

盘状蛋白结构域受体与肿瘤免疫的研究进展

李美蓉, 王玉栋

(河北医科大学第四医院, 河北 石家庄 050011)

摘要: 研究发现盘状蛋白结构域受体表达异常与肿瘤发生及进展密切相关, 参与肿瘤细胞黏附、迁移、增殖和基质重塑, 且在肿瘤免疫反应过程中发挥重要作用。部分小分子盘状蛋白结构域受体抑制剂在多种实体瘤中已显示出初步临床疗效。全文就盘状蛋白结构域受体与肿瘤免疫相关方面的研究进行综述, 阐述盘状蛋白结构域受体与肿瘤免疫微环境的相互作用, 及其作为抗癌新靶点联合抗肿瘤治疗的相关临床研究的进展, 展望多种实体瘤靶向盘状蛋白结构域受体的精准治疗前景和挑战。

关键词: 盘状蛋白结构域受体; 肿瘤免疫; 肿瘤治疗

中图分类号: R730.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2024)03-0205-08

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2024.03.B005

Advances on Discoidin Domain Receptors and Tumor Immunity

LI Meirong, WANG Yudong

(Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China)

Abstract: The abnormal expression of discoidin domain receptors (DDR) has been revealed in tumor tissues, which is involved in tumor cell adhesion, migration, proliferation and stromal remodeling, and plays an important role in tumor immune response. Recently, some small-molecule inhibitors of DDRs have shown preliminary clinical efficacy in a variety of solid tumors. This paper reviews the research advances on the DDRs and tumor immunity, focusing on the interactions between DDRs and the tumor immune microenvironment, and the application of DDRs as a new target for anti-tumor therapy, and also discusses the prospects and challenges of the DDRs-targeted immunotherapy for a wide range of solid tumors.

Subject words: discoidin domain receptors; tumour immunology; tumor therapy

盘状蛋白结构域受体 (discoidin domain receptors, DDRs) 属于跨膜受体酪氨酸激酶的特殊类型, 广泛分布于人体组织, 包括盘状蛋白结构域受体 1 (discoidin domain receptor 1, DDR1) 和盘状蛋白结构域受体 2 (discoidin domain receptor 2, DDR2), 可被细胞外基质中的蛋白质胶原激活, 调节下游分子如 STAT 家族^[1], 进而协调细胞黏附、迁移、增殖和基质重塑。大量研究发现, DDRs 过表达与多种实体瘤预后不良相关^[2], 如在结直肠癌中, DDRs 过表达与肿瘤分期、淋巴结转移及总生存期 (overall survival, OS) 预后不良密切相关^[3]。在不同癌种, 甚至不同亚型中, DDR1 表达与预后呈负相关^[4]。免疫系统在对抗肿瘤的反应中起着至关重要的作用, 由淋巴细胞、中性粒细胞、巨噬细胞等免疫相关细胞介导。免疫细

胞通过胶原丰富的细胞外基质迁移, 进入血液到达肿瘤部位发挥抗肿瘤作用。DDR 可通过调节免疫细胞能量代谢抑制免疫细胞抗肿瘤作用。众多研究发现 DDRs 表达异常与肿瘤发生及进展密切相关, DDRs 有望成为具有潜力的肿瘤治疗靶点。

1 DDRs 家族

DDR 家族属于跨膜受体酪氨酸激酶家族, 能识别并结合多种胶原蛋白, 目前发现包括有 5 个亚型的 DDR1 和 1 个亚型的 DDR2^[5]。DDR1 和 DDR2 在不同组织和细胞类型中表达存在差异: DDR1 主要在上皮细胞中表达^[6], 且与多种实体瘤预后不良密切相关^[7]; DDR2 主要在结缔组织细胞中表达, 是非小细胞肺癌脑转移的致病性基因, 是潜在的治疗靶点^[8]。

基金项目: 河北省科技厅中央引导地方科技发展基金项目 (236Z7729G)

通信作者: 王玉栋, E-mail: wyd_999@hebmu.edu.cn

收稿日期: 2023-11-09; **修回日期:** 2023-12-21

在人类基因组图谱数据集中,DDR1 和 DDR2 在细胞中表达相互排斥,且在细胞系中过表达 DDR1 和 DDR2 两种受体后可抑制细胞增殖和迁移。研究认为这与 DDRs 过表达所致的 ErK 通路过度激活有关^[9]。既往研究认为 I 型胶原蛋白激活 DDR2 可以诱导原代人肺成纤维细胞中 DDR1 的表达,两种受体之间存在相互串扰作用^[10-11];而近期研究证实 DDR1 与 DDR2 在细胞膜上存在相互作用,用 I 型胶原蛋白刺激或不刺激共表达 DDR1 和 DDR2 的细胞,通过免疫共沉淀测定表明 DDR1 和 DDR2 之间存在相互关联,且这种相互作用与 I 型胶原蛋白刺激无关^[9]。

