

CCR8 阳性调节性 T 细胞在结直肠癌免疫微环境中的作用及研究进展

李雯君 龚平*

长江大学附属荆州医院病理科，湖北省荆州市，434020

[通讯作者] 龚平 (1973.11-)，男，本科，教授，硕士生导师，长江大学附属荆州医院病理科副主任，医院国家住培临床病理科基地教学主任，主要从事结直肠癌肿瘤微环境及分子病理学研究工作；E-mail: cytology@163.com

[摘要] 结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 中，微卫星稳定型患者对免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 应答不佳，主要是由于肿瘤免疫微环境 (tumor immune microenvironment, TIME) 的高度免疫抑制。调节性 T 细胞 (regulatory t cells, Tregs) 是 TIME 中的关键抑制细胞，而 CCR8 在肿瘤浸润 Treg 上特异性高表达，在外周 Treg 及常规 T 细胞中表达极低，是理想的选择性治疗靶点。CCR8⁺Treg 通过抑制 CD8⁺细胞毒性 T 细胞和 Th1 免疫应答，并调控树突状细胞功能，维持 TIME 的免疫抑制状态。CRC 组织中 CCR8⁺Treg 浸润水平与 TNM 分期、淋巴结转移及不良预后显著正相关。靶向 CCR8 的单克隆抗体可选择性清除肿瘤内 Treg，恢复抗肿瘤免疫，与 PD-1 阻断剂联合展现出协同效应。因此，CCR8⁺Treg 是 CRC 免疫逃逸的关键驱动因素，靶向 CCR8 的策略有望突破微卫星稳定型 CRC 的免疫治疗瓶颈，具有广阔的临床前景。

[关键词] 结直肠癌；肿瘤免疫微环境；调节性 T 细胞；CCR8；靶向治疗

[中图分类号] R365

引言

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是消化系统最常见的恶性肿瘤之一，已位列 50 岁以下男性第一大、女性第二大癌症死因^[1]。近年来，免疫检查点抑制剂对于错配修复缺陷或高度微卫星不稳定的患者取得了突破性的疗效，约 85% 的 CRC 患者为微卫星稳定型，其肿瘤免疫微环境 (tumor immune microenvironment, TIME) 呈现高度免疫抑制状态，普遍存在免疫治疗抵抗^[2]。探寻适于微卫星稳定型结直肠癌患者的免疫治疗策略，是当前亟待突破的临床难题。

肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 的免疫抑制是免疫治疗失效的重要诱因。调节性 T 细胞 (regulatory t cells, Tregs) 作为 TME 中关键的免疫抑制细胞，可通过分泌抑制因子、消耗 IL-2、抑制效应 T 细胞等方式介导肿瘤免疫逃逸^[3]。因此，选择性清除或功能抑制肿瘤浸润调节性 T 细胞 (tumor-infiltrating tregs, ti-Tregs) 成为极具潜力的治疗方向。然而，现有靶向 Tregs 的分子 (如 CD25、CTLA-4) 于外周免疫器官与肿瘤组织广泛表达，系统性干预易引发自身免疫等严重不良反应^[4]。

在结直肠癌、乳腺癌、非小细胞肺癌等多种实体瘤中，C-C 基序趋化因子受体 8 (c-c motif chemokine receptor 8, CCR8) 的表达水平均高于其他组织来源的 Treg 细胞。CCR8⁺Treg 细胞也具有更强的免疫抑制能力^[5]。因此，CCR8 可作为肿瘤浸润 Treg 的特异性标志物，提示 CCR8⁺Treg 参与肿瘤免疫逃逸。本文综述 CCR8 阳性调节性 T 细胞的生物学特性及其在结直肠癌免疫微环境中的研究进展，并探讨其潜在临床应用价值。

1 CCR8 的结构及生物学特性

1.1 CCR8 的分子结构

CCR8 属于 C-C 基序趋化因子受体 (c-c motif chemokine receptor, CCR) 亚家族成员，是一种典型的 A 类 G 蛋白偶联受体，具有七次跨膜结构^[6]。人 CCR8 基因定位于染色体 3p22-p23，位于 CCR 基因簇中，与该区域的其他趋化因子受体 (如 CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5 等) 存在紧密的遗传连锁关系。CCR8 蛋白由约 355 个氨基酸组成，具有七个预测的跨膜结构域，其 N 端位于细胞外，负责识别并结合特异性配体；C 端位于细胞内，通过与 G 蛋白相互作用启动下游信号传导。

