

# 免疫衰老在肿瘤及其免疫疗法中的研究进展

谢泽萍, 文 凤, 李 伟, 陆 惠, 杨思霞, 曾 奕, 曾 婷, 程卫东  
(南方医科大学中医药学院, 广东 广州 510000)

**摘 要:**近年来许多国家和地区的肿瘤发病率和死亡率不断升高,人口结构老龄化是重要原因之一。肿瘤的发生率与年龄密切相关,除某些好发于儿童的肿瘤,大多数肿瘤在老年人中的发病率明显较高。肿瘤的发病被认为与免疫系统的衰老性改变相关。由于人体免疫系统具有强大的免疫监视功能,并且肿瘤的免疫疗法已得到广泛认可,免疫衰老学说对于解释老年人的肿瘤高发特性具有十分重要的意义。该文从免疫学的角度分析免疫衰老在肿瘤的发生发展和治疗中的作用,以便寻找更针对老年人群免疫特点的抗肿瘤对策,有助于发现肿瘤防治和预后改善的新途径。

**关键词:**免疫衰老;肿瘤;免疫疗法;老年人

中图分类号:R730.51 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2019)12-0934-07

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2019.12.A010

## Progress on Roles of Immunosenescence in Tumor Development and Immunotherapy

XIE Ze-ping, WEN Feng, LI Wei, LU Hui, YANG Si-xia, ZENG Yi, ZENG Ting, CHENG Wei-dong

(School of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510000, China)

**Abstract:** In recent years, the incidence and mortality of cancer in many countries and regions have been increasing, and population aging is one of the most important reasons. The incidence of cancer is closely related to age; except for some cancers that occur mostly in children, the incidence of most cancers is significantly higher among the elderly. The onset of tumors is thought to be strongly associated with senescence in the immune system. The immunosurveillance in the organism can clear mutated cells, and immunotherapy has been widely used for cancer treatment. The theory of immunosenescence can explain the high incidence of cancers in the elderly. The roles of immunosenescence in the development and treatment of tumors are reviewed in the article, to find new strategies for cancer prevention and treatment particularly for elderly population.

**Key words:** immunosenescence; tumor; immunotherapy; elderly

肿瘤的发生是由于正常基因突变导致相关细胞恶性克隆,在这一过程中机体发挥免疫监视(immunosurveillance)作用,及时识别、杀伤并及时清除突变细胞,抑制肿瘤进展。通过研究不同类型肿瘤的预后影响因素发现,体内淋巴细胞和自然杀伤细

胞(NK细胞)数量越多的患者生存期往往更长,且肿瘤微环境中T细胞亚群的变化对于肿瘤预后具有重要影响,比如较低的Treg、高比例的CD8<sup>+</sup>CTL往往是预后良好的指标<sup>[1-3]</sup>。由此可见,免疫系统对于控制肿瘤进展及延长肿瘤患者生存期具有重要作用。尽管许多研究都已证实机体免疫监视机制的存在,但在人群中肿瘤的发生仍然无法避免,并且肿瘤发生率随着年龄增长呈明显上升趋势<sup>[4]</sup>,这可

收稿日期:2019-05-31;修回日期:2019-07-11

基金项目:国家重点研发计划(2018YFC1704404);广州市科技计划项目(201904010168);国家自然科学基金(81973641)

通信作者:程卫东, E-mail:chengweidong888@sina.com

能与机体免疫系统衰老、免疫监视过程被改变有关。随着年龄增长,免疫系统在多因素长期共同作用下逐渐出现一系列进行性、退化性的改变,称为免疫衰老(immunosenescence),此过程严格受基因调控。免疫系统的衰老性改变使其识别、杀灭隐匿性肿瘤的功能下降,肿瘤细胞更易发生逃逸,进而逐渐发展成临床可察的肿瘤。近十年来关于免疫监视机制的研究已十分深入<sup>[5]</sup>,而肿瘤疫苗接种、免疫检查点阻断疗法等在临床应用上取得成功也有有力地证明了免疫系统自身具备强大的抗肿瘤能力。

