

本文引文格式:熊明月,谢喜科,贺娟,等. CXCR5/CXCL13轴在肿瘤及免疫治疗相关的研究进展[J]. 右江民族医学院学报, 2022, 44(4): 579-582.

【医学综述】

## CXCR5/CXCL13轴在肿瘤及免疫治疗相关的研究进展

熊明月<sup>1</sup>, 谢喜科<sup>1</sup>, 贺娟<sup>1</sup>, 易廷庄<sup>2</sup>

(1. 右江民族医学院研究生学院, 广西 百色 533000;

2. 右江民族医学院附属医院, 广西 百色 533000)

**摘要:** 近年来,以细胞为基础的免疫治疗方法在治疗肿瘤方面的研究和开发受到了广泛关注,过继性细胞免疫治疗在癌症治疗中提供强大和持久的抗肿瘤效应。与此同时对肿瘤微环境的研究也越来越多。趋化因子是肿瘤微环境的成分之一,趋化因子受体与其配体结合后可参与多种生理和病理过程,既能促进肿瘤发生发展,也参与免疫细胞发挥抗肿瘤效应。本文主要总结了CXCR5/CXCL13信号轴,在不同肿瘤中的生物学特征和免疫环境中的作用,以及其作为肿瘤免疫治疗靶点的研究进展。

**关键词:** CXCR5/CXCL13; 肿瘤微环境; 肿瘤免疫

**中图分类号:** R730.3

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1001-5817(2022)04-0579-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2022.04.020

肿瘤微环境是肿瘤细胞与肿瘤组织中的非肿瘤细胞(包括成纤维细胞、血管和淋巴管内皮细胞、各种免疫细胞)及细胞外成分(如细胞外基质、细胞因子、炎症因子、趋化因子等)相互作用形成的动态复杂的网络结构。其中趋化因子受体与其配体结合后可参与多种生理和病理过程,如细胞生长、发育、分化、凋亡、组织损伤及修复等。趋化因子受体及其配体在肿瘤中既可通过趋化、活化免疫细胞或抑制血管增殖而起到抗肿瘤的作用,又能通过刺激肿瘤生长、趋化肿瘤细胞及促进肿瘤血管生长和促进细胞外基质降解而达到促肿瘤生长浸润、转移的效应。

### 1 CXCR5/CXCL13的生物学特征及其在不同肿瘤中的作用

**1.1 CXCR5/CXCL13的生物学特征** C-X-C基序趋化因子配体13(CXCL13),是CXC样趋化因子的重要成员,主要由次级淋巴组织中的T淋巴滤泡辅助细胞、树突状细胞及部分间质细胞表达和分泌。CXCL13是G-蛋白偶联受体家族CXCR5的唯一配体。CXCR5/CXCL13轴在许多癌症的进展中起着举足轻重的作用,CXCL13可以通过PI3K/AKT信号途径促进肿瘤生长和侵袭,或者通过增加肿瘤免疫定位来增强抗肿瘤免疫反应<sup>[1]</sup>。常见CXCR5/CXCL13轴相关免

疫细胞,包括B细胞、巨噬细胞M1、NK细胞、CD8+T细胞、滤泡辅助T细胞(THF)、 $\gamma\delta$ T细胞,表达CXCR5的CD8+T细胞亚群,称为滤泡细胞毒性T细胞(Tfc)。

**1.2 CXCR5/CXCL13轴在实体肿瘤中的作用** CXCR5/CXCL13表达增高在乳腺癌<sup>[2]</sup>、肺癌<sup>[3]</sup>、胃癌<sup>[4]</sup>、透明细胞肾细胞癌<sup>[5]</sup>、骨肉瘤<sup>[6]</sup>与肿瘤发生发展相关。研究表明<sup>[7]</sup>,在HER2+乳腺癌患者中,CXCL13表达增加有更好的生存率。对雌性小鼠的研究提示CXCL13对肿瘤的生长为抑制作用,可能与CXCR5/ERK信号通路有关<sup>[8]</sup>。这对三阴性乳腺癌患者在免疫治疗中有重要意义。CXCR5和CXCL13可能通过PI3K/AKT信号通路参与晚期结肠癌的发生、转移和复发<sup>[9]</sup>。在鼠胃癌中,CD40可上调趋化因子受体CXCR5,从而抑制MDSC招募和T细胞增殖促使肿瘤免疫逃逸<sup>[10]</sup>。生物信息学分析CXCL13低表达提示卵巢癌预后良好<sup>[11]</sup>。DNA甲基化依赖性CXCL13下调可能促进宫颈癌的发生和发展<sup>[12]</sup>。另外,CXCL13通过激活ERK1/2通路,增加ETV4的表达,促进胰腺导管癌的侵袭和转移<sup>[13]</sup>。

