

肿瘤免疫治疗不容忽视的微环境:癌相关成纤维细胞

李莹歌,姚颐,宋启斌,高彦君,许斌,董熠
(武汉大学人民医院,湖北 武汉 430060)

摘要:癌相关成纤维细胞(cancer associated fibroblasts, CAF),肿瘤微环境中宿主细胞主要成分,除具有直接促瘤作用外,还可通过抑制 T 细胞功能、促进免疫抑制细胞功能、调节胞外基质结构参与肿瘤免疫抑制微环境的形成。抑制 CAF 功能和以 CAF 为靶点的抗肿瘤微环境治疗为免疫治疗提供新的辅助手段。

关键词:癌相关成纤维细胞;肿瘤免疫;免疫治疗;靶向治疗

中图分类号:R730.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2018)11-1060-05

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2018.11.B005

Microenvironment That Tumor Immunotherapy Cannot Ignore: Cancer-associated Fibroblasts

LI Ying-ge, YAO Yi, SONG Qi-bin, GAO Yan-jun, XU Bin, DONG Yi

(Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

Abstract: Cancer associated fibroblasts (CAF), the main components of the host cells in the tumor microenvironment, not only have a direct "tumor promoting" role, but also participate in the formation of immunosuppressive microenvironment by inhibiting T lymphocyte function, promoting immunosuppressive cell function, and regulating the structure of extracellular matrix. Anti-tumor microenvironment therapy that inhibits CAF function would provide a new auxiliary method for immunotherapy.

Subject words: cancer associated fibroblasts; tumor immune; immunotherapy; targeted therapy

癌相关成纤维细胞(cancer associated fibroblasts, CAF)作为肿瘤微环境中的重要组成部分,可通过多种途径调节肿瘤免疫,促进肿瘤免疫抑制微环境的形成^[1]。近年来,越来越多的研究致力于探索 CAF 的肿瘤免疫抑制机制及其在免疫治疗中的作用,而抑制 CAF 功能或以之为靶点的治疗协同免疫治疗也许会成为未来免疫治疗的新方向。本文主要针对 CAF 在肿瘤免疫中作用进展进行综述。

1 癌相关成纤维细胞概述

癌相关成纤维细胞是一种来源于肿瘤间质的活

化的成纤维细胞,是肿瘤微环境中宿主细胞的主要成分,由正常成纤维细胞、肿瘤干细胞^[2]、间充质干细胞^[3]、内皮细胞^[4]等分化而来。CAF 的鉴别主要依靠形态学结合表面标志物,如 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)、腱生蛋白(tenascin-C, TNC)、神经胶质抗原(neuron glial antigen, NG2)、血小板源生长因子受体- α/β (platelet-derived growth factor α/β , PDGFR- α/β)、成纤维细胞活化因子(fibroblast activation protein, FAP)、Podoplanin 蛋白等^[5]。

CAF 生物学功能主要包括促进肿瘤发生、发展、转移、血管生成、胞外基质重塑、上皮间质转化^[6]、抗肿瘤药物耐药^[7]等。CAF 实现上述功能的一个重要机制是通过直接作用或旁分泌的方式影响免疫细胞功能或减少免疫细胞与癌细胞的物理接触,从而减少机体免疫系统对癌细胞的识别和杀伤,这也成为肿瘤免疫逃逸的重要一环。而这种免疫抑制作用同样解释了部分临床患者对免疫治疗不敏感的原因。

基金项目:国家自然科学基金(81670123)

通讯作者:姚颐,副主任医师,博士;武汉大学人民医院肿瘤中心,湖北省武汉市武昌区解放路 238 号(430060);E-mail: yaoyi2018@whu.edu.cn; 宋启斌,主任医师,博士;武汉大学人民医院肿瘤中心,湖北省武汉市武昌区解放路 238 号(430060);E-mail: qibinsong@163.com

收稿日期:2018-04-11; **修回日期:**2018-07-20

已有研究证实,CAF可以影响甚至逆转免疫治疗效果。随着对CAF的免疫抑制机制的不断挖掘,以CAF为靶点的治疗模式已在一些研究中得到尝试^[8],有望成为免疫治疗的新手段。