目前对于个体是否处于“免疫衰老”状态,仍没有具体明确的评定指标。值得注意的是,人的生理年龄和历法年龄不应混为一谈,这里的“衰老”更倾向于反映在机体免疫系统的实质性、退化性改变,以及对感染和肿瘤控制能力减弱、对疫苗的应答能力降低等。一项关于百岁老人的研究表明,由于较低的类胰岛素生长因子-1(IGF-1)活性和较高的抗炎因子IL-10和TGF- $\beta$ 水平,百岁老人实际上显示出更低的肿瘤发生率<sup>[6]</sup>。这说明机体免疫衰老程度与个体老龄化进程并非完全一致。免疫衰老虽具有很强的年龄相关性,但肿瘤患者较正常老年人的免疫状况明显更差,尤其是晚期肿瘤患者,其免疫功能可呈进行性退化性改变。这可能是由于患者体内肿瘤微环境和化疗药物的影响,致使其免疫状态低下。因此,对于未患肿瘤的老年人而言,免疫衰老可能增加其患癌风险,通过施加干预延缓免疫衰老或可预防肿瘤发生、降低老年人肿瘤患病率。而对于肿瘤患者而言,免疫衰老与肿瘤可能相互促进,形成恶性循环,通过改善免疫衰老状况可能有助于抑制疾病进展、提高抗肿瘤免疫治疗的有效率。

## 1 适应性免疫衰老与肿瘤

关于免疫衰老机制,较为公认的说法是免疫系统的衰老最早开始于胸腺的退化。胸腺是T细胞分化、成熟的场所,其功能状态直接决定了机体的细胞免疫功能,并影响体液免疫。随着年龄增长,胸腺腺体逐渐缩小、内环境改变,胸腺细胞开始凋亡,免疫功能由中枢到外周逐步衰退<sup>[7]</sup>。已有报道在衰老小鼠的胸腺中可观察到大量脂肪细胞浸润,直接影响了胸腺的形态和功能。在衰老个体中,胸腺基质微

环境发生改变,如ghrelin及其受体的表达减少导致该信号通路减弱、上皮细胞向间叶细胞转变,而间叶细胞通过分泌促脂肪化调节因子可促进脂肪细胞生成<sup>[8]</sup>。胸腺退化导致T细胞发育、分化、成熟障碍,机体免疫监视功能下降,肿瘤细胞失去制约而更易于形成临床可察的肿瘤。

T细胞的衰老性变化主要体现在初始T细胞耗竭、记忆性T细胞蓄积、TCR多样性减少及T细胞表达谱改变等,致使其无法正常识别体内恶变细胞,或者识别后不能有效调动免疫反应加以清除,因此恶变细胞数目增多,促使肿瘤逐渐生长。在机体遇到从未接触过的肿瘤特异性抗原(TSA)时,初始T细胞在诱生抗肿瘤免疫反应中发挥不可或缺的作用。目前普遍认为,人体免疫系统中T细胞数量分布由以初始T细胞为主向记忆性T细胞为主的转变是免疫衰老的重要特征之一<sup>[9]</sup>。由于胸腺萎缩和退化,其向外周输出的初始T细胞数量呈进行性减少。研究表明年轻人CD4<sup>+</sup>初始T细胞的胸腺输出量约为1600万/d,而65岁以上老年人的该数值则降至100万/d以下<sup>[10]</sup>。尽管一些外周稳态因子可促进初始T细胞增殖,能一定程度上维持初始T细胞的数量,但由于衰老个体长期暴露于各种抗原的刺激,尤其以人类巨细胞病毒(CMV)最为典型,直接导致初始T细胞的持续性消耗,同时逐渐形成记忆性T细胞的蓄积<sup>[11,12]</sup>。由于肿瘤本身具有高突变性,初始T细胞的不足导致突变后产生的肿瘤新抗原无法被识别,大大增加了发生肿瘤的风险。

在T细胞发育过程中,T细胞抗原受体(TCR)经过胸腺的阳性选择而具有多样性,TCR多样性的逐渐减少也是T细胞免疫衰老的重要标志之一。TCR为异二聚体,按其肽链组成可分为TCR $\alpha\beta$ 和TCR $\gamma\delta$ ,前者具有高度多样性且参与识别肿瘤相关抗原肽。Britanova等<sup>[13]</sup>通过研究不同年龄段人群的TCR免疫组库发现,TCR $\beta$ 链的多样性随着年龄增长呈明显下降趋势,在40岁时已经显著减少,并且初始T细胞的百分比呈线性下降直至70岁,与TCR多样性显示出强相关性。TCR多样性的减少直接影响T细胞的肿瘤抗原亲和力和免疫效应激活途径,使机体无法正常识别和杀伤肿瘤细胞。目前对于肿瘤治疗的研究也发现,通过提供外源性免疫刺激或增加免疫细胞数量等手段可使TCR多样性明