□ 龚平:108797888@qq.com

1.2 CCR8 的生物学特性

CCR8 是一类主要表达于免疫细胞表面的趋化因子受体，其最主要的特异性天然配体为 CCL1，二者结合后可启动下游细胞信号通路，调控细胞的趋化、迁移、增殖与活化等生物学过程^[7]。在表达分布上，CCR8 具有显著的细胞选择性，高表达于 Treg，尤其是肿瘤微环境中浸润的 CCR8⁺Treg 细胞，同时在 Th2 细胞、单核巨噬细胞、部分树突状细胞及部分肿瘤细胞表面也有不同程度的表达^[8]。生理状态下，CCR8 主要参与维持机体免疫稳态与组织修复；在病理条件下，它不仅与过敏或自身免疫等炎症疾病相关，更通过招募 Treg 营造免疫抑制微环境，推动肿瘤免疫逃逸^[9]。

2 CCR8 的表达特征

2.1 CCR8 在肿瘤微环境中的表达

CCR8 在肿瘤微环境（tumor microenvironment, TME）中呈现异常高表达的特征。研究表明，对比外周血、癌旁正常组织，CCR8 在结直肠癌等多种常见实体瘤的肿瘤微环境中表达量显著升高^[10]。生理状态下，CCR8 仅少量表达于胸腺和皮肤部位的 T 细胞亚群中，整体表达水平偏低^[11]；但细胞一旦浸润至肿瘤微环境内，CCR8 的表达便会被明显诱导并大幅上调^[12]。

CCR8 在 TME 中的高表达主要由局部炎症因子（如 TNF- α 、IL-1 β ）诱导。肿瘤细胞及基质细胞分泌的这些因子通过激活 NF- κ B 等信号通路，直接上调 CCR8 的转录水平^[13]。此外，CCR8 的配体 CCL1、CCL18 等在 TME 中也常同步高表达，形成正反馈环路，进一步增强 CCR8⁺细胞的募集和功能活化^[9]。

2.2 CCR8 在肿瘤浸润调节性 T 细胞中的表达

CCR8 在 TME 中呈现异常高表达的特征，其中肿瘤浸润 Treg 是 CCR8 高表达的主要细胞群体。相较于正常邻近组织，CCR8 在多种实体瘤的实质与间质中显著上调，且主要表达于肿瘤浸润的 Treg 细胞中^[11]。作为 Treg 表面的特征性趋化因子受体，CCR8 不仅介导 Treg 向肿瘤微环境定向募集，还维持其免疫抑制功能，促进 IL-10、TGF- β 等抑制性因子的分泌^[10]。CCR8 是形成免疫抑制微环境的关键分子，既可招募 Treg 抑制效应 T 细胞，也可促进肿瘤相关巨噬细胞浸润，加强免疫抑制，助力肿瘤增殖、侵袭与转移。

3 CCR8⁺调节性 T 细胞在结直肠癌中的研究进展

3.1 CCR8⁺Treg 在结直肠癌肿瘤微环境中的分布

单细胞转录组联合染色质可及性测序结果证实，CCR8 具有明显的细胞表达特异性，其在结直肠癌的肿瘤浸润 FOXP3⁺Treg 中呈现高表达状态，但在 CD8⁺T 细胞、常规 T 细胞、肿瘤细胞和肿瘤基质内均基本不表达^[12]。

流式结果中，CCR8⁺Treg 在肿瘤组织、癌旁组织与外周血中呈现显著的表达差异。在肿瘤组织中，CCR8⁺Treg 占比最高（占局部 Treg 的 60%~80%），是主要的免疫抑制亚群，受 TNF- α /TNFR2/NF- κ B/FOXP3 通路调控，并可被 CCL18⁺肿瘤相关巨噬细胞趋化募集^[14]；在癌旁组织中，Treg 总数与 CCR8⁺比例均显著下降，以天然 CCR8⁻Treg 为主，免疫抑制功能较弱；而在外周血中，CCR8⁺Treg 数量极少，仅处于循环前体状态，无明显抑制功能，且与肿瘤负荷无显著相关性^[15]。