2 DDRs 与肿瘤免疫微环境

肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)指肿瘤细胞产生和生活的内环境,由多种细胞类型及细胞外基质(extracellular matrix, ECM)组成,具有异质性。细胞成分主要包括免疫细胞、肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)等^[12]。高表达 DDR1 与免疫细胞渗透(如 B 细胞、CD8⁺ T 细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、树突状细胞等)呈显著性负相关,且 DDR1 与多种免疫细胞标志物如调节性 T 细胞及 T 细胞耗竭标志物 TGF β 1、PD-1、CTLA-4 之间存在显著性相关,但其相关系数不强,反映了免疫浸润机制的复杂性^[4]。通过抑制 DDR2 的表达,调节成纤维细胞能量代谢,可降低肿瘤细胞侵袭能力^[13]。胶原蛋白是肿瘤细胞外基质最丰富的成分,胶原蛋白异常沉积与肿瘤不良预后相关。研究显示 DDR1 可促进上皮癌细胞侵袭肿瘤周围的胶原纤维,进而发生远处转移^[5]。总之,DDRs 可参与调控 TME 来调节肿瘤发生及进展。

2.1 DDRs 与免疫微环境相关细胞

2.1.1 DDRs 与淋巴细胞

淋巴细胞通过直接或间接参与免疫反应,影响肿瘤生长和免疫治疗反应^[14]。研究发现下调 DDR1 表达,可增强 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞及 NK 细胞的比值,降低免疫抑制性 T 淋巴细胞的比例^[15]。在乳腺癌中,DDR1 表达水平与 CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞浸润水平呈负相关,抗 DDR1 可使肿瘤边缘胶原纤维排列变少变短,增强免疫细胞及 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞的浸润,

同时促进干扰素产生,协同发挥抗肿瘤作用^[16-17]。在脂肪组织中,CD45⁺/DDR2⁺细胞表达 MHC II 和 CD80 水平的升高,导致 CD4⁺ T 细胞产生的 IFN- γ 和 TNF- α 增加,进而调节了 T 细胞活性,但骨髓源性 CD45⁺/DDR2⁺细胞在肿瘤进展中的存在和作用尚不清楚^[18]。研究人员通过对细胞间接触区域的肌球蛋白进行免疫染色,发现用 DDR1 抑制剂处理的细胞内聚性都被破坏,提示完整的 DDR1 激酶活性对集体细胞迁移至关重要^[19]。DDRs 可以通过影响淋巴细胞进而调节肿瘤免疫过程。

2.1.2 DDRs 与中性粒细胞

中性粒细胞作为先天性免疫系统的重要组成部分,是感染和损伤的第一反应者^[20],通过生成反应性氧化剂和激活颗粒成分和中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NETs),靶向微生物并阻止其传播^[21]。在肿瘤中,中性粒细胞可以通过 NETs 促进肿瘤进展^[22]。最近研究发现,DDR2 在幼稚中性粒细胞中表达和激活,可以促进基质金属蛋白酶的分泌,进而调节中性粒细胞的趋化方向发挥抗肿瘤作用^[23]。DDR1 通过 DDR1/PKC θ /SYK/NF- κ B 信号级联介导 CXCL5 的产生,导致肿瘤相关中性粒细胞的募集,形成 NETs,增加多种癌细胞侵袭和转移能力^[24-25]。由此可见,DDRs 介导的中性粒细胞浸润在肿瘤发生及进展中发挥重要作用,靶向 DDRs 可促进肿瘤免疫。

2.1.3 DDRs 与肿瘤相关巨噬细胞

巨噬细胞是一种多功能免疫细胞,参与调节组织稳态、抵御病原体和促进伤口愈合,DDRs 与重组人源化 III 型胶原蛋白相互作用,通过 NF- κ B/Yap 信号通路抑制巨噬细胞活化,进而抑制细胞迁移能力^[26]。血液中的单核细胞在各种趋化因子和细胞因子的作用下募集到肿瘤细胞周围,从而成为肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)。作为肿瘤微环境的重要组成部分,TAMs 影响肿瘤生长、肿瘤血管生成、免疫调节、肿瘤转移和化疗耐药^[27]。研究证实 TAMs 与肿瘤免疫密切相关^[28]。近年来研究发现 DDRs 与 TAMs 存在相关性,DDR1 通过调控 TAMs 的极化,继而影响免疫浸润^[4]。也有研究揭示,在高表达 DDR2 肿瘤中,CD68 阳性 TAMs 募集增加,认为 DDR2 可能是 TAMs 细胞群体信号转导的调节因子^[29]。

