolation from non-neoplastic tissues [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1981, 78(9): 5339-5343.
- [6] Massagué J, Czech MP, Iwata K, et al. Affinity labeling of a transforming growth factor receptor that does not interact with epidermal growth factor [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1982, 79(22): 6822-6826.
- [7] Derynck R, Jarrett JA, Chen EY, et al. Human transforming growth factor-beta complementary DNA sequence and expression in normal and transformed cells [J]. *Nature*, 1985, 316(6030): 701-705.
- [8] Cheifetz S, Weatherbee JA, Tsang ML, et al. The transforming growth factor-beta system, a complex pattern of cross-reactive ligands and receptors [J]. *Cell*, 1987, 48(3): 409-415.
- [9] Derynck R, Lindquist PB, Lee A, et al. A new type of transforming growth factor-beta, TGF-beta 3 [J]. *Embo J*, 1988, 7(12): 3737-3743.
- [10] Miyazono K, Hellman U, Wernstedt C, et al. Latent high molecular weight complex of transforming growth factor beta 1. Purification from human platelets and structural characterization [J]. *J Biol Chem*, 1988, 263(13): 6407-6415.
- [11] Eppert K, Scherer SW, Ozcelik H, et al. MADR2 maps to 18q21 and encodes a TGF beta-regulated MAD-related protein that is functionally mutated in colorectal carcinoma [J]. *Cell*, 1996, 86(4): 543-552.
- [12] Hahn SA, Schutte M, Hoque AT, et al. DPC4, a candidate tumor suppressor gene at human chromosome 18q21.1 [J]. *Science*, 1996, 271(5247): 350-353.
- [13] Hanna A, Frangogiannis NG. The role of the TGF- β superfamily in myocardial infarction [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2019, 6: 140.
- [14] Stockis J, Colau D, Coulie PG, et al. Membrane protein GARP is a receptor for latent TGF-beta on the surface of activated human Treg [J]. *Eur J Immunol*, 2009, 39(12): 3315-3322.
- [15] Derynck R, Budi EH. Specificity, versatility, and control of TGF- β family signaling [J]. *Sci Signal*, 2019, 12(570): 5183.
- [16] Liu S, Ren J, Ten Dijke P. Targeting TGF β signal transduction for cancer therapy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 8.
- [17] Wang X, Eichhorn PJA, Thiery JP. TGF- β , EMT, and resistance to anti-cancer treatment [J]. *Semin Cancer Biol*, 2023, 97: 1-11.
- [18] Massagué J, Sheppard D. TGF- β signaling in health and disease [J]. *Cell*, 2023, 186(19): 4007-4037.
- [19] Lee JH, Massagué J. TGF- β in developmental and fibrogenic EMTs [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86(Pt 2): 136-145.
- [20] Tu E, Chia CPZ, Chen W, et al. T Cell receptor-regulated TGF- β type I receptor expression determines T cell quiescence and activation [J]. *Immunity*, 2018, 48(4): 745-759. e746.
- [21] Ke X, Chen Z, Wang X, et al. Quercetin improves the imbalance of Th1/Th2 cells and Treg/Th17 cells to attenuate allergic rhinitis [J]. *Autoimmunity*, 2023, 56(1): 2189133.
- [22] Crowl JT, Heeg M, Ferry A, et al. Tissue-resident memory CD8⁽⁺⁾ T cells possess unique transcriptional, epigenetic and functional adaptations to different tissue environments [J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(7): 1121-1131.
- [23] Gao Z, Bai Y, Lin A, et al. Gamma delta T-cell-based immune checkpoint therapy: attractive candidate for antitumor treatment [J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 31.
- [24] Ammirante M, Shalpour S, Kang Y, et al. Tissue injury and hypoxia promote malignant progression of prostate cancer by inducing CXCL13 expression in tumor myofibroblasts [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(41): 14776-14781.
- [25] Portale F, Cricri G, Bresolin S, et al. ActivinA: a new leukemia-promoting factor conferring migratory advantage to B-cell precursor-acute lymphoblastic leukemic cells [J]. *Haematologica*, 2019, 104(3): 533-545.
- [26] Wang Y, Schafer CC, Hough KP, et al. Myeloid-derived suppressor cells impair B cell responses in lung cancer through IL-7 and STAT5 [J]. *J Immunol*, 2018, 201(1): 278-295.
- [27] Rosser EC, Mauri C. Regulatory B cells: origin, phenotype, and function [J]. *Immunity*, 2015, 42(4): 607-612.
- [28] Coyle KM, Hawke LG, Ormiston ML. Addressing natural killer cell dysfunction and plasticity in cell-based cancer therapeutics [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(6): 1743.
- [29] Viel S, Marçais A, Guimaraes FS, et al. TGF- β inhibits the activation and functions of NK cells by repressing the mTOR pathway [J]. *Sci Signal*, 2016, 9(415): ra19.
