

• 综述 •

# TRM 的生物学特征及其在肿瘤中的研究进展\*

彭鳞钰, 韩丽萍<sup>△</sup>

450052 郑州, 郑州大学第一附属医院 妇科

[摘要] 继中心记忆 T 细胞 (central memory T cell, TCM) 和效应记忆 T 细胞 (effector memory T cell, TEM) 两种记忆性 T 细胞亚群提出后, 组织驻留记忆 T 细胞 (tissue resident memory T cell, TRM) 是近年来新提出的分化更完全的以 CD103 或 CD69 或 CD49a 为细胞表面表型的第三种具有不同转录程序的记忆性 T 细胞亚群。TRM 与 TCM、TEM 相比, 在表型、功能特征以及组织分布上具有较大的异质性, 此类细胞群持续存在并保留在组织内且不参与外周循环的生物学特征正引起学者们的注意。TRM 一方面针对病原体提供快速保护免疫, 另一方面参与肿瘤免疫调控作用, 该文就 TRM 的发现、分布、生物学特征、其与肿瘤的关系进行综述。

[关键词] 组织驻留记忆 T 细胞; 生物学特征; 免疫微环境; 肿瘤免疫

[中图分类号] R730.3 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2021.08.013

引文格式: Peng LY, Han LP. Advances in biological studies of TRM and its role in tumors[J]. J Cancer Control Treat, 2021, 34(8): 769-773. [彭鳞钰, 韩丽萍. TRM 的生物学特征及其在肿瘤中的研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34(8): 769-773.]

## Advances in Biological Studies of TRM and Its Role in Tumors

Peng Linyu, Han Liping

Department of Gynecology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan, China

Corresponding author: Han Liping, E-mail: hanliping0825@163.com

This study was supported by National Natural Science Foundation of China (No. U1604172), and by grants from Health Commission of Henan Province (No. 201701002) and Education Department of Henan Province (No. 18IRTSTHN024).

[Abstract] Following central memory T cell (TCM) and effector memory T cell (TEM), tissue resident memory T cell (TRM) is a third subset of memory T cell which is better differentiated and has a different transcriptional program with CD103/CD69/CD49a as cell surface phenotypes. Compared with TCM and TEM, it shows greater heterogeneity in phenotype, functional characteristics and tissue distribution. Those cell populations persistently exist and remain in tissues without participating in peripheral circulation. For one thing, TRM provides rapid protective immunity against pathogens, and for another, it participates in tumor immune regulation. This paper reviews the discovery, distribution and biological characteristics of TRM, as well as its relationship with tumors.

[Key words] Tissue-resident memory T cells; Biological characteristics; Immune microenvironment; Tumor immune

记忆 T 细胞根据表型 (是否表达归巢受体) 和功能 (是否产生速发性效应功能) 分为不同的亚群。传统认为记忆性 T 细胞可分为两亚群<sup>[1]</sup>: 中心记忆 T 细胞 (central memory T cell, TCM), 以 CD62L<sup>hi</sup>

CCR7<sup>hi</sup> 为表型, 即表达淋巴结归巢分子 CCR7 和 CD62L, 主要分布于次级淋巴器官 (secondary lymphoid organs, SLO) 并介导反应性记忆, 在再次接触抗原时迅速增殖但不直接行使效应功能; 效应记忆 T 细胞 (effector memory T cell, TEM), 以 CD62L<sup>low</sup> CCR7<sup>low</sup> 为表型, 不表达 CCR7 和 CD62L, 主要存在于脾和淋巴组织以外的器官和组织, 不断参与周身循环并可穿过脉管系统迁移至外周炎症组织发挥速发性效应功能, 以介导保护性记忆但增殖能力较低。

[收稿日期] 2020-08-31 [修回日期] 2021-07-10

[基金项目] \* 国家自然科学基金 (编号: U1604172); 河南省医学科技攻关项目 (编号: 201701002); 河南省科技创新团队项目 (编号: 18IRTSTHN024)

