

DOI: 10.13376/j.cbls/2022122

文章编号: 1004-0374(2022)09-1101-07

中性粒细胞对肿瘤的抑制作用

杨 杰, 涂海跃, 姜俊杰, 李培山*

(苏州大学苏州医学院转化医学研究院, 苏州 215000)

摘 要: 中性粒细胞 (neutrophil) 作为先天免疫系统中重要的效应细胞, 在机体免疫和炎症反应中发挥关键作用。作为抵御细菌和真菌感染的第一道防线, 中性粒细胞具有杀灭入侵病原体的能力。在恶性肿瘤的病理状态下, 中性粒细胞的表型发生改变, 发挥促进或抑制肿瘤发展的双重功能。如何抑制中性粒细胞的促瘤活性并增强其抑瘤活性是肿瘤治疗领域的重要科学问题。对于中性粒细胞的促肿瘤效应, 在很多综述中已有较多的介绍, 而对中性粒细胞的抑瘤作用, 目前综述涉及较少。该文重点介绍中性粒细胞的生物学特征及其抑瘤机制, 为靶向中性粒细胞从而防治肿瘤提供参考。

关键词: 中性粒细胞; 肿瘤; 抑瘤作用; 肿瘤微环境

中图分类号: R392; R730.2 **文献标志码:** A

Inhibitory effect of neutrophils on tumors

YANG Jie, TU Hai-Yue, JIANG Jun-Jie, LI Pei-Shan*

(Institute for Translational Medicine, Suzhou Medical College of Soochow University, Suzhou 215000, China)

Abstract: Neutrophils, as important effector cells in the innate immune system, play a key role in the coordination of immune and inflammatory responses. As the first line of defense against bacterial and fungal infections, neutrophils have the ability to kill invading pathogens. In the pathological state of malignant tumors, neutrophils have dual functions of promoting or inhibiting tumor development, according to changing phenotypes. How to inhibit the tumor-promoting activity and enhance the tumor-suppressive activity of neutrophils is an important scientific issue in tumor therapy. The tumor-promoting effect of neutrophils has already been introduced, while the tumor-suppressive effect of neutrophils is less involved in current reviews. This article focuses on the biological characteristics of neutrophils and their tumor-inhibiting mechanisms, aiming to provide references for targeting neutrophils to treat tumors.

Key words: neutrophils; tumor; tumor suppression effect; tumor microenvironment

中性粒细胞起源于造血干细胞, 在各种集落刺激因子作用下转化为骨髓细胞。骨髓细胞再经历多个阶段逐渐发育, 形成成熟中性粒细胞。相较于体内的其他免疫细胞, 中性粒细胞寿命较短, 在体内循环系统中存活时间有限。因此, 机体会不断补充更新中性粒细胞以维持正常生理状态。由于存活时间短、体外难以培养等原因, 关于中性粒细胞与肿瘤之间相互作用的研究较少。中性粒细胞能够在肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 中聚集, 从而在肿瘤进展或转移等多个阶段发挥调控作用^[1]。然而, 这种调控在不同类型肿瘤中的作用是否具有

共性仍然存在争议。现有研究发现, 中性粒细胞在 TME 中存在促进和抑制肿瘤发展的双重效应。本文主要介绍中性粒细胞的生物学特征、相关功能及其抑瘤机制, 为进一步以中性粒细胞为靶点治疗肿瘤提供参考。

收稿日期: 2022-05-22; 修回日期: 2022-07-28

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81972682);

江苏省杰出青年基金项目(BK20211543)