2.1.4 DDRs 与 CAFs

CAFs 是肿瘤微环境中最丰富的细胞类型,是肿瘤间质中各种细胞之间交叉通讯的中心,其生成与 DDR2 通过激活 I 型胶原蛋白介导的 MT1-MMP 途径密切相关^[30]。DDR2 是正常成纤维细胞迁移所必需的,DDR2 通过血清介导影响基质中成纤维细胞迁移,而不依赖于 DDR2 的黏附配体和胶原激活^[31-33]。在肿瘤组织或癌周组织内,DDR2 蛋白水平与 CAFs 浸润存在强相关性^[29],DDR2 可以通过旁分泌调节 CAFs 运动,进而增加肿瘤细胞的侵袭性^[34]。在 CAFs 中,抑制 DDR2 会影响其机械转导功能,扰乱细胞外基质中的胶原纤维组织,降低基质刚度和 TACS-3 特征,从而抑制肿瘤侵袭^[31]。在胃癌中,抑制 DDR1 可以通过 STAT3 调控 CAFs 活性抑制肿瘤生长^[35]。总之,DDRs 与 CAFs 密切相关,共同影响肿瘤免疫微环境。

2.2 DDRs 与 ECM

ECM 是肿瘤干细胞的微环境,具有自我更新、肿瘤产生和耐药的能力^[36-37]。ECM 作为 TME 的主要成分之一,其重要性在于其能通过受体介导的 ECM-肿瘤细胞相互作用促进肿瘤增殖、迁移增加和化疗耐药的发生等^[38]。ECM 中的Ⅲ型胶原蛋白可以通过 DDRs 影响细胞周期来介导肿瘤细胞休眠^[39]。进一步探索发现,沉默 *DDR2* 后, G_0/G_1 期细胞减少,细胞增殖力增强,但并不影响细胞的成瘤能力^[1]。研究发现,DDR1 通过 STAT1 依赖性机制诱导 COLA31 表达,将 ECM 重塑为富含Ⅲ型胶原蛋白的波状胶原结构,以维持肿瘤细胞进入休眠状态^[40]。ECM 中的 I 型胶原蛋白的异常沉积,激活 *DDR1* 和 STAT3 通路来重塑 ECM,进而促进葡萄膜黑色素瘤的肝转移^[41]。但也有学者认为,在胶原基质中, I 型胶原蛋白诱导的基质金属蛋白酶表达可以被 *DDR2* 敲低完全中和,表明 *DDR2* 能够抑制肿瘤细胞生长^[42-43]。

总的来说,研究支持 DDRs 同时调节肿瘤细胞休眠和转移,这取决于在转移部位沉积的 ECM 结构,即富含Ⅲ型胶原蛋白还是 I 型胶原蛋白^[5]。下调 DDRs 或抑制其催化活性会降低 ECM 诱导的黑色素瘤耐药性,并诱使肿瘤细胞凋亡^[44]。此外,ECM 还被认为与肿瘤免疫逃逸密切相关^[45]。总之,ECM 在原发性肿瘤进展和转移中起着复杂作用。DDRs 被

认为是此过程机制中的关键调节因子。

2.3 DDRs 与肿瘤免疫逃逸

免疫逃逸是侵袭性肿瘤预后不良的重要特征。TME 中沉积的 ECM 参与此过程,肿瘤周围致密的胶原网络可以阻止肿瘤免疫浸润^[45],但其潜在机制尚不清楚。最近研究报道了 DDR1 在此过程中的作用机制^[17],在三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)小鼠肿瘤模型中,敲低 *DDR1* 可以使免疫正常的小鼠延缓肿瘤生长,而在免疫缺陷的小鼠中肿瘤生长没有受到抑制。研究人员认为此机制归因于 *DDR1* 介导的肿瘤免疫排斥效应,而不是通过抑制浸润的细胞毒性淋巴细胞。值得注意的是,这与相关研究发现的 *DDR1* 表达与 CD8⁺ T 细胞呈负相关结果一致^[3]。

DDR1 通过增强免疫抑制微环境促进结直肠癌进展,过表达 *DDR1* 可以抑制肿瘤微环境中 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞浸润,而 CD8⁺ T 细胞可分泌 IFN- γ 产生抗肿瘤作用,进一步研究发现 *DDR1* 可以抑制 CD8⁺ T 细胞分泌 IFN- γ ;此外 IL-18 可以诱导 T 细胞产生干扰素,而过表达 *DDR1* 显著性降低细胞中 IL-18 的水平,敲低 *DDR1* 能促进其合成和释放,且 *DDR1* 可以通过 JNK/c-Jun 通路抑制 PD-L1 表达,进而产生免疫逃逸^[46]。

3 DDRs 作为抗癌新靶点

3.1 DDRs 抑制剂单药

已有多项研究证实 DDRs 与多种实体瘤预后不良相关^[6,47-48],DDRs 可作为潜在治疗靶点^[49]。目前国内外已有多项关于 DDRs 抑制剂的研究,如处于 I 期临床试验的 APL-102 和 ICP-033,以及一种新型高选择性 *DDR1* 抑制剂化合物 8V,能抑制非小细胞肺癌的细胞增殖和黏附进而发挥抗癌作用^[50]。

尼洛替尼是一种靶向 DDRs 的酪氨酸激酶抑制剂,在美国已被批准用于治疗慢性粒细胞白血病。一项针对尼洛替尼治疗转移性恶性黑色素瘤患者的 II 期临床试验结果显示,客观缓解率(objective response rate, ORR)为 16.7%,疾病控制率(disease control rate, DCR)为 57.1%,虽然观察到的总 ORR 不高,但分析发现有 55 例患者可观察到长达 7 周的治疗反应^[51]。虽然现有的数据表明尼洛替尼在中枢