显增加,有效提高机体的抗瘤效应<sup>[14-15]</sup>。

免疫系统的衰老进程中 T 细胞基因表达谱发生改变,T 细胞活化、增殖和分泌细胞因子的功能降低,机体抗肿瘤作用明显下降。例如,老年人外周血 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞中,共刺激分子 CD28 表达下降,而 CD56、CD57 表达水平增加。而通过一项病例—对照研究发现,在肺癌患者中检测到与免疫衰老迹象一致的 CD28<sup>+</sup>CD57<sup>-</sup>T 细胞比例减少、CD28<sup>-</sup>CD57<sup>+</sup>细胞比例增高<sup>[16]</sup>。此外,与年轻人[(24±2.3)岁]相比,老年人[(84±1.8)岁]外周血中 CD28<sup>+</sup>CD57<sup>+</sup>T 细胞有所增高,并且该类细胞高表达 Bcl-2、CD95、CD45RO、CCR5 和 PD-1,与肿瘤发生发展密切相关<sup>[17]</sup>。细胞毒性 T 淋巴细胞抗原(CTLA-4)作为 CD28 受体家族的一员,可以与共刺激分子 CD28 竞争性结合抗原提呈细胞(APC)表面 CD80 和 CD86、减少 CD28 的共刺激作用,进而抑制 T 细胞的抗肿瘤效应。而衰老机体的 CTLA-4 表达明显上调,在肿瘤的发生发展进程中起促进作用<sup>[18]</sup>。由此可见,衰老导致的 T 细胞表达谱改变与肿瘤的发生发展密切相关。

## 2 固有免疫衰老与肿瘤

固有免疫系统是机体抗肿瘤的第一道防线。已证实,固有免疫细胞在缺乏适应性免疫的情况下相互作用也能够抑制原发性肿瘤模型中的肿瘤形成。例如,NK 细胞通过产生的 INF- $\gamma$  诱导 M1 型巨噬细胞,在肿瘤免疫编辑过程中发挥重要作用<sup>[19]</sup>。Dectin-1 是一种表达于巨噬细胞和树突状细胞的模式识别受体,通过识别一些肿瘤细胞表面的 N-聚糖结构后激活巨噬细胞和树突状细胞,进而诱导 NK 细胞、Th 细胞产生抗肿瘤效应<sup>[20-21]</sup>。随着年龄增长,固有免疫细胞出现一系列功能和数量上的退行性改变,其细胞毒作用、吞噬功能及抗原提呈能力明显减弱。

NK 细胞依赖于表面的刺激性受体和抑制性受体的协调作用选择性杀伤体内突变细胞、保护正常细胞。其中最为典型的刺激性受体是 NKG2D 受体,能够直接识别和杀伤表达其配体(如 MICA-B、ULBP 等)的肿瘤细胞,在机体免疫监视过程中发挥重要作用<sup>[22-23]</sup>。NK 细胞表达的 NCR 受体(如 NKp46、NKp44 和 NKp30)、DNAM-1 受体在识别肿瘤细胞、诱导 NK 细胞发挥抗肿瘤效应方面的作用也已得到

证实<sup>[24-26]</sup>。随着免疫系统逐步衰老,NK 细胞的表型和功能发生显著改变,当受到 IL-2 等细胞因子刺激时其增殖、杀伤能力减弱,分泌的 IFN- $\gamma$  和趋化因子亦减少,免疫监视作用被削弱<sup>[27-28]</sup>。

