

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2023.02.010

· 综述 ·

C5a受体C5AR1在肿瘤发生发展及免疫治疗中的研究进展

Research progress of C5a receptor C5AR1 in tumorigenesis and tumor development and immunotherapy

井红艳^{1,2,3}综述; 聂琰晖³, 杨毅^{1,3}审阅[1. 江西中医药大学 药学院, 江西 南昌 330004; 2. 长三角药物高等研究院 长三角药物高等工程学院, 江苏 南通 226133; 3. 百奥赛图(北京)医药科技股份有限公司 抗体新药研究院, 北京 102609]

[摘要] C5AR1是补体激活片段C5a的受体, 主要在粒细胞、单核细胞、树突状细胞和髓源性抑制细胞(MDSC)以及肿瘤细胞上表达。C5a可以刺激中性粒细胞产生炎性介质, 也可以募集MDSC等免疫抑制细胞形成免疫抑制微环境, 促进肿瘤的生长和转移, 从而在肿瘤的发生发展中起到重要的作用。C5AR1已成为肿瘤治疗的新靶点, C5AR1靶向药与免疫检查点抑制剂联用能够起到协同抑制肿瘤的作用。就C5AR1的基本信息, 促进肿瘤发生、生长和转移的机制, 以及以C5AR1为靶点的抗肿瘤药的开发现状进行综述, 以期为后续的机制研究、药物开发提供参考。

[关键词] C5a; C5AR1; 肿瘤免疫; 治疗靶点

[中图分类号] R730.3; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)02-0161-06

C5AR1是G蛋白偶联受体^[1], 通过与配体C5a的结合而发挥作用。不同浓度的C5a对肿瘤的作用亦不同: 浓度较低时, 抑制肿瘤生长; 浓度较高时, 促进肿瘤生长^[2]。C5AR1不仅在嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞上表达, 还在多种肿瘤细胞及肿瘤微环境中的免疫抑制细胞上表达^[3-5]。C5AR1功能的失调导致肿瘤细胞的免疫逃逸^[6]。因此, 阻断C5AR1已经成为肿瘤治疗新策略之一^[7]。为进一步了解C5AR1在肿瘤中的作用及其机制, 本文就近年来C5AR1在肿瘤中的机制及药物开发现状进行综述, 以期为进一步机制探索、靶点药物的开发提供参考。

1 C5a/C5AR1/C5AR2概述

C5a是C5经过C5转化酶水解而来的小分子肽, 在肿瘤微环境中也可以经由此水解途径产生, 但具体过程仍不清楚^[8]。此外, C5a也可被肿瘤产生的纤溶蛋白酶、组织蛋白酶水解C5而产生。

C5a有C5AR1和C5AR2两种受体^[9-11]。C5AR1在髓系细胞和非髓系细胞上都有表达^[12], 其中在中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性细胞和单核细胞中表达量最高; 在幼稚型、记忆型或效应T细胞的所有亚群以及大多数B细胞中不表达^[3]。C5AR1在肿瘤微环境中的髓源性抑制细胞(MDSC)以及恶性肿瘤细胞上(包括甲状腺癌、小细胞肺癌、胃肠道间质瘤和子宫内膜癌等^[4,13])亦有表达。C5AR2在乳腺癌细胞上的表达水平高, 是潜在肿瘤靶点^[14], 但相关研究较少, 具体致癌机制不清楚^[15]。本文重点关注C5AR1在肿瘤发生发展方面的相关信息。

2 C5AR1促进肿瘤的发生

C5a可直接募集MDSC到结肠上皮细胞, 亦可促进巨噬细胞、单核细胞、树突状细胞等免疫细胞产生的趋化因子CCL2、CCL17、CXCL1、CXCL5与MDSC表面受体的结合, 形成免疫抑制微环境, 抑制CD8⁺T细胞功能, 促进结直肠癌的发生。