神经系统的渗透性有限^[52],但另一项针对尼洛替尼治疗恶性黑色素瘤脑转移的Ⅱ期临床研究结果显示,OS可达4.3个月^[53],且尼洛替尼在临床相关剂量下并不妨碍肿瘤浸润T细胞的功能^[54],但其长期应用仍需进一步临床研究。

总的来说,目前国内外有多项针对DDR_s抑制剂的临床研究,且多项研究已初步取得可观疗效,但未来仍需扩大样本量获得进一步临床数据。

3.2 DDR_s联合肿瘤免疫治疗

免疫治疗已成为多种实体瘤的辅助疗法,以PD-1/PD-L1抗体为代表的免疫检查点抑制剂通过抑制肿瘤细胞免疫检查点活性,激活杀伤T细胞对肿瘤的免疫应答效应,从而达到抗肿瘤作用。但抗PD-1/PD-L1免疫检查点疗法仅在部分肿瘤患者中获得长久治疗反应。因此,迫切需要新的生物标志物来预测无反应者并提供替代治疗。

研究发现,在接受阿替利珠单抗治疗的膀胱癌患者中,在疾病稳定/疾病进展和完全缓解/部分缓解的患者中,各组DDR_s的表达情况具有统计学差异,DDR_s高表达患者的OS更差,研究认为DDR_s表达情况可区分接受PD-L1免疫检查点抑制剂治疗患者的不同治疗反应,有望成为预测免疫治疗反应的标志物^[55]。

前期研究证实,DDR2抑制剂Sitravatinib可以抑制单核细胞转化为免疫抑制性巨噬细胞,减少肿瘤相关免疫抑制性髓系细胞的数量,增加CD4⁺、CD8⁺T细胞的数量,通过促进抗肿瘤免疫微环境来增强PD-1抑制剂的阻断效果^[56]。敲除乳腺癌小鼠模型中DDR2后,应用达沙替尼联合抗PD-1治疗能增加抗PD-1治疗的敏感性,增加CD8⁺T细胞浸润,从而降低肿瘤负荷^[57]。此外,Sitravatinib和PD-1联合应用能提高肺癌和乳腺癌临床前模型的生存率^[56]。基于前期数据,研究人员开展了一项Ⅰ~Ⅱ期临床试验,在42例既往抗血管生成治疗失败的晚期肾透明细胞癌患者中应用Sitravatinib联合纳武利尤单抗,ORR为35.7%,无进展生存期(progression free survival,PFS)为11.7个月,随访80.1个月后,18.7%患者仍存活。与既往应用纳武利尤单抗或酪氨酸激酶抑制剂单药治疗相比,Sitravatinib联合纳武利尤单抗的患者更高,PFS更长^[58-59]。此前公布的Sitravatinib联合纳武利尤单抗治疗免疫治疗耐药的鳞

非小细胞肺癌患者的Ⅱ期临床试验,联合治疗ORR达到27.3%,且不论先前免疫治疗效果如何,联合治疗均可使患者达到疾病缓解^[60]。由此可见,DDR_s抑制剂联合免疫治疗在不同实体瘤中可诱导持久应答和良好的生存结果,有望成为抗肿瘤治疗的新策略。未来仍需更大样本临床数据及长期生存数据支持这一观点。

3.3 DDR_s抑制剂联合化疗

虽然目前已在临床治疗中摸索出多数肿瘤的化疗治疗模式,但肿瘤化疗耐药仍成为一大难题。因此,急需新的化疗敏感剂来提高化疗疗效及减少耐药性。前期研究证实,DDR_s可通过多种蛋白及信号通路诱导肿瘤化疗耐药^[61],小分子DDR_s抑制剂协同化疗可增强化疗敏感性,并可延缓化疗耐药的发生^[62]。

尼洛替尼是一种新型苯氨基嘧啶衍生物,主要靶点包括DDR_s^[63],联合卡铂、紫杉醇对多种卵巢癌细胞系具有协同抗癌效应;与卡铂和紫杉醇单独使用相比,加入尼洛替尼可进一步抑制细胞生长^[64]。

达沙替尼是小分子酪氨酸激酶抑制剂,可有效抑制DDR_s。目前有多项针对其联合化疗的临床试验,达沙替尼联合紫杉醇治疗转移性乳腺癌的Ⅱ期临床试验结果显示,ORR为23%,PFS为5.2个月,OS为20.6个月,虽然此试验显示出一定的临床活性,但因起效较慢而提前结束^[65]。胰腺癌是癌症相关死亡的第二大原因,经标准FOLFIRI方案化疗后其临床获益率<10%^[66],需要新的治疗模式来改善这一现象。达沙替尼联合FOLFOX方案治疗既往未经治疗的晚期胰腺癌患者,结果表现出一定的临床疗效,OS为10.6个月,PFS为4个月,未观察到ORR^[67]。未来仍需相关研究来评估达沙替尼的疗效。

