doi:10.11659/jjssx.12E025072

·基础研究·

IL-36γ介导CD8⁺T细胞抗肿瘤免疫应答的作用及其分子机制研究

吴明星,曹振东,徐文慧,朱益敏 (南京中医药大学第二附属医院/江苏省第二中医院呼吸科,江苏 南京 210017)

[摘 要] **目的** 探讨白细胞介素(IL)-36γ对CD8⁺T细胞程序性死亡受体-1(PD-1)表达及抗肿瘤免疫应答的影响。**方法** 采用BALB/c和C57BL/6小鼠分别建立CT26.WT结肠癌和B16黑色素瘤模型,每种模型设置vector组和IL-36γ组。比较第14天各组小鼠的肿瘤体积,并检测肿瘤浸润性CD8⁺T细胞中PD-1表达。体外分离CD8⁺T细胞并诱导获得Tc0、Tc1细胞,采用流式细胞术检测不同细胞因子及IL-36γ处理后CD8⁺T细胞中PD-1表达;同时比较IL-36γ对WT与T-bet⁻/⁻来源的CD8⁺T细胞中PD-1表达的影响。**结果** CD8⁺T细胞经干扰素-γ(IFN-γ)和IL-2处理后PD-1平均荧光强度无显著变化($P>0.05$),经IL-12、转化生长因子-β(TGF-β)和IL-1β处理后PD-1平均荧光强度升高($P<0.05$),而经IL-18、IL-33、IL-36α、IL-36β及IL-36γ处理后PD-1平均荧光强度降低($P<0.05$),其中IL-36γ的抑制作用最显著。Tc0和Tc1细胞在IL-36γ处理24、36、48 h后的PD-1阳性细胞比例均低于相应Medium对照($P<0.05$)。经IL-36γ处理后,CT26.WT-IL-36γ组和B16-IL-36γ组小鼠的肿瘤体积均显著减小($P<0.05$),肿瘤浸润性CD8⁺T细胞PD-1平均荧光强度显著降低($P<0.05$)。在WT来源CD8⁺T细胞中,IL-36γ处理后PD-1平均荧光强度显著降低($P<0.05$);而在T-bet⁻/⁻来源CD8⁺T细胞中,IL-36γ与Medium处理后PD-1平均荧光强度差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** IL-36γ可降低CD8⁺T细胞PD-1表达,并与小鼠肿瘤生长受抑及肿瘤浸润性CD8⁺T细胞PD-1表达降低相关;T-bet可能参与IL-36γ对PD-1表达的调控,但其具体分子机制仍需进一步验证。

[关键词] IL-36γ;CD8⁺T细胞;PD-1;肿瘤免疫
[中图分类号] R730.3 [文献标志码] A [收稿日期] 2025-12-15

Research on the functional role and molecular mechanism of IL-36γ mediating CD8⁺ T cells antitumor immune response

WU Ming-xing, CAO Zhen-dong, XU Wen-hui, ZHU Yi-min (Department of Respiratory Medicine, the Second Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine/Jiangsu Second Hospital of Chinese Medicine, Nanjing Jiangsu 210017, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of interleukin (IL)-36γ on programmed death 1 (PD-1) expression in CD8⁺ T cells and the antitumor immune responses. **Methods** BALB/c and C57BL/6 mice were used to establish CT26.WT colon carcinoma and B16 melanoma models, respectively. For each tumor model, mice were assigned to a vector control group or an IL-36γ-overexpression group. The tumor volumes of mice in each group were compared on the 14th day, and the expression of PD-1 in tumor-infiltrating CD8⁺ T cells was detected. CD8⁺ T cells were isolated in vitro and induced to differentiate into Tc0 and Tc1 subsets. Flow cytometry was used to assess PD-1 expression following treatment with different cytokines or IL-36γ. The effects of IL-36γ on PD-1 expression in CD8⁺ T cells derived from WT and T-bet⁻/⁻ mice were also compared. **Results** The mean fluorescence intensity of PD-1 in CD8⁺ T cells showed no significant change after treatment with interferon -γ (IFN-γ) and IL-2 ($P>0.05$), while the mean fluorescence intensity of PD-1 increased after treatment with IL-12, transforming growth factor-β (TGF-β) and IL-1β ($P<0.05$). The mean fluorescence intensity of PD-1 decreased after treatment with IL-18, IL-33, IL-36α, IL-36β and IL-36γ ($P<0.05$), among which the inhibitory effect of IL-36γ was the most significant. The proportions of PD-1 positive cells in Tc0 and Tc1 cells after treatment with IL-36γ for 24, 36, and 48 hours were all lower than those in the corresponding Medium control ($P<0.05$). After treatment with IL-36γ, the tumor volumes of mice in both CT26.WT-IL-36γ group and B16-IL-36γ group were significantly reduced ($P<0.05$), and the mean fluorescence intensity of PD-1 in tumor-infiltrating CD8⁺ T cells were significantly decreased ($P<0.05$). IL-36γ treatment significantly reduced the mean fluorescence intensity of PD-1 in WT-derived CD8⁺ T cells, whereas no significant difference in the mean fluorescence intensity of PD-1 was observed in T-bet⁻/⁻-derived CD8⁺ T cells which treated with Medium or IL-36γ. **Conclusion** IL-36γ can reduce the expression of PD-1 in CD8⁺ T cells and is associated with the inhibition of tumor growth in mice and the decrease of PD-1 expression in tumor-infiltrating CD8⁺ T cells. T-bet may be involved in the regulation of PD-1 expression by IL-36γ, but its specific molecular mechanism still needs to be further verified.