目前, 慢性炎症已被认为是肿瘤发生、发展的重要因素之一。C5a/C5AR1也可通过上调免疫细胞产生的TNF- α 、IL-1 α/β 、IL-6、IL-11、IL-17A等促炎因子, 下调IL-23、IL-9、IL-27、IL-10等抗炎因子, 增强结肠上皮细胞的炎症^[10], 促进肿瘤的发生。使用人乳头瘤病毒16型(HPV16)转基因小鼠研究子宫颈癌时发现, 来源于M2型肿瘤相关巨噬细胞的尿激酶(uPA)能激活纤溶酶原, 产生的纤溶酶能水解C5为C5a。C5a与巨噬细胞和肥大细胞上的C5AR1结合, 增强了肿瘤相关炎症, 形成促进肿瘤细胞生存和血管生成的环境, 从而促进子宫颈癌中的上皮细胞向鳞状细胞癌的转变^[11]。

此外, 细胞内C5a/C5AR1也能促进肿瘤生成而且经典的Wnt/ β -catenin通路与肿瘤发生密切相关^[16-17]。Wnt与其受体结合后, 细胞内的 β -catenin不

[基金项目] 山东省抗体药物创新创业共同体重大科技项目(No. 2021CXCYGTT16)

[作者简介] 井红艳(1998—), 女, 硕士, 主要从事肿瘤免疫相关研究, E-mail: jinghongyan111@163.com

[通信作者] 杨毅, E-mail: benny.yang@bbctg.com.cn

会被蛋白酶体降解,细胞中稳定的 β -catenin进入细胞核,与TCF/LEF转录因子结合,导致靶基因转录,如MYC、cyclinD1、Survivin等,其中MYC、cyclinD1能促进细胞增殖,Survivin能抗细胞凋亡,在结直肠癌中这些基因的表达明显增加。过表达这些基因时能促进细胞增殖、减少细胞凋亡,从而促进肿瘤的发生。

在对结肠癌的研究^[9]中发现, β -catenin还可通过另一种机制导致肿瘤的发生。结肠癌细胞内的组织蛋白酶D(cathepsin D, CTSD)能切割胞内的C5,产生C5a。C5a与胞内的C5AR1结合后,C5AR1可进一步与钾离子通道四聚体结构域蛋白5(KCTD5)、泛素连接酶Cullin3和ROC-1结合,组成C5AR1/KCTD5/Cullin3/ROC-1复合物。该复合物可以促进 β -catenin的多泛素化类型的转换[从赖氨酸(K)48转换为K63],抑制 β -catenin的降解,从而增强了 β -catenin在胞质中的稳定性。随着胞质中 β -catenin浓度的升高并在细胞核中积聚,会启动致癌基因的转录,如cyclinD1、COX2,促进结直肠癌的发生^[9](图1)。

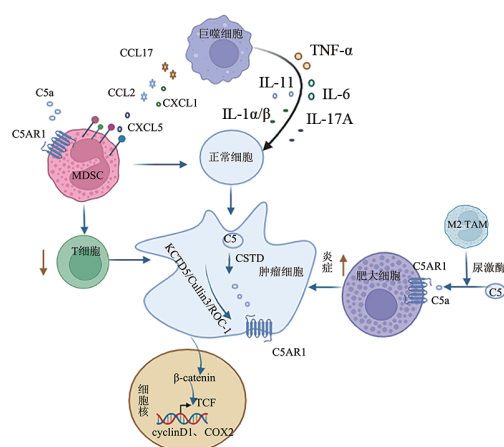


图1 C5AR1促进肿瘤发生的机制

3 C5a/C5AR1促进肿瘤的生长

C5a是一种对MDSC有效的趋化因子。MDSC表面表达C5AR1,表达的程度与MDSC浸润肿瘤的程度呈正比。C5a的刺激会使C5AR1的表达量升高^[18],进一步促进MDSC在肿瘤部位的募集。精氨酸是T细胞活化所必需的氨基酸,MDSC表达精氨酸酶-1,可水解肿瘤微环境中的精氨酸,从而导致T细胞的活化受限^[19]。此外,MDSC也可产生活性氧来抑制T细胞免疫应答反应或者诱导Treg细胞的产生,形成免疫抑制微环境,促进肿瘤的生长^[20-21]。