一项随机双盲Ⅲ期临床试验,多西他赛和达沙替尼治疗转移性去势抵抗性前列腺癌,联合应用和单独应用多西他赛生存期的对比结果显示,中位OS分别为21.5个月和21.2个月,达沙替尼联合多西他赛并不能显著性改善患者OS^[68]。另一项小样本Ⅰ期临床试验,达沙替尼联合紫杉醇治疗转移性乳腺癌显示出初步的抗肿瘤活性,不良事件主要是白细胞减少和疲劳^[69]。综上,DDR_s抑制剂联合化疗的多项临床试验显示出初步的临床抗肿瘤活性,不良反应事件可控,取得较好的生存数据。

3.4 DDRs 抑制剂联合靶向治疗

肿瘤分子靶向治疗是以肿瘤细胞的标志性分子为靶点,研制出有效的阻断剂,通过多种途径干预细胞发生癌变的环节,从而达到治疗肿瘤的目的。虽然靶向治疗作为精准打击癌细胞的治疗方式,一度显示出优异的抗癌疗效,但随着肿瘤突变进展,多数会呈现出耐药性。因此,我们期望寻找新的抗癌靶点以对抗耐药性。

目前有多项针对小分子 DDRs 抑制剂的相关临床研究正在进行,如 Sitravatinib、达沙替尼等。一项 I b 期临床试验早期结果显示,1 例接受多线治疗失败的 *EGFR* 突变的转移性非小细胞肺癌患者,经 Sitravatinib 治疗后,肿瘤缩小 77%^[70]。另一项 I 期临床结果显示,达沙替尼联合阿法替尼治疗酪氨酸激酶抑制剂耐药肺癌患者,中位 PFS 为 3.7 个月,OS 为 14.7 个月,其中 1 例患者病情稳定达 12 个月,且毒性可控^[71]。早期 I~II 临床试验结果证实,达沙替尼联合厄洛替尼治疗晚期肺癌患者取得较高疾病控制率^[70]。一项针对术前辅助应用达沙替尼联合厄洛替尼治疗头颈部鳞状细胞癌的研究,发现联合治疗可显著性缩小肿瘤大小^[72]。由此可以看出,小分子 DDRs 抑制剂联合靶向治疗可观察到可观的临床疗效,为临床靶向治疗耐药提供解决思路。

总而言之,尽管已有多项临床前研究提示 DDRs 抑制剂单药或联合治疗多种肿瘤具有可观的治疗疗效,但对于这种联合治疗的安全性及其机制尚不清楚;且 DDRs 在许多癌症中的作用缺乏共识。所以,目前仍不推荐将 DDRs 抑制剂广泛应用于临床肿瘤治疗中,未来需要更多的临床研究来证实此治疗方式的可行性,以期形成一种新的肿瘤治疗模式。

4 结 语

DDR1 和 DDR2 在调节人体各种细胞功能方面发挥着举足轻重的作用,越来越多的研究发现 DDRs 与肿瘤免疫微环境密切相关,参与肿瘤进展。目前将 DDRs 抑制剂用于实体肿瘤的各期临床试验正积极开展,且初步取得良好的生存数据,尤其是与肿瘤免疫治疗联合应用研究,但仍需解决诸多关键问题,如确定安全剂量、给药方案剂量和周期等,特别应关注长期生存数据。未来仍需大量试验探索

DDRs 作为抗癌新靶点的理论依据。

参考文献:

- [1] LI C, QIU S, LIU X, et al. Extracellular matrix-derived mechanical force governs breast cancer cell stemness and quiescence transition through integrin-DDR signaling[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):247.
- [2] ZHANG X, HU Y, PAN Y, et al. DDR1 promotes hepatocellular carcinoma metastasis through recruiting PSD4 to ARF6[J]. *Oncogene*, 2022, 41(12):1821-1834.
- [3] BENARFI K, SCHNEIDER C, BENNASROUNE A, et al. Discoidin domain receptor 1 expression in colon cancer: roles and prognosis impact[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(4):928.
- [4] WANG S, FU Y, KUERBAN K, et al. Discoidin domain receptor 1 is a potential target correlated with tumor invasion and immune infiltration in gastric cancer [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:933165.
- [5] SIRVENT A, ESPIE K, PAPADOPOULOU E, et al. New functions of DDR1 collagen receptor in tumor dormancy, immune exclusion and therapeutic resistance [J]. *Front Oncol*, 2022, 12, 956926.
- [6] TIAN Y, BAI F, ZHANG D. New target DDR1: a “double-edged sword” in solid tumors [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2023, 1878(1):188829.
- [7] YANG L, ZHANG Y, TANG Y, et al. A pan-cancer analysis of DDR1 in prognostic signature and tumor immunity, drug resistance[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):5779.
- [8] NICO S M, HARBERS L, PATRUCCO E, et al. Genomic profiling identifies putative pathogenic alterations in NSCLC brain metastases[J]. *JTO Clin Res Rep*, 2022, 3(12):100435.
- [9] CROISSANT C, TUARIIHIONOA A, BACOU M, et al. DDR1 and DDR2 physical interaction leads to signaling interconnection but with possible distinct functions[J]. *Cell Adh Migr*, 2018, 12(4):324-334.
- [10] YANG J, WHEELER S E, VELIKOFF M, et al. Activated alveolar epithelial cells initiate fibrosis through secretion of mesenchymal proteins [J]. *Am J Pathol*, 2013, 183(5):1559-1570.
- [11] LUO Z, LIU H, SUN X, et al. RNA interference against discoidin domain receptor 2 ameliorates alcoholic liver disease in rats[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2):e55860.
- [12] DE VISSER K E, JOYCE J A. The evolving tumor microenvironment: from cancer initiation to metastatic out-