3.2 CCR8⁺Treg 介导免疫抑制的机制

3.2.1 抑制效应 T 细胞功能

在结直肠癌 TIME 中，CCR8⁺Treg 直接且全面地抑制效应 T 细胞的抗肿瘤活性。针对 CD8⁺细胞毒性 T 细胞，CCR8⁺Treg 显著下调其颗粒酶 B、穿孔素的表达，并降低 IFN- γ 、TNF- α 的分泌，直接抑制其杀伤功能^[16]。抗 CCR8 单克隆抗体可特异性耗竭瘤内 CCR8⁺Treg，有效提升 CD8⁺T 细胞的肿瘤浸润与活化水平，且该抗肿瘤效应完全依赖 CD8⁺T 细胞的存在^[17]。同时，CCR8⁺Treg 可通过 MHC-I 依赖途径干扰抗原呈递过程，阻断树突状细胞对 CD8⁺T 细胞的有效激活^[16]；其高表达的 CTLA-4、TIGIT、LAG-3 等抑制性受体，可直接与效应细胞或抗原呈递细胞结合，持续传递抑制信号，维持 CD8⁺T 细胞的功能耗竭状态^[18]。

在 Th1 细胞免疫反应调控方面，CCR8⁺Treg 可显著抑制 Th1 型免疫应答，通过分泌 IL-10、TGF- β 等抑制性细胞因子，下调 Th1 关键转录因子 T-bet 的表达，阻碍初始 CD4⁺T 细胞向 Th1 细胞分化^[19]。CCR8⁺Treg 高表达 CD25 分子，竞争性消耗肿瘤微环境中的 IL-2，限制 Th1 细胞的存活与功能维持^[20]。

3.2.2 分泌免疫抑制性细胞因子

白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10) 是结直肠癌微环境中由 CCR8⁺Treg 分泌的核心免疫抑制因子，可介导肿瘤免疫逃逸。它可结合效应 T 细胞表面 IL-10R，干扰 TCR 活化信号，直接抑制 CD8⁺T 细胞增殖与细胞毒性分子释放；并下调树突状细胞 MHC 分子与 CD80/CD86 共刺激分子表达，阻断抗原交叉呈递与初始 T 细胞活化。同时，IL-10 抑制 Th1 分化及 IFN- γ 等促炎因子生成，推动微环境向抑炎表型转化^[21]。更关键的是，靶向耗竭 Treg 时，常规 T 细胞会经 IL-10 通路代偿性获得抑制功能，而联合阻断 IL-10 信号可与 Treg 耗竭协同增效，显著释放 CD8⁺T 细胞抗肿瘤活性，印证其在肿瘤免疫抑制网络中的核心作用^[19]。

转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 是肿瘤微环境中核心的免疫抑制性细胞因子，主要由 CCR8⁺Treg、肿瘤相关巨噬细胞及肿瘤细胞分泌，通过多通路介导肿瘤免疫逃逸^[22]。TGF- β 需肿瘤细胞高表达的整合素 $\alpha\beta 8$ 特异性激活，该过程依赖细胞间直接接触、不依赖因子扩散，形成高度局部化的免疫抑制微环境^[23]。TGF- β 可直接抑制 CD8⁺记忆 T 细胞的增殖与颗粒酶 B 等细胞毒性分子表达，显著削弱其杀伤功能，却对 IFN- γ 产生影响较弱^[24]；同时下调树突状细胞共刺激分子表达，阻断抗原呈递与初始 T 细胞活化^[22]。此外，TGF- β 能诱导常规 CD4⁺T 细胞向诱导型 Treg 转化，上调免疫抑制基因，并促进 CCR8 表达，引导效应 T 细胞向抑制区域富集^[23]。在结直肠癌等肿瘤中，TGF- β 还可与 IL-10 协同放大免疫抑制效应，成为免疫治疗耐药的关键分子机制。