- [30] Tang PM, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. Macrophages: versatile players in renal inflammation and fibrosis [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(3): 144-158.
- [31] Faz-López B, Mayoral-Reyes H, Hernández-Pando R, et al. A dual role for macrophages in modulating lung tissue damage/repair during L2 toxocara canis infection [J]. *Pathogens*, 2019, 8(4): 280.
- [32] Fu XL, Duan W, Su CY, et al. Interleukin 6 induces M2 macrophage differentiation by STAT3 activation that correlates with gastric cancer progression [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2017, 66(12): 1597-1608.

- [33] Sato R, Imamura K, Semba T, et al. TGF β signaling activated by cancer-associated fibroblasts determines the histological signature of lung adenocarcinoma[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(18):4751-4765.
- [34] Del Nero M, Colombo A, Garbujo S, et al. Advanced cell culture models illuminate the interplay between mammary tumor cells and activated fibroblasts[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(9):2498.
- [35] Heras-Murillo I, Adán-Barrientos I, Galán M, et al. Dendritic cells as orchestrators of anticancer immunity and immunotherapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2024, 21(4):257-277.
- [36] Audu CO, Wolf SJ, Joshi AD, et al. Histone demethylase JARID1C/KDM5C regulates Th17 cells by increasing IL-6 expression in diabetic plasmacytoid dendritic cells[J]. *JCI Insight*, 2024, 9(12):e172959.
- [37] Morante-Palacios O, Fondelli F, Ballestar E, et al. Tolerogenic dendritic cells in autoimmunity and inflammatory diseases[J]. *Trends Immunol*, 2021, 42(1):59-75.
- [38] Huang X, Nepovimova E, Adam V, et al. Neutrophils in cancer immunotherapy: friends or foes? [J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1):107.
- [39] Zhang J, Gu J, Wang X, et al. Engineering and targeting neutrophils for cancer therapy[J]. *Adv Mater*, 2024, 36(19):e2310318.
- [40] Ciardiello D, Elez E, Taberero J, et al. Clinical development of therapies targeting TGF β : current knowledge and future perspectives[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(10):1336-1349.
- [41] Bogdahn U, Hau P, Stockhammer G, et al. Targeted therapy for high-grade glioma with the TGF- β 2 inhibitor trabedersen: results of a randomized and controlled phase IIb study[J]. *Neuro Oncol*, 2011, 13(1):132-142.
- [42] Pfeiffer N, Voykov B, Renieri G, et al. First-in-human phase I study of ISTH0036, an antisense oligonucleotide selectively targeting transforming growth factor beta 2 (TGF- β 2), in subjects with open-angle glaucoma undergoing glaucoma filtration surgery[J]. *PLoS One*, 2017, 12(11):e0188899.
- [43] Papachristodoulou A, Silginer M, Weller M, et al. Therapeutic targeting of TGF β ligands in glioblastoma using novel antisense oligonucleotides reduces the growth of experimental gliomas[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(23):7189-7201.
- [44] Canè S, Van Snick J, Uyttenhove C, et al. TGF β 1 neutralization displays therapeutic efficacy through both an immunomodulatory and a non-immune tumor-intrinsic mechanism[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(2):e001798.
- [45] Jin M, Seed RI, Cai G, et al. Dynamic allostery drives autocrine and paracrine TGF- β signaling[J]. *Cell*, 2024, 187(22):6200-6219.e6223.
- [46] Miller LM, Pritchard JM, Macdonald SJF, et al. Emergence of small-molecule non-RGD-mimetic inhibitors for RGD integrins[J]. *J Med Chem*, 2017, 60(8):3241-3251.
- [47] Martin CJ, Datta A, Littlefield C, et al. Selective inhibition of TGF β 1 activation overcomes primary resistance to checkpoint blockade therapy by altering tumor immune landscape[J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(536):eaay8456.
- [48] Melisi D, Oh DY, Hollebecque A, et al. Safety and activity of the TGF β receptor I kinase inhibitor galunisertib plus the anti-PD-L1 antibody durvalumab in metastatic pancreatic cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(3):e002068.
- [49] Jung SY, Yug JS, Clarke JM, et al. Population pharmacokinetics of vactosertib, a new TGF- β receptor type I inhibitor, in patients with advanced solid tumors [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2020, 85(1):173-183.
- [50] Yap TA, Vieito M, Baldini C, et al. First-in-human phase I study of a next-generation, oral, TGF β receptor 1 inhibitor, LY3200882, in patients with advanced cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(24):6666-6676.
- [51] Schmidt EV. Developing combination strategies using PD-1 checkpoint inhibitors to treat cancer [J]. *Semin Immunopathol*, 2019, 41(1):21-30.
- [52] Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point[J]. *Nature*, 2017, 541(7637):321-330.
- [53] Mariathasan S, Turley SJ, Nickles D, et al. TGF β attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells[J]. *Nature*, 2018, 554(7693):544-548.

(本文编辑:刘斯静)