Keywords: IL-36γ;CD8⁺ T cells;PD-1;tumor immunity

[基金项目] 江苏省老年健康科研项目(LKM2023012)
[通信作者] 朱益敏,E-mail:efy037@njucm.edu.cn

T细胞过继转移疗法是癌症患者一种颇具前景的治疗策略[1],其核心在于激活患者自体T细胞,并将体外扩增的T细胞回输至患者体内。然而,受限于T细胞体外扩增不足,回输T细胞的抗肿瘤效应通常较弱。$CD8^+$ T细胞,也称为细胞毒性T淋巴细胞,是免疫系统中一类重要的效应细胞[2]。肿瘤浸润淋巴细胞中的$CD8^+$ T细胞通过分泌干扰素-γ(interferon-gamma,IFN-γ)、颗粒酶B(granzyme B,GzmB)、穿孔素等效应分子或直接杀死靶细胞来消除病原体,可显著抑制肿瘤细胞的生长、增殖,并诱导其凋亡[3]。

然而,肿瘤微环境中存在多种免疫抑制因子,其中程序性死亡受体-1(programmed death-1,PD-1)是一种重要的调节因子[4]。在T细胞激活过程中,上调PD-1可抑制活化的T细胞,从而对机体造成损伤[5-6]。在PD-1介导T细胞功能耗竭过程中,T细胞会抑制白细胞介素(interleukin,IL)-2、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-alpha,TNF-α)、IFN-γ、GzmB、穿孔素等效应分子的分泌,同时也会抑制这些效应分子对肿瘤的杀伤效应[7]。而利用anti-PD-1阻断PD-1信号后,可恢复$CD8^+$ T细胞功能并促进其抗肿瘤效应[8]。因此,寻找能够调控PD-1表达的细胞因子,对于深入理解肿瘤免疫调控网络及开发新的免疫治疗策略具有重要意义。

IL-36γ是IL-1家族成员,与IL-36α、IL-36β结合同一受体IL-36R,激动剂结合后招募共享辅助受体IL-1RAcP,形成三元复合物[9]。IL-36γ作为一种促炎细胞因子,被视为组织损伤的重要信号分子,其释放标志着机体对损伤的初步反应[10]。活化的IL-36γ与其受体结合后,启动下游信号转导,包括核因子κB(nuclear factor kappa-B,NF-κB)和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)途径,参与细胞炎症反应与免疫应答[11]。动物实验表明,IL-36γ可促进$CD8^+$ T细胞活化、增殖及效应分子分泌,抑制黑色素瘤与乳腺癌小鼠移植瘤生长和转移,延长荷瘤小鼠生存期,并诱导肿瘤特异性$CD8^+$ T细胞产生,但其机制尚不清楚[12]。此外,不同细胞因子对PD-1调控各异:转化生长因子β1(tansforming growth factor-β1,TGF-β1)经Smad3依赖机制上调$CD8^+$ T细胞PD-1表达,而TNF-α与PD-1表达呈负相关。本研究拟探讨IL-36γ对$CD8^+$T细胞PD-1表达及抗肿瘤免疫应答的影响,并初步分析T-box基因家族转录因子(T-box transcription factor TBX21,T-bet)在其中的作用。

1 材料与方法

1.1 材料

结肠癌细胞CT26.WT(TCM37)、黑色素瘤细胞B16(SCSP-5096)由中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库/中国科学院上海生命科学研究院细胞资源中心提供;RPMI-1640培养基购自HyClone公司;胎牛血清购自Thermo Fisher Scientific公司。