3.2.3 调节抗原呈递细胞功能

CCR8⁺Treg 可通过多种机制抑制树突状细胞 (dendritic cells, DC) 的成熟与抗原提呈功能。一方面，它与 CCL5⁺ DC 结合并抑制其分泌 IL-12，从而削弱 CD8⁺T 细胞活化；而抗 CCR8 联合 PD-1 抑制剂可通过激活 JAK-STAT 通路恢复 IL-12 分泌以重塑 T 细胞毒性^[25]。同时，Treg 可在肿瘤基质淋巴管周围富集，由高表达免疫调节分子的成熟调节性树突状细胞 (mature dendritic cells enriched in immunoregulatory molecules, mregDC) 经 CCL22/17-CCR4 轴趋化介导，形成 Treg-mregDC-淋巴管免疫抑制生态位；在此微环境中，活化 Treg 可阻碍 mregDC 向肿瘤引流淋巴管结迁移，阻断适应性免疫应答启动^[26]。此外，Treg 还通过 TGF- β 和 IL-10 途径下调 DC 共刺激分子与促炎因子的表达；而在其耗竭后，CCR8⁺常规 T 细胞可通过 IL-10 进行代偿，提示 DC 功能受到 T 细胞的负向调控^[19]。综上，CCR8⁺Treg 通过细胞接触与细胞因子依赖的协同机制，持续抑制 DC 功能，是构建肿瘤免疫抑制微环境的关键环节。

3.3 CCR8⁺Treg 与结直肠癌临床特征的关系

CCR8⁺Treg 的浸润水平是反映结直肠癌免疫抑制程度、临床分期及预后的重要指标。相较于癌旁正常组织，CRC 原发灶 CCR8⁺Treg 浸润占比显著上调，且其浸润密度随 TNM 分期升高、肿瘤分化变差、淋巴结远处转移同步递增^[12]。同时，CCR8⁺Treg 高浸润与患者不良预后密切相关，高表达 CCR8⁺Treg 的结直肠癌患者总生存期和无病生存期更短，复发风险显著升高^[27]。

导致不良预后的机制主要是，CCR8⁺Treg 通过高表达 IL-10^[19]、TGF- β ^[28]、CTLA-4^[29]等抑制分子，持续削弱效应 T 细胞功能，加剧免疫逃逸与治疗抵抗。同时，高浸润患者对免疫检查点抑制剂的应答也更差^[14]。相反，低 CCR8⁺Treg 浸润的患者呈现更强的抗肿瘤免疫状态，生存结局更优。因此，CCR8⁺Treg 可作为判断结直肠癌预后、分层免疫治疗获益人群的关键指标。

3.4 靶向 CCR8 的潜在治疗策略

靶向 CCR8 的单克隆抗体通过 ADCC/ADCP 效应选择性清除肿瘤内 CCR8⁺Treg，可有效解除局部免疫抑制并恢复 CD8⁺T 细胞的抗肿瘤效应^[10]。由于 CCR8 在外周血 Treg 及正常组织中表达极低，该策略展现出优异的靶向选择性和较低的系统毒性；代表性药物包括去岩藻糖基化的 CHS-114^[30]、GS-1811^[11]及 BAY3375968 等^[20]。

为提升靶向疗效并降低用药风险，CCR8 靶向双特异性抗体研发取得重要突破。4-1BB 可强效激活 CD8⁺T 细胞，但单靶点激动剂易引发全身免疫损伤及肝毒性。靶向 4-1BB/CCR8 的双抗 FRP303 利用 CCR8 在肿瘤浸润 Treg 上的特异性表达，将作用范围局限于肿瘤局部，可减少瘤内抑制性 Treg、活化 CD8⁺T 细胞并提升抗肿瘤细胞因子表达，且无明显外周免疫紊乱与肝毒性，临床应用潜力突出，该药物还可促进效应记忆 T 细胞生成，强化长效抗肿瘤免疫^[31]。

此外，肿瘤微环境中 CCR8⁺Treg 富集是引发免疫检查点抑制剂耐药的重要机制，清除局部 Treg 能与 PD-1/PD-L1 阻断剂形成机制互补^[11]。在结直肠癌模型中，²²⁵Ac 标记的抗 CCR8 放射免疫治疗联合抗 CTLA-4，以及 4-1BB/CCR8 双特异性抗体 FRP303 联合 PD-1 抗体，均展现出协同抗肿瘤效应^[32]。CCR8 靶向治疗不仅单药具备潜力，更能通过联合方案逆转免疫检查点抑制剂耐药，具备广阔的临床转化与应用前景。