在乳腺癌中,表达C5AR1的中性粒细胞分泌IL-1 β 和TNF- α ,与癌细胞上的受体结合后能激活细胞内的ERK1/2信号通路,提高肾母细胞瘤1相关蛋白(Wilms tumor 1-associated protein, WTAP)的水平,并且使其341位的丝氨酸发生磷酸化,从而使WTAP的结构变得更加稳定(WTAP是RNA发生m⁶A修饰所需要的甲基转移酶复合物的第三个关键组分)。结构稳定的WTAP可提高烯醇化酶ENO1(一种糖酵解酶)的RNA N⁶-腺苷甲基化水平,进而提高其在癌细胞中的糖酵解活性,为乳腺癌细胞生长提供能量^[22]。

在肿瘤细胞上表达的C5AR1也可以促进肿瘤的生长。C5a可与乳腺癌细胞上的C5AR1结合,激活细胞内的MAPK/p38信号通路,下调抑癌基因p21的表达和活性^[23];也可与胃癌细胞上的C5AR1结合,激活细胞内的PI3K-Akt信号通路,抑制p21的表达,从而促进肿瘤的生长^[24](图2)。

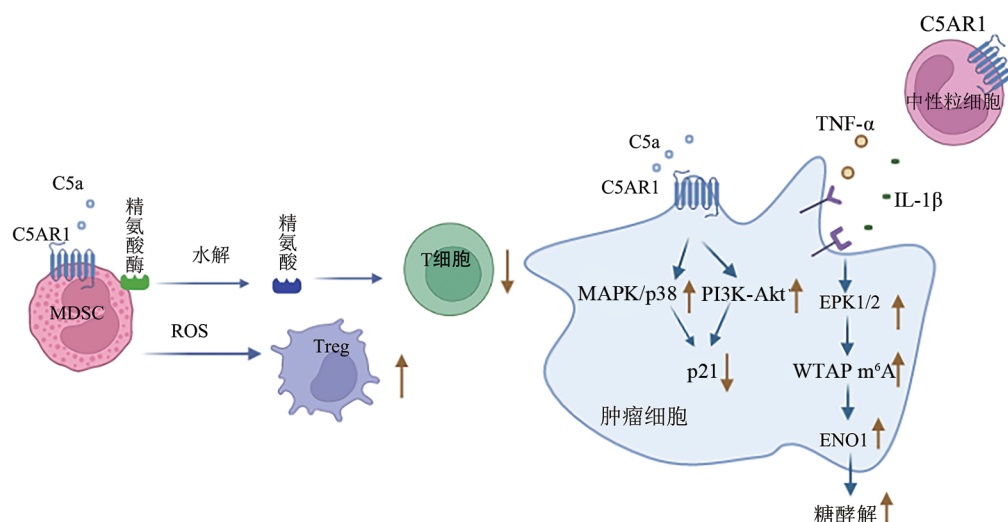


图2 C5AR1促进肿瘤生长的机制

4 C5a/C5AR1促进肿瘤的转移

针对不同类型的癌症,C5AR1可通过促进血管生成等不同作用机制促进肿瘤细胞的转移^[25]。MDSC通过C5a的趋化作用被募集到原发肿瘤中,同时癌细胞表达的高迁移率族蛋白B1能刺激MDSC形成中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular trap, NET);MDSC的黏着斑集群的数量减少、体积降低,表面细胞基质黏附分子 $\beta 1$ 和 $\beta 3$ 整合素的表达降低,MDSC与NET共同迁移至肿瘤转移前微环境,从而促进肿瘤转移。NET由DNA和颗粒蛋白组成,其中颗粒蛋白含有弹性蛋白酶、组织蛋白酶G、髓过氧化物酶等蛋白组成的原发颗粒以及一些继发颗粒和三级颗粒,其中蛋白酶能降解细胞外基质,从而促进肿瘤细胞的转移^[26]。

C5a也可以与巨噬细胞上的C5AR1结合,使其向M2型转化,M2型巨噬细胞通过分泌MMP、组织蛋白酶和丝氨酸蛋白酶等,破坏内皮细胞的基底层和细胞间连接,调节细胞外基质的组成,促进肿瘤细胞的转移^[27]。

在肿瘤细胞上表达的C5AR1也可促进肿瘤转移。C5a/C5AR1可激活肿瘤细胞内的ERK1/2信号通路诱导上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),从而获得迁移和侵袭能力,促进肝癌细胞侵袭和迁移^[28]或者增强肿瘤细胞内JNK/EPK信号通路的激活,促进IL-6的表达和分泌,增强肝脏的炎症,促进乙型肝炎病毒相关的肝癌细胞转移^[29]。