巨噬细胞的吞噬作用是程序性细胞死亡的关键环节。肿瘤中经常观察到程序性细胞死亡的信号通路发生改变,如钙网蛋白作为促吞噬信号在肿瘤细胞表面表达上调,尽管肿瘤细胞上抑制吞噬的配体如 CD47 表达亦上调,表现出对吞噬作用的抗性,但通过阻断肿瘤细胞表面受体 CD47 仍可促进吞噬细胞发挥抗肿瘤作用<sup>[29]</sup>。老年人巨噬细胞的吞噬能力减弱、自由基产生减少、促炎性细胞因子生成增加,其清除和抑制肿瘤的能力逐渐下降<sup>[30]</sup>。已证实,激活的 M1 亚型巨噬细胞能抑制肿瘤生长、转移和血管生成,而免疫衰老导致 TLR 信号传导缺陷,吞噬细胞不能被正常活化,从而影响其杀伤入侵病原体和自身恶性细胞的功能<sup>[31]</sup>。同时,由于老化的巨噬细胞不能有效摄取并提呈肿瘤抗原以激活 T 细胞,影响 T 细胞发挥其特异性抗癌效应。

树突状细胞(DCs)是目前所知体内功能最强的专职 APC,能够摄取和加工肿瘤抗原并以抗原肽-MHC II 类分子复合物(pMHC)的形式呈递给 T 细胞,从而激活初始 T 细胞活化和增殖,杀伤肿瘤细胞。此外,DCs 还能诱导体液或 NK 细胞的抗肿瘤免疫途径。DCs 在应对多种刺激时是连接固有免疫和适应性免疫十分重要的桥梁。Grolleau 等<sup>[32]</sup>对比了来自青龄鼠(3~6 个月龄)和老龄鼠(21~24 个月龄)的 CD11c<sup>+</sup> CD4<sup>-</sup> CD8<sup>-</sup>髓源 DCs 对于 B16-OVA 黑色素瘤的抗肿瘤作用,结果表明老龄鼠来源的 DCs 的抗肿瘤作用明显受损,可能与衰老的微环境有关;进一步将青龄鼠来源的 DC 疫苗分别注射到青龄和老龄荷瘤小鼠中时,发现其在老龄鼠中的抗肿瘤作用比青龄鼠降低了两倍<sup>[32]</sup>。多项研究表明老年人循环 DC(cDC)和浆细胞型 DC(pDC)在数量上均显著减少,成熟状态的 DC 明显增多,此外,65 岁以上老年人 DCs 表面 TLR 的表达和生物学功能明显降低,由相应 TLR 介导的细胞因子(如 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\alpha$  等)的分泌亦随之减少,从各个方面影响 DC 在抗肿瘤免疫中发挥正常作用,使机体更倾向于发生免疫耐受或肿瘤免疫逃逸<sup>[33-35]</sup>。



### 3 免疫衰老与抗肿瘤免疫疗法

近年来,免疫疗法成为肿瘤治疗学的研究热点,其临床疗效逐步得到认可。肿瘤免疫治疗主要包括主动免疫治疗、免疫检查点阻断疗法(ICIs)、抗体靶向治疗、过继细胞回输等。其原理是通过激发和增强机体免疫功能,从而达到控制和杀伤肿瘤细胞的目的。然而,仍有部分患者对于上述治疗的反应不佳,可能与免疫衰老导致的机体识别、杀伤肿瘤能力减弱有关<sup>[36-37]</sup>。由此可见,免疫衰老在肿瘤免疫治疗中的作用应得到充分重视,深入了解老年个体免疫治疗效果不佳的原因十分必要。

目前研究最为深入的免疫检查点包括 CTLA-4、程序性死亡蛋白 1 及其配体(PD-1/PD-L1),其原理是通过免疫检查点抑制剂阻断抑制信号的传递,进而促进细胞毒性 T 淋巴细胞活化,达到抗肿瘤的效果。美国 FDA 于 2011 年已批准易普利单抗(CTLA-4 阻断剂)用于治疗晚期黑色素瘤<sup>[38]</sup>。同时,PD-1 及其配体 PD-L1 的抑制剂在许多肿瘤治疗中显示出良好的治疗效果。近期,Yonesaka 等<sup>[39]</sup>发现表达于多种恶性肿瘤的 B7-H3 分子也可作为免疫治疗靶点,以抗 B7-H3 抗体联合抗 PD-1/PD-L1 抗体治疗非小细胞肺癌(NSCLC)有很好的研究前景。此外,近年来也陆续发现许多新的检查点可作为潜在的免疫治疗靶点,例如 B7S1、VISTA、LAG3、OX40 等<sup>[40-43]</sup>。近年来,肿瘤疫苗在前列腺癌、乳腺癌、肺癌、黑色素瘤等恶性肿瘤的治疗中已得到广泛的研究和应用,并且在许多临床 II/III 期试验中显示出良好疗效,能够显著延长恶性肿瘤患者总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)<sup>[44]</sup>。基于 DC 的肿瘤疫苗显示出了良好的应用前景,安全性高且能有效延长生存期,在抗肿瘤免疫治疗中极具潜力<sup>[45]</sup>。

