



肿瘤浸润性B淋巴细胞在肿瘤免疫中的作用及临床应用前景*

黄茗¹⁾ 陈锦秀¹⁾ 张雨乐¹⁾ 董想^{1,2)} 曹春雨^{1,2)**} 吴红艳^{1,2)**}

(¹⁾ 三峡大学基础医学院, 宜昌 443000; (²⁾ 三峡大学肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室, 宜昌 443000)

摘要 近年来, 肿瘤浸润性B淋巴细胞 (tumor-infiltrating B lymphocytes, TIL-B) 在肿瘤的发生和发展中扮演着复杂且重要的角色。这些细胞通过多种机制参与抗肿瘤免疫反应, 但同时也可能在特定刺激下获得抑制功能, 转化为调节性B细胞 (regulatory B cells, Bregs), 进而抑制肿瘤免疫应答, 促进肿瘤的进展。越来越多的证据表明, TIL-B不仅是抗肿瘤免疫治疗中有效的靶标, 而且在疾病预后方面也具有重要作用。本文综述了TIL-B研究现状, 总结了其在肿瘤免疫中的作用机制, 分析了当前的治疗策略和预后评估方法, 并对未来的研究方向进行了展望。通过深入理解TIL-B的复杂性, 可以为开发新的肿瘤治疗策略提供理论基础和潜在靶点。

关键词 肿瘤浸润性B淋巴细胞, 肿瘤微环境, 三级淋巴结构, 免疫治疗, 预后

中图分类号 R730.3

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0388

CSTR: 32369.14.pibb.20240388

T细胞介导的免疫应答在肿瘤中的作用已得到充分证实, 并已成为重大治疗进展的驱动力。相比之下, 目前对B细胞的了解不太充分, 但现有研究表明, 肿瘤浸润性B淋巴细胞 (tumor-infiltrating B lymphocytes, TIL-B) 的相关机制与抗肿瘤密切相关, 这也使其成为了治疗肿瘤的一个重要新型靶点。TIL-B有多种细胞亚群, 这使其同时具有抗肿瘤和促肿瘤的双重作用。与T细胞类似, 在大多数肿瘤中, TIL-B与肿瘤的治疗和预后密切相关。

本文就TIL-B与肿瘤关系的研究进展进行综述, 旨在深刻认识TIL-B在肿瘤进展中的作用, 了解以TIL-B为基础的肿瘤治疗领域的最新研究进展, 为深入研究肿瘤免疫治疗提供参考。

1 TIL-B

1.1 TIL-B表型

在最新的研究中, Ma等^[1]通过整合自测数据和公共数据的20个癌种、269例患者共477例样本的B细胞单细胞转录组, 利用聚类分析发现, B细胞可分为15大群, 如IFIT3⁺炎性B细胞、DUSP4⁺非典型记忆 (atypical memory, AtM) B细胞、生发中心B细胞和浆细胞 (plasma cell, PC) 等, 其中, 记忆B细胞和PC具有最复杂的异质性。对PC

进一步聚类可分为10个不同的亚群, 其异质性体现在向抗体类的转化, 并与肿瘤免疫密切相关。

根据TIL-B在肿瘤中的功能, 其大致可分为分泌抗体的肿瘤浸润性浆细胞 (tumor infiltrating plasma cell, TIL-PLC)、调节性B细胞 (regulatory B cells, Bregs) 和抗原呈递B细胞。这些细胞对肿瘤的作用不同^[2]。其中Bregs与其他表型不同, 它被认为是B细胞促瘤作用的重要来源, 其通过产生IL-10、IL-35和TGF- β 来抑制肿瘤免疫。多种因素可影响TIL-B的表型, 例如肿瘤分期和肿瘤类型。研究表明, 在更晚期的肺癌中观察到幼稚B细胞向PC样B细胞的转变, 提示要将肿瘤分期作为影响预后的一项重要因素^[3]。

除此以外, 许多研究者通过进一步探究发现众多潜在新型B细胞亚群, 例如高表达亮氨酸tRNA合成酶2 (leucine-tRNA-synthase-2, LARS2) 的

* 湖北省自然科学基金 (2022CFB320), 宜昌市医疗卫生科技项目 (A23-1-072) 和肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室开放基金 (2023KZL019) 资助。

** 通讯联系人。

吴红艳 Tel: 0717-6397590, E-mail: wuhongyan@ctgu.edu.cn

曹春雨 Tel: 0717-6392668, E-mail: caocy@ctgu.edu.cn

收稿日期: 2024-08-30, 接受日期: 2024-10-15

B 细胞新亚群、肿瘤相关非典型 B 细胞（tumor-associated atypical B cell, TAAB）亚群。各 B 细胞亚群（表 1）会在文中提及。

Table 1 B cell subpopulations
表1 B细胞亚群

B细胞亚群	高表达的蛋白质	功能	参考文献
初始B细胞	IFIT3、IFI44L和ISG15	与炎症损伤有关，在粘膜愈合过程中扩增	[4]
抗原呈递B细胞	MHC I、MHC II	呈递抗原，诱导、塑造和放大T细胞反应	[5]
TIL-PLC	TXNDC5、MZB1	分泌特异性抗体，介导机体体液免疫	[2]
AtM B	DUSP4、ITGAX（CD11c）、FCRL5、ZEB2和FGR	分泌IL-10和TGF-β，表达更高的PD-L1，抑制CD4 ⁺ 和CD8 ⁺ T细胞的增殖等，抑制机体抗肿瘤免疫	[1]
Bregs	B10: CD1d	分泌IL-10，抑制Th17细胞、效应CD4 ⁺ T细胞、巨噬细胞和树突状细胞，促进T细胞向Tregs分化	[6]
	TIM-1 B细胞: TIM-1	分泌IL-10、TGF-β，扩增Tregs并减少Th1细胞分化	[6]
LARS B	亮氨酸tRNA合成酶2	产生TGF-β1促进肠癌免疫逃逸	[7]
TAAB	CD80、CD86、FAS、BHLHE40、SPIB和MHC II	作为抗原呈递细胞（APC）参与T细胞反应，作为PC前体介导体液免疫反应，促进有效的适应性免疫	[8]

TIL-PLC: 肿瘤浸润性浆细胞 (tumor infiltrating plasma cell); AtM B: DUSP4⁺ 非典型记忆B细胞 (atypical memory B cell); LARS B: 高表达亮氨酸tRNA合成酶2的B细胞 (leucine-tRNA-synthase-2 (LARS2)-expressing B cell); TAAB: 肿瘤相关非典型B细胞 (tumor-associated atypical B cell); IFIT3: 干扰素诱导的含四肽重复序列蛋白3 (interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats 3); IFI44L: 干扰素诱导蛋白44样蛋白 (interferon-induced protein 44-like); ISG15: 干扰素刺激基因15 (interferon-stimulated gene 15); MHCI: 主要组织相容性复合体I类分子 (major histocompatibility complex, class I); MHCII: 主要组织相容性复合体II类分子 (major histocompatibility complex, class II); TXNDC5: 含硫氧还蛋白结构域5 (thioredoxin domain containing 5); MZB1: 边缘区B和B1细胞特异性蛋白 (marginal zone B and B1 cell specific protein); DUSP4: 双特异性磷酸酶4 (dual specificity phosphatase 4); ITGAX: 整合素αX (integrin, alpha X); FCRL5: Fc受体样5 (Fc receptor-like 5); ZEB2: 锌指E盒结合同源盒蛋白2 (zinc finger E-box binding homeobox 2); FGR: FGR原癌基因, Src家族酪氨酸激酶 (FGR proto-oncogene, Src family tyrosine kinase); B10: IL-10产生型调节性B细胞 (regulatory B cells producing IL-10); TIM-1: T细胞免疫球蛋白和黏蛋白结构域蛋白1 (T cell immunoglobulin and mucin domain protein-1); LARS2: 亮氨酸tRNA合成酶 (leucyl-tRNA synthetase 2); FAS: Fas抗原 (Fas antigen); BHLHE40: E类基本螺旋-环-螺旋家族成员40 (basic helix-loop-helix family member E40); SPIB: Spi-B转录因子 (Spi-B transcription factor)。