**1.3 CXCR5/CXCL13轴在血液系统恶性肿瘤中的作用** 趋化因子受体在血液肿瘤微环境中影响恶性淋巴

**基金项目:** 广西自然科学基金项目(2020GXNSFAA297170)

**第一作者简介:** 熊明月(1987-),女,在读硕士研究生,主治医师,研究方向:血液肿瘤,E-mail:812438547@qq.com

**通讯作者简介:** 易廷庄(1985-),男,博士,主任医师,博士研究生导师,研究方向:肿瘤基础和临床研究,E-mail:ytz20070101@

细胞迁移及归巢,可促进肿瘤细胞的生长及耐药。血液系统恶性肿瘤中,尤其是慢性淋巴细胞白血病(B-CLL)和急性淋巴性白血病(B-ALL),有重要的证据表明在 PCNSL 肿瘤组织中 CXCR5/CXCL13 的表达为 100%<sup>[14]</sup>。另外血清 CXCL13 水平的升高与 HIV 感染者患 B 细胞非霍奇金淋巴瘤(NHL)的风险增加有关<sup>[15]</sup>。而 p53 缺失可能通过 miR-19a/CXCR5 途径参与多发性骨髓瘤的器官浸润与化疗耐药<sup>[16]</sup>。骨髓间充质干细胞在骨髓微环境中高水平表达趋化因子 CXCL13,通过 CXCL13 介导的信号通路影响骨髓间充质干细胞系 U266 和 LP-1 的侵袭、耐药和增殖。此外, CXCL13 通路还上调了 U266 和 LP-1 细胞中 BTK、NF- $\kappa$ B、BCL-2 和 MDR-1 的 mRNA 和蛋白表达水平<sup>[17]</sup>,提示 CXCR5/CXCL13 轴可为多发性骨髓瘤的免疫治疗提供新的思考。

## 2 CXCR5/CXCL13 轴与肿瘤免疫治疗相关的应用前景

**2.1 CXCR5/CXCL13-B 细胞与肿瘤免疫** B 细胞通过利用 B 细胞受体(BCR)识别抗原发挥 APC 的功能,对于向 CD4<sup>+</sup>T 细胞<sup>[18]</sup>提呈外源抗原和自身抗原维持机体免疫系统的稳态非常重要。在慢性炎症性乳腺癌发现瘤内 CXCR5<sup>+</sup>肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)主要是 B 细胞,其丰富度与 CXCL13 基因表达显著相关,提示 CXCL13 可能促进和引导肿瘤床内 B-TIL 的浸润和迁移<sup>[19]</sup>。CXCR5/CXCL13 不仅参与肿瘤的发生发展,也与肿瘤微环境中多种细胞之间形成网络结构发挥抗肿瘤免疫效应。B 细胞在体液免疫中起着重要作用。例如,在大肠癌患者中,增加肿瘤内 CXCL13 与丰富的 T 细胞和 B 细胞肿瘤浸润和延长患者生存时间相关,将 CXCL13 注射到含有大肠癌的小鼠结肠黏膜下层可有效阻止肿瘤生长<sup>[20]</sup>。鼻咽癌患者 Th-CXCL13 细胞招募的 TABs(Tumor-associated B cells, TABs)通过 IL-21 和 CD84 相互作用诱导浆细胞分化和免疫球蛋白的产生,可能预测更好的生存率<sup>[21]</sup>。此外,CD4<sup>+</sup>T 细胞可以通过 CXCL13/CXCR5 轴影响 HPV<sup>+</sup>头颈部鳞状细胞癌中 B 淋巴细胞的浸润<sup>[22]</sup>。

**2.2 CXCR5/CXCL13-T 细胞与肿瘤免疫** CD8<sup>+</sup>T 细胞被认为是具有抗肿瘤作用的主要细胞毒淋巴细胞,肿瘤的发生与 CD8<sup>+</sup>T 细胞功能耗竭有关。在慢性病毒感染和滤泡性淋巴瘤中, CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T 细胞比 CXCR5<sup>-</sup>CD8<sup>+</sup>T 细胞具有更强的促炎症功能<sup>[23]</sup>。研究发现, CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T 细胞是结直肠癌肿瘤中一个重要的 CD8<sup>+</sup>T 细胞亚群,并且具有促进抗肿瘤免疫的潜力<sup>[24]</sup>。抗肿瘤免疫细胞募集很大程度上依赖于趋化因子受体的表达,在结直肠癌中, CCR2 表达和 CXCR5 的细胞的频率分别在 CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>