2 CAF参与肿瘤免疫抑制

2.1 CAF抑制T细胞功能

特异性免疫应答是机体识别杀伤癌细胞的最重要手段,其中T淋巴细胞尤其是细胞毒性T细胞(CD8⁺T细胞)具有直接杀伤肿瘤细胞作用,是特异性免疫的主力。免疫治疗的主要目的即提高T细胞对肿瘤的杀伤作用。研究发现,CAF可以通过抑制T细胞功能参与肿瘤免疫抑制。

活化的成纤维细胞(即CAF)分泌机能旺盛,可通过分泌多种细胞因子调节其周围多种细胞的生物学行为。Cohen等^[9]在人乳腺癌组织中发现壳多糖酶3样蛋白1(chitinase 3-like-1,CHI3L1)表达增加,这是一种高表达于CAF的蛋白,在动物模型中敲除CAF的CHI3L1基因后,CD4⁺T细胞及CD8⁺T细胞在肿瘤组织中浸润增加。Chen等^[10]则发现FAP⁺CAF可分泌高水平CC族趋化因子2(chemokine C-C motif 2,CCL2),后者除导致免疫抑制性细胞浸润增加及程序性死亡分子配体1(programmed death-Ligand 1,PD-L1)表达增加外,同样导致CD3⁺细胞浸润明显减少,且CD8⁺T细胞发挥杀伤作用的颗粒酶B水平也明显减少。Koeck等^[11]在人肺癌细胞(人肺癌细胞系A549及未分化癌细胞系Calu-6)+成纤维细胞(细胞系SV80)+外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell,PBMC)三维共培养模型中发现,相较于A549或Calu-6细胞单独培养,在A549/SV80/PBMC和Calu-6/SV80/PBMC共培养组织中肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor,TNF α)及白细胞介素-2(interleukin-2,IL-2)、IL-5、IL-6及IL-12、p70表达均明显增高;且Calu-6/SV80/PBMC共培养组织中IL-5、IL-6及IL-12、p70表达高于Calu-6/PBMC共培养组织;Calu-6/PBMC共培养组织中单核细胞可浸润至瘤体内部,而Calu-6/SV80/PBMC共培养组织中CD3⁺/CD8⁺单核细胞仅分布于肿瘤周边;且在Calu-6/SV80/PBMC共培养组织中,CD45RA⁺的调节性T细胞(regulatory T cells,Tregs)

浸润增加。Takahashi等^[12]则发现CAF中IL-6、CXC族趋化因子8(chemokine C-X-C motif 8,CXCL8)、TNF、转化生长因子 β 1(transforming growth factor β 1,TGF β 1)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)基因表达较正常成纤维细胞高,且经CAF上清培养液培养的T细胞凋亡明显增加。Cheng等^[13]的研究则发现,CAF细胞培养上清液可通过分泌IL-6增加中性粒细胞中STAT3的表达促进中性粒细胞存活及活化,从而间接影响T细胞功能。

另一方面,在肿瘤微环境中,CAF实现其免疫抑制作用离不开细胞间相互作用。Matthew等^[14]研究表明CAF具有捕获、酶解处理并交叉提呈外源性抗原的能力,而这种抗原提呈作用可使T细胞产生不可逆的功能修饰,致其对癌细胞的杀伤能力下降;另外,CAF向T细胞呈递抗原的过程中,刺激T细胞表面Fas和程序性死亡分子1(programmed death-1,PD-1)表达增加,相应地,CAF表面PD-L2和FasL表达亦增加,与T细胞表面PD-1和Fas结合最终导致T细胞程序性死亡。在另一项研究中,将具有CAF表型的Podoplanin⁺淋巴结间质细胞(lymph node stromal cells,LNSC)瘤内注射至黑色素瘤小鼠模型中,发现Podoplanin⁺LNSC可通过与T细胞相互作用导致T细胞活化相关的CD65、CD25表达下降及T细胞受体下游信号分子ZAP-70、SYK磷酸化下降,增殖相关的CD71表达下降,凋亡相关的组蛋白 γ H2Ax、切割型Caspase 3表达上调^[15]。