[通讯作者] <sup>△</sup> 韩丽萍, E-mail: hanliping0825@163.com

组织驻留记忆 T 细胞 (tissue resident memory T cell, TRM) 是近年来提出的以 CD103<sup>hi</sup> CD69<sup>hi</sup> CD62L<sup>low</sup> CD27<sup>low</sup> 为表面表型的第 3 类记忆 T 细胞亚群, 长期驻留在组织内, 显示出有限的出口和再循环水平<sup>[2-3]</sup>。以往 TRM 常被报道分布于屏障组织不过值得注意的是, 近年来研究报道在非屏障组织和淋巴器官中也发现了 TRM<sup>[4-5]</sup>。这一系列研究的结果表明 TRM 的存在和保留可能取决于以下因素: 原位的抗原刺激、免疫细胞的相互作用以及非淋巴组织 (non-lymphoid tissue, NLT) 中细胞因子的作用<sup>[6-7]</sup>。免疫治疗作为一种新兴的抗肿瘤治疗技术, 愈发受到人们的重视。同时值得注意的是, 越来越多的研究预示着 TRM 将会在肿瘤免疫治疗中扮演着重要角色。由此借以本文分别介绍 TRM 的发现和分布、生物学特征、其与肿瘤的关系等方面。

## 1 TRM 的发现

有关 TRM 在皮肤组织中的研究由来已久<sup>[8]</sup>, 近由于实验方法的改进, 又有新研究报告在人类和小鼠的各组织和器官中发现<sup>[9]</sup>。评估 T 淋巴细胞组织驻留性最常用方法之一是 Parabiosis 模型<sup>[10]</sup>的建立。Parabiosis 模型区分循环和组织驻留细胞群原理在于以小鼠作为实验对象, 通过外科手术方式将两只实验动物皮肤连接在一起, 使其可以长时间共用一套血液循环系统, 从而形成血液与体液的相互交换。循环中的细胞便可以在两只动物中均匀分布, 而组织驻留细胞则并不随血液循环迁移至对侧动物体内, 从而证明了细胞缺乏随血液再循环的“驻留”特性<sup>[11]</sup>。虽然传统认为感染期间募集到组织中的 T 细胞在感染清除后会退出组织或经历凋亡, 但是 Hogan 等<sup>[12]</sup>在流感病毒感染小鼠肺模型中, 观察到了一种在相对频率及活化状态和持续性动力学方面区别于脾脏和外周淋巴结的特殊记忆驻留细胞群, 其不能自由地从组织中循环出来, 且在李斯特菌和水疱性口炎病毒感染模型中提示该细胞群体具有免疫效应和产生永久记忆<sup>[13]</sup>。进一步研究显示, CD8<sup>+</sup> TEM 细胞在肠上皮细胞、中枢神经系统、皮肤表皮、唾液腺和呼吸粘膜细胞亚群中存在稳定的非再循环群体, Casey 等<sup>[14]</sup>推定 TEM 的这个子集是 TRM 并认为该细胞群可能是非常长寿的。TRM 细胞群体代表了一个新的 T 淋巴细胞谱系, 因为它缺乏能够从组织中退出并迁移到淋巴结的分子 (Klf2, S1Pr1, CCR7, CD62L 等), 并表达特定的驻留标记 (CD103, CD49a, CD69)<sup>[15]</sup>, 且目前认为

CD103、CD69 和 CD49a 定义了 TRM 表型<sup>[16-17]</sup>。

## 2 TRM 的种类和分布

TRM 包括 CD8<sup>+</sup> T 细胞、CD4<sup>+</sup> T 细胞、Treg 细胞、NKT 和  $\gamma\delta$ T 细胞等多种细胞类型<sup>[18]</sup>, 其中以 CD8<sup>+</sup> T 细胞、CD4<sup>+</sup> T 细胞亚群的检测较多。这两个 T 细胞亚群定位于不同的组织隔室: CD8<sup>+</sup> TRM 细胞定位于屏障组织 (主要在皮肤、呼吸道和粘膜组织) 的上皮层, 即处于充当哨兵的最佳位置, 触发抗原特异性保护以防止再次感染; 而记忆 CD4<sup>+</sup> T 细胞多在包括皮肤真皮和阴道固有层等实质组织中发现。近年来有关 TRM 在胃肠道<sup>[19]</sup>、肺<sup>[20]</sup>、肝脏<sup>[21]</sup>、肾脏<sup>[22]</sup>、皮肤<sup>[23]</sup>、生殖道<sup>[24]</sup>、胰腺<sup>[25]</sup>、骨髓<sup>[26]</sup>和大脑<sup>[27]</sup>等组织和器官中的研究都有报导, 甚至有研究支持在淋巴器官中也存在 TRM<sup>[28]</sup>。Schenkel 等<sup>[28]</sup>研究发现 CD8<sup>+</sup> TRM 细胞可能在 SLO 中占据前沿位置。值得注意的是, 研究报道 CD4<sup>+</sup> T 细胞和 CD8<sup>+</sup> T 细胞在 SLO 中表达 CD69 并且其驻留的时间比大多数贩运细胞更长。对于这些细胞, 是否具有类似于 NLT 中 TRM 细胞转录谱, 或者仅仅是 SLO 中的瞬态驻留细胞并保留 TEM 细胞表型, 目前还不清楚<sup>[1]</sup>。近年来关于 TRM 细胞在非屏障组织 (如大脑、肝脏和肾脏)、中枢以及周围淋巴器官中的新发现值得我们反思: 调节 TRM 细胞在各个器官和组织中形成和分布的机制可能远比我们最初认为的复杂。TRM 细胞在其分布部位的有效性、安全性和长期驻留性等生物学特征和调节机制仍在研究进展中。