4 总结与展望

综上所述，CCR8⁺Treg 是 CRC 免疫逃逸的关键驱动者。该细胞群定向募集至肿瘤微环境后持续发挥抑制功能：一方面通过分泌 IL-10、TGF- β 直接抑制效应 T 细胞和自然杀伤细胞的活性；另一方面通过与肿瘤细胞、肿瘤相关巨噬细胞交互，强化免疫抑制微环境，从而为 CRC 的增殖、侵袭和转移提供庇护。因此，靶向 CCR8 通路以清除肿瘤内 Treg、解除免疫抑制，有望为结直肠癌的临床治疗提供新方向。

利益冲突声明： 本文所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] SIEGEL R L, GIAQUINTO A N, JEMAL A. Cancer statistics, 2024 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(1): 12-49.
- [2] CHONG X, MADETI Y, CAI J, et al. Recent developments in immunotherapy for gastrointestinal tract cancers [J]. *J Hematol Oncol*, 2024, 17(1): 65.
- [3] GALLIMORE A, QUEZADA S A, ROYCHOUDHURI R. Regulatory t cells in cancer: where are we now? [J]. *Immunology*, 2019, 157(3): 187-189.
- [4] NAVARRETE M, COSTOYA C, GALVEZ-CANCINO F, et al. Regulatory t cell depletion in cancer: challenges, opportunities, and future directions for antibody development [J]. *Annu Rev Med*, 2026, 77(1): 239-251.
- [5] WHITESIDE S K, GRANT F M, GYORI D S, et al. CCR8 marks highly suppressive treg cells within tumours but is dispensable for their accumulation and suppressive function [J]. *Immunology*, 2021, 163(4): 512-520.
- [6] JIANG S, LIN X, WU L, et al. Unveiling the structural mechanisms of nonpeptide ligand recognition and activation in human chemokine receptor CCR8 [J]. *Sci Adv*, 2024, 10(5): eadj7500.
- [7] LI N, HAO Z, YANG H, et al. CCR8 expression on regulatory t cells reveals trajectories of tissue adaptation and protects against myocardial infarction-induced tissue damage [J]. *Circulation*, 2026, 153(12): 922-940.
- [8] WEN Y, XIA Y, YANG X, et al. CCR8: a promising therapeutic target against tumor-infiltrating regulatory t cells [J]. *Trends Immunol*, 2025, 46(2): 153-165.
- [9] MOSER B. Chemokine receptor-targeted therapies: special case for CCR8 [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(3): 511.
- [10] KIDANI Y, NOGAMI W, YASUMIZU Y, et al. CCR8-targeted specific depletion of clonally expanded treg cells in tumor tissues evokes potent tumor immunity with long-lasting memory [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(7): e2114282119.
- [11] WEAVER J D, STACK E C, BUGGÉ J A, et al. Differential expression of CCR8 in tumors versus normal tissue allows specific depletion of tumor-infiltrating t regulatory cells by GS-1811, a novel Fc-optimized anti-CCR8 antibody [J]. *Oncoimmunology*, 2022, 11(1): 2141007.
- [12] CHEN Q, SHEN M, YAN M, et al. Targeting tumor-infiltrating CCR8(+) regulatory t cells induces antitumor immunity through functional restoration of CD4(+) t(convs) and CD8(+) t cells in colorectal cancer [J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 709.
- [13] BARSHESET Y, WILDBAUM G, LEVY E, et al. CCR8(+)FOXP3(+) t(reg) cells as master drivers of immune regulation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(23): 6086-6091.