*通信作者: E-mail: psli@suda.edu.cn

1 中性粒细胞的生物学特征和功能

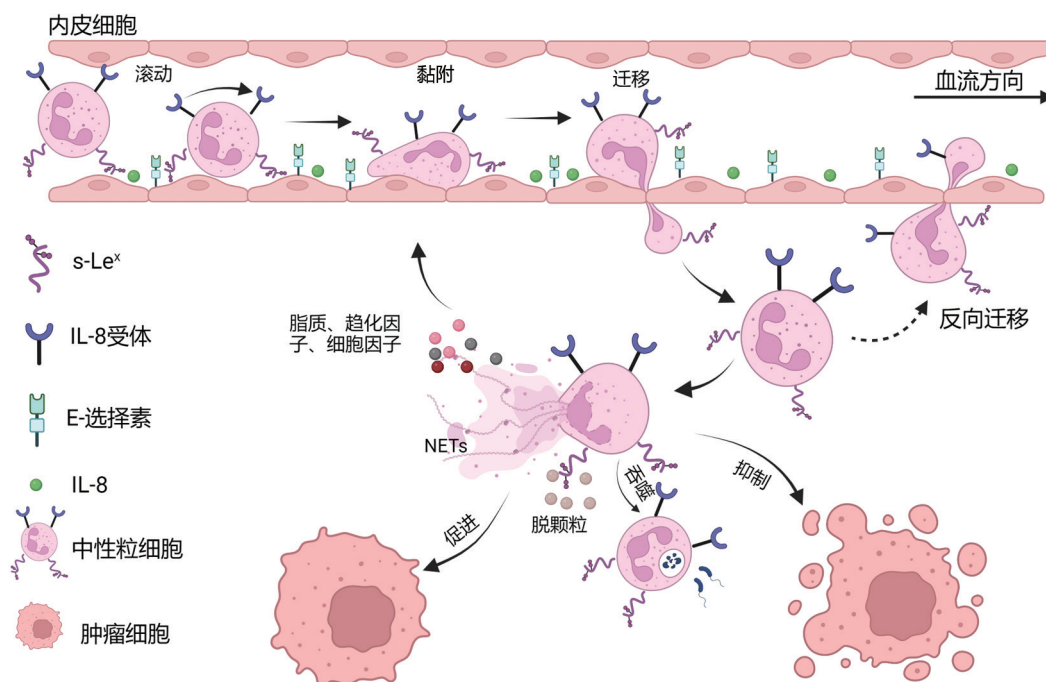
成熟的中性粒细胞表面表达趋化因子受体 CXCR2 (C-X-C motif chemokine receptor 2) 和 CXCR4, 通过调节 CXCR 的表达, 中性粒细胞从骨髓中被释放到外周血中^[2]。当机体受到某些细菌或真菌侵扰时, 中性粒细胞作为抵御病原体入侵的第一道防线, 会吞噬病原体并产生一系列反应^[3]。首先, 中性粒细胞改变其在外周循环系统中的转运方式, 从轴流(axial flow)转变为贴附在内皮细胞表面的边流(edge flow)。随后, 中性粒细胞通过路易斯寡糖 (lewisx-trasaccharide, s-Le^x) 与炎症介质诱导的 E-选择素发生相互作用, 介导中性粒细胞沿血管壁翻滚和初始附着。中性粒细胞的 IL-8 (interleukin-8) 受体与内皮细胞表面 IL-8 相结合, 刺激相关整合素分子活化。黏附分子与配体进一步相互作用, 两者紧密黏附, 促使中性粒细胞活化并发生形变, 穿出血管内皮, 到达炎症部位, 从而杀伤“入侵者”(图1)。机体内其他的免疫细胞也会在中性粒细胞分泌的相关因子作用下, 被招募到相应部位进行后续免疫应答反应。

中性粒细胞可以通过吞噬、脱颗粒和形成中性

粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)等途径发挥抗菌作用(图1)。这些机制涉及多种氧化和非氧化途径^[4-5]。中性粒细胞通过吞噬对“入侵者”进行物理摄取后^[6], 促使可溶性或嵌入型蛋白与其相融合。由于中性粒细胞内 NADPH 氧化酶高表达^[4], 因此其具有较强的氧化能力。NADPH 氧化酶会产生超氧化物, 促进血红素与髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)相结合产生有毒的化学物质, 如次氯酸钠^[7-8]。因此, 中性粒细胞具有较强的抗菌能力。

2 肿瘤相关中性粒细胞(tumor associated neutrophils, TANs)及其分类

在 TME 中的中性粒细胞群体会形成不同的亚群, 因此具有异质性^[9]。其中, 部分中性粒细胞会浸润在肿瘤组织中, 被称为肿瘤相关中性粒细胞(TANs)。小鼠 TANs 的表面标志蛋白为 CD11b、Ly6C、Ly6G, 而在人类中, 表达 CD11b、CD14、CD66b、CD15 表面标志蛋白的细胞被认为是 TANs^[10]。Fridlender 等^[11]首次将巨噬细胞 M1/M2 极化状态的概念应用到中性粒细胞。在富含 TGF- β (transforming growth factor- β) 的环境中, 中性粒细胞具有促瘤特



中性粒细胞在受到炎症信号刺激后, 经历黏附、翻滚等行为, 逐渐发育成熟并被募集到作用部位。在炎症发生部位, 中性粒细胞发挥不同的功能, 包括吞噬、脱颗粒和释放中性粒细胞胞外诱捕网(NETs)等, 清除微生物或参与炎症反应, 并且中性粒细胞对肿瘤细胞发挥促进和抑制双重作用。

图1 中性粒细胞的趋化和对肿瘤细胞的作用

性(也称为N2型肿瘤相关中性粒细胞, N2 TANs)。如果TGF- β 被阻断,中性粒细胞会拥有与M1型巨噬细胞相似的表型,从而发挥抑瘤作用(也称为N1型肿瘤相关中性粒细胞, N1 TANs)^[1, 12-13]。尽管关于N1、N2型中性粒细胞的研究多数局限于动物模型^[14],但Ohms等^[15]的研究发现,在体外极化的人类中性粒细胞具有N1、N2亚型的特征。