## 3 TRM 的生物学特征

目前 TRM 细胞的发生和维持机制尚不明确, 研究者在关于 TRM 的综述<sup>[1]</sup>中提出设想: 当一些记忆 T 细胞再循环时, 一个独特的谱系被嵌入到 NLT 中, 并介导有效的保护性免疫, 而该谱系迁移到 NLT 以及进入特定的微环境 (如上皮) 的能力可能是后续 TRM 细胞分化的关键。即淋巴细胞进入组织后, 会随着对组织微环境的适应而进行局部分化, 以利于其长期驻留。而长期存活的 TRM 的塑造与维持则又依赖于原位的抗原刺激、转录因子以及组织微环境中信号的多重调控。例如, 生殖器黏膜中的 CD4<sup>+</sup> TRM 细胞可能需要抗原才能持久存留<sup>[6]</sup>; CD69 和 CD103 在肠、胃、肾、生殖道、胰腺、大脑、心脏和唾液腺等 NLT 中的表达, 可能由细胞因子驱动<sup>[14]</sup>; 哺乳动物的雷帕霉素靶点 (mTOR 途径) 可能

通过促进 Teff 在粘膜组织<sup>[29]</sup>中的迁移和聚集而参与这一过程。值得注意的是, Masopust 等<sup>[30]</sup>发现如果把 TRM 从原来所在的局部解剖位置中移除, TRM 可以被重新编程以分化为 TCM 和 TEM, 而 TCM 和 Teff 在周围组织中可分化为 TRM 细胞, 提示记忆 T 淋巴细胞池具有一定的可塑性。TRM 与 TCM、TEM 等其他记忆 T 细胞亚群的关系也尚待进一步研究确认。但是, 与其他记忆 T 细胞亚群相比, TRM 细胞具有独特的转录特征, 数据表明核心转录程序可能被作为参考来定义来自不同组织的 TRM 细胞<sup>[31-32]</sup>。

已知 TRM 应该是由迁移模式定义的, 即该细胞的分布只能局限于一个组织内的特定位置范围。由于在动物模型或人类中定义细胞迁移模式是困难或不切实际的, 目前研究支持细胞表面表型标记 (CD103 \ CD69 \ CD49a) 被取代用于推断 TRM 状态<sup>[17]</sup>。然而, 这些标记的保真度尚不确定。曾有研究报道, 在胰腺、唾液腺、小鼠雌性生殖道中发现 CD69<sup>-</sup> CD103<sup>-</sup> TRM 细胞。Steinert 等<sup>[33]</sup>亦提出 CD69 可能并不是区分再循环细胞和 TRM 的决定性标记。不同组织中发现的 TRM 亚群中可能存在明显的表型异质性, 所以根据表型标记来鉴定 TRM 细胞或许并不能可靠地识别所有驻留的 T 细胞。因为 TRM 表型的异质性由其所处组织微环境所决定, 所有除检测指征细胞驻留特性的表面分子外, 利用成像手段去示踪 TRM, 这将是界定 TRM 的最可靠方法之一<sup>[11, 23]</sup>。