这些令人欣喜的研究进展表明,通过免疫疗法增强免疫监视作用、进而控制肿瘤进展是可实现的。然而,多项疗效观察均表明,老年个体的疫苗接种有效率远远不如年轻个体<sup>[46]</sup>。衰老相关的免疫功能低下与老年人群的肿瘤高发性和免疫治疗低效性密切相关。免疫衰老导致 T 细胞活化及识别、杀伤肿瘤抗原的能力降低、DC 细胞的摄取加工能力减弱,可想而知检查点阻断、肿瘤疫苗等疗法在免疫衰老机体中达不到理想的疗效。老龄宿主对于免疫干预疗

法表现出弱反应甚至无反应,而通过支持免疫系统、延缓免疫衰老进程能有效提高老年人的免疫治疗有效率。

### 4 展 望

随着人类社会老龄化,老年群体对于疾病防控和提高患病生存质量的需求明显增加。百岁老人一直被视为健康老化的典范,对于这部分人免疫状况的研究表明,长寿的可能原因在于其免疫系统功能保持良好状态<sup>[47]</sup>。而在普遍的人体衰老进程中,机体固有免疫和适应性免疫出现不同程度的损伤,尤其是适应性免疫的改变表现出更强的年龄依赖性。

我们不妨设想,如果通过施加干预可延缓甚至逆转免疫衰老进程,增强宿主免疫系统自身的抗肿瘤应答能力,那么老年人的肿瘤患病率可能降低,免疫衰老的肿瘤患者对于抗肿瘤免疫治疗的应答率亦可增高,肿瘤在老年人中的发生、复发和转移情况也将有所改善。因此,研究如何通过药物干预推迟或减缓免疫系统的衰老对于肿瘤防控具有重大意义。Lopez-Otin 等<sup>[48]</sup>列举了机体衰老的 9 大经典特征,包括基因组不稳定性、端粒缩短、表观遗传学改变、蛋白内稳态丧失、营养感应失调、线粒体功能异常、细胞衰老、干细胞耗竭和细胞间信息交换改变。Nicholas 等<sup>[49]</sup>也认为,免疫衰老的潜在机制包括伴随年龄增长而发生的 DNA 甲基化(DNA<sub>m</sub>)和 DNA 羟甲基化(DNA<sub>hm</sub>)等遗传因素。通过以上细胞内和细胞外机制能够激活衰老相关通路,而目前许多研究表明,通过抑制上述衰老相关途径可有效逆转衰老 T 细胞的增殖缺陷,延缓免疫衰老,增强机体抗肿瘤能力。

Carrio 等<sup>[50]</sup>发现通过升高 IL-7 水平来改善荷瘤小鼠的胸腺微环境,可实现胸腺功能的逆转,促进其向外周输出 T 细胞。通过向老龄鼠输注 ghrelin,可观察到胸腺上皮细胞数目增加,其向间叶细胞的转变趋势得到逆转,胸腺的脂肪浸润得到改善<sup>[8]</sup>。越来越多研究表明通过调节 IL-7、生长激素、促生长激素、角质细胞因子等能够增加胸腺腺体质量或提高胸腺外周 T 细胞输出量<sup>[51]</sup>。这相当于在一定程度上逆转了胸腺萎缩、延缓免疫衰老,由此达到增强宿主自身抗肿瘤免疫应答能力的作用,可作为提高肿瘤