1.2 实验动物

6周龄雌性BALB/c小鼠12只和C57BL/6小鼠12只购自北京斯贝福(北京)生物技术有限公司[生产许可证号:SCXK(北京)2019-0010]。动物饲养温度为(23.0±2.0)℃、相对湿度为(55.0±10.0)%。所有动物实验均经本院实验动物伦理委员会审核批准(批准号:ECSU-2019000143)。BALB/c小鼠用于构建CT26.WT结肠癌模型,并随机分为CT26.WT-vector组和CT26.WT-IL-36γ组,每组6只;C57BL/6小鼠用于构建B16黑色素瘤模型,随机分为B16-vector组和B16-IL-36γ组,每组6只。另采用WT及$T\text{-}bet^{-/-}$小鼠来源的naive $CD8^+$ T细胞开展体外验证实验。

1.3 构建小鼠荷瘤模型

分别将CT26.WT和B16细胞转染IL-36γ过表达载体以构建CT26.WT-IL-36γ和B16-IL-36γ细胞株,并将转染相应空载体的CT26.WT和B16细胞分别作为CT26.WT-vector和B16-vector对照细胞。分别收集CT26.WT-vector、CT26.WT-IL-36γ、B16-vector和B16-IL-36γ细胞,离心后以培养基重悬并调整至1×10^6~1×10^7/mL。待CT26.WT-vector组、CT26.WT-IL-36γ组、B16-vector组、B16-IL-36γ组小鼠麻醉后分别于背部皮下接种100 μL相应的细胞悬液。接种后5~7 d出现可触及皮下结节且肿瘤体积进行性增大者判定为成瘤。之后每2 d测量小鼠背部肿瘤长径和短径,并计算肿瘤体积;第14天比较各组小鼠肿瘤体积并取肿瘤组织用于后续检测。

1.4 肿瘤浸润性$CD8^+$ T细胞PD-1表达检测

于接种后第14天处死小鼠,取肿瘤组织制备单细胞悬液,采用CD8荧光抗体和Alexa Fluor® 488标记的兔单克隆抗PD-1抗体(1∶100,1%BSA/PBS)进行染色,于Guava EasyCyte™流式细胞仪上按488 nm激发波长、525 nm吸收波长获取数据,分析$CD8^+$ T细胞中PD-1的平均荧光强度。

1.5 $CD8^+$ T细胞的纯化

采集用于体外实验的小鼠外周血,采用Hanks平衡盐溶液(Hanks' balanced salt solution,HBSS)1∶1稀

释,经Lymphoprep密度梯度离心分离外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cell,PBMC)。PBMC经HBSS洗涤后重悬于RPMI-1640完全培养基,采用抗CD8磁珠进行阳性选择以获得$CD8^+$ T细胞,并通过CD8和CD4荧光抗体染色结合流式细胞术评价纯度。用于T-bet验证实验的naive $CD8^+$ T细胞分别来源于WT和$T\text{-}bet^{-/-}$小鼠。

1.6 $CD8^+$ T细胞活化及Tc0、Tc1细胞诱导

将纯化获得的$CD8^+$ T细胞重悬于完全培养基中,并接种于预先包被抗CD3单克隆抗体(5 μg/mL)和抗CD28单克隆抗体(2 μg/mL)的培养板中,于37 ℃、5% CO_2条件下培养,以诱导$CD8^+$ T细胞活化。根据实验目的,将活化后的$CD8^+$ T细胞进一步诱导形成Tc0和Tc1细胞亚群,其中Tc0细胞在基础活化培养条件下继续培养(培养基中添加25 U/mL的IL-2),Tc1细胞在相应极化条件下培养(培养基中添加50 U/mL的IL-4)。诱导完成后,根据不同实验设置培养基对照组(Medium)和IL-36γ处理组,其中IL-36γ的处理浓度为200 ng/mL。在时间效应实验中,Tc0和Tc1细胞分别经IL-36γ处理24、36和48 h,并以相同培养条件下未加入IL-36γ的细胞作为相应Medium对照;处理结束后收集细胞,采用流式细胞术检测PD-1阳性细胞比例及平均荧光强度。在T-bet相关实验中,分别取WT和$T\text{-}bet^{-/-}$小鼠来源的$CD8^+$ T细胞,分别设置对照组(Medium)和IL-36γ处理组,IL-36γ处理浓度为200 ng/mL,处理时间为24 h。处理结束后采用流式细胞术检测PD-1表达,并以平均荧光强度进行定量分析。