TRM 是外周组织适应性免疫的重要介质, 其生物学功能主要体现在其免疫保护功能方面。TRM 可针对病原体再感染提供很强的长期免疫保护作用, 或通过直接杀死病原体感染的细胞、或通过释放细胞因子和趋化因子, 放大其他先天性和适应性免疫细胞的局部募集<sup>[34]</sup>。此外, 基于 TRM 的免疫机制, TRM 作为免疫感应网络的一个组成部分, 监测全身内环境稳定的局部波动, 在抗肿瘤以及自身免疫性疾病的发生发展中也发挥重要作用<sup>[35]</sup>。

## 4 TRM 与肿瘤

### 4.1 TRM 在肿瘤免疫微环境中的发现及抗肿瘤免疫作用的研究进展

研究报道宫颈癌<sup>[36]</sup>、卵巢癌<sup>[37]</sup>、乳腺癌<sup>[38]</sup>、结直肠癌<sup>[39]</sup>和肺癌<sup>[40]</sup>等上皮来源的以及恶性胶质瘤<sup>[41]</sup>和黑素瘤<sup>[42]</sup>等非上皮来源的肿瘤中发现了一定数量的 TRM 聚集。且越来越多的研究支持 TRM

可能作为肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor-infiltrating lymphocytes, TIL) 的一个独特亚集: 大部分人类肿瘤免疫浸润 T 细胞具有 TRM 表型<sup>[38, 40, 42]</sup> (至少基于 CD69 和 CD103 的表达)。但是在不同的研究中, 具有 TRM 表型的 TIL 的比例是不同的 (从 25% 到 75%), 这可能与用于识别这些细胞的特定标记物的性质以及所在的肿瘤微环境差异有关。进一步研究发现肿瘤进展中 TRM 细胞的浸润程度与患者良好预后成正相关, 如在高级别浆液性卵巢癌中, 表达 CD103 的 TIL 浸润程度越高, 患者的预后状况越好<sup>[37]</sup>; rVACV-OVA 诱导的 TRM 可延迟 B16-OVA 衍生的黑色素瘤的生长<sup>[43]</sup>。肿瘤免疫微环境中 TRM 的免疫监视和免疫保护作用仍在研究中, 越来越多的证据表明 TRM 在肿瘤特异 T 细胞应答中起着至关重要的作用<sup>[35]</sup>。Nizard 等<sup>[44]</sup>分别用 STxB-E7 疫苗免疫和 STxB-E7 疫苗未免疫的 C57BL/6 小鼠构建 Parabiosis 模型, 仅在 STxB-E7 免疫的共生鼠中, 观察到支气管肺泡灌洗液 (局部) 中的 E7 抗原特异性 CD8<sup>+</sup> CD103<sup>+</sup> T (TRM) 细胞, 而脾 (外周) 中 E7 特异性 CD8<sup>+</sup> T 细胞在 STxB-E7 免疫和 STxB-E7 未免疫的共生鼠中以相同水平存在; 在 Parabiosis 手术后的第 7 天, 用 TC-1 细胞分别移植到 STxB-E7 免疫、STxB-E7 非免疫的共生鼠和天然小鼠 (每组  $n = 5$ ) 的舌头中成瘤, 并做生存分析发现只有 STxB-E7 免疫的共生鼠被部分保护免受 TC-1 肿瘤攻击, 强烈暗示局部 (TRM) 而不是外周 CD8<sup>+</sup> T 细胞是这种抗肿瘤活性所必需的。

### 4.2 TRM 在肿瘤免疫治疗进展中的临床意义重大

最近的研究表明, 肿瘤免疫治疗已成为继手术、放疗、化疗、靶向治疗后最有发展前景的治疗方法。如何最佳地实现肿瘤特异性 TRM 细胞的扩散和维持可能对肿瘤免疫治疗的临床意义至关重要。Djenidi 等<sup>[45]</sup>研究发现从非小细胞肺癌 (non-small cell lung carcinoma, NSCLC) 标本中新分离的 CD8<sup>+</sup> CD103<sup>+</sup> TIL 显示出 TRM 的表型和转录组特征 (如下调 S1P1 和 ITGB2、上调 RGS1 和 ICOS 以及编码程序性死亡受体 1 (programmed cell death protein-1, PD-1) 和 Tim-3、Bag-3 和转录因子 EGR1 和 Nr4a2 等), 并且表达 PD-1 和 T 细胞免疫球蛋白-3 检查点受体, 强调了 CD8<sup>+</sup> CD103<sup>+</sup> TRM 在促进瘤内细胞毒性 T 细胞反应中的作用, 支持使用抗 PD-1 阻断抗体逆转 NSCLC 患者肿瘤诱导的 T 细胞耗竭。因此, 我们认为 TRM 可能代表肿瘤免疫监测中的重要组成部分, 进一步研究 TRM 的生物学特性可能对理解和