肿瘤细胞内的C5a/C5AR1可以促进细胞内CXCL16的表达,激活CXCL16/CXCR6信号通路,提高MMP的表达和活性,促进肿瘤的转移^[12](图3)。

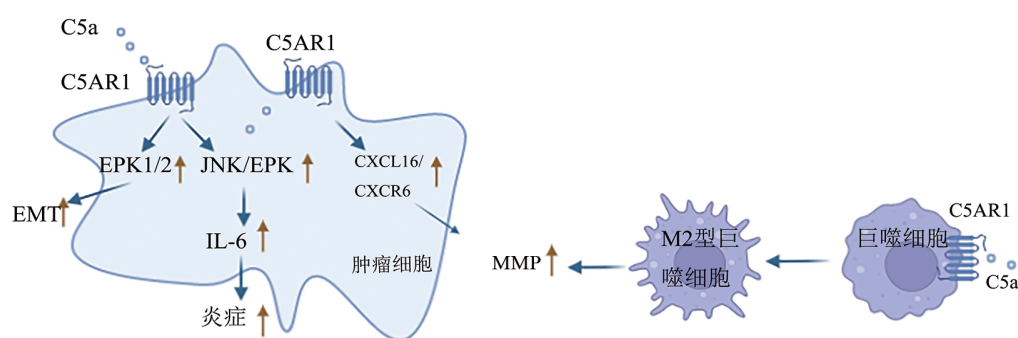


图3 肿瘤细胞上的C5AR1促进肿瘤转移的机制

5 C5AR1作为肿瘤治疗靶点及靶点药的开发进展

C5AR1可通过多种机制促进肿瘤发生与发展,使其成为肿瘤治疗的一个新靶点,阻断C5a/C5AR1通路成为治疗肿瘤的新策略^[30-31]。

在小鼠肿瘤模型中已获得有效的验证数据。在C5AR1基因敲除鼠和野生鼠中使用偶氮甲烷/葡聚糖硫酸钠诱导获得结肠癌模型,结果显示,与野生鼠相比,C5AR1基因敲除鼠的肿瘤数量明显较少,肿瘤体积明显较小^[10]。当在C5AR1基因敲除鼠构建的肿瘤模型中进一步使用免疫检查点抑制剂时,肿瘤生长抑制效应更加明显^[32]。在C5AR1基因敲除鼠的皮下接种B16-F10黑色素瘤细胞系,构建黑色素瘤小鼠模型,分组后注射PD-L1抗体,结果显示,与未给药组相比,注射PD-L1抗体组的肿瘤体积较小^[33]。

目前,靶向C5AR1的药物开发有200多项,主要是小分子药和抗体药。

5.1 靶向C5AR1的小分子药

目前,在研的靶向C5AR1的小分子药约有100

种,适应证主要有自身免疫性疾病、肾小球疾病、肉芽肿以及肿瘤等,其中主要用于肿瘤治疗的小分子药约50种,大部分在生物测试阶段^[34]。

PMX-53是一种靶向C5AR1的小分子药,由昆士兰大学和Arana Therapeutics(Teva)共同开发,主要治疗老年性黄斑变性、特应性皮炎和类风湿性关节炎等。临床前期,PMX-53主要作为治疗老年性黄斑变性的药物而研究,但是因药物活性不足,研究终止。II期临床试验中,分别进行了适应证为类风湿性关节炎以及轻度至中度银屑病的研究。值得注意的是,PMX-53在临床前肿瘤动物模型中也作了许多研究并且结果显示,PMX-53发挥了良好的抑制肿瘤的作用^[11-12, 23, 27, 35-37]。

5.2 靶向C5AR1的抗体药

在研的靶向C5AR1的抗体药有近10种,适应证主要包括炎症性疾病和肿瘤。其中适应证主要是肿瘤的抗体药有2种,分别是诺和诺德(Novo Nordisk)公司开发的Avdorlimab(IPH5401)和MorphoSys公司开发的TJ-210。