综上所述,CAF一方面不但可通过分泌多种细胞因子影响T细胞的浸润数量和深度,而且影响肿瘤组织炎症因子分泌及T细胞亚型分化;另一方面可通过细胞间直接作用抑制T细胞活化、增殖,促进T细胞凋亡,最终抑制T细胞功能,达到免疫抑制。

2.2 CAF调节免疫抑制性细胞功能

在肿瘤微环境中存在着一大批免疫抑制细胞,它们具有负性免疫调节作用,对肿瘤的侵袭转移至关重要,这些细胞包括髓系来源抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells,MDSCs)、肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages,TAM)、Tregs和调节性树突状细胞等^[16]。CAF不但可以促进这些抑制性细胞分化形成,还可以分泌多种因子趋化免疫抑制细胞在肿瘤组织中聚集,间接发挥免疫

抑制作用。

现已发现, CAF 可通过分泌间质来源因子 1 α (stromal cell-derived factor 1 α , SDF-1 α) 结合单核细胞表面 CXC 族趋化因子受体 4 (chemokine C-X-C motif receptor 4, CXCR4) 趋化其向肿瘤组织转移, 进一步通过 IL-6/STAT3 信号途径诱导单核细胞分化成 MDSCs^[17]。而在雌激素受体阴性的乳腺癌模型中, 使用雌激素可刺激 CAF 分泌产生 SDF-1 α , 后者可通过诱导大量 MDSCs 浸润至肿瘤微环境中而发挥免疫抑制作用^[18]。另有研究发现 FAP 可通过尿激酶型纤溶酶原激活受体 (urokinase plasminogen activator receptor, uPAR) 依赖的 FAK-Src-JAK2 信号通路持续活化 STAT3, 从而促进 CAF 分泌 CCL2, 进一步募集循环 MDSCs 至肿瘤微环境中抑制肿瘤免疫、促进肿瘤发展, 而这一信号通路中的任何环节均可作为靶向 CAF 治疗的靶点^[19]。除此之外, 某些 CAF 还具有 MDSCs 表型, 直接发挥类似免疫抑制作用。循环纤维细胞是一类外周血中来源于骨髓的间充质祖细胞, 参与损伤修复、纤维化, 同时具有非单核 MDSCs (CD14-CD11c^{hi}CD123⁻) 表型^[20]。Gurcan 等研究了乳腺癌 CAF 细胞膜表面的免疫表型及功能, 发现这类 CAF 高表达髓系标志物 CD11c, 低表达主要组织相容性复合物 II 类分子, 不表达共刺激分子 CD80 和粒细胞标志物; 在功能上, 这类 CAF 不能募集树突状细胞, 但可抑制外周血单核细胞的增殖; 证明了该 CAF 从表型到功能上均类似循环纤维细胞^[21]。CAF 也可促进 TAM 的形成。在前列腺癌细胞+CAF+外周血单核细胞三维共培养模型中, CAF 的存在可促使单核细胞极化为具有免疫抑制和促瘤活性的替代性活化的巨噬细胞 (M2 型巨噬细胞), 后者可分泌多种细胞因子抑制 T 细胞增殖和活化^[22]。此外, CAF 还可通过 IL-6/STAT3 途径增加调节性树突状细胞内吲哚胺-2,3-双加氧酶 (Indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO) 表达水平, 从而发挥其抑制 T 细胞增殖活化和促进 Tregs 浸润的免疫抑制功能^[23]。