T 淋巴细胞群显著下调,提示 T 细胞募集浸润肿瘤而发挥抗肿瘤功能下降<sup>[25]</sup>。已有研究表明,在胃癌<sup>[26]</sup>、肌浸润性膀胱癌<sup>[27]</sup>、浆液性卵巢癌<sup>[28]</sup>、头颈部鳞状细胞癌<sup>[29]</sup>、胰腺癌<sup>[30]</sup>中 CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T 细胞丰富浸润,提示预后良好。CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T 细胞向原发性肝癌肿瘤组织的强烈浸润降低了复发的概率,并且在肝癌微环境中,产生 IL-21 的 CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T 细胞的大量积累刺激 B 细胞向 IgG<sup>+</sup>质粒分化<sup>[31]</sup>。在高表达辅助性 T 细胞(TFH)相关基因的乳腺癌患者, CD4<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>PD-1-TFH 在 IL-21 依赖的通路中有效地增强了 CD8<sup>+</sup>T 细胞的效应功能<sup>[32]</sup>。另外, CXCL13<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T 细胞是一个耗竭的 CD8<sup>+</sup>T 细胞亚群, CXCL13<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T 细胞浸润可作为预测胃癌患者预后的独立指标,可能是胃癌潜在的免疫治疗靶点<sup>[33]</sup>。CXCR5/CXCL13 还通过活化 APRIL(a 增殖诱导配体)诱导 T-ALLCD8<sup>(+)</sup>CD34<sup>(+)</sup>T 细胞产生凋亡而发挥抗肿瘤作用<sup>[34]</sup>。

Tfc 细胞代表了肿瘤浸润性 CD8<sup>+</sup>T 细胞在肺癌中的重要比例,与非 Tfc CD8<sup>+</sup>细胞不同,在细胞因子表达、颗粒酶和穿孔素释放等方面更易受到 Breg 介导的 IL-10 依赖性抑制<sup>[35]</sup>。在肿瘤免疫治疗中,免疫检查点抑制剂 PD-1 在非小细胞肺癌可显著增强 PD-1<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞的效应功能<sup>[36]</sup>。体外 Transwel 实验和体内异种移植瘤小鼠模型证实, EGFR-CXCR5-CAR-T 显著增加了表达 CXCL13 的肿瘤 T 细胞浸润,更有效地根除了表达 CXCL13 的肿瘤,值得注意的是,高浓度 CXCL13 对 CAR-T 细胞增殖无促进作用,提示 CAR-T 细胞增殖是通过趋化作用介导的<sup>[37]</sup>。CD4<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>PD-1-TFH 细胞不仅在乳腺癌促进了 CD8<sup>+</sup>T 细胞 CD107a 的表达和 IFN- $\gamma$  的表达,但可被 IL-21 削弱。在晚期结直肠癌患者 IL-21 表达虽然减低,由于 PD-1/PD-L1 的介导, TFH 细胞在结直肠癌中作用受限<sup>[36]</sup>。也有研究证实了 CD40L 与结直肠癌患者 CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T 细胞的细胞毒分子表达之间存在负相关<sup>[38]</sup>。

靶向 CD19 的 CAR-T 细胞治疗对晚期 B 细胞白血病具有较强的治疗作用,但对伴有淋巴结播散的淋巴瘤治疗效果较差。对于实体肿瘤,转基因 T 细胞的疗效仍不理想,部分原因是肿瘤部位缺乏 T 细胞浸润。已有研究证明 CXCR5-CAR-T 与 CD19-CAR-T 具有相似的抗肿瘤活性<sup>[39]</sup>,未来可能是细胞免疫治疗特别是淋巴结受累的血液系统恶性肿瘤的治疗新靶点。

## 3 总结

肿瘤免疫是一个迅速发展的研究领域, CXCR5/CXCL13 以其驱动免疫细胞肿瘤招募和影响肿瘤浸润

淋巴细胞(TIL)种群的能力日益受到重视。CXCR5与多种免疫细胞(如 CD8+T 细胞、CD4+T 细胞和树突状细胞等)关系密切,其中 CXCL13 及其受体 CXCR5 已经成为肿瘤发生和发展的关键因素,CXCL13 已被证明能够促进多种肿瘤类型的生长、转移、侵袭性信号通路,同时也与肿瘤类型的生存率有关,并参与免疫细胞肿瘤定位发挥抗肿瘤效应。研究 CXCR5/CXCL13 信号转导通路以及与肿瘤发生、转移和预后的关系,针对趋化因子及其受体可以作为一种有前途的免疫治疗策略,特别是与其他策略如化疗、周期蛋白依赖性激酶抑制剂或免疫检查点抑制剂相结合,对 CXCR5/CXCL13 轴的研究可能为肝癌的过继性免疫细胞治疗提供新策略。在未来如何调控 CXCR5/CXCL13 轴在复杂肿瘤微环境中的抗肿瘤免疫效应值得关注。