5.2.1 Avdoralimab (IPH5401) Avdoralimab (IPH5401) 是一种靶向 C5AR1 的人源单克隆抗体。2017 年, 先天制药 (Innate Pharma) 公司与诺和诺德公司签订协议, 获得该抗体的全球独家开发和商业化权利。在 I 期临床试验中, 该抗体进行了关于治疗类风湿性关节炎的开发, 由于战略原因, 已经停止, 但是治疗晚期实体瘤的 I 期临床试验仍在进行中, 包括肝细胞癌和非小细胞肺癌。结果显示, 临床受益率为 42.9%, 研究期间未发生与治疗相关的死亡。该药物在 II 期临床试验中进行了适应证为大疱性类天疱疮和重症肺炎的研究。其中, 重症肺炎由于未达到其主要终点而终止, 而且对于治疗 COVID-19 的研究结果也显示, 不鼓励进一步评估该药物对 COVID-19 的治疗作用^[38]。目前, 适应证为大疱性类天疱疮的研究

还没有结束。

5.2.2 TJ-210 (MOR210) TJ-210 (MOR210) 由德国的 MorphoSys 公司开发, 是一种靶向 C5AR1 的单克隆抗体, 可高亲和力地与 C5AR1 结合, 并特异性识别其 N 端的独特表位, 主要用于治疗实体瘤。该药发挥作用的主要机制是阻断 C5AR1, 能够减少免疫抑制性细胞的募集, 在与其他肿瘤免疫疗法 (如 PD-1 抗体) 联用时, 其对肿瘤的抑制作用更加明显^[39]。

在 2018 年的第 35 届免疫治疗学会年会中报告, 通过临床前在食蟹猴上的研究^[40], 结果显示, TJ-210 有良好的安全性。随之, 临床 I 期的 TJ210 的安全性评估研究也已开始; 同时, 对于 TJ210 在转移性患者中的耐受性、药效性和抗肿瘤活性评估研究也在 2022 年 12 月底开始, 如表 1。

表 1 C5AR1 靶点药研究进展

药物名称	药物类型	开发者	适应证	临床阶段
PMX-53	小分子药	昆士兰大学	老年性黄斑病变、类风湿性关节炎、特应性皮炎	II 期临床
Avdoralimab	抗体药	Novo Nordisk 公司	大疱性类天疱疮、肿瘤	II 期临床
MOR-210	抗体药	MorphoSys 公司	肿瘤	I 期临床

6 小 结

当机体受到抗原抗体复合物或细菌细胞壁成分、酵母多糖、葡聚糖等分子刺激时, 补系统被激活, C5a 与 C5AR1 结合后发挥重要生物学作用, 如直接作用于血管内皮细胞而增加血管的通透性等。但是当 C5a 过度激活时, 会引发一系列炎症性疾病。

同时, C5a/C5AR1 在肿瘤中的作用也已被证实。C5a 可以直接募集 MDSC 或间接促进免疫细胞生成的趋化因子与 MDSC 上的受体结合, 使 MDSC 募集到肿瘤部位形成免疫抑制微环境; C5a 也可以通过提高免疫细胞生成的促炎因子水平, 增强细胞的炎症, 促进肿瘤的发生; 细胞内的 C5AR1 可以通过稳定 β -catenin 来促进肿瘤的发生。C5a/C5AR1 通路能直接抑制 T 细胞的活性和应答; 表达 C5AR1 的中性粒细胞促进肿瘤内糖酵解酶的活性, 为肿瘤生长提供能量, 进而促进肿瘤的生长; 肿瘤细胞上的 C5AR1 也可通过下调抑癌基因 p21 的表达来促进肿瘤的生长。C5a/C5AR1 通路的激活还能促进 MDSC 形成 NET, 使肿瘤相关巨噬细胞向 M2 型极化, 促进肿瘤的转移; 在肿瘤细胞上表达的 C5AR1 以及肿瘤细胞内的 C5a/C5AR1 信号通路通过调节癌细胞内的 ERK1/2、JNK/EPK 和 CXCL16/CXCR6 信号通路, 促