患者免疫治疗应答率的新的研究思路。此外,衰老的T细胞缺乏正常的p38激活途径,能自发与腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)结合,由此触发p38向支架蛋白TAB1的募集,导致p38自身磷酸化,进而抑制端粒酶活性、T细胞增殖和TCR关键组分的表达,但通过阻断AMPK-Tab1依赖的p38激活途径可逆转衰老T细胞的增殖缺陷<sup>[52]</sup>。Van der Geest等<sup>[53]</sup>发现低亲和力TCR的刺激可促进表达CD25的初始CD4<sup>+</sup>T细胞数目增加,并由稳态因子IL-2维持其平衡,此机制可能有助于维持和提高衰老机体的免疫功能。近期研究表明,维持年轻态肠道菌群架构有助于延缓免疫衰老,乳酸杆菌、双歧杆菌等益生菌能下调促炎性反应、调节免疫功能,对于预防和治疗多种人类疾病具有潜在价值<sup>[54-55]</sup>。也有学者提出观点,通过克隆相应的TCR基因并转入肿瘤患者的T细胞中,或许能够填补免疫衰老造成的TCR缺失<sup>[56]</sup>。

单一的治疗方法对于肿瘤而言往往效果不佳,必须由多种治疗方向共同作用,将支持自身免疫功能与诱导肿瘤细胞死亡、阻断抑制性受体等免疫疗法协同起来,或许能达到更好的疗效。因此,通过改善免疫衰老状况提高老年人抗肿瘤治疗效果,对于改进肿瘤免疫治疗策略、提高治疗有效率极为重要。

## 参考文献:

- [1] Liljefors M, Nilsson B, Hjelm Skog AL, et al. Natural killer (NK) cell function is a strong prognostic factor in colorectal carcinoma patients treated with the monoclonal antibody 17-1A[J]. *Int J Cancer*, 2003, 105(5): 717-723.
- [2] Kondratiev S, Sabo E, Yakirevich E, et al. Intratumoral CD8<sup>+</sup> T lymphocytes as a prognostic factor of survival in endometrial carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(13): 4450-4456.
- [3] Hanagiri T, Shigematsu Y, Shinohara S, et al. Clinical significance of the frequency of regulatory T cells in regional lymph node lymphocytes as a prognostic factor for non-small-cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2013, 81(3): 475-479.
- [4] Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2019, [Epub ahead of print]
- [5] Perez-Lanzon M, Zitvogel L, Kroemer G. Failure of immunosurveillance accelerates aging [J]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(4): e1575117.
- [6] Salvioli S, Capri M, Bucci L, et al. Why do centenarians escape or postpone cancer? The role of IGF-1, inflammation and p53 [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2009, 58(12): 1909-1917.
- [7] Aspinall R, Pitts D, Lapenna A, et al. Immunity in the elderly: the role of the thymus [J]. *J Comp Pathol*, 2010, 142(Suppl 1): S111-S115.
- [8] Youm YH, Yang H, Sun Y, et al. Deficient ghrelin receptor-mediated signaling compromises thymic stromal cell microenvironment by accelerating thymic adiposity [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(11): 7068-7077.
- [9] Weinberger B, Lazuardi L, Weiskirchner I, et al. Healthy aging and latent infection with CMV lead to distinct changes in CD8<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup> T-cell subsets in the elderly [J]. *Hum Immunol*, 2007, 68(2): 86-90.
- [10] Westera L, Van Hoeven V, Drylewicz J, et al. Lymphocyte maintenance during healthy aging requires no substantial alterations in cellular turnover[J]. *Aging Cell*, 2015, 14(2): 219-227.
- [11] Sauce D, Larsen M, Fastenackels S, et al. Lymphopenia-driven homeostatic regulation of naive T cells in elderly and thymectomized young adults[J]. *J Immunol*, 2012, 189(12): 5541-5548.
- [12] Koch S, Solana R, Dela Rosa O, et al. Human cytomegalovirus infection and T cell immunosenescence: a mini review[J]. *Mech Ageing Dev*, 2006, 127(6): 538-543.
- [13] Britanova OV, Putintseva EV, Shugay M, et al. Age-related decrease in TCR repertoire diversity measured with deep and normalized sequence profiling [J]. *J Immunol*, 2014, 192(6): 2689-2698.
- [14] Sportes C, Hakim FT, Memon SA, et al. Administration of rhIL-7 in humans increases in vivo TCR repertoire diversity by preferential expansion of naive T cell subsets [J]. *J Exp Med*, 2008, 205(7): 1701-1714.
- [15] Palermo B, Del Bello D, Sottini A, et al. Dacarbazine treatment before peptide vaccination enlarges T-cell repertoire diversity of melan-a-specific, tumor-reactive CTL in melanoma patients [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(18): 7084-7092.
- [16] Onyema OO, Decoster L, Njemini R, et al. Shifts in subsets of CD8<sup>+</sup> T-cells as evidence of immunosenescence in patients with cancers affecting the lungs: an observational case-control study[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 1016.
- [17] Onyema OO, Njemini R, Forti LN, et al. Aging-associated subpopulations of human CD8<sup>+</sup> T-lymphocytes identified by their CD28 and CD57 phenotypes [J]. *Arch Gerontol*