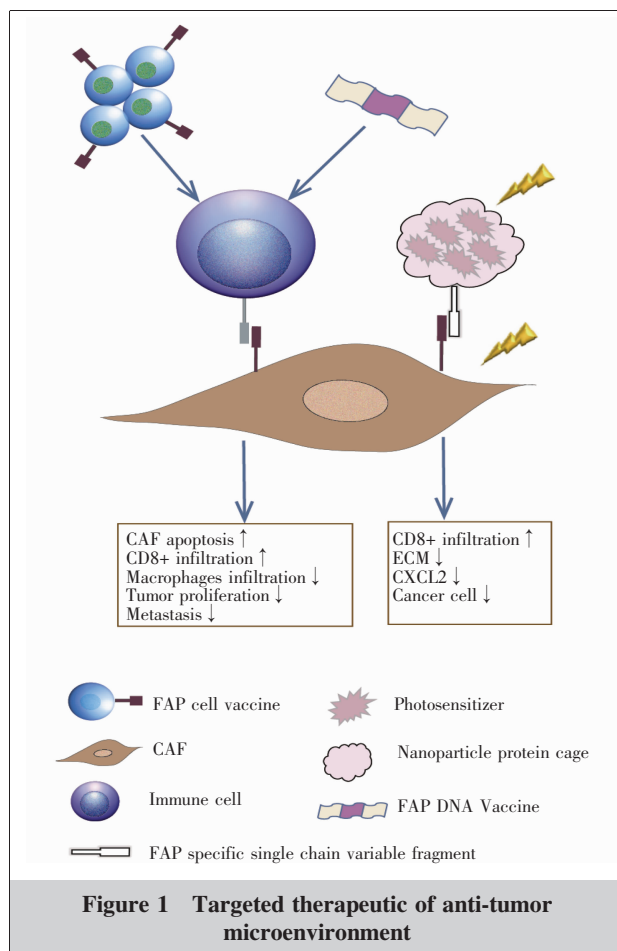
2.3 CAF 调节胞外基质结构

胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的密度和结构可影响免疫细胞在肿瘤组织的浸润程度, 结构致密的纤维化胞外基质可作为物理屏障阻止 T 细胞浸润和接触肿瘤细胞^[24]。在纤维和胶原成分疏松的瘤体区域中 T 细胞运动活性较大, 而在致密和硬

度较大的区域 T 细胞运动受限^[25]。CAF 可分泌胞外基质成分, 如纤维蛋白和 I 型胶原, 并产生纤维蛋白的癌胚异构体^[26], 通过其自身收缩性向 ECM 施加压力, 还可通过加强基质各成分之间交连以增加 ECM 强度^[27], 最终产生致密而坚硬的 ECM, 不利于免疫细胞浸润。CAF 可合成 ECM 的主要成分 TNC。Ni 等^[28]研究表明, 间质中 TNC 表达水平与 TAM 浸润程度呈正相关。纤维化的 ECM 不利于肿瘤免疫^[29], 研究表明肿瘤基质纤维化的增加可以使 CAF 持续活化, CAF 活化又反过来促进肿瘤基质纤维化, 其机制在于硬度较大的 ECM 可诱导 CAF 中 ROCK 的活化, 通过增加胞内张力、整合素聚类和对 ERK2 的信号整合, 间接稳定胞内 SNAIL1 水平。CAF 中 SNAIL1 水平的稳定可避免胞质蛋白酶体降解, 维持 CAF 中 YAP1 的水平和活性, 从而维持 CAF 的促纤维化活性^[30]。因此, CAF 可通过分泌胞外基质成分, 调节胞外基质结构作为物理屏障参与肿瘤免疫豁免。