- [14] GUO Y, XIE F, LIU X, et al. Blockade of TNF- α /TNFR2 signalling suppresses colorectal cancer and enhances the efficacy of anti-PD1 immunotherapy by decreasing CCR8⁺ regulatory cells [J]. *J Mol Cell Biol*, 2024, 16(6): mjad067.
- [15] DELACHER M, SIMON M, SANDERINK L, et al. Single-cell chromatin accessibility landscape identifies tissue repair program in human regulatory t cells [J]. *Immunity*, 2021, 54(4): 702-720.
- [16] HARUNA M, UEYAMA A, YAMAMOTO Y, et al. The impact of CCR8⁺ regulatory t cells on cytotoxic t cell function in human lung cancer [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 5377.
- [17] FRIEDMAN D J, RAMIN S, BLAIR T, et al. Fluorescence tracking treg movement identifies anti-CCR8 and radiation as a therapeutic combination [J]. *iScience*, 2026, 29(2): 114572.
- [18] FRAGA M, YÁÑEZ M, SHERMAN M, et al. Immunomodulation of t helper cells by tumor microenvironment in oral cancer is associated with CCR8 expression and rapid membrane vitamin d signaling pathway [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 643298.
- [19] WHITESIDE S K, GRANT F M, ALVISI G, et al. Acquisition of suppressive function by conventional t cells limits antitumor immunity upon t(reg) depletion [J]. *Sci Immunol*, 2023, 8(90): eabo5558.
- [20] ROIDER H G, HOFF S, TSENG S Y, et al. Selective depletion of tumor-infiltrating regulatory t cells with BAY 3375968, a novel Fc-optimized anti-CCR8 antibody [J]. *Clin Exp Med*, 2024, 24(1): 122.
- [21] SALKENI M A, NAING A. Interleukin-10 in cancer immunotherapy: from bench to bedside [J]. *Trends Cancer*, 2023, 9(9): 716-725.
- [22] VAN MEERBEECK P, MAATOUGUI D, DE STREEL G, et al. GARP-expressing tregs as a source of immunosuppressive TGF- β 1 in human tumors [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2025, 74(10): 308.
- [23] SEED R I, KOBAYASHI K, ITO S, et al. A tumor-specific mechanism of t(reg) enrichment mediated by the integrin α β 8 [J]. *Sci Immunol*, 2021, 6(57): eabf0558.
- [24] TABER A, KONECNY A, SCOTT-BROWNE J, et al. TGF- β broadly modifies rather than specifically suppresses reactivated memory CD8 t cells in a dose-dependent manner [J]. *bioRxiv*, 2023, 120(48): e2313228120.
- [25] CHEN P, WANG H, TANG Z, et al. Selective depletion of CCR8⁺treg cells enhances the antitumor immunity of cytotoxic t cells in lung cancer by dendritic cells [J]. *J Thorac Oncol*, 2025, 20(8): 1050-1074.
- [26] YOU S, LI S, ZENG L, et al. Lymphatic-localized treg-mregDC crosstalk limits antigen trafficking and restrains anti-tumor immunity [J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(8): 1415-1433.
- [27] HAYASHI Y, UEYAMA A, FUNAKI S, et al. In situ analysis of CCR8(+) regulatory t cells in lung cancer: suppression of GzmB(+) CD8(+) t cells and prognostic marker implications [J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 627.
- [28] CADILHA B L, BENMEBAREK M R, DORMAN K, et al. Combined tumor-directed recruitment and protection from immune suppression enable CAR t cell efficacy in solid tumors [J]. *Sci Adv*, 2021, 7(24): eabi5781.
- [29] GUO C, DAI X, DU Y, et al. Preclinical development of a novel CCR8/CTLA-4 bispecific antibody for cancer treatment by disrupting CTLA-4 signaling on CD8 t cells and specifically depleting tumor-resident tregs [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2024, 73(10): 210.
- [30] WANG X, KAPOOR V N, CHIN D J, et al. CHS-114: an afucosylated anti-CCR8 monoclonal antibody that selectively depletes intratumoral treg cells and induces antitumor immune responses [J]. *Mol Cancer Ther*, 2025, 25(5): 685-700.
- [31] XU J, WANG R, CHENG S, et al. Bispecific targeting of 4-1BB and CCR8 boosts antitumor immunity via ti-treg depletion and CD8(+) activation [J]. *iScience*, 2025, 28(7): 112829.
- [32] FRANK C, XIAO Z, ALLEN K J H, et al. (225)Actinium-armed antibody targeting CCR8(+) regulatory t cells synergizes with immunotherapy to promote tumor rejection in syngeneic colorectal cancer models [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1662216.