- Geriatr, 2015, 61(3):494–502.
- [18] Leng Q, Bentwich Z, Borkow G. CTLA-4 upregulation during aging[J]. Mech Ageing Dev, 2002, 123(10): 1419–1421.
  - [19] O'sullivan T, Saddawi-Konefka R, Vermi W, et al. Cancer immunoediting by the innate immune system in the absence of adaptive immunity[J]. J Exp Med, 2012, 209(10): 1869–1882.
  - [20] Chiba S, Ikushima H, Ueki H, et al. Recognition of tumor cells by Dectin-1 orchestrates innate immune cells for anti-tumor responses[J]. Elife, 2014, 3:e04177.
  - [21] Chen J, Zhao Y, Chu X, et al. Dectin-1-activated dendritic cells: a potent Th9 cell inducer for tumor immunotherapy [J]. Oncoimmunology, 2016, 5(11):e1238558.
  - [22] Diefenbach A, Jamieson AM, Liu SD, et al. Ligands for the murine NKG2D receptor: expression by tumor cells and activation of NK cells and macrophages [J]. Nat Immunol, 2000, 1(2): 119–126.
  - [23] Guerra N, Tan YX, Joncker NT, et al. NKG2D-deficient mice are defective in tumor surveillance in models of spontaneous malignancy[J]. Immunity, 2008, 28(4): 571–580.
  - [24] Bryceson YT, March ME, Barber DF, et al. Cytolytic granule polarization and degranulation controlled by different receptors in resting NK cells[J]. J Exp Med, 2005, 202(7): 1001–1012.
  - [25] Bottino C, Castriconi R, Pende D, et al. Identification of PVR (CD155) and Nectin-2 (CD112) as cell surface ligands for the human DNAM-1 (CD226) activating molecule [J]. J Exp Med, 2003, 198(4): 557–567.
  - [26] Kruse PH, Matta J, Ugolini S, et al. Natural cytotoxicity receptors and their ligands[J]. Immunol Cell Biol, 2014, 92(3): 221–229.
  - [27] Solana R, Mariani E. NK and NK/T cells in human senescence[J]. Vaccine, 2000, 18(16): 1613–1620.
  - [28] Manser AR, Uhrberg M. Age-related changes in natural killer cell repertoires: impact on NK cell function and immune surveillance [J]. Cancer Immunol Immunother, 2016, 65(4): 417–426.
  - [29] Chao MP, Jaiswal S, Weissman-Tsukamoto R, et al. Calreticulin is the dominant pro-phagocytic signal on multiple human cancers and is counterbalanced by CD47 [J]. Sci Transl Med, 2010, 2(63): 63ra94.
  - [30] Fulop T, Kotb R, Fortin CF, et al. Potential role of immunosenescence in cancer development[J]. Ann N Y Acad Sci, 2010, 1197: 158–165.
  - [31] Oishi Y, Manabe I. Macrophages in age-related chronic inflammatory diseases [J]. NPJ Aging Mech Dis, 2016, 2: 16018.
  - [32] Grolleau-Julius A, Abernathy L, Harning E, et al. Mechanisms of murine dendritic cell antitumor dysfunction in aging[J]. Cancer Immunol Immunother, 2009, 58(12): 1935–1939.
  - [33] Vora R, Bernardo D, Durant L, et al. Age-related alterations in blood and colonic dendritic cell properties [J]. Oncotarget, 2016, 7(11): 11913–11922.
  - [34] Jing Y, Shaheen E, Drake RR, et al. Aging is associated with a numerical and functional decline in plasmacytoid dendritic cells, whereas myeloid dendritic cells are relatively unaltered in human peripheral blood [J]. Hum Immunol, 2009, 70(10): 777–784.
  - [35] Orsini G, Legitimo A, Failli A, et al. Enumeration of human peripheral blood dendritic cells throughout the life[J]. Int Immunol, 2012, 24(6): 347–356.
  - [36] Pera A, Campos C, Lopez N, et al. Immunosenescence: implications for response to infection and vaccination in older people[J]. Maturitas, 2015, 82(1): 50–55.
  - [37] Nishijima TF, Muss HB, Shachar SS, et al. Comparison of efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) between younger and older patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Cancer Treat Rev, 2016, 45: 30–37.
  - [38] Ledford H. Melanoma drug wins US approval [J]. Nature, 2011, 471(7340): 561.
  - [39] Hu H, Zhu Q, Luo XS, et al. Efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors against pretreated advanced cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Oncotarget, 2018, 9(14): 11846–11857.
  - [40] Ni L, Dong C. New checkpoints in cancer immunotherapy [J]. Immunol Rev, 2017, 276(1): 52–65.
  - [41] Lichtenegger FS, Rothe M, Schnorfeil FM, et al. Targeting LAG-3 and PD-1 to enhance T cell activation by antigen-presenting cells[J]. Front Immunol, 2018, 9: 385.
  - [42] Li J, Lee Y, Li Y, et al. Co-inhibitory molecule b7 superfamily member 1 expressed by tumor-infiltrating myeloid cells induces dysfunction of anti-tumor CD8 (+) T cells[J]. Immunity, 2018, 48(4): 773–786.
  - [43] Curti BD, Kovacsics-Bankowski M, Morris N, et al. OX40 is a potent immune-stimulating target in late-stage cancer patients[J]. Cancer Res, 2013, 73(24): 7189–7198.
  - [44] Melero I, Gaudernack G, Gerritsen W, et al. Therapeutic vaccines for cancer: an overview of clinical trials [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2014, 11(9): 509–524.
  - [45] Kyte JA, Aamdal S, Dueland S, et al. Immune response and long-term clinical outcome in advanced melanoma patients vaccinated with tumor-mRNA-transfected dendritic