3 CAF 相关的肿瘤免疫治疗探索

近年来, 抗 PD-1/PD-L1 治疗成为免疫治疗主流, 然而并不是所有肿瘤或所有个体对其治疗有效, 目前预测抗 PD-1/PD-L1 疗效的指标主要包括 PD-1 表达水平、肿瘤突变负荷等。除肿瘤和免疫细胞自身外, 肿瘤微环境在这期间发挥重要调节作用。Christine 等^[31]研究表明肿瘤微环境中 CAF 分泌大量 CXCL12, 而癌细胞通过产生高迁移率族蛋白 B1 与 CXCL12 形成杂合物使之大量聚集在肿瘤组织内, 导致 CD8⁺T 细胞难以接近癌细胞而完成杀伤作用, 从而解释了胰腺癌对免疫治疗耐药的原因。另一项研究表明血管紧张素受体抑制剂 (angiotensin receptor blocker, ARB) 的应用可增加抗 PD-L1 免疫治疗疗效, 其作用机制为 ARB 可结合 CAF 表面血管紧张素 II 的 I 型受体而抑制其分泌 CXCL12^[32]。肿瘤细胞产生的巨噬细胞集落刺激因子 (colony stimulating factor 1, CSF1) 可促进 TAM 的形成和分化, 理论上 CSF1 受体阻断剂 (JNJ-40346527) 的应用可阻断 TAM 在肿瘤组织的浸润, 然而实际效果不佳, 其原因在于 CSF1 同 CAF 表面 CSF1 受体结合后影响了 CAF 中 CXCL1 的分泌。当阻断 CSF1 受体后, CAF 分泌更多 CXCL1, 进而趋化粒细胞样 MDSCs,



抑制免疫活性^[33]。Hu 等^[34]发现,在肝癌小鼠模型中 CAF 分泌高水平 IL-6,后者通过趋化 MDSCs 及上调肿瘤 PD-L1 表达参与肿瘤免疫抑制,介导肝癌的抗 PD-L1 免疫治疗耐药;当辅以抗 IL-6 治疗后,肝细胞癌对抗 PD-L1 治疗具有较好的反应。

FAP 作为 CAF 的主要标志物,在肿瘤免疫抑制中也起重要作用。近年来以 CAF 表面 FAP 分子为靶点的辅助治疗手段在一些动物模型中实现,包括细胞疫苗、DNA 疫苗、靶向光免疫治疗等,为抗肿瘤治疗提供新方法。Meng 等^[35]通过病毒转染制造鼠源性 FAP⁺间质细胞,作为细胞疫苗皮下注射至 4T1 乳腺癌鼠模型中,可诱导机体免疫系统攻击癌组织中 FAP⁺细胞,导致 FAP⁺CAF 凋亡增加、I 型胶原产生减少、CD31 表达减少;同时还可导致 CD4⁺/CD8⁺T 细胞对癌细胞的识别和杀伤,抑制肿瘤增长及肺转移。Duperret 等^[36]发现合成 FAP 序列的 DNA 疫苗联合肿瘤 DNA 疫苗治疗具有明显协同作用,FAP-DNA 疫苗可打破免疫耐受,导致肿瘤组织 CD8⁺T 细胞浸

润增加,巨噬细胞浸润减少,增加肿瘤 DNA 疫苗治疗效果。Zhen 等^[37]以铁蛋白作为纳米颗粒载体,携带光敏剂及 FAP 特异性单链可变结合片段,注射至 4T1 乳腺癌鼠体内后,特异性分布于肿瘤组织,当接受光免疫治疗后,达到靶向杀伤肿瘤间质 CAF 的作用,引起 T 细胞浸润增加、CXCL12 分泌减少、胞外基质成分减少,增强肿瘤免疫,最终患鼠肿瘤生长得到控制,生存期延长。

总之,CAF 主要通过抑制 T 细胞功能、趋化免疫抑制性细胞、调节胞外基质结构等三大途径参与肿瘤免疫抑制微环境的形成,但其在不同肿瘤的微环境中作用机制不尽相同,还有待于进一步研究。CAF 作用机制的进一步阐明、更具特异性的靶点的发现、更稳定药物的开发以及患者的选择都是实现靶向 CAF 临床应用的难点。目前抗肿瘤微环境治疗主要集中在以 FAP 为靶点的靶向 CAF 治疗,随着 CAF 相关的肿瘤免疫抑制机制的不断阐明,以及抗肿瘤微环境治疗的不断尝试,对免疫治疗耐受的肿瘤有望在更多的联合治疗方法中获益。

参考文献:

- [1] Dutsch-Wicherek M, Kazmierczak W. Creation of a suppressive microenvironment by macrophages and cancer-associated fibroblasts[J]. *Front Biosci*, 2013, 18: 1003-1016.
- [2] Nair N, Calle AS, Zahra MH, et al. A cancer stem cell model as the point of origin of cancer-associated fibroblasts in tumor microenvironment[J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 6838.
- [3] Lei S, Ti X, Krause U, et al. Inhibition of TGF-beta/Smad signaling by BAMBI blocks differentiation of human mesenchymal stem cells to carcinoma-associated fibroblasts and abolishes their protumor effects [J]. *Stem Cells*, 2012, 30(12): 2810-2819.
- [4] Lin F, Wang N, Zhang T. The role of endothelial-mesenchymal transition in development and pathological process[J]. *IUBMB Life*, 2012, 64(9): 717-723.
- [5] Ishii G, Ochiai A, Neri S. Phenotypic and functional heterogeneity of cancer-associated fibroblast within the tumor microenvironment[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 99(Pt B): 186-196.
- [6] Kalluri R. The biology and function of fibroblasts in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(9): 582-598.
- [7] Tao L, Huang G, Wang R, et al. Cancer-associated fibroblasts treated with cisplatin facilitates chemoresistance of lung adenocarcinoma through IL-11/IL-11R/STAT3 signaling pathway[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 38408.
- [8] Ziani L, Chouaib S, Thiery J. Alteration of the antitumor immune response by cancer-associated fibroblasts[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 414.
- [9] Cohen N, Shani O, Raz Y, et al. Fibroblasts drive an im-