2.1 N1型中性粒细胞

在肿瘤发生的早期阶段,中性粒细胞主要为N1型。Andzinski等^[16]使用B16-F10黑色素瘤细胞系和4T1乳腺癌细胞系对小鼠进行皮下荷瘤发现,低剂量的IFN- β (interferon- β)可以在肺中诱导出N1表型的中性粒细胞。N1型中性粒细胞是促炎型,具有氧化爆发能力强、吞噬作用强、迁移能力强、对T细胞无抑制作用、对肿瘤细胞的细胞毒性强等特点。同时,还能够分泌包括干扰素、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)在内的细胞因子以及招募抗肿瘤免疫细胞的趋化因子^[17]。其中,诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, INOS)和TNF都是典型的与中性粒细胞抗菌作用相关的促炎蛋白,它们在N1亚型的中性粒细胞中高表达。N1型中性粒细胞能够与肿瘤细胞之间形成一种相互作用(troptosis),这种作用高度依赖于CD11b/CD18整合素,促使中性粒细胞摄取肿瘤细胞质膜的一部分,导致质膜机械损伤,通过非凋亡机制促使肿瘤细胞坏死^[18]。此外,N1型中性粒细胞也能够分泌I型干扰素和激活NK细胞,并释放ROS对肿瘤细胞发挥细胞毒性作用^[19],从而发挥抑制肿瘤的功能^[20]。

2.2 N2型中性粒细胞

N2型中性粒细胞的数量会随着肿瘤进展而持续增长。在小鼠恶性间皮瘤模型中发现,N2亚型的中性粒细胞可产生趋化因子CCL17(C-C motif chemokine ligand 17),促进CD4⁺Treg细胞向肿瘤部位聚集,导致肿瘤细胞生长^[21],并且CCL17的表达会随着肿瘤不断进展而增加^[21-22]。具有圆形核的N2型中性粒细胞可以表达更高水平的精氨酸酶以及其他促肿瘤因子(CCL2、CCL5等)来抑制T细胞免疫。在其他小鼠荷瘤模型中,N2型中性粒细胞的一个重要标志物为MMP-9(matrix metalloproteinase-9)。据报道,人类中性粒细胞也可以分泌MMP-9,从而促进血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的释放并表达表面标志物PD-L1(programmed cell death-ligand 1),激

活血管生成^[23-24]。因此,降低MMP-9的表达可能对肿瘤生长有一定的抑制作用。

3 中性粒细胞的抑瘤作用

以往的研究多数认为中性粒细胞发挥促瘤作用,但近年来大量的研究发现,中性粒细胞也具有抑制肿瘤发展的作用^[25]。下面介绍中性粒细胞抑制肿瘤的多种作用方式。

3.1 中性粒细胞的直接抑瘤作用

中性粒细胞的细胞毒性作用在抑制肿瘤增殖方面占据着关键地位^[26]。中性粒细胞可以直接分泌ROS,对肿瘤细胞产生细胞毒性,杀伤肿瘤细胞。如Dissemond等^[27]研究发现,从机体中分离出的多形核髓源性抑制细胞(polymorphonuclear-myeloid derived suppressor cell, PMN-MDSC)(与中性粒细胞具有相同的起源和分化途径的一种细胞^[20])经过TNF和GM-CSF诱导后,能够释放ROS对黑色素瘤产生细胞毒性。为了识别和吞噬癌细胞,中性粒细胞能够利用Fc受体和免疫球蛋白IgG和IgA,通过阻断CD47(一种通常在癌细胞上表达的阻断吞噬作用的配体)与其在中性粒细胞上的受体信号调节蛋白 α (signal regulatory protein α , SIRP α)之间的相互作用来增强中性粒细胞的细胞毒性作用^[28]。除了ROS以外,中性粒细胞还能分泌RNS,如NO和过氧亚硝酸。Finisguerra等^[29]发现RNS对肿瘤的杀伤作用主要是通过肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)与肿瘤相关中性粒细胞表面的Met受体结合,导致NO释放增加,从而消除N1型中性粒细胞周围的肿瘤细胞^[29],抑制肿瘤细胞生长。因此,中性粒细胞能够抑制早期肿瘤细胞的增殖,清除转移前的肿瘤细胞,抑制肿瘤转移^[30]。在一项体外实验中,骨髓来源的中性粒细胞会被前列腺癌激活,但中性粒细胞也会对前列腺癌细胞产生细胞毒性,导致其死亡^[31],提示增强中性粒细胞的细胞毒性有望成为前列腺癌的一种新疗法。但是,并不是所有细胞都直接受到细胞毒性的影响。当正常密度的中性粒细胞与肿瘤细胞接触后会激活TRPM2(transient receptor potential melastatin 2)通道,促使Ca²⁺内流,产生H₂O₂,进而发挥细胞毒性作用,导致肿瘤细胞死亡^[32]。其中,TRPM2通道发挥关键作用,如果TRPM2在肿瘤细胞中的表达降低,中性粒细胞的细胞毒性也会相应减弱^[32]。动物模型和初步临床研究表明,PMN-MDSC具有潜在的抗肿瘤作用。来自一些健康捐赠者的PMN-MDSC已被

