

Intratumoral stem-like CCR4⁺ regulatory T cells orchestrate the immunosuppressive microenvironment in HCC associated with hepatitis B

Journal of Hepatology

Speaker: Xin-Xiang Wang Advisor: Dr. Shu-Fen Wu

Date:10/21

1. 簡述論文概要與重大發現：

肝細胞癌 (HCC)，是全球第四大流行癌症。在東亞和非洲，B 型肝炎病毒 (HBV) 感染是主要的病因，通常伴隨長期慢性發炎、免疫細胞持續攻擊肝臟而導致肝細胞癌 (HCC)。表達 CD25 和 foxp3 的調節性 T 細胞 (Tregs) 可抑制免疫反應導致腫瘤。HBV 感染特別促進大量的 Treg 細胞可逃脫免疫攻擊到腫瘤微環境 (TME) 中，這阻礙了有效的抗腫瘤反應並導致預後不良。在 Treg 和其他 T 輔助細胞 (Th) 上表達的趨化因子 CCR4 與其配體 (ligands) CCL22 和 CCL17 結合，是 Treg 進入 TME 的關鍵趨化因子。這篇研究證明 CCR4⁺ Tregs 是 HBV⁺ HCC 的 TME 中的主要 Treg 族群。在功能上，CCR4⁺ Tregs 比 CCR4⁻ Tregs 更具有免疫抑制作用，其特點是具有 PD-1⁺ TCF1⁺ 幹細胞樣特性，並在 HBV⁺ HCC 扮演免疫抑制和免疫逃逸的角色。

2. 對論文內容的提問：

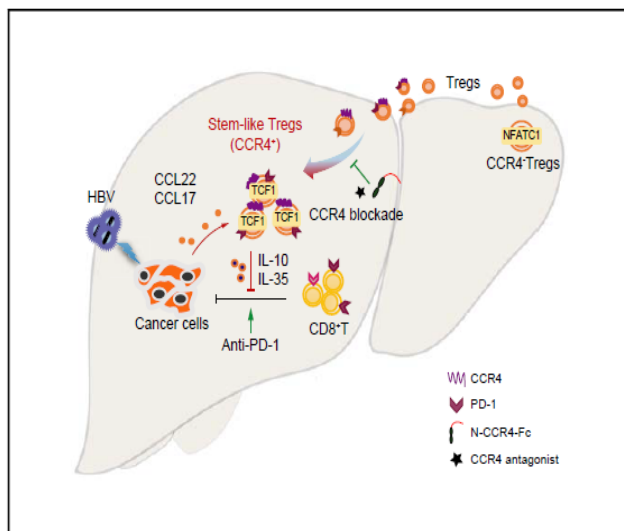
作者通過研究確定自製拮抗劑具有與 C-021 同樣的阻隔 CCR4 通路的功能，但為什麼沒有將自製拮抗劑與 sorafenib 一起使用觀察腫瘤抑制狀況呢？

3. 對論文的缺點與評論：

IFN- γ ⁺CD8 T 細胞 在其他腫瘤相關研究中除了抑制腫瘤外，也有可能促進腫瘤免疫逃逸，作者觀察到 IFN- γ ⁺CD8 T 細胞上升，是否直接代表與腫瘤抑制的直接關係，作者並未進一步說明。

Intratumoral stem-like CCR4⁺ regulatory T cells orchestrate the immunosuppressive microenvironment in HCC associated with hepatitis B

Graphical abstract



Highlights

- CCR4⁺ Tregs, as the predominant type of Treg in HBV⁺HCC, orchestrate immunosuppressive resource cells.
- CCR4⁺ Tregs exhibit specific cytokine-driven PD-1⁺TCF1⁺ stem-like properties.
- N-CCR4-Fc, as a neutralizing pseudo-receptor, effectively blocks CCR4-mediated chemotaxis to enhance antitumor immunity.
- Antagonism of CCR4 could be used to overcome sorafenib resistance and sensitize tumors to PD-1 checkpoint blockade.

Authors

Yanan Gao, Maojun You, Junliang Fu, ..., Geoffrey J. Markowitz, Fu-Sheng Wang, Pengyuan Yang

Correspondence

fswang302@163.com (F.-S. Wang), pyyang@ibp.ac.cn (P. Yang).

Lay summary

Targeting regulatory T cells is a promising approach in cancer immunotherapy; however, severe autoimmunity can occur following systemic regulatory T cell loss. This could be avoided by selectively depleting intratumoral regulatory T cells. Herein, targeting intratumoral stem-like CCR4⁺ regulatory T cells helped to overcome sorafenib resistance and sensitize tumors to immune checkpoint blockade in mouse models of liver cancer. This approach could have wide clinical applicability.