1.7 流式细胞术

不同细胞因子处理实验中,以Medium为对照,分别加入IFN-γ(100 ng/mL)、IL-2(100 U/mL)、IL-12(100 ng/mL)、TGF-β(100 ng/mL)、IL-1β(100 ng/mL)、IL-18(100 ng/mL)、IL-33(100 ng/mL)、IL-36α(100 ng/mL)、IL-36β(100 ng/mL)和IL-36γ(200 ng/mL)处理$CD8^+$ T细胞24 h后,采用流式细胞术检测细胞中PD-1的表达。具体步骤:弃旧培养基,PBS洗$CD8^+$ T细胞1次,加入200 μL胰酶,消化3 min,加入200 μL完全培养基终止消化。收集细胞悬液,转移至1.5 mL的EP管中,以3 000 r/min离心5 min。弃上清,加入100 μL PBS洗涤细胞1次,以3 000 r/min离心5 min。弃上清,加入100 μL的80%甲醇混匀,室温孵育5 min,以3 000 r/min离心5 min。弃上清,加入100 μL 0.1%PBST重悬,室温孵育20 min,以3 000 r/min离心5 min。弃上清,加入100 μL封闭液重悬,室温封闭30 min,以3 000 r/min离心5 min。弃上清,加入Alexa Fluor®488标记的兔单克隆抗PD-1抗体一抗(1∶100,1%BSA/PBS),重悬,室温孵育1 h,以3 000 r/min离心5 min。弃上清,加入100 μL 0.1%PBST重悬,以3 000 r/min离心5 min。弃上清,PBS洗涤细胞2次,每次5 min。加入200 μL PBS,充分重悬,于Guava EasyCyte™流式细胞仪上在488 nm激发波长、525 nm吸收波长条件下进行检测。

1.8 统计分析

所有数据用GraphPad Prism 8进行统计学分析。数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,2组数据采用非配对的双尾Student's *t*-test进行统计分析,2组以上的数据采用单因素方差分析。$P<0.05$表明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同细胞因子对$CD8^+$ T细胞中PD-1表达的影响

与Medium比较,IFN-γ和IL-2处理后$CD8^+$ T细胞中PD-1平均荧光强度无显著变化($P>0.05$),IL-12、TGF-β和IL-1β处理后$CD8^+$ T细胞中PD-1平均荧光强度显著升高($P<0.01$),IL-18、IL-33、IL-36α、IL-36β及IL-36γ处理后$CD8^+$ T细胞中PD-1平均荧光强度显著降低($P<0.05$),其中IL-36γ的抑制作用最为显著,见图1。

2.2 IL-36γ以时间依赖性方式抑制Tc0和Tc1细胞中PD-1的表达

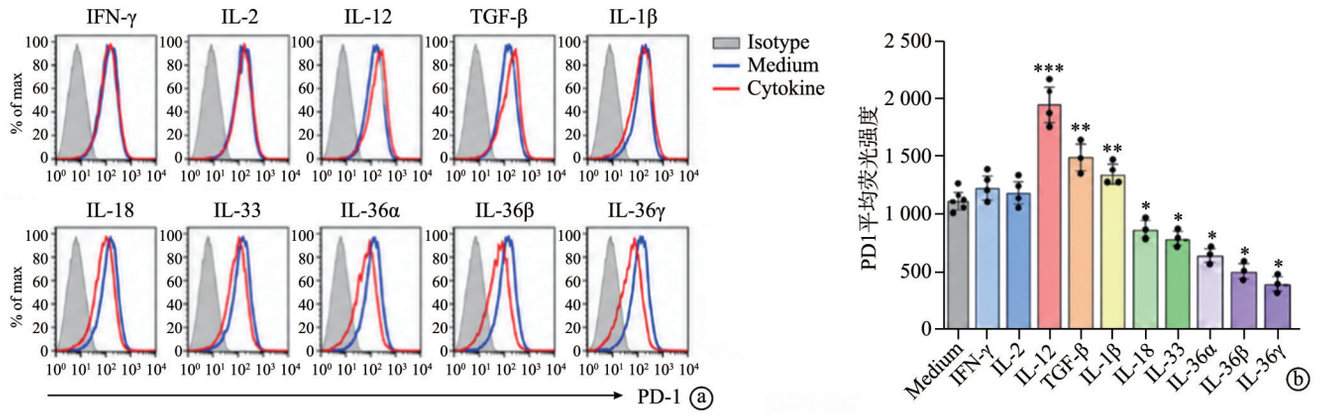
与相应的Medium相比,IL-36γ处理24 h后的Tc0和Tc1细胞中PD-1阳性细胞比例均显著降低($P<0.05$);处理36 h后,Tc0和Tc1细胞中PD-1阳性细胞比例进一步下降($P<0.01$);处理48 h后,Tc0和Tc1细胞中PD-1阳性细胞比例下降最为明显($P<0.001$)。表明IL-36γ可抑制Tc0和Tc1细胞中PD-1的表达,且该抑制作用随处理时间延长而增强,提示IL-36γ对$CD8^+$ T细胞PD-1表达具有时间依赖性调控作用,见图2。