证实对4种人类癌症细胞系发挥细胞毒性作用^[33]。因此,中性粒细胞可通过多种机制发挥细胞毒性作用。

NETs的形成在中性粒细胞发挥抗菌作用的过程中也占据重要地位,其能阻止细胞外病原体传播并杀死微生物。当患有胰腺癌的小鼠的RAGE (receptor for advanced glycation endproduct) 缺失时,NETs的形成会被减弱,从而阻断中性粒细胞浸润^[34]。并且,NETs也对共培养系统中的黑色素瘤细胞具有一定的杀伤作用,可使肿瘤细胞发生坏死^[35]。NETs可以特异性地与肿瘤细胞表面CCDC25跨膜蛋白相结合,两者之间的相互作用可以促使NETs转变为肿瘤细胞的趋化因子,因此,如果将CCDC25敲除,可能会减弱NETs介导的肿瘤细胞远端转移^[36]。并且,骨髓来源的中性粒细胞的抗转移功能由H₂O₂或血小板反应蛋白(thrombospondin-1, TSP-1)介导,但后者会被弹性蛋白酶(neutrophil elastase, NE)和组织蛋白酶(cathepsin G, CG)降解^[37]。

3.2 中性粒细胞与其他免疫细胞相互作用

研究发现,中性粒细胞可参与抗原递呈,并发挥抗肿瘤作用^[38]。在人类肺癌早期阶段,TANs可作为T细胞抗原呈递细胞(antigen-presenting cells, APC)刺激T细胞增殖,并促进IFN- γ 生成^[39-40]。研究发现,N1 TANs能够将肿瘤细胞提呈给杀伤性CD8⁺T细胞,分泌IL-12,刺激CD4⁺CD8⁻非常规 α/β T细胞表达IFN- γ ,从而延缓肿瘤生长^[41]。此外,Eruslanov等^[39]发现,从早期NSCLC患者中分离的TANs(CD62L^{low}CD54^{high})可以刺激T细胞增殖并促进IFN- γ 的产生。2019年,Zhang等^[42]在Tollip基因缺陷小鼠中发现,STAT5的表达增加而STAT1的表达减少(转录因子STAT5调控CD80表达,转录因子STAT1调控PD-L1表达);研究发现,Tollip(维持STING蛋白稳态的一个关键蛋白)是一种可以抑制TLR信号通路和潜在其他通路的先天性免疫信号分子,在TANs中会上调T细胞活化和存活共刺激信号CD80并下调PD-L1,而Tollip蛋白缺乏的中性粒细胞会聚集和活化CD4⁺和CD8⁺T细胞来实现抗肿瘤作用。同时,巨噬细胞可以释放IFN促进中性粒细胞活化^[43],而浸润性CD66b⁺中性粒细胞也可以通过促进CD8⁺T细胞增殖从而抑制肿瘤生长^[44]。此外,NETs除了能引起肿瘤细胞转移外^[45],也可以降低T细胞激活的阈值直接激活T细胞^[46]。2021年,Minns等^[47]研究发现,中性粒细胞与T细胞相互作用后可以增强T细胞对肿瘤的杀

伤作用。虽然中性粒细胞的抗肿瘤作用可能主要归因于对T细胞的刺激,但中性粒细胞也发挥免疫抑制作用^[48]。

3.3 中性粒细胞通过铁死亡机制杀伤肿瘤

铁是抗菌蛋白的组成部分,也是病原体生存所必需的微量元素。细胞铁死亡现象最初在癌症相关疾病中被发现,铁死亡的化学诱导物也被发现可用于癌症治疗^[49]。铁死亡是一种特殊的调节性细胞死亡形式,其特征是脂质活性氧过度累积以及铁过载^[50]。当机体内含有过量铁时,中性粒细胞的NETs释放和氧化爆发都会受到抑制^[51]。

铁死亡由氧化应激诱导形成,与细胞代谢密切相关^[52]。对于肿瘤细胞而言,整体代谢更加活跃,活性氧的负荷更高,因此可能更易发生铁死亡^[52]。除此以外,肿瘤细胞相较于正常细胞而言,需要更多铁离子供应,这可能进一步使其对铁死亡更加敏感^[53-54]。由于肿瘤组织发生早期坏死会促进中性粒细胞浸润,而中性粒细胞与肿瘤细胞共培养发现,中性粒细胞杀伤肿瘤细胞的作用能够被铁死亡抑制剂抑制^[55],说明中性粒细胞可能通过铁死亡杀伤肿瘤细胞。但目前关于中性粒细胞与铁死亡之间的研究较少,后期仍需深入探索。