1.2 TIL-B的邻近结构

TIL-B 主要存在于肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 的 3 个不同区域: 高度组织化的三级淋巴结构 (tertiary lymphoid structure, TLS)、较少组织浸润的淋巴-髓样聚集物、上皮内浸润物 [9]。

TLS 是一种淋巴结构样结构和异位淋巴样器官, TIL 与其他免疫细胞可在其中聚集。它可以积极参与启动和维持适应性免疫反应 [10]。有研究者认为, 任何淋巴细胞聚集集体都可以用 TLS 来描述, 但严格来说, 尽管 TLS 与淋巴结有许多相似之处, 但其结构差异仍可能对 TIL-B 的作用产生重大影响。比如 TLS 缺乏外面的一层胞膜结构, 这可能导致 TLS 更多地暴露于免疫调节因子以及来自 TME 的凋亡细胞或坏死碎片中。由此 B 细胞和其他 TLS 相关的抗原呈递细胞 (antigen presenting cell, APC) 可以更好地获取组织特异性自身抗原, 从而促进自身耐受

的维持。同时, TLS 缺乏包膜下巨噬细胞, 而巨噬细胞在淋巴结中发挥着给 B 细胞呈递抗原的作用, TLS 也可能缺乏在淋巴结中用来输送可溶性抗原的导管, 而这些都参与了淋巴结中 B 细胞抗原受体 (B cell receptor, BCR) 的成熟过程, 故与淋巴结相比, TLS 可能产生具有不同抗原特异性的 TIL-B 反应 [9, 11]。

2 TIL-B对肿瘤的抑制作用

TIL-B 可以通过多种机制抑制肿瘤的生长 (图 1), 而其能否抑制肿瘤生长在很大程度上取决于复杂和动态的 TME 以及某些 B 细胞亚群。目前, TIL-B 对肿瘤的抑制作用按其机制的不同主要分为以下几类。

2.1 分泌特异性抗体

TIL-B 的一种表型——PC 是由 TLS 中的 B 细胞分化而来 [12], 它可以释放识别肿瘤相关抗原的抗

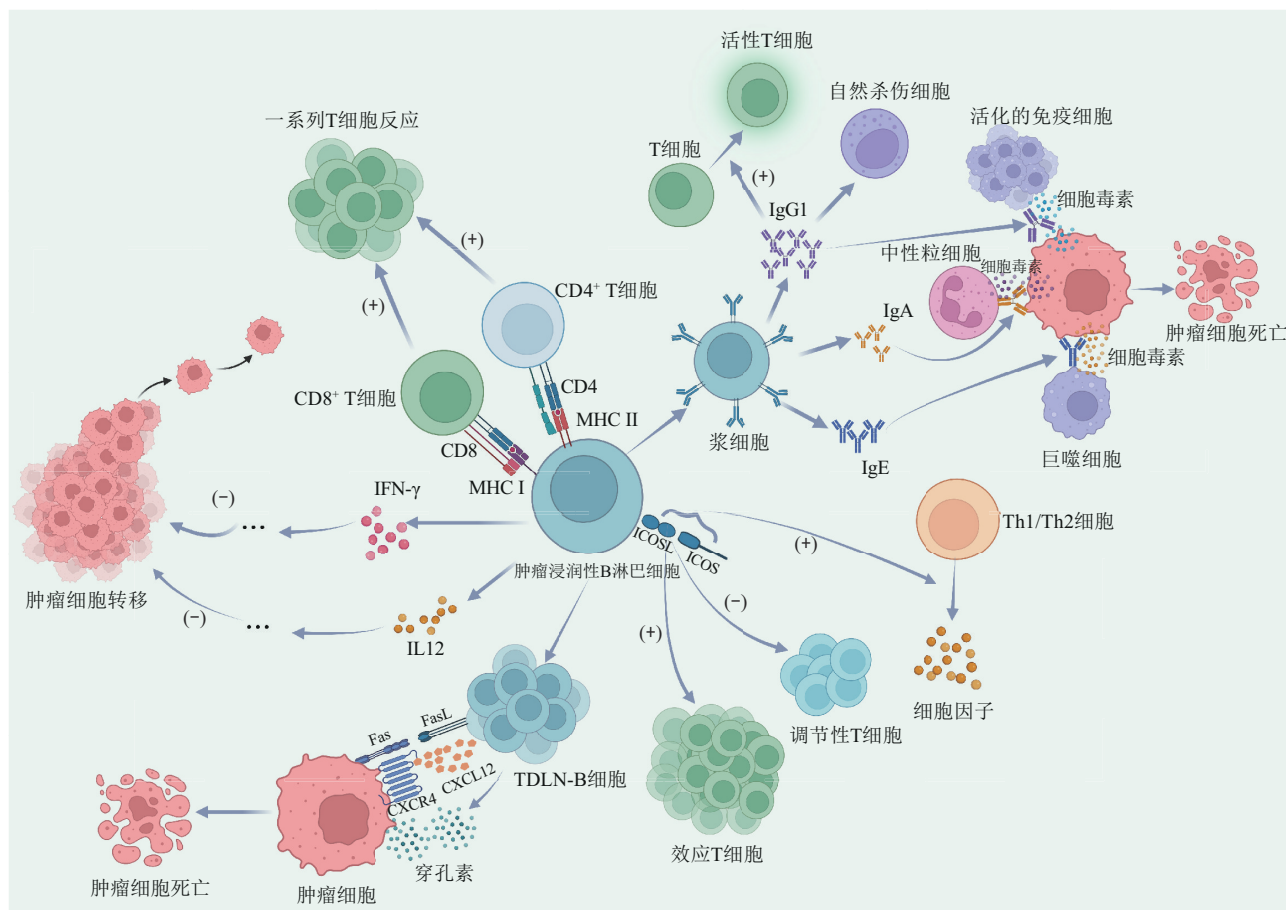


Fig. 1 Anti-tumor mechanisms of TIL-B

图1 TIL-B的抗肿瘤机制

MHC I: 主要组织相容性复合体I (major histocompatibility complex I); MHC II: 主要组织相容性复合体II (major histocompatibility complex II); Th1: 辅助性T细胞1型 (T-helper cell type 1); Th2: 辅助性T细胞2型 (T-helper cell type 2); INF- γ : γ 干扰素 (interferon- γ); IL-12: 白介素-12 (interleukin-12); ICOSL: 共刺激分子受体 (inducible co-stimulator ligand); ICOS: 共刺激分子配体 (inducible co-stimulator); TDLN-B: 肿瘤引流淋巴结 (tumor drains the lymph nodes) B细胞。