2.3 IL-36γ抑制肿瘤的生长

为评估IL-36γ对肿瘤生长的影响,于肿瘤接种后第14天对各组小鼠肿瘤体积进行比较。在CT26.WT结肠癌模型中,与CT26.WT-vector组小鼠相比,CT26.WT-IL-36γ组小鼠的肿瘤体积显著减小($P<0.05$),见图3a;在B16黑色素瘤模型中,B16-IL-36γ组小鼠肿瘤体积亦较B16-vector组显著减小($P<0.05$),见图3b。

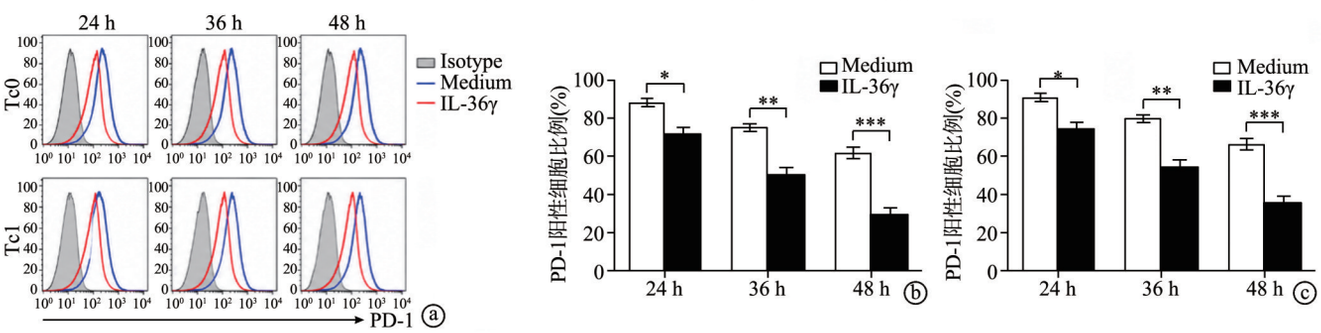
2.4 IL-36γ抑制肿瘤浸润性$CD8^+$ T细胞中PD-1的表达

与CT26.WT-vector组小鼠相比,CT26.WT-IL-36γ



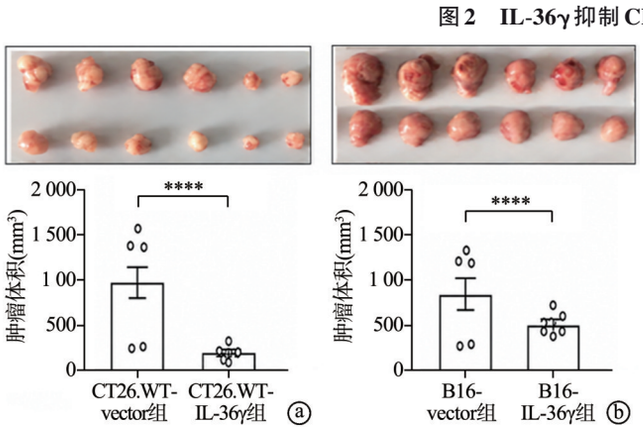
a:流式细胞术检测不同细胞因子对$CD8^+$ T细胞中PD-1表达的影响;b:PD-1平均荧光强度的定量统计 *:与Medium比较,$P<0.05$;**:与Medium比较,$P<0.01$;***:与Medium比较,$P<0.001$

图1 不同细胞因子对$CD8^+$ T细胞中PD-1表达的影响



a:流式细胞术检测Tc0细胞和Tc1细胞中PD1的表达;b:Tc0细胞中PD-1阳性细胞比例的定量统计;c:Tc1细胞中PD-1阳性细胞比例的定量统计 *:$P<0.05$;**:$P<0.01$;***:$P<0.001$