- cells[J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(11):e1232237.
- [46] Gravekamp C, Jahangir A. Is cancer vaccination feasible at older age?[J]. *Exp Gerontol*, 2014, 54:138–144.
- [47] Bucci L, Ostan R, Giampieri E, et al. Immune parameters identify Italian centenarians with a longer five-year survival independent of their health and functional status[J]. *Exp Gerontol*, 2014, 54:14–20.
- [48] Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, et al. The hallmarks of aging[J]. *Cell*, 2013, 153(6):1194–1217.
- [49] Johnson ND, Conneely KN. The role of DNA methylation and hydroxymethylation in immunosenescence [J]. *Ageing Res Rev*, 2019, 51:11–23.
- [50] Carrio R, Altman NH, Lopez DM. Downregulation of interleukin-7 and hepatocyte growth factor in the thymic microenvironment is associated with thymus involution in tumor-bearing mice [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2009, 58(12):2059–2072.
- [51] Aspinall R, Mitchell W. Reversal of age-associated thymic atrophy: treatments, delivery, and side effects [J]. *Exp Gerontol*, 2008, 43(7):700–705.
- [52] Lanna A, Henson SM, Escors D, et al. The kinase p38 activated by the metabolic regulator AMPK and scaffold TAB1 drives the senescence of human T cells[J]. *Nat Immunol*, 2014, 15(10):965–972.
- [53] Van Der Geest KS, Abdulahad WH, Teteloshvili N, et al. Low-affinity TCR engagement drives IL-2-dependent post-thymic maintenance of naive CD4+ T cells in aged humans[J]. *Aging Cell*, 2015, 14(5):744–753.
- [54] Gareau MG, Sherman PM, Walker WA. Probiotics and the gut microbiota in intestinal health and disease[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2010, 7(9):503–514.
- [55] Mariat D, Firmesse O, Levenez F, et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age[J]. *BMC Microbiol*, 2009, 9:123.
- [56] Pawelec G. Immunosenescence and cancer [J]. *Biogerontology*, 2017, 18(4):717–721.