体, 具有这一类功能的 TIL-B 就是前文中提到的 TIL-PLC^[2, 13]。

TIL-PLC 产生的抗体以 IgG 类型为主^[3], 尤其是 IgG1 亚型^[8], 可以增强自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK) 和 T 细胞的活性, 增强抗体依赖细胞介导的细胞毒作用 (antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)^[14] 来直接攻击肿瘤细胞。与 IgG 相比, IgA 的高效 Fc 受体信号转导导致中性粒细胞对肿瘤细胞产生更强的 ADCC 效应^[15]。Pellizzari 等^[16] 的研究首次表明, IgE 可以引发静态、经典激活和替代激活的巨噬细胞产生针对肿瘤细胞的 ADCC 效应。此外, 某些抗体还可以驱动 APC 对肿瘤细胞的摄取, 从而暴露细胞内抗原^[17]。有新的研究表明, 在远离 TLS 的部位,

产生 IgG 和 IgA 的 PC 可通过成纤维细胞构成的网络扩散到肿瘤环境中, 来发挥抗肿瘤作用^[18]。

2.2 抗原呈递

Cabrita 等^[19] 研究发现, TLS 中的 B 细胞高表达 MHC I 和 MHC II 类分子, 并将其呈递给 CD8⁺T 和 CD4⁺T 细胞, 使其能够诱导、塑造和放大 T 细胞反应。B 细胞还可以直接或通过树突状细胞 (dendritic cell, DC) 内吞的免疫复合物向 T 细胞呈递抗原。另外, 共刺激分子在抗原提呈中有着重要作用, Wennhold 等^[20] 也提出, B 细胞可通过 CD40-CD40L 途径激活和扩增幼稚和记忆 CD4⁺T 和 CD8⁺T 细胞, 并将其聚集到次级淋巴器官发挥抗肿瘤作用。

2.3 释放细胞因子

多项研究表明, TIL-B分泌的多种细胞因子对肿瘤的生长、侵袭和转移有影响。例如, 在高级别浆液性卵巢癌中观察到TIL-B产生的抗肿瘤反应的细胞因子和趋化因子网络, 包括IFN- γ 、IL-12、GM-CSF和CXCL10^[21-22]。TIL-B产生的细胞因子IFN- γ 和IL-12可以驱动ADCC, 产生持续的体液免疫反应, 并有助于促进肿瘤部位的有效抗肿瘤免疫^[23]。B细胞通过产生多种细胞因子创造了一个微环境, 对效应T细胞更有利, 对肿瘤生长不利^[17]。

2.4 直接杀伤靶细胞

Fas/FasL及穿孔素途径可以增强抗肿瘤免疫反应, 有研究指出, 体外细菌脂多糖/抗CD40激活的肿瘤引流淋巴结(tumor drains the lymph nodes, TDLN) B细胞可以表达FasL并直接杀死4T1肿瘤细胞。TDLN B细胞与4T1肿瘤细胞的相互作用诱导B细胞表面FasL表达水平升高, 通过结合肿瘤细胞高水平表达的Fas, 经Fas/FasL途径直接杀死靶细胞^[24]。阻断CXCR4的作用通路可以抑制B细胞介导的肿瘤细胞直接杀伤功能, 表明CXCL12/CXCR4通路可能也参与了TDLN B细胞对4T1细胞的直接杀伤。此外, TDLN B细胞可产生穿孔素, Transwell实验表明, 效应B细胞通过产生穿孔素可以在没有细胞接触的情况下直接杀死肿瘤细胞, 继而增强其对肿瘤细胞的细胞毒作用^[25]。

2.5 促进T细胞反应

目前已有结果表明, B细胞中的可诱导共刺激分子配体(inducible co-stimulator ligand, ICOSL)通过增加效应T细胞与调节T细胞(regulatory T cells, Tregs)的比例来增强机体抗肿瘤免疫力。ICOS-ICOSL共刺激通路可以增强CD28/B7-1/B7-2的共刺激信号的效应功能, 诱导Th1和Th2细胞产生细胞因子, 并在T细胞依赖的B细胞活化中起重要作用^[26]。

TLS中B细胞和T细胞之间的相互作用对于提高T细胞依赖性抗肿瘤免疫力非常重要。例如, 肿瘤特异性CD4⁺T滤泡辅助细胞(CD4⁺T follicular helper cells, TFH)是CD4⁺T细胞的一个亚群, 研究者证实了TFH细胞的发育需要B细胞和B细胞已识别的抗原, 并且成熟的TFH细胞和TIL-B之间的相互作用对于控制肿瘤和激活CD8⁺T细胞功能是必需的^[27]。同时, 有研究数据表明, TFH细胞通

过分泌CXCL13增加CD8⁺T细胞和B细胞的浸润, 并通过分泌IL-21促进B细胞成熟为产生抗体的PC, 从而增强长期抗肿瘤免疫反应^[28]。

3 TIL-B对肿瘤的促进作用

TIL-B对肿瘤的促进主要体现在它的Bregs亚群、AtM B细胞亚群和LARS B细胞亚群的作用中。

3.1 Bregs亚群

第一, B10 Bregs分泌的IL-10会导致DC过度表达IL-4并减少产生IL-12, 下调DC表面CD80/CD86的表达从而减少T细胞的活化, 抑制巨噬细胞等炎症细胞的活性, 还可以促进肿瘤相关巨噬细胞分化为M2表型, 并最终抑制效应T细胞和NK细胞^[29]。分泌的IL-10还可以抑制CD4⁺T细胞表达IFN- γ , 阻止CD4⁺T细胞分化为产生TNF- α 的Th1细胞和产生IL-17的Th17细胞, 进而破坏Th1/Th2细胞平衡^[30]。第二, Bregs分泌的IL-35可以促进T细胞向Tregs细胞的分化、诱导效应T细胞耗竭、抑制肿瘤细胞的凋亡、下调B细胞的抗原呈递能力^[31], 在免疫细胞抑制中起重要作用。第三, Bregs分泌的TGF- β 将CD4⁺T细胞转化为Tregs细胞, 限制效应T细胞的增殖和功能, 并增强FoxP3和CTLA-4表达^[6], 从而促进肿瘤生长和转移。有关Bregs分泌细胞因子发挥的抗肿瘤相关机制见图2。

除了分泌细胞因子外, 在Bregs表面表达的分子(如PD-L1和FasL)与T细胞表面的受体(PD-1和Fas)结合, 能诱导T细胞凋亡^[32]。另外, Bregs还可分泌免疫调节酶, 如吲哚胺2,3-双加氧酶(IDO/IDO1)和颗粒酶B。IDO的分泌通过分解代谢色氨酸来抑制T细胞活化, 而颗粒酶B的分泌则抑制CD4⁺T细胞增殖^[33]。

有数据表明, 人T细胞免疫球蛋白与黏蛋白结构域(T cell immunoglobulin and mucin domain, TIM)-1 Bregs可与TIM-4 APC相互作用并降低其抗原呈递能力和促炎细胞因子的产生, 于是, TIM-1 Bregs可能间接通过调节表达TIM-4的APC参与耐受诱导, 进而导致Tregs的形成, 从而抑制机体免疫系统, 促进肿瘤生长^[34]。