#### 参考文献:

- [1] ZHENG Z S, CAI Y H, CHEN H C, et al. CXCL13/CXCR5 axis predicts poor prognosis and promotes progression through PI3K/AKT/mTOR pathway in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2019, 8: 682.
- [2] JIANG L, WANG D, SHENG M F, et al. CXCL13/CXCR5 are potential biomarkers for diagnosis and prognosis for breast cancer[J]. *J BUON*, 2020, 25(6): 2552-2561.
- [3] CHAO C C, LEE W F, WANG S W, et al. CXC chemokine ligand-13 promotes metastasis via CXCR5-dependent signaling pathway in non-small cell lung cancer[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(19): 9128-9140.
- [4] YU C R, ZHANG Y J. Characterization of the prognostic values of CXCR family in gastric cancer[J]. *Cytokine*, 2019, 123: 154785.
- [5] WU Z L, ZHANG Y Z, CHEN X, et al. Characterization of the prognostic values of the CXCR1-7 in clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) microenvironment[J]. *Front Mol Biosci*, 2020, 7: 601206.
- [6] LIU J F, LEE C W, LIN C Y, et al. CXCL13/CXCR5 interaction facilitates VCAM-1-dependent migration in human osteosarcoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6095.
- [7] RAZIS E, KOTSANTIS I, MANOUSOU K, et al. Evaluation of the effect of CXCL13 mRNA expression in early breast cancer outcome: a confirmatory study[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15 suppl): e24286.
- [8] XU L C, LIANG Z, LI S Y, et al. Signaling via the CXCR5/ERK pathway is mediated by CXCL13 in mice with breast cancer[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(6): 9293-9298.
- [9] ZHU Z Y, ZHANG X K, GUO H L, et al. CXCL13-CXCR5 axis promotes the growth and invasion of colon cancer cells via PI3K/AKT pathway[J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 400(1): 287-295.
- [10] DING Y X, SHEN J, ZHANG G B, et al. CD40 controls CXCR5-induced recruitment of myeloid-derived suppressor cells to gastric cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(36): 38901-38911.
- [11] JIN Y F, LIN Q W, FEI H, et al. Bioinformatics analysis of potential therapeutic targets and prognostic biomarkers amid CXC chemokines in ovarian carcinoma microenvironment[J]. *J Oncol*, 2021: 8859554.
- [12] MA D, FAN S B, HUA N, et al. Hypermethylation of single cpg dinucleotides at the promoter of CXCL13 gene promoting cell migration in cervical cancer [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2020, 20(5): 355-363.
- [13] RUBIO A J, PORTER T, ZHONG X M. Duality of B cell-CXCL13 axis in tumor immunology[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 521110.
- [14] 谭卫国, 王文华, 周幽心, 等. 原发中枢神经系统淋巴瘤组织 CXCR5 及其配体 CXCL13 表达和意义[J]. *齐鲁医学杂志*, 2015, 30(1): 34-35, 38.
- [15] MAKGOENG S B, BOLANOS R S, JEON C Y, et al. Markers of immune activation and inflammation, and non-Hodgkin lymphoma: a Meta-analysis of prospective studies[J]. *JNCI Cancer Spectr*, 2019, 2(4): pky082.
- [16] YUE Z J, ZHOU Y X, ZHAO P, et al. p53 Deletion promotes myeloma cells invasion by upregulating miR19a/CXCR5[J]. *Leuk Res*, 2017, 60: 115-122.
- [17] ZHANG G H, MIAO F A, XU J G, et al. Mesenchymal stem cells from bone marrow regulate invasion and drug resistance of multiple myeloma cells by secreting chemokine CXCL13[J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2020, 20(2): 209-217.
- [18] HUGHES C E, BENSON R A, BEDAJ M, et al. Antigen-presenting cells and antigen presentation in tertiary lymphoid organs[J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 481.
- [19] GU-TRANTIEN C, MIGLIORI E, BUISSERET L, et al. CXCL13-producing TFH cells link immune suppression and adaptive memory in human breast cancer[J]. *JCI Insight*, 2017, 2(11): e91487.
- [20] BINDEA G, MLECNIK B, TOSOLINI M, et al. Spatio-temporal dynamics of intratumoral immune cells reveal the immune landscape in human cancer[J]. *Immunity*, 2013, 39: 782-795.
- [21] LI J P, WU C Y, CHEN M Y, et al. PD-1+CXCR5-CD4+Th-CXCL13 cell subset drives B cells into tertiary lymphoid structures of nasopharyngeal carcinoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(7): e002101.
- [22] ZHANG S W, WANG B Z, MA F, et al. Characteristics of B lymphocyte infiltration in HPV+ head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(4): 1402-1416.
- [23] HE R, HOU S Y, LIU C, et al. Follicular CXCR5-expressing CD8(+) T cells curtail chronic viral infection