图2 IL-36γ抑制$CD8^+$ T细胞中PD-1的表达



a:CT26.WT结肠癌模型中IL-36γ对肿瘤生长的抑制作用;b:B16黑色素瘤模型中IL-36γ对肿瘤生长的抑制作用 ****:$P<0.000\ 1$

图3 IL-36γ可显著抑制结肠癌与黑色素瘤的生长

组小鼠肿瘤浸润性$CD8^+$ T细胞中PD-1的平均荧光强度显著下降($P<0.05$);与B16-vector组小鼠相比,B16-IL-36γ组小鼠肿瘤浸润性$CD8^+$ T细胞中PD-1的平均荧光强度亦显著下降($P<0.05$),见图4。

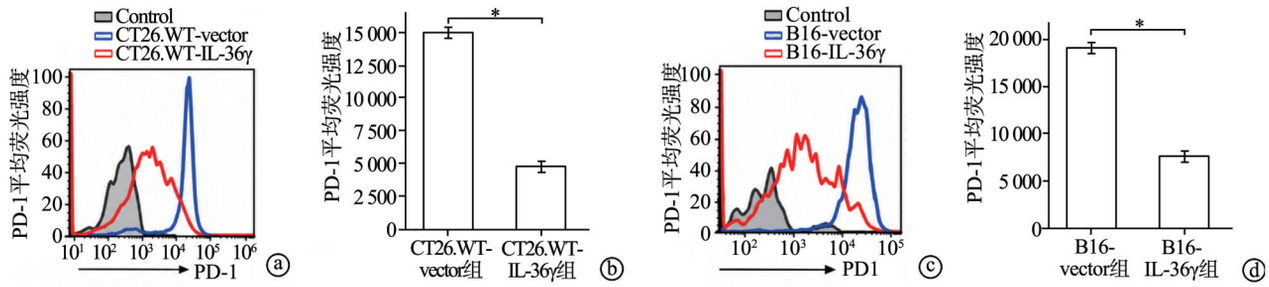
2.5 T-bet缺失对IL-36γ调控$CD8^+$ T细胞PD-1表达的影响

在WT来源的$CD8^+$ T细胞中,与Medium相比,经IL-36γ处理后细胞中PD-1平均荧光强度显著降低($P<0.05$);而在T-$bet^{-/-}$来源$CD8^+$ T细胞中,IL-36γ与Medium处理后细胞中PD-1的平均荧光强度差异无统计学意义($P>0.05$),见图5。

3 讨论

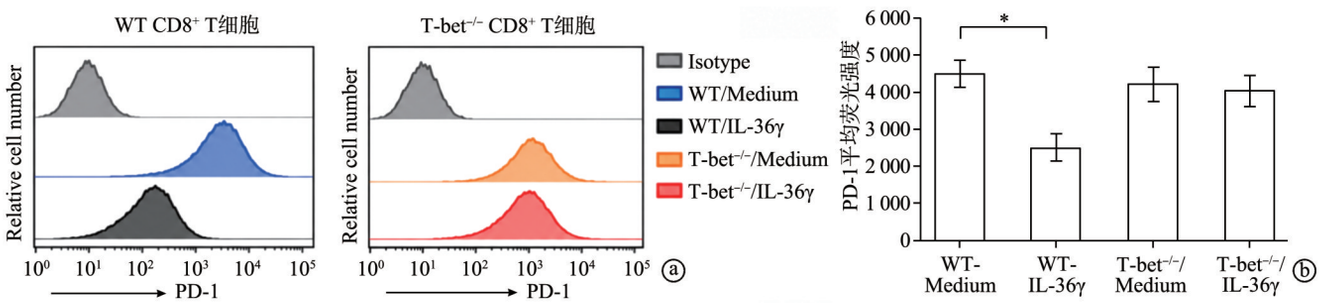
PD-1及其配体PD-L1、PD-L2构成的免疫检查点信号通路是维持免疫稳态的重要调节机制,同时也是肿瘤细胞逃避免疫监视的重要途径。持续的抗原刺激可导致肿瘤浸润性$CD8^+$ T细胞中PD-1表达升高,并伴随细胞增殖能力、细胞因子分泌及细胞毒效应下降。阻断PD-1/PD-L1信号能够在一定程度上恢复耗竭$CD8^+$ T细胞功能,并已成为多种恶性肿瘤免疫治疗的重要策略[13]。然而,PD-1表达受到多种细胞因子和转录调控网络的共同影响,因此,从上游寻找能够调节$CD8^+$ T细胞中PD-1表达的细胞因子,对于进一步理解肿瘤免疫微环境及开发新的免疫调控策略具有重要意义。