3.4 微环境对中性粒细胞抑瘤作用的调控

随着肿瘤的生长,肿瘤周围的区域会变得高度缺氧,而肿瘤缺氧是中性粒细胞表型极化的一个重要调节因子。由于PMN-MDSC能够在小鼠缺氧TME中被募集,其原位表型会发生改变,从而具有直接抑制肿瘤生长的能力^[56]。如果缺氧情况得到缓解,PMN-MDSC会减少浸润,但是对于肿瘤的抑制能力会增强,这可能是由于NE释放减少造成的^[56]。此外,抑制NE也可以减少TGF- α 的释放,从而抑制乳腺癌进展^[57]。在小鼠子宫癌模型中,当肿瘤细胞处于缺氧状态时,CXCL1、CXCL2和CXCL5会被诱导表达,使得抗肿瘤中性粒细胞被募集,从而发挥杀伤作用^[30]。此外,中性粒细胞能够通过糖酵解途径调节线粒体功能^[58],而在缺氧条件下线粒体ROS释放会增加,从而达到杀伤肿瘤的目的。

组织酸化的主要机制是炎症细胞的浸润和激活导致炎症部位乳酸的累积^[59],而且弱碱性微环境有利于中性粒细胞NETs的形成,而酸性条件下NETs会减少^[60]。此外,如果在外部刺激作用下改变内部微环境,可能也会影响癌症发展。如真菌衍生物 β -葡聚糖可以通过上调I型干扰素重塑骨髓祖细胞,

产生抗肿瘤中性粒细胞, 从而减缓小鼠 B16-F10 黑色素瘤细胞的生长^[61]。

中性粒细胞对肿瘤的抑制作用总结见图 2。

4 总结和展望

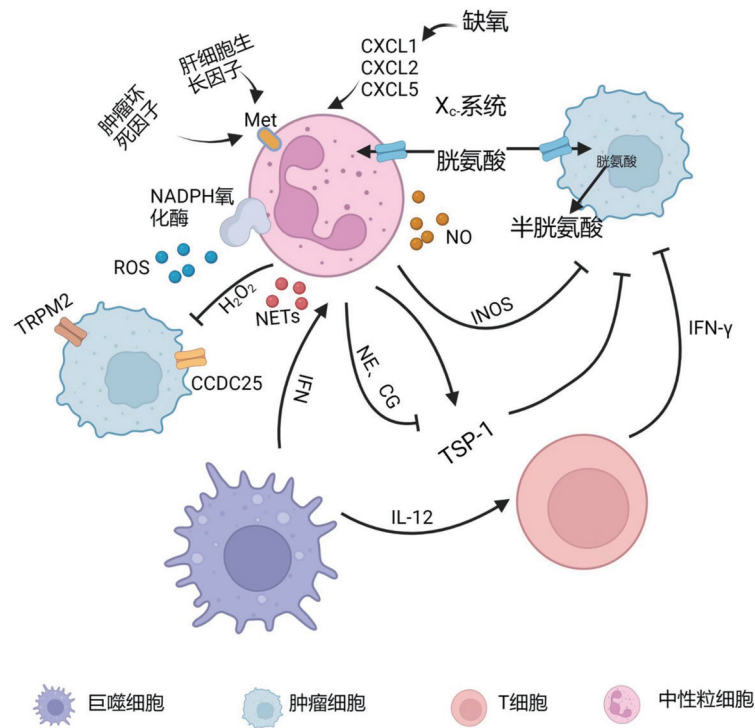
通过近些年的研究, 人们对中性粒细胞的认知取得了长足的进步。中性粒细胞作为机体免疫的首要屏障, 在对抗病原体侵袭、促进炎症组织恢复等多方面发挥重要作用。另外, 在恶性肿瘤的发生发展中, 中性粒细胞发挥促进或抑制肿瘤的双重功能。如何进一步增强中性粒细胞的抑瘤作用, 是未来肿瘤治疗领域一个重要的科学问题。

中性粒细胞可以通过吞噬作用杀伤抗体处理后的肿瘤细胞^[63], 有望转化为肿瘤靶向抗体治疗。同样, 中性粒细胞的分泌物, 如 NE、ROS^[27, 64] 等, 可以根据环境的不同从而发挥促瘤或抑瘤的作用。此外, 中性粒细胞还可以通过与其他免疫细胞相互作用、诱导铁死亡等, 发挥抑制肿瘤生长或转移的