3.2 AtM B细胞亚群

新近研究表明, DUSP4⁺AtM B细胞是一种滤泡外来源的PC的前体细胞, 主要位于未成熟TLS

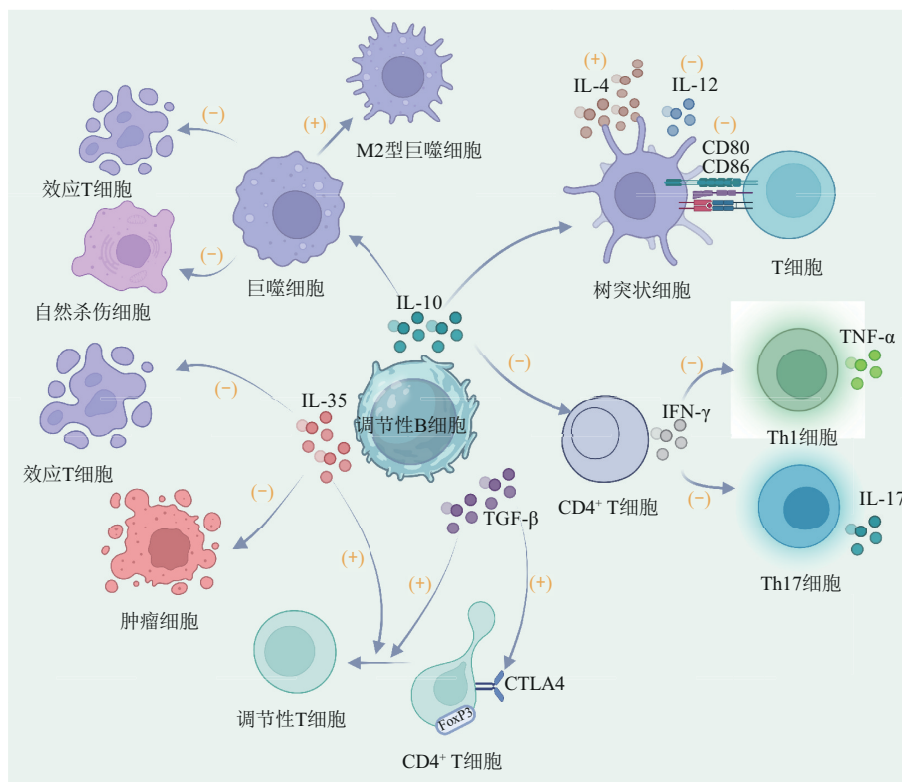


Fig. 2 Tumor-promoting mechanisms of cytokine secretion by Bregs

图2 Bregs分泌细胞因子的肿瘤促进机制

IL-4: 白介素-4 (interleukin-4); IL-12: 白介素-12 (interleukin-12); IL-10: 白介素-10 (interleukin-10); IL-35: 白介素-35 (interleukin-35) Th1: 辅助性T细胞1型 (T-helper cell type 1); Th17: 辅助性T细胞17型 (T-helper cell type 17); TNF- α : 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α); IL-17: 白介素-17 (interleukin-17); TGF- β : 转化生长因子- β (transforming growth factor- β); CTLA-4: 细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4); FoxP3: 叉头转录因子 (forkhead transcription factor p 3)。

的中心, 随着 TLS 的成熟, AtM B 细胞迁移到外周。肝细胞癌浸润的 AtM B 细胞比非 AtM B 细胞分泌更多的 IL-10 和 TGF- β , 表达更多的程序性死亡受体配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1)。此外, AtM B 细胞可以抑制 CD4⁺T 和 CD8⁺T 细胞的增殖, 并抑制 T 细胞产生 IFN- γ 、TNF- α 和颗粒酶 B 的能力^[1]。

3.3 LARS B 细胞亚群

LARS B 细胞是一群高表达亮氨酸 tRNA 合成酶 2 (LARS2) 的 B 细胞新亚群, 研究中敲除 LARS2 后, 肿瘤明显减小, 并同时伴随着 TGF- β 1 的分泌减少。LARS B 细胞通过产生 TGF- β 1 促进肠癌免疫逃逸, 它表达的 LARS2 通过促线粒体内亮氨酸依赖的蛋白质翻译加强呼吸链功能, 促进 NAD 再生而提高 SIRT1 去乙酰酶活性, 再由 SIRT1 促 PAX5 去乙酰化而提高其转录 TGF- β 1 活性, 从而发挥促肿瘤作用^[7]。

4 基于 TIL-B 的治疗方法和临床应用

目前, 肿瘤免疫治疗主要聚焦于重建 T 细胞和 NK 细胞的功能, 但只对一小部分患者有效, 因此, 亟需发展新的免疫治疗策略。综合上述机制, 我们发现 TIL-B 也可发挥重要的肿瘤抑制作用, 但大多数基于 TIL-B 的肿瘤免疫疗法仍处于临床前研究阶段。目前主要有两个方向, 一是增强 TIL-B 的抗肿瘤作用, 二是在体内抑制 Bregs 等的促瘤作用。

4.1 增强 TIL-B 的抗肿瘤作用

4.1.1 增强抗体的作用

多项临床研究^[35-37]表明, TIL-B 产生的抗体与肿瘤患者的治疗和生存有明显的相关性, 这也进一步表明抗体在肿瘤治疗中的重要作用。利用 scRNA-seq 等转化方法可以实现 TIL-B 衍生抗体的高通量克隆, 但需要面对的问题是确定哪些抗体和

同源抗原可用于最适合安全有效的靶向治疗,例如一些抗体可能具有促肿瘤作用,并具有自身免疫后遗症的风险,但一旦识别出具有适当特异性的抗体,就可以进一步改造或用于联合治疗,以增强机体抗肿瘤免疫功能。Heemsherk 等^[38]的研究中描述了一种双特异性抗体,通过触发中性粒细胞介导的细胞毒性、抗体依赖的细胞吞噬和ADCC,在体内诱导肿瘤消退,这与TIL-B效应器机制十分相关。这也为基于抗体的治疗提供了一份可能。

4.1.2 过继转移B细胞疗法

过继转移B细胞疗法的核心是向病人体内注射具有抗肿瘤特性的TIL-B,这也是基于TIL-B治疗的一个重要策略。在乳腺癌小鼠模型中,体外细菌脂多糖和CD40刺激的B细胞在过继转移时可以限制肺转移。另外用CpG体外激活的B细胞在过继转移后显示出免疫增强特性^[39]。除此以外,Chesney 等^[40]的研究结果显示,过继转移B细胞疗法对晚期黑色素瘤有明显疗效,甚至可使部分患者完全缓解。虽然过继转移B细胞疗法对实体瘤具有较为理想的治疗效果,但由于这种治疗需要先进的TIL提取和培养技术,所以很难进行大范围的临床应用。