IL-36γ属于IL-1家族成员,与IL-36α、IL-36β共同



a、b：CT26.WT-vector组与CT26.WT-IL-36γ组肿瘤浸润性$CD8^+$ T细胞中PD-1的表达及平均荧光强度；c、d：B16-vector组与B16-IL-36γ组肿瘤浸润性$CD8^+$ T细胞中PD-1的表达及平均荧光强度 *：$P<0.05$

图4 流式细胞术检测IL-36γ对CT26.WT和B16肿瘤浸润性$CD8^+$ T细胞PD-1表达的影响



a：流式细胞术检测WT $CD8^+$ T细胞和T-$bet^{-/-}$ $CD8^+$ T细胞中PD-1的表达；b：PD-1平均荧光强度的定量统计 *：$P<0.05$

图5 T-bet缺失对IL-36γ调控$CD8^+$ T细胞中PD-1表达的影响

通过IL-36R及辅助受体IL-1RAcP传递信号，可激活NF-κB、MAPK等下游通路并参与炎症和免疫应答[9-13]。已有研究提示IL-36γ能够促进T细胞活化、增殖及效应功能，并可能参与抗肿瘤免疫反应[14]。本研究首先比较了多种细胞因子对$CD8^+$ T细胞中PD-1表达的影响。结果显示，IFN-γ和IL-2对$CD8^+$ T细胞中PD-1表达无显著影响，IL-12、TGF-β和IL-1β促进$CD8^+$ T细胞中PD-1表达，而IL-18、IL-33、IL-36α、IL-36β及IL-36γ均能够抑制$CD8^+$ T细胞中PD-1表达，其中IL-36γ的抑制作用最明显。该结果提示，不同细胞因子对$CD8^+$ T细胞PD-1表达具有不同的调控效应，而IL-36γ可能是IL-36家族中影响PD-1表达较为显著的成员。

进一步的时间效应实验显示，在Tc0和Tc1细胞中，IL-36γ处理24、36和48 h后PD-1阳性细胞比例均显著降低，并且随着处理时间延长，PD-1阳性细胞比例下降越显著。提示IL-36γ对活化$CD8^+$ T细胞中PD-1表达具有较为明确的持续抑制作用，并表现出一定的时间依赖性。Tc0和Tc1细胞均出现类似变化，说明IL-36γ对PD-1表达的调节并不局限于单一$CD8^+$ T细胞功能亚群。

为进一步验证IL-36γ在体内肿瘤环境中的作用，本研究分别构建CT26. WT结肠癌和B16黑色素瘤荷瘤模型。结果显示，与相应vector组相比，CT26. WT-IL-36γ组和B16-IL-36γ组肿瘤体积均显著减小，提示IL-36γ过表达与肿瘤生长受抑密切相关。同时，流式细胞术结果显示，两种肿瘤模型中IL-36γ过表达组肿瘤浸润性$CD8^+$ T细胞中PD-1平均荧光强度均显著降低。这一结果与体外实验结果具有较好一致性，提示IL-36γ不仅能够在体外降低$CD8^+$ T细胞中PD-1表达，在肿瘤微环境中也可能发挥类似的免疫调节作用。考虑到PD-1高表达与$CD8^+$ T细胞功能耗竭密切相关，IL-36γ介导的PD-1下调可能有助于维持肿瘤浸润性$CD8^+$ T细胞的效应状态，从而参与肿瘤生长抑制。但本研究未直接检测$CD8^+$ T细胞杀伤活性、细胞因子释放及耗竭相关分子，因此，尚不能简单将肿瘤抑制作用完全归因于PD-1下降。

T-bet是调控$CD8^+$ T细胞分化、效应功能和记忆形成的重要转录因子[15-16]。本研究进一步比较了WT与T-$bet^{-/-}$来源$CD8^+$ T细胞对IL-36γ刺激的反应。结果显示，在WT $CD8^+$ T细胞中，IL-36γ处理后PD-1平均荧光强度显著降低；而在T-$bet^{-/-}$ $CD8^+$ T细胞中，IL-36γ与Medium处理组之间差异无统计学意义。该结果提示，T-bet缺失可能削弱或消除IL-36γ对PD-1表达的抑制效应，说明T-bet可能参与IL-36γ介导的PD-1调控过程。但现有实验尚不能证明T-bet直接调控PD-1转录，也不能排除NF-κB、MAPK等信号通路以及其他转录因子的参与。因此，后续仍需结合T-bet表达变化、通路抑制实验、PD-1启动子结合分析及功能

恢复实验进一步明确其分子机制。

综上所述,IL-36γ可降低$CD8^+$ T细胞中PD-1表达,并在Tc0和Tc1细胞中呈现随处理时间延长而增强的抑制趋势;在CT26结肠癌和B16黑色素瘤模型中,IL-36γ过表达与肿瘤体积减小及肿瘤浸润性$CD8^+$ T细胞中PD-1表达降低相关。T-bet缺失后IL-36γ对PD-1的抑制效应不再具有统计学意义,提示T-bet可能参与这一调控过程。上述结果为进一步研究IL-36γ在肿瘤免疫调控中的作用提供了实验依据,但其具体分子机制仍需进一步验证。

[参考文献]

[1] Oh J, Xia X, Wong WKR, et al. The effect of the nanoparticle shape on t cell activation[J]. Small, 2022, 18(36): e2107373. doi: 10.1002/smll.202107373.