作用。因此, 可以针对中性粒细胞的抗肿瘤特性, 如促进中性粒细胞 ROS、RNS 释放以及铁死亡途径等, 进一步研发新的肿瘤治疗方法。

由于中性粒细胞半衰期短, 从体内分离或体外培养都存在巨大的挑战。因此, 对于延长中性粒细胞体外培养时间并维持其正常生理状态的研究十分重要。同时, 中性粒细胞存在异质性、非均一性, 在炎症和肿瘤等不同病理情况下存在不同的中性粒细胞亚群, 但是目前对这些细胞亚群的表面标志物还缺乏了解。认识中性粒细胞异质性的调控机制, 对进一步深入研究中性粒细胞如何发挥抗肿瘤特性具有重要作用, 这也将成为未来抗肿瘤免疫的重点研究方向。虽然中性粒细胞存在抗肿瘤效应, 但目前相关研究仍然匮乏, 后期需要对中性粒细胞如何杀伤肿瘤细胞或如何增强其杀伤能力进行更深入的探究。

总而言之, 中性粒细胞对肿瘤细胞的调控机制非常复杂, 更深入地了解两者之间的作用关系是开发肿瘤治疗药物的关键。



在肝细胞生长因子(HGF)刺激下, N1型中性粒细胞通过释放NO杀伤黑色素瘤细胞^[29]; 巨噬细胞可以释放IFN促使中性粒细胞活化, 释放一系列因子激活免疫系统^[43]。TANs可以作为APC刺激T细胞增殖并促进IFN- γ 生成^[39-40]; TNF可以上调中性粒细胞的肝细胞生长因子受体(Met), 促进INOS释放, 从而对肿瘤细胞产生细胞毒性^[62]; 骨髓来源的中性粒细胞的抗转移功能由H₂O₂或TSP-1介导, 但后者会被NE和CG降解^[37]; 缺氧会诱导CXCL1、CXCL2和CXCL5的表达, 以招募N1型中性粒细胞^[30]; PMN-MDSC可以直接分泌ROS, 对肿瘤细胞产生细胞毒性, 杀伤肿瘤细胞^[27]; 肿瘤组织发生早期坏死可促进中性粒细胞浸润^[55], 而中性粒细胞能够通过铁死亡机制杀伤肿瘤细胞, 造成更多细胞坏死^[55]。

图2 中性粒细胞对肿瘤的抑制作用

[参 考 文 献]