4.1.3 免疫检查点阻断疗法

许多研究证明用检查点抑制剂特异性地阻断PD-1和CTLA-4的作用可以起到抗肿瘤的效果,然而关于B细胞的免疫检查点阻断疗法(immun checkpoint therapy, ICB)却不是那么明确^[41-42]。B细胞同样会表达一般存在于T细胞表面的免疫检查点分子,但阻断这些分子并没有达到抑制肿瘤生长的目的。在这种情况下,Bod 等^[43]找到了TIM-1。他们的研究确定TIM-1是B细胞激活的一个关键检查点,TIM-1⁺ B细胞可以抑制抗肿瘤CD8⁺ T和CD4⁺ T细胞,还会诱导FoxP3⁺ T细胞的生成,除此之外TIM-1本身还会限制B细胞的激活,从而表现出对肿瘤的促进作用,因此可以确定TIM-1是B细胞激活的一个关键检查点,选择性阻断TIM-1后,可以明显限制肿瘤的生长。

在利用scRNA-seq和流式细胞术对肾细胞癌(clear cell renal cell carcinoma, CCRCC)中的B细胞进行鉴定的结果中发现一种转移性B细胞类型,可分为MARCH3、B2M和DTWD1三个亚群,都与肿瘤的远处转移有关,尤其是B2M。*STX16*、*CLASRP*、*ATIC*、*ACIN1*和*SEMA4B*基因在这三个亚群中普遍上调,这与CCRCC不良预后有关。把

这五种基因作为治疗靶点,可能有助于提高CCRCC患者的治疗效率^[44]。

4.1.4 抗肿瘤B细胞激活

在体内直接激活B细胞也显示出有效的肿瘤抑制作用,例如CXCL13偶联的CpG-ODN刺激表达CXCR5的B细胞可以激活抗肿瘤B细胞。也可以通过用一些非特异性的免疫激活剂来激活B细胞,例如细胞因子、内毒素等,但这种方法毒性较大,治疗时间久,所以应用较为受限^[45]。

4.1.5 化疗与靶向药物的作用

TIL-B可以提高化疗药物疗效性,有研究表明,TIL-B和化疗反应之间存在着较强的相关性,浸润率比较高的组别化疗有效率明显高于低比例组,因此也可以将浸润率作为一个重要的化疗效果预测参数,同时,化疗药物还可以诱导共刺激分子表达,聚集TIL-B从而促进TLS的产生^[46]。靶向药物与TIL-B的相互作用与化疗不同,研究显示在黑色素瘤患者中,TIL-B与B-raf原癌基因和MEK抑制剂的反应呈负相关,在使用靶向药物时也需要考虑这一方面^[47]。

4.1.6 有关TIL-B疫苗的使用

各种癌症疫苗已被证明可诱导患者TLS的形成,包括针对宫颈上皮内瘤变中人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)抗原的异源DNA病毒疫苗和胰腺癌中基于肿瘤细胞的疫苗,已有实验成功应用B细胞将肿瘤DNA作为疫苗呈递给CD8⁺ T细胞,从而使体内产生相应的抗肿瘤反应^[48]。抗原负载的、CD40激活的B细胞也正在作为基于细胞的疫苗进行研究,这种方法通过肿瘤抗原特异性PCs182的共转移进一步增强。

4.1.7 TIL-B作为肿瘤治疗的预测性生物标志物

ICB、个性化肿瘤疫苗和溶瘤病毒疗法等免疫疗法都是抗肿瘤治疗的重要方法。但是,免疫治疗只对一些癌症类型有效,而且患者很可能在短时间内产生耐药性。最近的研究表明,在大多数实体瘤中,高肿瘤突变负荷不能作为预测ICB应答的标志物。因此,需要更合适的预测性生物标志物。TIL-B是TME的重要组成部分,影响预后和临床特征,可作为肿瘤治疗的重要生物标志物,在肿瘤免疫治疗中发挥重要作用。因此,对TIL-B进行全面、动态的研究有助于进一步探索肿瘤免疫治疗^[49]。

4.2 抑制体内Bregs等的促肿瘤作用

鉴于Bregs的作用,已经有针对这类细胞的耗竭策略,例如使用CXCR5靶向CpG-ODN、用白藜

芦醇抑制 STAT3 信号通路或者耗竭 IL-10, 这可以使依赖 Bregs 的 Tregs 转化受到抑制^[50]。还有使用 CD20 抗体来耗尽 B 细胞, 这个方法可显著提高肿瘤患者的存活率^[51]。而这种治疗方法具有时效性, 有研究建立的小鼠模型显示, 如果在肿瘤建立后用 CD20 抗体进行治疗, 会使小鼠肿瘤细胞转移增加, 而在肿瘤未完全建立前就使用会使转移减少, 这可能是因为是在肿瘤建立后, 具有免疫刺激性的 CD20⁺ B 细胞被耗尽, 抗 CD20 抗体的 Bregs 富集所致。也有研究在应用了 CD20 抗体消耗 Bregs 策略后并没有得到相同的结果, 有可能是因为这种策略对 Bregs 亚群治疗无效^[52]。所以与使用 CD20 抗体消耗泛 B 细胞相比, 选择性耗尽 Bregs 可能是一个更加有效的方法。

最近的研究结果显示, MEK、BTK 和 STAT3 抑制剂可阻碍 Bregs 形成并促进各种小鼠肿瘤模型的抗肿瘤免疫, 从而代替消耗 Bregs。Tirabrutinib 是一种小分子 BTK 抑制剂, 可有效抑制 B 细胞相关癌症中异常的 BCR 信号转导。Cobimetinib 是一种 MEK 抑制剂, 通过中断慢性 BCR 信号转导, 减少结直肠癌小鼠肿瘤引流 LN 的 B10 Bregs 和 TIM-1 Bregs 的数量, 同时保留功能性 B 细胞的抗肿瘤体液免疫。这些虽尚处于临床前研究阶段, 但都是非常具有前景的治疗方法。未来更重要的是需要更加全面的研究, 了解 Bregs 的表型和功能差异, 以便开发出疗效更优的靶向药物^[53]。

5 TIL-B对肿瘤的预后价值与临床意义

一般来说, TIL-B 数量、密度越高, 分布越广, 肿瘤预后越好。瘤内 TIL-B 数量通常与肿瘤的分期呈负相关, 在对总 B 细胞进行鉴定时, B 细胞浸润对肿瘤的长期总生存、无复发生存以及疾病的特异性生存均有利^[39]。另有实验表明, TIL-B 的分布与乳腺癌中的肺转移发展有关, TIL-B 分布越分散, 预后效果就越好, 分布越局限, 预后越差, 这可能是因为分散分布的 B 细胞可以更有效地阻止肿瘤的扩散, 从而显示出更好的预后结果^[54-55]。

Yang 等^[8]鉴定出了两群在泛癌种水平上广泛存在、在肿瘤中富集且具有预后潜力的亚群: 应激反应记忆 B 细胞和 TAAB, 它们分别与癌症患者更短和更长的生存期相关。应激反应记忆 B 细胞与肿瘤相关功能失调 NK 细胞和应激反应 T 细胞类似^[56-57], 这类具有应激表型的 TIL-B 亚群与免疫治