[2] Tang Y, Chen Z, Zuo Q, et al. Regulation of $CD8^+$ T cells by lipid metabolism in cancer progression[J]. Cell Mol Immunol, 2024, 21(11): 1215-1230. doi: 10.1038/s41423-024-01224-z.

[3] Xu Y, Liu Z, Lv L, et al. MiRNA-340-5p mediates the functional and infiltrative promotion of tumor-infiltrating $CD8^+$ T lymphocytes in human diffuse large B cell lymphoma[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2020, 39(1): 238. doi: 10.1186/s13046-020-01752-2.

[4] Zhang J, Song Z, Zhang Y, et al. Recent advances in biomarkers for predicting the efficacy of immunotherapy in non-small cell lung cancer[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1554871. doi: 10.3389/fimmu.2025.1554871.

[5] Gao M, Shi J, Xiao X, et al. PD-1 regulation in immune homeostasis and immunotherapy[J]. Cancer Lett, 2024, 588: 216726. doi: 10.1016/j.canlet.2024.216726.

[6] Smith S, Honegger JR, Walker C. T-cell immunity against the hepatitis c virus: a persistent research priority in an era of highly effective therapy[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2021, 11(1): a036954. doi: 10.1101/cshperspect.a036954.

[7] Zhou X, Zhou F, Zhang L. Dual inhibition of PD-1 and LAG-3: uncovering mechanisms to reverse T cell exhaustion and enhance anti-tumor immunity[J]. Sci Bull (Beijing), 2025, 70(5): 624-626. doi: 10.1016/j.scib.2024.11.029.

[8] Miller BC, Sen DR, Al Abosy R, et al. Subsets of exhausted $CD8^+$ T cells differentially mediate tumor control and respond to checkpoint blockade[J]. Nat Immunol, 2019, 20(3): 326-336. doi: 10.1038/s41590-019-0312-6.

[9] Bassoy EY, Towne JE, Gabay C. Regulation and function of interleukin-36 cytokines[J]. Immunol Rev, 2018, 281(1): 169-178. doi: 10.1111/imr.12610.

[10] Ombredane HCJ, Fenwick PS, Barnes PJ, et al. Temporal release of IL-1 family members from virally infected airway epithelial cells suggests IL-36γ is the early responder[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2023, 68(3): 339-341. doi: 10.1165/rcmb.2022-0389LE.

[11] Ahmad F, Alam MA, Ansari AW, et al. Emerging role of the IL-36/IL-36R axis in multiple inflammatory skin diseases[J]. J Invest Dermatol, 2024, 144(2): 206-224. doi: 10.1016/j.jid.2023.11.004.

[12] Wang X, Zhao X, Feng C, et al. IL-36γ transforms the tumor microenvironment and promotes type 1 lymphocyte-mediated antitumor immune responses[J]. Cancer Cell, 2015, 28(3): 296-306. doi: 10.1016/j.ccell.2015.07.014.

[13] Topalian SL, Taube JM, Pardoll DM. Neoadjuvant checkpoint blockade for cancer immunotherapy[J]. Science, 2020, 367(6477): eaax0182. doi: 10.1126/science.aax0182.

[14] Finucane M, Brint E, Houston A. The complex roles of IL-36 and IL-38 in cancer: friends or foes?[J]. Oncogene, 2025, 44(13): 851-861. doi: 10.1038/s41388-025-03293-4.

[15] Pritchard GH, Phan AT, Christian DA, et al. Early T-bet promotes LFA1 upregulation required for $CD8^+$ effector and memory T cell development[J]. J Exp Med, 2023, 220(2): e20191287. doi: 10.1084/jem.20191287.

[16] Yang X, Sun M, Tang X, et al. T-bet: biological functions, molecular mechanisms, and therapeutic applications: a systematic review[J]. Front Immunol, 2026, 17: 1671806. doi: 10.3389/fimmu.2026.1671806.

(编辑:杨 颖)