- [1] Shaul ME, Fridlender ZG. Neutrophils as active regulators of the immune system in the tumor microenvironment. *J Leukoc Biol*, 2017, 102: 343-9
- [2] Rosales C. Neutrophil: a cell with many roles in inflammation or several cell types? *Front Physiol*, 2018, 9: 113
- [3] Hidalgo A, Chilvers ER, Summers C, et al. The neutrophil life cycle. *Trends Immunol*, 2019, 40: 584-97
- [4] Winterbourn CC, Kettle AJ, Hampton MB. Reactive oxygen species and neutrophil function. *Annu Rev Biochem*, 2016, 85: 765-92
- [5] Segal AW. How neutrophils kill microbes. *Annu Rev Immunol*, 2005, 23: 197-223
- [6] Nordenfelt P, Tapper H. Phagosome dynamics during phagocytosis by neutrophils. *J Leukoc Biol*, 2011, 90: 271-84
- [7] Ulfig A, Leichert LI. The effects of neutrophil-generated hypochlorous acid and other hypohalous acids on host and pathogens. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78: 385-414
- [8] Valenta H, Erard M, Dupré-Crochet S, et al. The NADPH oxidase and the phagosome. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1246: 153-77
- [9] Mollinedo F. Neutrophil degranulation, plasticity, and cancer metastasis. *Trends Immunol*, 2019, 40: 228-42
- [10] Gabrilovich DI. Myeloid-derived suppressor cells. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5: 3-8
- [11] Fridlender ZG, Sun J, Kim S, et al. Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF- β : "N1" versus "N2" TAN. *Cancer Cell*, 2009, 16: 183-94
- [12] Albin A, Bruno A, Noonan DM, et al. Contribution to tumor angiogenesis from innate immune cells within the tumor microenvironment: implications for immunotherapy. *Front Immunol*, 2018, 9: 527
- [13] Shaul ME, Fridlender ZG. Cancer-related circulating and tumor-associated neutrophils - subtypes, sources and function. *FEBS J*, 2018, 285: 4316-42
- [14] Shaul ME, Fridlender ZG. Tumour-associated neutrophils in patients with cancer. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16: 601-20
- [15] Ohms M, Möller S, Laskay T. An attempt to polarize human neutrophils toward N1 and N2 phenotypes *in vitro*. *Front Immunol*, 2020, 11: 532
- [16] Andzinski L, Kasnitz N, Stahnke S, et al. Type I IFNs induce anti-tumor polarization of tumor associated neutrophils in mice and human. *Int J Cancer*, 2016, 138: 1982-93
- [17] Sionov RV. Leveling up the controversial role of neutrophils in cancer: when the complexity becomes entangled. *Cells*, 2021, 10: 2486
- [18] Matlung HL, Babes L, Zhao XW, et al. Neutrophils kill antibody-opsonized cancer cells by trogoptosis. *Cell Rep*, 2018, 23: 3946-59.e6
- [19] Granot Z, Henke E, Comen EA, et al. Tumor entrained neutrophils inhibit seeding in the premetastatic lung. *Cancer Cell*, 2011, 20: 300-14
- [20] Zhou J, Nefedova Y, Lei A, et al. Neutrophils and PMN-MDSC: their biological role and interaction with stromal cells. *Semin Immunol*, 2018, 35: 19-28
- [21] Mishalian I, Bayuh R, Eruslanov E, et al. Neutrophils recruit regulatory T-cells into tumors via secretion of CCL17--a new mechanism of impaired antitumor immunity. *Int J Cancer*, 2014, 135: 1178-86
- [22] Shaul ME, Levy L, Sun J, et al. Tumor-associated neutrophils display a distinct N1 profile following TGF β modulation: a transcriptomics analysis of pro- vs. antitumor TANs. *Oncoimmunology*, 2016, 5: e1232221
- [23] Kuang DM, Zhao Q, Wu Y, et al. Peritumoral neutrophils link inflammatory response to disease progression by fostering angiogenesis in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2011, 54: 948-55
- [24] Dumitru CA, Fechner MK, Hoffmann TK, et al. A novel p38-MAPK signaling axis modulates neutrophil biology in head and neck cancer. *J Leukoc Biol*, 2012, 91: 591-8
- [25] Wculek SK, Malanchi I. Neutrophils support lung colonization of metastasis-initiating breast cancer cells. *Nature*, 2015, 528: 413-7
- [26] Albregues J, Shields MA, Ng D, et al. Neutrophil extracellular traps produced during inflammation awaken dormant cancer cells in mice. *Science*, 2018, 361: eaao4227
- [27] Dissemont J, Weimann TK, Schneider LA, et al. Activated neutrophils exert antitumor activity against human melanoma cells: reactive oxygen species-induced mechanisms and their modulation by granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor. *J Invest Dermatol*, 2003, 121: 936-8
- [28] Treffers LW, Ten Broeke T, Rösner T, et al. IgA-mediated killing of tumor cells by neutrophils is enhanced by CD47-SIRP α checkpoint inhibition. *Cancer Immunol Res*, 2020, 8: 120-30
- [29] Finisguerra V, Di Conza G, Di Matteo M, et al. MET is required for the recruitment of anti-tumoural neutrophils. *Nature*, 2015, 522: 349-53
- [30] Blaisdell A, Crequer A, Columbus D, et al. Neutrophils oppose uterine epithelial carcinogenesis via debridement of hypoxic tumor cells. *Cancer Cell*, 2015, 28: 785-99
- [31] Costanzo-Garvey DL, Keeley T, Case AJ, et al. Neutrophils are mediators of metastatic prostate cancer progression in bone. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69: 1113-30
- [32] Gershkovitz M, Fainsod-Levi T, Zelter T, et al. TRPM2 modulates neutrophil attraction to murine tumor cells by regulating CXCL2 expression. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68: 33-43
- [33] Yan J, Kloecker G, Fleming C, et al. Human polymorphonuclear neutrophils specifically recognize and kill cancerous cells. *Oncoimmunology*, 2014, 3: e950163
- [34] Boone BA, Orlichenko L, Schapiro NE, et al. The receptor for advanced glycation end products (RAGE) enhances autophagy and neutrophil extracellular traps in pancreatic cancer. *Cancer Gene Ther*, 2015, 22: 326-34
- [35] Schedel F, Mayer-Hain S, Pappelbaum KI, et al. Evidence and impact of neutrophil extracellular traps in malignant melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2020, 33: 63-73