疗耐药性或生存率低有关, 虽然没有表现出对免疫抑制分子或活化标志物表达的升高以及对抗原呈递相关基因表达的降低, 但它们可以下调 BCR 信号转导相关基因并与 CD4⁺ T 细胞相互作用的能力较低, 所以表现出与肿瘤免疫治疗的不良预后相关。相反, TAAB 与良好预后表现出非常强的相关性, 在肿瘤组织中具有高克隆扩增水平和增殖能力, 可与 CD4⁺ T 细胞相互作用, 首先作为 APC 参与 T 细胞反应, 其次作为 PC 前体介导体液免疫反应, 促进有效的适应性免疫, 与它们在多种肿瘤中的良好预后相关联。可以作为人类癌症免疫治疗反应的生物标志物^[8]。

6 讨 论

TIL-B 是肿瘤微环境中一个关键但尚未被充分探索的组成部分, TIL-B 在 TME 中的双重作用凸显了肿瘤免疫的复杂性。理解 TIL-B 的功能分化机制是进一步开发免疫治疗策略的关键。目前尚不清楚 TIL-B 的功能多样性是源于肿瘤抗原与免疫系统的相互作用, 还是 B 细胞在 TME 中的分化过程。这一根本性问题的解答将有助于更好地理解 B 细胞在肿瘤免疫应答中的作用机制。另一个重要方向是识别不同功能状态 TIL-B 的分子标志物和调控转录因子。这不仅有助于深入了解 TIL-B 的分化调控机制, 也为开发新的诊断和治疗策略提供了可能。例如, 特定功能的 B 细胞亚群可能成为预测 ICB 治疗敏感性的生物标志物, 或作为突破 ICB 治疗耐药的新靶点。然而, 鉴于 TIL-B 亚群的异质性和可塑性, 准确识别和靶向特定亚群仍面临挑战。此外, TIL-B 与其他免疫细胞的相互作用, 如与 T 细胞的协同作用, 以及在 TLS 形成中的作用, 都值得进一步探索。这些研究可能揭示新的免疫调节机制, 为联合免疫治疗策略提供理论基础。同时, 需要注意到, 不同类型肿瘤中 TIL-B 的功能和临床意义可能存在差异。因此, 在不同肿瘤类型中系统性地研究 TIL-B 的特征和作用机制, 将有助于开发更精准的肿瘤免疫治疗策略。

总之, 理解 TIL-B 的功能异质性及其分子调控机制, 对于优化肿瘤免疫治疗策略至关重要。未来的研究应关注如何利用特定 TIL-B 亚群作为生物标志物, 预测和提高 ICB 疗法的疗效, 或联合这些细胞群以克服某些肿瘤对 ICB 的耐药性, 从而实现更有效的个体化肿瘤治疗。

参 考 文 献

- [1] Ma J, Wu Y, Ma L, *et al.* A blueprint for tumor-infiltrating B cells across human cancers. *Science*, 2024, **384**(6695): eadj4857
- [2] Wei Y, Huang C X, Xiao X, *et al.* B cell heterogeneity, plasticity, and functional diversity in cancer microenvironments. *Oncogene*, 2021, **40**(29): 4737-4745
- [3] Chen J, Tan Y, Sun F, *et al.* Single-cell transcriptome and antigen-immunoglobulin analysis reveals the diversity of B cells in non-small cell lung cancer. *Genome Biol*, 2020, **21**(1): 152
- [4] Pan Z, Li M, Zhang P, *et al.* Peripheral blood lymphocyte subsets and heterogeneity of B cell subsets in patients of idiopathic inflammatory myositis with different myositis-specific autoantibodies. *Inflammation*, 2024, **48**(1): 118-132
- [5] Rastogi I, Jeon D, Moseman J E, *et al.* Role of B cells as antigen presenting cells. *Front Immunol*, 2022, **13**: 954936
- [6] Bao J, Betzler A C, Hess J, *et al.* Exploring the dual role of B cells in solid tumors: implications for head and neck squamous cell carcinoma. *Front Immunol*, 2023, **14**: 1233085
- [7] Wang Z, Lu Z, Lin S, *et al.* Leucine-tRNA-synthase-2-expressing B cells contribute to colorectal cancer immunoevasion. *Immunity*, 2022, **55**(6): 1067-1081.e8
- [8] Yang Y, Chen X, Pan J, *et al.* Pan-cancer single-cell dissection reveals phenotypically distinct B cell subtypes. *Cell*, 2024, **187**(17): 4790-4811.e22
- [9] Laumont C M, Banville A C, Gilardi M, *et al.* Tumour-infiltrating B cells: immunological mechanisms, clinical impact and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer*, 2022, **22**(7): 414-430
- [10] Zhang Y, Xu M, Ren Y, *et al.* Tertiary lymphoid structural heterogeneity determines tumour immunity and prospects for clinical application. *Mol Cancer*, 2024, **23**(1): 75
- [11] Zhang E, Ding C, Li S, *et al.* Roles and mechanisms of tumour-infiltrating B cells in human cancer: a new force in immunotherapy. *Biomark Res*, 2023, **11**(1): 28
- [12] Playoust E, Remark R, Vivier E, *et al.* Germinal center-dependent and-independent immune responses of tumor-infiltrating B cells in human cancers. *Cell Mol Immunol*, 2023, **20**(9): 1040-1050
- [13] Chen W, Yuan Y, Jiang X. Antibody and antibody fragments for cancer immunotherapy. *J Control Release*, 2020, **328**: 395-406
- [14] 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. *Cell*, 2018, **175**(7): 1731-1743.e13
- [15] Brandsma A M, Bondza S, Evers M, *et al.* Potent fc receptor signaling by IgA leads to superior killing of cancer cells by neutrophils compared to IgG. *Front Immunol*, 2019, **10**: 704
- [16] Pellizzari G, Hoskin C, Crescioli S, *et al.* IgE re-programs alternatively-activated human macrophages towards pro-inflammatory anti-tumoural states. *EBioMedicine*, 2019, **43**: 67-81
- [17] Engelhard V, Conejo-Garcia J R, Ahmed R, *et al.* B cells and cancer. *Cancer Cell*, 2021, **39**(10): 1293-1296
- [18] Meylan M, Petitprez F, Becht E, *et al.* Tertiary lymphoid structures generate and propagate anti-tumor antibody-producing plasma cells in renal cell cancer. *Immunity*, 2022, **55**(3): 527-541.e5
- [19] Cabrita R, Lauss M, Sanna A, *et al.* Tertiary lymphoid structures improve immunotherapy and survival in melanoma. *Nature*, 2020, **577**(7791): 561-565
- [20] Wennhold K, Weber T M, Klein-Gonzalez N, *et al.* CD40-activated B cells induce anti-tumor immunity *in vivo*. *Oncotarget*, 2017, **8**(17): 27740-27753
- [21] Cai X, Yang J, Guo Y, *et al.* Re-analysis of single cell and spatial transcriptomics data reveals B cell landscape in gastric cancer microenvironment and its potential crosstalk with tumor cells for clinical prognosis. *J Transl Med*, 2024, **22**(1): 807
- [22] Hu C, You W, Kong D, *et al.* Tertiary lymphoid structure-associated B cells enhance CXCL13(+) CD103⁺ CD8⁺ tissue-resident memory T-cell response to programmed cell death protein 1 blockade in cancer immunotherapy. *Gastroenterology*, 2024, **166**(6): 1069-1084
- [23] Garaud S, Buisseret L, Solinas C, *et al.* Tumor infiltrating B-cells signal functional humoral immune responses in breast cancer. *JCI Insight*, 2019, **5**(18): 129641
- [24] Tao H, Lu L, Xia Y, *et al.* Antitumor effector B cells directly kill tumor cells *via* the Fas/FasL pathway and are regulated by IL-10. *Eur J Immunol*, 2015, **45**(4): 999-1009
- [25] Xia Y, Tao H, Hu Y, *et al.* IL-2 augments the therapeutic efficacy of adoptively transferred B cells which directly kill tumor cells *via* the CXCR4/CXCL12 and perforin pathways. *Oncotarget*, 2016, **7**(37): 60461-60474
- [26] Lu Y, Zhao Q, Liao J Y, *et al.* Complement signals determine opposite effects of B cells in chemotherapy-induced immunity. *Cell*, 2020, **180**(6): 1081-1097.e24
- [27] Cui C, Wang J, Fagerberg E, *et al.* Neoantigen-driven B cell and CD4 T follicular helper cell collaboration promotes anti-tumor CD8 T cell responses. *Cell*, 2021, **184**(25): 6101-6118.e13
- [28] Lin X, Ye L, Wang X, *et al.* Follicular helper T cells remodel the immune microenvironment of pancreatic cancer *via* secreting CXCL13 and IL-21. *Cancers*, 2021, **13**(15): 3678
- [29] Wu H, Xia L, Jia D, *et al.* PD-L1(+) regulatory B cells act as a T cell suppressor in a PD-L1-dependent manner in melanoma patients with bone metastasis. *Mol Immunol*, 2020, **119**: 83-91
- [30] Menon M, Hussell T, Ali Shuwa H. Regulatory B cells in respiratory health and diseases. *Immunol Rev*, 2021, **299**(1): 61-73
- [31] Choi J K, Ekwuagu C E. Interleukin 35 regulatory B cells. *J Mol Biol*, 2021, **433**(1): 166607
- [32] Peng B, Ming Y, Yang C. Regulatory B cells: the cutting edge of immune tolerance in kidney transplantation. *Cell Death Dis*, 2018, **9**(2): 109
- [33] Chesneau M, Le Mai H, Danger R, *et al.* Efficient expansion of human granzyme B-expressing B cells with potent regulatory properties. *J Immunol*, 2020, **205**(9): 2391-2401
- [34] Catalán D, Mansilla M A, Ferrier A, *et al.* Immunosuppressive mechanisms of regulatory B cells. *Front Immunol*, 2021, **12**: 611795