- munosuppressive and growth-promoting microenvironment in breast cancer via secretion of chitinase 3-like 1[J]. *Oncogene*, 2017, 36(31):4457–4468.
- [10] Chen L, Qiu X, Wang X, et al. FAP positive fibroblasts induce immune checkpoint blockade resistance in colorectal cancer via promoting immunosuppression[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 487(1):8–14.
- [11] Koeck S, Kern J, Zwierzina M, et al. The influence of stromal cells and tumor-microenvironment-derived cytokines and chemokines on CD3(+)/CD8(+) tumor infiltrating lymphocyte subpopulations[J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(6):e1323617.
- [12] Takahashi H, Sakakura K, Chikamatsu K. Immunosuppressive activity of cancer-associated fibroblasts in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2015, 64(11):1407–1417.
- [13] Cheng YS, Li H, Deng YN, et al. Cancer-associated fibroblasts induce PDL1 +neutrophils through the IL6-STAT3 pathway that foster immune suppression in hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Death and Disease*, 2018, 9:422.
- [14] Lakins MA, Ghorani E, Munir H, et al. Cancer-associated fibroblasts induce antigen-specific deletion of CD8+ T cells to protect tumour cells[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):948.
- [15] Hatzioannou A, Nayar S, Gaitanis A, et al. Intratumoral accumulation of podoplanin-expressing lymph node stromal cells promote tumor growth through elimination of CD4+ tumor-infiltrating lymphocytes[J]. *Oncol Immunology*, 2016, 5(9):e1216289.
- [16] Davis RJ, Van Waes C, Allen CT. Overcoming barriers to effective immunotherapy: MDSCs, TAMs, and Tregs as mediators of the immunosuppressive microenvironment in head and neck cancer[J]. *Oral Oncol*, 2016, 58:59–70.
- [17] Deng Y, Cheng J, Fu B, et al. Hepatic carcinoma-associated fibroblasts enhance immune suppression by facilitating the generation of myeloid-derived suppressor cells [J]. *Oncogene*, 2017, 36(8):1090–1101.
- [18] Ouyang L, Chang W, Fang B, et al. Estrogen-induced SDF-1 α production promotes the progression of ER-negative breast cancer via the accumulation of MDSCs in the tumor microenvironment[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:39541.
- [19] Yang X, Lin Y, Shi Y, et al. FAP promotes immunosuppression by cancer-associated fibroblasts in the tumor microenvironment via STAT3-CCL2 signaling[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(14):4124–4135.
- [20] Zhang H, Maric I, Diprima MJ, et al. Fibrocytes represent a novel MDSC subset circulating in patients with metastatic cancer[J]. *Blood*, 2013, 122(7):1105–1113.
- [21] Gunaydin G, Kesikli SA, Guc D. Cancer associated fibroblasts have phenotypic and functional characteristics similar to the fibrocytes that represent a novel MDSC subset[J]. *Oncoimmunology*, 2015, 4(9):e1034918.
- [22] Kuen J, Darowski D, Kluge T, et al. Pancreatic cancer cell/fibroblast co-culture induces M2 like macrophages that influence therapeutic response in a 3D model [J]. *PLoS One*, 2017, 12(7):e182039.
- [23] Cheng J, Deng Y, Yi H, et al. Hepatic carcinoma-associated fibroblasts induce IDO-producing regulatory dendritic cells through IL-6-mediated STAT3 activation[J]. *Oncogenesis*, 2016, 5(2):e198.
- [24] Stromnes IM, Schmitt TM, Hulbert A, et al. T cells engineered against a native antigen can surmount immunologic and physical barriers to treat pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Cancer Cell*, 2015, 28(5):638–652.
- [25] Wolf K, Te LM, Krause M, et al. Physical limits of cell migration: control by ECM space and nuclear deformation and tuning by proteolysis and traction force[J]. *J Cell Biol*, 2013, 201(7):1069–1084.
- [26] Miles FL, Sikes RA. Insidious changes in stromal matrix fuel cancer progression[J]. *Mol Cancer Res*, 2014, 12(3):297–312.
- [27] Cavaco A, Rezaei M, Niland S, et al. Collateral damage intended-cancer-associated fibroblasts and vasculature are potential targets in cancer therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(11):pii.E2355.
- [28] Ni WD, Yang ZT, Cui CA, et al. Tenascin-C is a potential cancer-associated fibroblasts marker and predicts poor prognosis in prostate cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 486(3):607–612.
- [29] Jiang H, Hegde S, Denardo DG. Tumor-associated fibrosis as a regulator of tumor immunity and response to immunotherapy[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2017, 66(8):1037–1048.
- [30] Zhang K, Grither WR, Van Hove S, et al. Mechanical signals regulate and activate SNAIL1 protein to control the fibrogenic response of cancer-associated fibroblasts[J]. *J Cell Sci*, 2016, 129(10):1989–2002.
- [31] Feig C, Jones JO, Kraman M, et al. Targeting CXCL12 from FAP-expressing carcinoma-associated fibroblasts synergizes with anti-PD-L1 immunotherapy in pancreatic cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(50):20212–20217.
- [32] Nakamura K, Yaguchi T, Ohmura G, et al. Involvement of local renin-angiotensin system in immunosuppression of tumor microenvironment[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(1):54–64.
- [33] Kumar V, Donthireddy L, Marvel D, et al. Cancer-associated fibroblasts neutralize the anti-tumor effect of csf1 receptor blockade by inducing PMN-MDSC infiltration of tumors[J]. *Cancer Cell*, 2017, 32(5):654–668.
- [34] Liu H, Shen J, Lu K. IL-6 and PD-L1 blockade combination inhibits hepatocellular carcinoma cancer development in mouse model[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 486(2):239–244.
- [35] Meng M, Wang W, Yan J, et al. Immunization of stromal cell targeting fibroblast activation protein providing immunotherapy to breast cancer mouse model[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(8):10317–10327.
- [36] Duperret EK, Trautz A, Ammons D, et al. Alteration of the tumor stroma using a consensus DNA vaccine targeting fibroblast activation protein (FAP) synergizes with antitumor vaccine therapy in mice[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(5):1190–1201.
- [37] Zhen Z, Tang W, Wang M, et al. Protein nanocage mediated fibroblast-activation protein targeted photoimmunotherapy to enhance cytotoxic T cell infiltration and tumor control[J]. *Nano Lett*, 2017, 17(2):862–869.