- [36] Yang L, Liu Q, Zhang X, et al. DNA of neutrophil extracellular traps promotes cancer metastasis via CCDC25. *Nature*, 2020, 583: 133-8
- [37] El Rayes T, Catena R, Lee S, et al. Lung inflammation promotes metastasis through neutrophil protease-mediated degradation of Tsp-1. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112: 16000-5
- [38] Fites JS, Gui M, Kernien JF, et al. An unappreciated role for neutrophil-DC hybrids in immunity to invasive fungal infections. *PLoS Pathog*, 2018, 14: e1007073
- [39] Eruslanov EB, Bhojnarwal PS, Quatromoni JG, et al. Tumor-associated neutrophils stimulate T cell responses in early-stage human lung cancer. *J Clin Invest*, 2014, 124: 5466-80
- [40] Singhal S, Bhojnarwal PS, O'Brien S, et al. Origin and role of a subset of tumor-associated neutrophils with antigen-presenting cell features in early-stage human lung cancer. *Cancer Cell*, 2016, 30: 120-35
- [41] Ponzetta A, Carriero R, Carnevale S, et al. Neutrophils driving unconventional T cells mediate resistance against murine sarcomas and selected human tumors. *Cell*, 2019, 178: 346-60.e24
- [42] Zhang Y, Lee C, Geng S, et al. Enhanced tumor immune surveillance through neutrophil reprogramming due to Tollip deficiency. *JCI Insight*, 2019, 4: e122939
- [43] Hagerling C, Gonzalez H, Salari K, et al. Immune effector monocyte-neutrophil cooperation induced by the primary tumor prevents metastatic progression of breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116: 21704-14
- [44] Governa V, Trella E, Mele V, et al. The interplay between neutrophils and CD8⁺ T cells improves survival in human colorectal cancer. *Clin Cancer Res*, 2017, 23: 3847-58
- [45] Masucci MT, Minopoli M, Del Vecchio S, et al. The emerging role of neutrophil extracellular traps (NETs) in tumor progression and metastasis. *Front Immunol*, 2020, 11: 1749
- [46] Tillack K, Breiden P, Martin R, et al. T lymphocyte priming by neutrophil extracellular traps links innate and adaptive immune responses. *J Immunol*, 2012, 188: 3150-9
- [47] Minns D, Smith KJ, Hardisty G, et al. The outcome of neutrophil-T cell contact differs depending on activation status of both cell types. *Front Immunol*, 2021, 12: 633486
- [48] Jaillon S, Ponzetta A, Di Mitri D, et al. Neutrophil diversity and plasticity in tumour progression and therapy. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20: 485-503
- [49] Yagoda N, von Rechenberg M, Zaganjor E, et al. RAS-RAF-MEK-dependent oxidative cell death involving voltage-dependent anion channels. *Nature*, 2007, 447: 864-8
- [50] Chen X, Li J, Kang R, et al. Ferroptosis: machinery and regulation. *Autophagy*, 2021, 17: 2054-81
- [51] Kuźmicka W, Manda-Handzlik A, Mroczek A, et al. Iron excess affects release of neutrophil extracellular traps and reactive oxygen species but does not influence other functions of neutrophils. *Immunol Cell Biol*, 2022, 100: 87-100
- [52] Jiang X, Stockwell BR, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22: 266-82
- [53] Manz DH, Blanchette NL, Paul BT, et al. Iron and cancer: recent insights. *Ann N Y Acad Sci*, 2016, 1368: 149-61
- [54] Torti SV, Torti FM. Iron and cancer: more ore to be mined. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13: 342-55
- [55] Yee PP, Wei Y, Kim SY, et al. Neutrophil-induced ferroptosis promotes tumor necrosis in glioblastoma progression. *Nat Commun*, 2020, 11: 5424
- [56] Mahiddine K, Blaisdell A, Ma S, et al. Relief of tumor hypoxia unleashes the tumoricidal potential of neutrophils. *J Clin Invest*, 2020, 130: 389-403
- [57] Lerman I, Garcia-Hernandez ML, Rangel-Moreno J, et al. Infiltrating myeloid cells exert protumorigenic actions via neutrophil elastase. *Mol Cancer Res*, 2017, 15: 1138-52
- [58] Willson JA, Arienti S, Sadiku P, et al. Neutrophil HIF-1 α stabilization is augmented by mitochondrial ROS produced via the glycerol 3-phosphate shuttle. *Blood*, 2022, 139: 281-6
- [59] Rajamäki K, Nordström T, Nurmi K, et al. Extracellular acidosis is a novel danger signal alerting innate immunity via the NLRP3 inflammasome. *J Biol Chem*, 2013, 288: 13410-9
- [60] Maueröder C, Mahajan A, Paulus S, et al. Ménage-à-Trois: the ratio of bicarbonate to CO₂ and the pH regulate the capacity of neutrophils to form NETs. *Front Immunol*, 2016, 7: 583
- [61] Kalafati L, Kourtzelis I, Schulte-Schrepping J, et al. Innate immune training of granulopoiesis promotes anti-tumor activity. *Cell*, 2020, 183: 771-85.e12
- [62] Coffelt SB, Kersten K, Doornebal CW, et al. IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells and neutrophils conspire to promote breast cancer metastasis. *Nature*, 2015, 522: 345-8
- [63] Bouti P, Zhao XW, Verkuijlen P, et al. Kindlin3-dependent CD11b/CD18-integrin activation is required for potentiation of neutrophil cytotoxicity by CD47-SIRP α checkpoint disruption. *Cancer Immunol Res*, 2021, 9: 147-55
- [64] Ombrato L, Nolan E, Kurelac I, et al. Metastatic-niche labelling reveals parenchymal cells with stem features. *Nature*, 2019, 572: 603-8