- [35] Qin Y, Peng F, Ai L, *et al.* Tumor-infiltrating B cells as a favorable prognostic biomarker in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Cell Int*, 2021, **21**(1): 310
- [36] Harris R J, Cheung A, Ng J C F, *et al.* Tumor-infiltrating B lymphocyte profiling identifies IgG-biased, clonally expanded prognostic phenotypes in triple-negative breast cancer. *Cancer Res*, 2021, **81**(16): 4290-4304
- [37] Nelson M A, Ngamcherdrakul W, Luoh S W, *et al.* Prognostic and therapeutic role of tumor-infiltrating lymphocyte subtypes in breast cancer. *Cancer Metastasis Rev*, 2021, **40**(2): 519-536
- [38] Heemskerk N, Gruijs M, Temming A R, *et al.* Augmented antibody-based anticancer therapeutics boost neutrophil cytotoxicity. *J Clin Invest*, 2021, **131**(6): e134680
- [39] Wang S S, Liu W, Ly D, *et al.* Tumor-infiltrating B cells: their role and application in anti-tumor immunity in lung cancer. *Cell Mol Immunol*, 2019, **16**(1): 6-18
- [40] Chesney J, Lewis K D, Kluger H, *et al.* Efficacy and safety of lifileucel, a one-time autologous tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) cell therapy, in patients with advanced melanoma after progression on immune checkpoint inhibitors and targeted therapies: pooled analysis of consecutive cohorts of the C-144-01 study. *J Immunother Cancer*, 2022, **10**(12): e005755
- [41] 曹文杰, 魏瑗, 邝栋明. 肿瘤浸润B细胞与免疫治疗. *实用肿瘤学杂志*, 2022, **36**(6): 507-512
Cao W J, Wei Y, Kuang D M. *Pract Oncol J*, 2022, **36**(6): 507-512
- [42] Flippot R, Teixeira M, Rey-Cardenas M, *et al.* B cells and the coordination of immune checkpoint inhibitor response in patients with solid tumors. *J Immunother Cancer*, 2024, **12**(4): e008636
- [43] Bod L, Kye Y C, Shi J, *et al.* B-cell-specific checkpoint molecules that regulate anti-tumour immunity. *Nature*, 2023, **619**(7969): 348-356
- [44] Yang F, Zhao J, Luo X, *et al.* Transcriptome profiling reveals B-lineage cells contribute to the poor prognosis and metastasis of clear cell renal cell carcinoma. *Front Oncol*, 2021, **11**: 731896
- [45] Tokunaga R, Naseem M, Lo J H, *et al.* B cell and B cell-related pathways for novel cancer treatments. *Cancer Treat Rev*, 2019, **73**: 10-19
- [46] Morcrette G, Hirsch T Z, Badour E, *et al.* APC germline hepatoblastomas demonstrate cisplatin-induced intratumor tertiary lymphoid structures. *Oncoimmunology*, 2019, **8**(6): e1583547
- [47] Chelvanambi M, Fecek R J, Taylor J L, *et al.* STING agonist-based treatment promotes vascular normalization and tertiary lymphoid structure formation in the therapeutic melanoma microenvironment. *J Immunother Cancer*, 2021, **9**(2): e001906
- [48] Xie Y, Xie F, Zhang L, *et al.* Targeted anti-tumor immunotherapy using tumor infiltrating cells. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, **8**(22): e2101672
- [49] Blass E, Ott P A. Advances in the development of personalized neoantigen-based therapeutic cancer vaccines. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, **18**(4): 215-229
- [50] Budczies J, Kirchner M, Kluck K, *et al.* A gene expression signature associated with B cells predicts benefit from immune checkpoint blockade in lung adenocarcinoma. *Oncoimmunology*, 2021, **10**(1): 1860586
- [51] Jing Y, Xu F, Liang W, *et al.* Role of regulatory B cells in gastric cancer: latest evidence and therapeutics strategies. *Int Immunopharmacol*, 2021, **96**: 107581
- [52] Zheng M, Li Y M, Liu Z Y, *et al.* Prognostic landscape of tumor-infiltrating T and B cells in human cancer. *Front Immunol*, 2021, **12**: 731329
- [53] Zhao K L, Yang X J, Jin H Z, *et al.* Double-edge role of B cells in tumor immunity: potential molecular mechanism. *Curr Med Sci*, 2019, **39**(5): 685-689
- [54] Kuroda H, Jamiyan T, Yamaguchi R, *et al.* Tumor-infiltrating B cells and T cells correlate with postoperative prognosis in triple-negative carcinoma of the breast. *BMC Cancer*, 2021, **21**(1): 286
- [55] Wang Q, Sun K, Liu R, *et al.* Single-cell transcriptome sequencing of B-cell heterogeneity and tertiary lymphoid structure predicts breast cancer prognosis and neoadjuvant therapy efficacy. *Clin Transl Med*, 2023, **13**(8): e1346
- [56] Tang F, Li J, Qi L, *et al.* A pan-cancer single-cell panorama of human natural killer cells. *Cell*, 2023, **186**(19): 4235-4251.e20
- [57] Chu Y, Dai E, Li Y, *et al.* Pan-cancer T cell atlas links a cellular stress response state to immunotherapy resistance. *Nat Med*, 2023, **29**(6): 1550-1562