- growth[J]. *Cancer Cell*,2023,41(3):374–403.
- [13] MAJO S,AUGUSTE P. The Yin and Yang of discoidin domain receptors (DDR_s): implications in tumor growth and metastasis development[J]. *Cancers (Basel)*,2021,13 (7): 1725.
- [14] LI B. Why do tumor-infiltrating lymphocytes have variable efficacy in the treatment of solid tumors? [J]. *Front Immunol*,2022,13:973881.
- [15] JIANG D,GAO X,TAN R,et al. Euphorbia factor L1 suppresses breast cancer liver metastasis via DDR1-mediated immune infiltration[J]. *Aging (Albany NY)*,2023,15 (17):9217–9229.
- [16] ZHONG X,ZHANG W,SUN T. DDR1 promotes breast tumor growth by suppressing antitumor immunity[J]. *Oncol Rep*,2019,42(6):2844–2854.
- [17] SUN X,WU B,CHIANG H C,et al. Tumour DDR1 promotes collagen fibre alignment to instigate immune exclusion[J]. *Nature*,2021,599(7886):673–678.
- [18] SIDLES S J,XIONG Y,YOUNG M R I,et al. High-fat diet alters immunogenic properties of circulating and adipose tissue-associated myeloid-derived CD45+DDR2+ cells[J]. *Mediators Inflamm*,2019,2019:1648614.
- [19] CHEN Y L,TSAI W H,KO Y C,et al. Discoidin domain receptor-1 (DDR1) is involved in angiolymphatic invasion in oral cancer[J]. *Cancers (Basel)*,2020,12(4):841.
- [20] SHAO Y,LI L,LIU L,et al. CD44/ERM/F-actin complex mediates targeted nuclear degranulation and excessive neutrophil extracellular trap formation during sepsis [J]. *J Cell Mol Med*,2022,26(7):2089–2103.
- [21] PAPAYANNOPOULOS V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease [J]. *Nat Rev Immunol*,2018,18 (2):134–147.
- [22] ZHA C,MENG X,LI L,et al. Neutrophil extracellular traps mediate the crosstalk between glioma progression and the tumor microenvironment via the HMGB1/RAGE/IL-8 axis[J]. *Cancer Biol Med*,2020,17(1):154–168.
- [23] AFONSO P V,MCCANN C P,KAPNICK S M,et al. Discoidin domain receptor 2 regulates neutrophil chemotaxis in 3D collagen matrices[J]. *Blood*,2013,121(9):1644–1650.
- [24] DENG J,KANG Y,CHENG C C,et al. DDR1-induced neutrophil extracellular traps drive pancreatic cancer metastasis[J]. *JCI Insight*,2021,6(17):e146133.
- [25] LI H,LI J,BAI Z,et al. Collagen-induced DDR1 upregulates CXCL5 to promote neutrophil extracellular traps formation and Treg infiltration in breast cancer [J]. *Int Immunopharmacol*,2023,120:110235.
- [26] YOU S,ZHU Y,LI H,et al. Recombinant humanized collagen remodels endometrial immune microenvironment of chronic endometritis through macrophage immunomodulation[J]. *Regen Biomater*,2023,10:rba033.
- [27] DALLAVALASA S,BEERAKA N M,BASAVARAJU C G,et al. The role of tumor associated macrophages (TAMs) in cancer progression,chemoresistance,angiogenesis and metastasis-current status[J]. *Curr Med Chem*,2021,28(39): 8203–8236.
- [28] CHRISTOFIDES A,STRAUSS L,YEO A,et al. The complex role of tumor-infiltrating macrophages [J]. *Nat Immunol*,2022,23(8):1148–1156.
- [29] ROMAYOR I,GARCÍA-VAQUERO M L,MÁRQUEZ J,et al. Discoidin domain receptor 2 expression as worse prognostic marker in invasive breast cancer[J]. *Breast J*,2022,2022:5169405.
- [30] MAJKOWSKA I,SHITOMI Y,ITO N,et al. Discoidin domain receptor 2 mediates collagen-induced activation of membrane-type 1 matrix metalloproteinase in human fibroblasts[J]. *J Biol Chem*,2017,292(16):6633–6643.
- [31] BAYER S V,GRITHER W R,BRENOT A,et al. DDR2 controls breast tumor stiffness and metastasis by regulating integrin mediated mechanotransduction in CAFs[J]. *Elife*,2019,8:e45508.
- [32] AKINJIYAN F A,DAVE R M,ALPERT E,et al. DDR2 expression in cancer-associated fibroblasts promotes ovarian cancer tumor invasion and metastasis through periostin-ITGB1[J]. *Cancers (Basel)*,2022,14(14):3482.
- [33] JIA S,AGARWAL M,YANG J,et al. Discoidin domain receptor 2 signaling regulates fibroblast apoptosis through PDK1/Akt [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*,2018,59(3): 295–305.
- [34] BARCUS C E,HWANG P Y,MORIKIS V,et al. Tyrosine kinase-independent actions of DDR2 in tumor cells and cancer-associated fibroblasts influence tumor invasion, migration and metastasis [J]. *J Cell Sci*,2021,134 (19): jcs258431.
- [35] JIN H,HAM I H,OH H J,et al. Inhibition of discoidin domain receptor 1 prevents stroma-induced peritoneal metastasis in gastric carcinoma [J]. *Mol Cancer Res*,2018,16(10):1590–1600.
- [36] NOWACKA M,GINTER-MATUSZEWSKA B, ŚWIERCZEWSKA M,et al. Effect of ALDH1A1 gene knockout on drug resistance in paclitaxel and topotecan resistant human ovarian cancer cell lines in 2D and 3D model[J]. *Int J Mol Sci*,2022,23(6):3036.