进肿瘤的转移。

C5AR1 可以通过多种途径促进肿瘤的发生与发展。免疫检查点抑制剂是最早被批准使用的一种免疫疗法, 对于部分肿瘤具有显著的抑瘤作用, 然而对某些肿瘤治疗效果并不明显。C5AR1 靶点药与免疫检查点抑制剂具有协同作用, 可增强抗肿瘤反应。在小鼠肿瘤模型中, 使用 C5AR1 基因敲除的方法或使用 C5AR1 阻断药都能明显抑制小鼠肿瘤的生长, 联合使用 PD-1 或 PD-L1 抗体, 抑制肿瘤的效果更明显。由此可见, C5AR1 是一个具有开发潜力的靶点, 为肿瘤的治愈提供了新的希望。

[参 考 文 献]

- [1] WISNIEWSKI S, DRAGAN P, MAKAL A, *et al.* Helix 8 in chemotactic receptors of the complement system[J/OL]. *PLoS Comput Biol*, 2022, 18(7): e1009994[2022-11-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35862436/>. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1009994.
- [2] DARLING V R, HAUKE R J, TARANTOLO S, *et al.* Immunological effects and therapeutic role of C5a in cancer[J/OL]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2015, 11(2): 255-263[2022-10-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4637164/>. DOI: 10.1586/1744666X.2015.983081.
- [3] LEE H, ZAHRA D, VOGELZANG A, *et al.* Human C5aR knock-in mice facilitate the production and assessment of anti-inflammatory monoclonal antibodies[J]. *Nat Biotechnol*, 2006, 24(10): 1279-