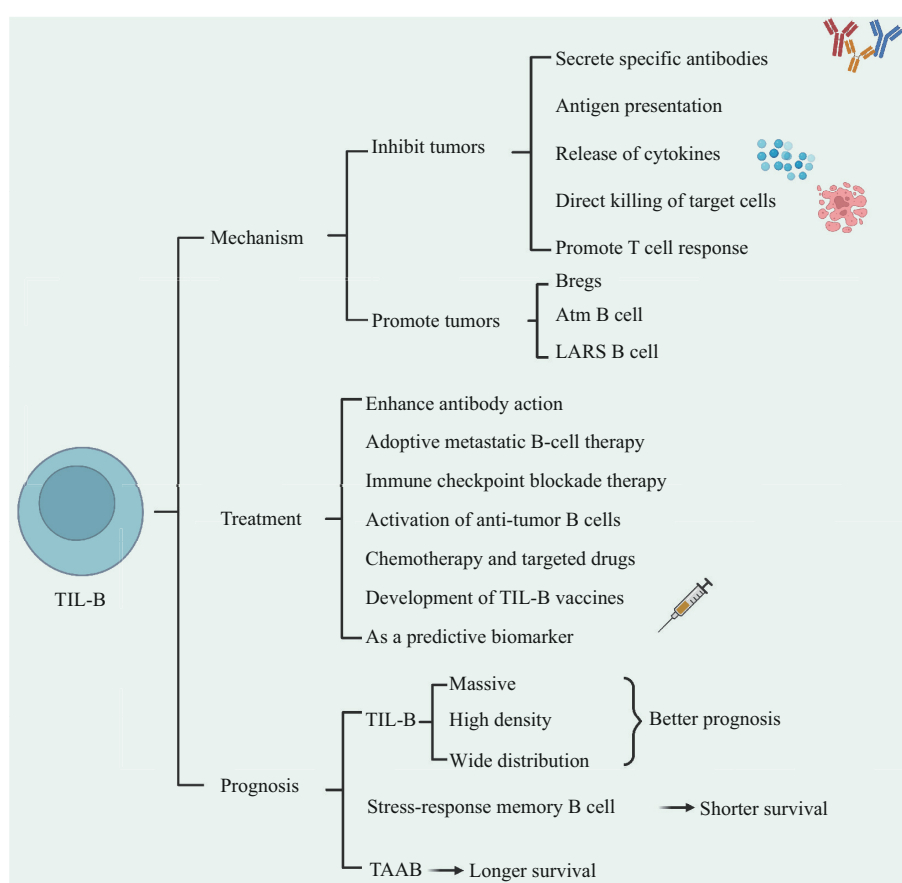
The Rde of Tumor-infiltrating B Lymphocytes in Tumor Immunity and Clinical Application Prospects*

HUANG Ming¹⁾, CHEN Jin-Xiu¹⁾, ZHANG Yu-Le¹⁾, DONG Xiang^{1,2)}, CAO Chun-Yu^{1,2)**},
WU Hong-Yan^{1,2)**}

¹⁾School of Basic Medicine, China Three Gorges University, Yichang 443000, China;

²⁾Hubei Key Laboratory of Tumor Microenvironment and Immunotherapy, China Three Gorges University, Yichang 443000, China)

Graphical abstract



Abstract In recent years, tumor-infiltrating B lymphocytes (TIL-B) play a complex and important role in tumorigenesis and tumor development. TIL-B contains various subpopulations, which can be broadly classified into subpopulations of tumor-suppressing B cells, such as antigen-presenting B cells and plasma cells; and

* This work was supported by grants from Hubei Provincial Natural Science Foundation (2022CFB320), Yichang Medical and Health Technology Project (A23-1-072), and Hubei Provincial Key Laboratory of Tumor Microenvironment and Immunotherapy Open Fund (2023KZL019).

** Corresponding author.

WU Hong-Yan. Tel: 86-717-6397590, E-mail: wuhongyan@ctgu.edu.cn

CAO Chun-Yu. Tel: 86-717-6392668, E-mail: caocy@ctgu.edu.cn

Received: August 30, 2024 Accepted: October 15, 2024

subpopulations of tumor-promoting B cells, such as regulatory B cells (Bregs). The anti-tumor mechanisms of TIL-B contain many aspects, including the secretion of specific antibodies such as IgG and IgA; activation of T cells through antigen presentation; release of cytokines that affect tumor cell growth; direct killing of target cells through the Fas/FasL and perforin pathways; and enhancement of anti-tumor immunity through interactions with T cells. The pro-tumor mechanism of TIL-B also includes many aspects, such as Bregs can inhibit anti-tumor immunity by secreting cytokines, inducing the production of regulatory T cells (Tregs), and inhibiting the interaction between T cells and antigen presenting cells (APCs). Atypical memory (AtM) B cells and leucine-tRNA-synthase-2 (LARS2) -expressing B cells (LARS B) can also promote tumor progression by secreting cytokines such as TNF- α and TGF- β . Based on the above mechanisms, a variety of tumor therapies are now available. Firstly, the anti-tumor effect of TIL-B can be enhanced. Immune checkpoint blockade therapy is a classical immunotherapy method, and TIM-1 is a key checkpoint and has achieved certain efficacy. In addition, the development of suitable novel antibodies, safe and effective TIL-B vaccines are also promising therapeutic methods. Adoptive metastatic B-cell therapy, direct activation of B-cells, chemotherapy and targeted drugs is limited because of the high technical requirements, high toxicity and uncertainty of efficacy. In the future, it is expected that further research will gradually expand the scope of its application to achieve more effective treatment for tumor patients. Selective depletion of B cells is an immunotherapy based on the inhibition of Bregs subpopulations to achieve anti-tumor effects. The next step is to develop more efficacious targeted drugs by understanding the phenotypic and functional differences of Bregs. Finally, TIL-B can be involved in the treatment and prognosis of tumors as a predictive tumor immune marker. The efficacy of treatment can be simply assessed by observing TIL-B distribution and density in tumor. Stress-responsive memory B cells and tumor-associated atypical B cells (TAAB) have clearly shown to be associated with shorter and longer survival in cancer patients, thus being used as biomarkers of immunotherapeutic response in human cancers. This paper reviews the current status of TIL-B research, summarizes its mechanism of action in tumor immunity, analyses current therapeutic strategies and prognostic assessment methods. Future focus on understanding the functional heterogeneity and molecular regulatory mechanisms of TIL-B is essential for optimising tumor immunotherapy strategies. The systematic study of TIL-B characteristics and mechanisms of action in different tumor types can help provide a theoretical basis and potential targets for the development of new tumor therapeutic strategies.

Key words tumor-infiltrating B lymphocytes, tumor microenvironment, tertiary lymphoid structure, immunotherapy, prognosis

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0388

CSTR: 32369.14.pibb.20240388