- [37] YAO L, LI J, ZHANG X, et al. Downregulated ferroptosis-related gene SQLE facilitates temozolomide chemoresistance, and invasion and affects immune regulation in glioblastoma[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2022, 28(12): 2104–2115.
- [38] KESH K, GUPTA V K, DURDEN B, et al. Therapy resistance, cancer stem cells and ECM in cancer: the matrix reloaded[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(10): 3067.
- [39] DI MARTINO J S, NOBRE A R, MONDAL C, et al. A tumor-derived type III collagen-rich ECM niche regulates tumor cell dormancy[J]. *Nat Cancer*, 2022, 3(1): 90–107.
- [40] MASSAGUÉ J, GANESH K. Metastasis-initiating cells and ecosystems[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(4): 971–994.
- [41] DAI W, LIU S, WANG S, et al. Activation of transmembrane receptor tyrosine kinase DDR1-STAT3 cascade by extracellular matrix remodeling promotes liver metastatic colonization in uveal melanoma [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 176.
- [42] YU Q, LIU R, CHEN Y, et al. Discoidin domain-containing receptor 2 is present in human atherosclerotic plaques and involved in the expression and activity of MMP-2[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 1010496.
- [43] AKINJIYAN F A, DAVE R M, ALPERT E, et al. DDR2 expression in cancer-associated fibroblasts promotes ovarian cancer tumor invasion and metastasis through periostin-ITGB1[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(14): 3482.
- [44] BERESTJUK I, LECACHEUR M, CARMINATI A, et al. Targeting discoidin domain receptors DDR1 and DDR2 overcomes matrix-mediated tumor cell adaptation and tolerance to BRAF-targeted therapy in melanoma [J]. *EMBO Mol Med*, 2022, 14(2): e11814.
- [45] DE VISSER K E, JOYCE J A. The evolving tumor microenvironment: from cancer initiation to metastatic outgrowth[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(3): 374–403.
- [46] DUAN X, XU X, ZHANG Y, et al. DDR1 functions as an immune negative factor in colorectal cancer by regulating tumor-infiltrating T cells through IL-18 [J]. *Cancer Sci*, 2022, 113(11): 3672–3685.
- [47] SU H, YANG F, FU R, et al. Collagenolysis-dependent DDR1 signalling dictates pancreatic cancer outcome[J]. *Nature*, 2022, 610(7931): 366–372.
- [48] SHENOY G P, PAL R, PURWARGA MATADA G S, et al. Discoidin domain receptor inhibitors as anticancer agents: a systematic review on recent development of DDRs inhibitors, their resistance and structure activity relationship [J]. *Bioorg Chem*, 2023, 130: 106215.
- [49] REGER DE MOURA C, BATTISTELLA M, SOHAIL A, et al. Discoidin domain receptors: a promising target in melanoma [J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2019, 32(5): 697–707.
- [50] MO C, ZHANG Z, LI Y, et al. Design and optimization of 3'-(imidazo [1,2-a]pyrazin-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamides as selective DDR1 inhibitors [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2020, 11(3): 379–384.
- [51] LEE S J, KIM T M, KIM Y J, et al. Phase II trial of nilotinib in patients with metastatic malignant melanoma harboring kit gene aberration: a multicenter trial of korean cancer study group(UN10-06)[J]. *Oncologist*, 2015, 20(11): 1312–1319.
- [52] REINWALD M, SCHLEYER E, KIEWE P, et al. Efficacy and pharmacologic data of second-generation tyrosine kinase inhibitor nilotinib in BCR-ABL-positive leukemia patients with central nervous system relapse after allogeneic stem cell transplantation [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 637059.
- [53] CARVAJAL R D, LAWRENCE D P, WEBER J S, et al. Phase II study of nilotinib in melanoma harboring KIT alterations following progression to prior KIT inhibition[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(10): 2289–2296.
- [54] FEI F, YU Y, SCHMITT A, et al. Effects of nilotinib on regulatory T cells: the dose matters [J]. *Mol Cancer*, 2010, 9(1): 22.
- [55] YOU S, KIM M, HOI X P, et al. Discoidin domain receptor-driven gene signatures as markers of patient response to anti-PD-L1 immune checkpoint therapy [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2022, 114(10): 1380–1391.
- [56] DU W, HUANG H, SORRELLE N, et al. Sitravatinib potentiates immune checkpoint blockade in refractory cancer models[J]. *JCI Insight*, 2018, 3(21): e124184.
- [57] TU M M, LEE F Y F, JONES R T, et al. Targeting DDR2 enhances tumor response to anti-PD-1 immunotherapy[J]. *Sci Adv*, 2019, 5(2): eaav2437.
- [58] OSANTO S, VAN DER HULLE T. Cabozantinib in the treatment of advanced renal cell carcinoma in adults following prior vascular endothelial growth factor targeted therapy: clinical trial evidence and experience [J]. *Ther Adv Urol*, 2018, 10(3): 109–123.
- [59] MOTZER R J, ESCUDIER B, GEORGE S, et al. Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial [J]. *Cancer*, 2020, 126(18): 4156–4167.
- [60] HE K, BERZ D, GADGEEL S M, et al. MRTX-500 phase