改善免疫检查点 (immune checkpoint, IC) 阻滞的临床反应至关重要<sup>[20]</sup>。如何上调 CD8 + T 细胞表面 CD103 的表达, 增加肿瘤相关 TRM 细胞的数量, 降低免疫检查点的表达, 增强免疫防御, 提高免疫治疗水平, 更是抗肿瘤研究的重要方向<sup>[18]</sup>。Nizard 等<sup>[44]</sup>研究证明了疫苗给药的黏膜途径比肌肉注射更有效, 并进一步证明 TRM 在癌症疫苗抑制肿瘤生长的功效中起关键作用, 但到目前为止, 缺乏直接证据能够表明 TRM 在癌症疫苗给药后免疫监视过程中的作用。随着关于肿瘤免疫治疗领域研究的快速发展, TRM 细胞或将成为基于 IC (如 PD-1 通路等) 阻断<sup>[42]</sup>免疫疗法的主要靶点、亦或将用于增强癌症治疗疫苗<sup>[46]</sup>和过继细胞疗法 (adoptive cell transfer therapy, ACT)<sup>[35]</sup>的功效。综上, 我们必须认识到在接受免疫治疗的癌症患者的外周组织和肿瘤组织中监测 TRM 反应的必要性: TRM 反应可能是治疗反应性和长期生存的最佳指示。关于肿瘤浸润性 TRM 细胞的生物学特性和其对肿瘤的调控作用的研究, 促使着该领域的学者们更加深入的探索新免疫治疗的发展前景。

## 5 展望

TRM 如何支持健康的免疫功能及抗肿瘤免疫作用的研究进展正受到学者们的关注。大量研究支持 TRM 在抗病原体 and 抗肿瘤的保护性免疫方面承担着重要角色, 因此, 如何调控 TRM 数量并发挥积极效应从而增强机体免疫防御是一个非常值得深入研究的领域。TRM 在肿瘤中的研究进展对于增强疫苗疗效、基于 IC 阻断和 ACT 等抗肿瘤免疫治疗有重要启发意义。理解 TRM 的生物学特性, 掌握其形成、功能或滞留特性, 有助于未来通过靶向该类细胞为肿瘤免疫治疗奠定基础。

**作者声明:** 本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任; 并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存, 可接受核查。