- [J]. *Nature*, 2016, 537(7620): 412-416.
- [24] E J F, YAN F H, KANG Z C, et al. CD8+CXCR5+ T cells in tumor-draining lymph nodes are highly activated and predict better prognosis in colorectal cancer[J]. *Hum Immunol*, 2018, 79(6): 446-452.
- [25] LÖFROOS A B, KADIVAR M, RESIC LINDEHAMMER S, et al. Colorectal cancer-infiltrating T lymphocytes display a distinct chemokine receptor expression profile[J]. *Eur J Med Res*, 2017, 22(1): 40.
- [26] WANG J T, LI R C, CAO Y F, et al. Intratumoral CXCR5+CD8+T associates with favorable clinical outcomes and immunogenic contexture in gastric cancer[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 3080.
- [27] ZHANG Q F, LI J, JIANG K, et al. CDK4/6 inhibition promotes immune infiltration in ovarian cancer and synergizes with PD-1 blockade in a B cell-dependent manner [J]. *Theranostics*, 2020, 10(23): 10619-10633.
- [28] YANG M R, LU J Q, ZHANG G D, et al. CXCL13 shapes immunoactive tumor microenvironment and enhances the efficacy of PD-1 checkpoint blockade in high-grade serous ovarian cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(1): e001136.
- [29] CHEN J, MENG X C, ZHOU Q Y, et al. Effect of CXCR5-positive cell infiltration on the immune contexture and patient prognosis in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 5869-5877.
- [30] BAI M H, ZHENG Y W, LIU H C, et al. CXCR5+CD8+T cells potently infiltrate pancreatic tumors and present high functionality[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 361(1): 39-45.
- [31] YE L S, LI Y, TANG H, et al. CD8+CXCR5+T cells infiltrating hepatocellular carcinomas are activated and predictive of a better prognosis[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(20): 8879-8891.
- [32] SHI W W, DONG L, SUN Q, et al. Follicular helper T cells promote the effector functions of CD8+T cells via the provision of IL-21, which is downregulated due to PD-1/PD-L1-mediated suppression in colorectal cancer [J]. *Exp Cell Res*, 2018, 372(1): 35-42.
- [33] JIN K F, CAO Y F, GU Y, et al. Poor clinical outcomes and immunoevasive contexture in CXCL13+CD8+T cells enriched gastric cancer patients[J]. *Onco Immunology*, 2021, 10(1): 1915560.
- [34] LI W Y, YANG D K, ZHANG Y, et al. Long non-coding RNA PLK1S1 was associated with renal cell carcinoma progression by interacting with microRNA-653 and altering C-X-C chemokine receptor 5 expression[J]. *Oncol Rep*, 2020, 44(5): 1985-1996.
- [35] MA Q Y, CHEN J, ZHAO J. Follicular cytotoxic CD8 T cells present high cytokine expression, and are more susceptible to Breg-mediated suppression in non-small cell lung cancer[J]. *Immunol Res*, 2020, 68(1): 54-62.
- [36] SHI W W, YANG B, SUN Q, et al. PD-1 regulates CXCR5+CD4 T cell-mediated proinflammatory functions in non-small cell lung cancer patients [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 82: 106295.
- [37] LI G C, GUO J T, ZHENG Y F, et al. CXCR5 guides migration and tumor eradication of anti-EGFR chimeric antigen receptor T cells[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2021, 22: 507-517.
- [38] XING J J, LI X, E J F, et al. Inverse relationship between CD40L expression and cytolytic molecule expression by CD8+CXCR5+T follicular cytotoxic cells in colorectal cancer[J]. *Exp Cell Res*, 2020, 389(1): 111892.
- [39] WATANABE T. The tumor microenvironment in follicular lymphoma: its pro-malignancy role with therapeutic potential[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(10): 5352.

收稿日期: 2022-01-06; 修回日期: 2022-03-04