- 2 trial: sitravatinib with nivolumab in patients with non-squamous NSCLC progressing on or after checkpoint inhibitor therapy or chemotherapy [J]. *J Thorac Oncol*, 2023,18(7):907-921.
- [61] KO S,JUNG K H,YOON Y C,et al. A novel DDR1 inhibitor enhances the anticancer activity of gemcitabine in pancreatic cancer [J]. *Am J Cancer Res*,2022,12 (9): 4326-4342.
- [62] BALTES F,CASPERS J,HENZE S,et al. Targeting discoidin domain receptor 1(DDR1) signaling and its crosstalk with β 1-integrin emerges as a key factor for breast cancer chemosensitization upon collagen type 1 binding[J]. *Int J Mol Sci*, 2020,21(14):4956.
- [63] TURNER R S,HEBRON M L,LAWLER A,et al. Nilotinib effects on safety,tolerability,and biomarkers in Alzheimer's disease[J]. *Ann Neurol*,2020,88(1):183-194.
- [64] WEIGEL M T,RATH K,ALKATOUT I,et al. Nilotinib in combination with carboplatin and paclitaxel is a candidate for ovarian cancer treatment[J]. *Oncology*, 2014, 87(4): 232-245.
- [65] MORRIS P G,ROTA S,CADDOO K,et al. Phase II study of paclitaxel and dasatinib in metastatic breast cancer[J]. *Clin Breast Cancer*,2018,18(5):387-394.
- [66] MCGUIGAN A,KELLY P,TURKINGTON R C,et al. Pancreatic cancer: a review of clinical diagnosis,epidemiology,treatment and outcomes[J]. *World J Gastroenterol*, 2018,24(43):4846-4861.
- [67] GEORGE T J,ALI A,WANG Y,et al. Phase II study of 5-fluorouracil,oxaliplatin plus dasatinib(FOLFOX-D) in first-line metastatic pancreatic adenocarcinoma[J]. *Oncologist*,2021,26(10):825-e1674.
- [68] ARAUJO J C,TRUDEL G C,SAAD F,et al. Docetaxel and dasatinib or placebo in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (READY): a randomised, double-blind phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*,2013,14(13): 1307-1316.
- [69] FORNIER M N,MORRIS P G,ABBRUZZI A,et al. A phase I study of dasatinib and weekly paclitaxel for metastatic breast cancer [J]. *Ann Oncol*,2011,22 (12): 2575-2581.
- [70] BAUER T,CHO B C,HEIST R,et al. First-in-human phase 1/1b study to evaluate sitravatinib in patients with advanced solid tumors [J]. *Invest New Drugs*,2022,40(5): 990-1000.
- [71] CREELAN B C,GRAY J E,TANVETYANON T,et al. Phase 1 trial of dasatinib combined with afatinib for epidermal growth factor receptor(EGFR-) mutated lung cancer with acquired tyrosine kinase inhibitor (TKI) resistance [J]. *Br J Cancer*,2019,120(8):791-796.
- [72] BAUMAN J E,DUVVURI U,GOODING W E,et al. Randomized,placebo-controlled window trial of EGFR,Src,or combined blockade in head and neck cancer [J]. *JCI Insight*,2017,2(6):e90449.