**学术不端:** 本文在初审、返修及出版前均通过中国知网 (CNKI) 科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

**同行评议:** 经同行专家双盲外审, 达到刊发要求。

**利益冲突:** 所有作者均声明不存在利益冲突。

**文章版权:** 本文出版前已与全体作者签署了论

文授权书等协议。

## [参考文献]

- [1] Mueller SN, Mackay LK. Tissue-resident memory T cells: Local specialists in immune defence [J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16 (2): 79-89.
- [2] 刘璐, 刘爱平, 杨瑜, 等. 组织原位记忆 T 细胞的研究进展 [J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2013, 33(7): 552-555.
- [3] Kaech SM, Cui W. Transcriptional control of effector and memory CD8 + T cell differentiation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2012, 12 (11): 749-761.
- [4] Buggert M, Nguyen S, de Oca GSM, et al. Identification and characterization of HIV-specific resident memory CD8 (+) T cells in human lymphoid tissue [J]. *Sci Immunol*, 2018, 3(24): eaar4526.
- [5] Woon HG, Braun A, Li J, et al. Compartmentalization of total and virus-specific tissue-resident memory CD8 + T cells in human lymphoid organs [J]. *PLoS Pathog*, 2016, 12(8): e1005799.
- [6] Iijima N, Iwasaki A. T cell memory. A local macrophage chemokine network sustains protective tissue-resident memory CD4 T cells [J]. *Science*, 2014, 346(6205): 93-98.
- [7] Mackay LK, Wynne-Jones E, Freestone D, et al. T-box transcription factors combine with the cytokines TGF-beta and IL-15 to control tissue-resident memory T cell fate [J]. *Immunity*, 2015, 43 (6): 1101-1111.
- [8] Gebhardt T, Wakim LM, Eidsmo L, et al. Memory T cells in non-lymphoid tissue that provide enhanced local immunity during infection with herpes simplex virus [J]. *Nat Immunol*, 2009, 10(5): 524-530.
- [9] Szabo PA, Miron M, Farber DL. Location, location, location: Tissue resident memory T cells in mice and humans [J]. *Sci Immunol*, 2019, 4(34): eaar9673.
- [10] Kamran P, Sereti KI, Zhao P, et al. Parabiosis in mice: A detailed protocol [J]. *J Vis Exp*, 2013, 80: 50556.
- [11] 周静, 彭慧, 田志刚. 组织驻留淋巴细胞研究进展 [J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(14): 1665-1670.
- [12] Hogan RJ, Usherwood EJ, Zhong W, et al. Activated antigen-specific CD8 + T cells persist in the lungs following recovery from respiratory virus infections [J]. *J Immunol*, 2001, 166(3): 1813-1822.
- [13] Masopust D, Veys V, Marzo AL, et al. Preferential localization of effector memory cells in nonlymphoid tissue [J]. *Science*, 2001, 291(5512): 2413-2417.
- [14] Casey KA, Fraser KA, Schenkel JM, et al. Antigen-independent differentiation and maintenance of effector-like resident memory T cells in tissues [J]. *J Immunol*, 2012, 188(10): 4866-4875.
- [15] Mami-Chouaib F, Tartour E. Editorial: Tissue resident memory T cells [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1018.
- [16] Van Gisbergen K, Zens KD, Munz C. T cell memory in tissues [J]. *Eur J Immunol*, 2021, 51(6): 1310-1324.
- [17] Galvez-Cancino F, Lopez E, Lladser A. Analysis of tissue-resident immune cells from mouse skin and lungs by flow cytometry [J].