1284. DOI: 10.1038/nbt1248.
- [4] NURGE B, SCHULZ A L, KAEMMERER D, *et al.* Immunohistochemical identification of complement peptide C5a receptor 1 (C5aR1) in non-neoplastic and neoplastic human tissues[J/OL]. PLoS One, 2021, 16(2): e0246939[2022-11-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33606748/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0246939.
- [5] GIORGIO C, ZIPPOLI M, COCCHIARO P, *et al.* Emerging role of c5 complement pathway in peripheral neuropathies: current treatments and future perspectives[J/OL]. Biomedicines, 2021, 9(4): 399[2022-11-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33917266/>. DOI: 10.3390/biomedicines9040399.
- [6] LAWAL B, TSENG S H, OLUGBODI J O, *et al.* Pan-cancer analysis of immune complement signature C3/C5/C3AR1/C5AR1 in association with tumor immune evasion and therapy resistance [J/OL]. Cancers (Basel), 2021, 13(16): 4124[2022-08-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34439277/>. DOI: 10.3390/cancers13164124.
- [7] LI X X, CLARK R J, WOODRUFF T M. C5aR2 activation broadly modulates the signaling and function of primary human macrophages[J]. J Immunol, 2020, 205(4): 1102-1112. DOI: 10.4049/jimmunol.2000407.
- [8] ZHANG R H, LIU Q F, LI T, *et al.* Role of the complement system in the tumor microenvironment[J/OL]. Cancer Cell Int, 2019, 19: 300[2022-08-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31787848/>. DOI: 10.1186/s12935-019-1027-3.
- [9] DING P P, XU Y Q, LI L Y, *et al.* Intracellular complement C5a/C5aR1 stabilizes beta-catenin to promote colorectal tumorigenesis [J/OL]. Cell Rep, 2022, 39(9): 110851[2022-08-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35649359/>. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.110851.
- [10] DING P P, LI L, LI L Y, *et al.* C5aR1 is a master regulator in colorectal tumorigenesis *via* immune modulation[J/OL]. Theranostics, 2020, 10(19): 8619-8632[2022-10-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7392014/>. DOI: 10.7150/thno.45058.
- [11] MEDLER T R, MURUGAN D, HORTON W, *et al.* Complement C5a fosters squamous carcinogenesis and limits T cell response to chemotherapy[J/OL]. Cancer Cell, 2018, 34(4): 561-578. e6[2022-10-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6246036/>. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.09.003.
- [12] AJONA D, ZANDUETA C, CORRALES L, *et al.* Blockade of the complement C5a/C5aR1 axis impairs lung cancer bone metastasis by CXCL16-mediated effects[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018, 197(9): 1164-1176. DOI: 10.1164/rccm.201703-0660oc.
- [13] PAKVISAL N, KONGKAVITON P, SATHITRUANGSAK C, *et al.* Differential expression of immune-regulatory proteins C5AR1, CLEC4A and NLRP3 on peripheral blood mononuclear cells in early-stage non-small cell lung cancer patients[J/OL]. Sci Rep, 2022, 12(1): 18439[2022-08-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36323738/>. DOI: 10.1038/s41598-022-21891-0.
- [14] ZHU Q F, ZHANG L D, DENG Y P, *et al.* Identification of immune-related and autophagy-related genes for the prediction of survival in bladder cancer[J/OL]. BMC Genom Data, 2022, 23(1): 60[2022-08-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35909123/>. DOI: 10.1186/s12863-022-01073-7.
- [15] ZHU Y M, WANG X C, XU Y Q, *et al.* An integrated analysis of C5AR2 related to malignant properties and immune infiltration of breast cancer[J/OL]. Front Oncol, 2021, 11: 736725[2022-08-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34595119/>. DOI: 10.3389/fonc.2021.736725.
- [16] ZHANG Y, WANG X. Targeting the Wnt/beta-catenin signaling pathway in cancer[J/OL]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 165[2022-08-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33276800/>. DOI: 10.1186/s13045-020-00990-3.
- [17] XU D, LI M R, RAN L Y, *et al.* C5aR1 promotes the progression of colorectal cancer by EMT and activating Wnt/ β -catenin pathway[J]. Clin Transl Oncol, 2023, 25(2): 440-446. DOI: 10.1007/s12094-022-02956-y.
- [18] ORTIZ-ESPINOSA S, MORALES X, SENENT Y, *et al.* Complement C5a induces the formation of neutrophil extracellular traps by myeloid-derived suppressor cells to promote metastasis[J/OL]. Cancer Lett, 2022, 529: 70-84[2022-08-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34971753/>. DOI: 10.1016/j.canlet.2021.12.027.
- [19] 李诗, 杨志刚. MDSC的免疫调节机制及其在免疫治疗中的作用[J]. 中国医学创新, 2017, 14(13): 140-144. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2017.13.040.
- [20] GUPTA N, GAIKWAD S, KAUSHIK I, *et al.* Atovaquone suppresses triple-negative breast tumor growth by reducing immune-suppressive cells[J/OL]. Int J Mol Sci, 2021, 22(10): 5150[2022-08-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34068008/>. DOI: 10.3390/ijms22105150.
- [21] GADWA J, BICKETT T E, DARRAGH L B, *et al.* Complement C3a and C5a receptor blockade modulates regulatory T cell conversion in head and neck cancer [J/OL]. J Immunother Cancer, 2021, 9(3): e002585[2022-11-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33789881/>. DOI: 10.1136/jitc-2021-002585.
- [22] OU B, LIU Y, YANG X, *et al.* C5aR1-positive neutrophils promote breast cancer glycolysis through WTAP-dependent m⁶A methylation of ENO1[J/OL]. Cell Death Dis, 2021, 12(8): 737 [2022-08-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34312368/>. DOI: 10.1038/s41419-021-04028-5.
- [23] CHEN J, SUN Z H, CHEN L Y, *et al.* C5aR deficiency attenuates the breast cancer development *via* the p38/p21 axis[J/OL]. Aging (Albany NY), 2020, 12(14): 14285-14299[2022-08-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7425439/>. DOI: 10.18632/aging.103468.
- [24] CHEN J, LI G Q, ZHANG L, *et al.* Complement C5a/C5aR pathway potentiates the pathogenesis of gastric cancer by down-regulating p21 expression[J/OL]. Cancer Lett, 2018, 412: 30-36 [2022-08-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29031586/>. DOI: 10.1016/j.canlet.2017.10.003.
- [25] GHOUSE S M, VADREVU S K, MANNE S, *et al.* Therapeutic targeting of vasculature in the premetastatic and metastatic niches reduces lung metastasis[J]. J Immunol, 2020, 204(4): 990-1000. DOI: 10.4049/jimmunol.1901208.
- [26] HIDALGO A, LIBBY P, SOEHNLEIN O, *et al.* Neutrophil extracellular traps: from physiology to pathology[J]. Cardiovasc Res, 2022, 118(13): 2737-2753. DOI: 10.1093/cvr/cvab329.
- [27] PIAO C M, ZHANG W M, LI T T, *et al.* Complement 5a stimulates macrophage polarization and contributes to tumor metastases of colon cancer[J]. Exp Cell Res, 2018, 366(2): 127-138. DOI: 10.1016/j.yexcr.2018.03.009.
- [28] HU W H, HU Z, SHEN X, *et al.* C5a receptor enhances hepatocellular