- Methods Mol Biol, 2019, 1913 : 217-222.
- [18] 吴琼丽, 康双朋, 吴长有. 组织驻留记忆 T 细胞与肿瘤研究进展 [J]. 中国科学: 生命科学, 2020, 50(10) : 1032-1041.
- [19] Paap EM, Muller TM, Sommer K, *et al.* Total recall: Intestinal TRM cells in health and disease [J]. Front Immunol, 2020, 11 : 623072.
- [20] Clarke J, Panwar B, Madrigal A, *et al.* Single-cell transcriptomic analysis of tissue-resident memory T cells in human lung cancer [J]. J Exper Med, 2019, 216(9) : 2128-2149.
- [21] Bartsch LM, Damasio MPS, Subudhi S, *et al.* Tissue-resident memory T cells in the liver-unique characteristics of local specialists [J]. Cell, 2020, 9(11) : 2457.
- [22] Van der Putten C, Remmerswaal EBM, Terpstra ML, *et al.* CD8 and CD4 T cell populations in human kidneys [J]. Cells, 2021, 10(2) : 288.
- [23] Dijkgraaf FE, Toebes M, Hoogenboezem M, *et al.* Labeling and tracking of immune cells in ex vivo human skin [J]. Nat Protoc, 2021, 16(2) : 791-811.
- [24] Rodriguez-Garcia M, Shen Z, Fortier JM, *et al.* Differential cytotoxic function of resident and non-resident CD8 + T cells in the human female reproductive tract before and after menopause [J]. Front Immunol, 2020, 11 : 1096.
- [25] Weisberg SP, Carpenter DJ, Chait M, *et al.* Tissue-resident memory T cells mediate immune homeostasis in the human pancreas through the PD-1/PD-L1 pathway [J]. Cell Rep, 2019, 29(12) : 3916-3932.
- [26] Pascutti MF, Geerman S, Collins N, *et al.* Peripheral and systemic antigens elicit an expandable pool of resident memory CD8(+) T cells in the bone marrow [J]. Eur J Immunol, 2019, 49(6) : 853-872.
- [27] Netherby-Winslow CS, Ayers KN, Lukacher AE. Balancing inflammation and central nervous system homeostasis: T cell receptor signaling in antiviral brain TRM formation and function [J]. Front Immunol, 2020, 11 : 624144.
- [28] Schenkel JM, Fraser KA, Masopust D. Cutting edge: Resident memory CD8 T cells occupy frontline niches in secondary lymphoid organs [J]. J Immunol, 2014, 192(7) : 2961-2964.
- [29] Sowell RT, Rogozinska M, Nelson CE, *et al.* Cutting edge: Generation of effector cells that localize to mucosal tissues and form resident memory CD8 T cells is controlled by mTOR [J]. J Immunol, 2014, 193(5) : 2067-2071.
- [30] Masopust D, Vezyz V, Wherry EJ, *et al.* Cutting edge: Gut microenvironment promotes differentiation of a unique memory CD8 T cell population [J]. J Immunol, 2006, 176(4) : 2079-2083.
- [31] Kumar BV, Ma W, Miron M, *et al.* Human tissue-resident memory T cells are defined by core transcriptional and functional signatures in lymphoid and mucosal sites [J]. Cell Rep, 2017, 20(12) : 2921-2934.
- [32] Mackay LK, Rahimpour A, Ma JZ, *et al.* The developmental pathway for CD103(+) CD8 + tissue-resident memory T cells of skin [J]. Nat Immunol, 2013, 14(12) : 1294-1301.
- [33] Steinert EM, Schenkel JM, Fraser KA, *et al.* Quantifying memory CD8 T cells reveals regionalization of immunosurveillance [J]. Cell, 2015, 161(4) : 737-749.
- [34] Paik DH, Farber DL. Anti-viral protective capacity of tissue resident memory T cells [J]. Curr Opin Virol, 2021, 46 : 20-26.
- [35] Park SL, Gebhardt T, Mackay LK. Tissue-resident memory T cells in cancer immunosurveillance [J]. Trends Immunol, 2019, 40(8) : 735-747.
- [36] Komdeur FL, Prins TM, Van de Wall S, *et al.* CD103 + tumor-infiltrating lymphocytes are tumor-reactive intraepithelial CD8 + T cells associated with prognostic benefit and therapy response in cervical cancer [J]. Oncoimmunology, 2017, 6(9) : e1338230.
- [37] Webb JR, Milne K, Nelson BH. Location, location, location: CD103 demarcates intraepithelial, prognostically favorable CD8(+) tumor-infiltrating lymphocytes in ovarian cancer [J]. Oncoimmunology, 2014, 3 : e27668.
- [38] Byrne A, Savas P, Sant S, *et al.* Tissue-resident memory T cells in breast cancer control and immunotherapy responses [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2020, 17(6) : 341-348.
- [39] De Vries NL, van Unen V, Ijsselstein ME, *et al.* High-dimensional cytometric analysis of colorectal cancer reveals novel mediators of antitumor immunity [J]. Gut, 2020, 69(4) : 691 - 703.
- [40] Ganesan AP, Clarke J, Wood O, *et al.* Tissue-resident memory features are linked to the magnitude of cytotoxic T cell responses in human lung cancer [J]. Nat Immunol, 2017, 18(8) : 940-950.
- [41] Robinson MH, Vasquez J, Kaushal A, *et al.* Subtype and grade-dependent spatial heterogeneity of T-cell infiltration in pediatric glioma [J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(2) : e001006.
- [42] Edwards J, Wilmott JS, Madore J, *et al.* CD103 tumor-resident CD8 T cells are associated with improved survival in immunotherapy-Naïve melanoma patients and expand significantly during anti-PD-1 treatment [J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(13) : 3036-3045.
- [43] Enamorado M, Iborra S, Priego E, *et al.* Enhanced anti-tumor immunity requires the interplay between resident and circulating memory CD8(+) T cells [J]. Nat Commun, 2017, 8 : 16073.
- [44] Nizard M, Roussel H, Diniz MO, *et al.* Induction of resident memory T cells enhances the efficacy of cancer vaccine [J]. Nat Commun, 2017, 8 : 15221.
- [45] Djenidi F, Adam J, Goubar A, *et al.* CD8 + CD103 + tumor-infiltrating lymphocytes are tumor-specific tissue-resident memory T cells and a prognostic factor for survival in lung cancer patients [J]. J Immunol, 2015, 194(7) : 3475-3486.
- [46] Rosato PC, Wijeyesinghe S, Stolley JM, *et al.* Virus-specific memory T cells populate tumors and can be repurposed for tumor immunotherapy [J]. Nat Commun, 2019, 10(1) : 567.