- carcinoma cell invasiveness *via* activating ERK1/2-mediated epithelial-mesenchymal transition[J]. *Exp Mol Pathol*, 2016, 100(1): 101-108. DOI: 10.1016/j.yexmp.2015.10.001.
- [29] KONG F Y, TAO Y K, YUAN D C, *et al*. Hepatitis B virus core protein mediates the upregulation of C5a receptor 1 *via* NF- κ B pathway to facilitate the growth and migration of hepatoma cells[J]. *Cancer Res Treat*, 2021, 53(2): 506-527. DOI: 10.4143/crt.2020.397.
- [30] WANG Z R, YU W W, QIANG Y W, *et al*. Clinicopathological features and prognostic significance of C5aR in human solid tumors: a Meta-analysis[J/OL]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 1136 [2022-08-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34688269/>. DOI: 10.1186/s12885-021-08883-5.
- [31] CHEN B D, ZHOU W Y, TANG C F, *et al*. Down-regulation of C3aR/C5aR inhibits cell proliferation and EMT in hepatocellular carcinoma [J/OL]. *Technol Cancer Res Treat*, 2020, 19: 1533033820970668[2022-08-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33176600/>. DOI: 10.1177/1533033820970668.
- [32] IMAMURA R, KITAGAWA S, KUBO T, *et al*. Prostate cancer C5a receptor expression and augmentation of cancer cell proliferation, invasion, and PD-L1 expression by C5a[J]. *Prostate*, 2021, 81(3): 147-156. DOI: 10.1002/pros.24090.
- [33] ZHA H, HAN X, ZHU Y, *et al*. Blocking C5aR signaling promotes the anti-tumor efficacy of PD-1/PD-L1 blockade[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(10): e1349587 [2022-08-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29123963/>. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1349587
- [34] GORMAN D M, LI X X, LEE J D, *et al*. Development of potent and selective agonists for complement C5a receptor 1 with *in vivo* activity[J]. *J Med Chem*, 2021, 64(22): 16598-16608. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c01174.
- [35] AKHIR F A M, NOOR M H M, LEONG K W K *et al*. An immunoregulatory role for complement receptors in murine models of breast cancer[J/OL]. *Antibodies (Basel)*, 2021, 10(1): 2[2022-08-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33430104/>. DOI: 10.3390/antib10010002.
- [36] ZHENG J M, ZHOU H X, YU H Y, *et al*. By increasing the expression and activation of STAT3, sustained C5a stimulation increases the proliferation, migration, and invasion of RCC cells and promotes the growth of transplanted tumors[J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 7607-7621. DOI: 10.2147/CMAR.S326352.
- [37] NABIZADEH J A, MANTHEY H D, PANAGIDES N, *et al*. C5a receptors C5aR1 and C5aR2 mediate opposing pathologies in a mouse model of melanoma[J]. *FASEB J*, 2019, 33(10): 11060-11071. DOI: 10.1096/fj.201800980RR.
- [38] CARVELLI J, MEZIANI F, DELLAMONICA J, *et al*. Avdoralimab (anti-C5aR1 MAb) versus placebo in patients with severe COVID-19: results from a randomized controlled trial (FOR COVID elimination[FORCE])[J]. *Crit Care Med*, 2022, 50(12): 1788-1798. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005683.
- [39] CARVELLI J, DEMARIA O, VÉLY F, *et al*. Association of COVID-19 inflammation with activation of the C5a-C5aR1 axis[J]. *Nature*, 2020, 588(7836): 146-150. DOI: 10.1038/s41586-020-2600-6.
- [40] 孟甄. 第35届癌症免疫治疗学会年会: TJ210 (MOR210), A Differentiated Anti-C5aR Antibody for Anti-Cancer Therapy[R]. 美国-国家港口: 癌症免疫治疗协会, 2020.

[收稿日期] 2022-10-08

[修回日期] 2023-02-09

[本文编辑] 郁晓路, 黄静怡