Journal of Ilam University of Medical Sciences

P-ISSN: 1563-4728
E-ISSN: 2588-3135

A Review of the Emerging Therapeutic Roles of Tissue-resident Memory T Cells in Cancer

Shina Rashidi [1*]

[1] Dept of Laboratory Sciences, School of Allied Medical Sciences, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

Article Info

Article type:
Review Article

Article History:
Received: Jan. 31, 2026
Received in revised form: Sep. 25, 2026
Accepted: Oct. 03, 2026
Published Online: Nov. 26, 2026

**** Correspondence to:***
Shina Rashidi
Dept of Laboratory Sciences, School of Allied Medical Sciences, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

Email:
shinarashidi@gmail.com

A B S T R A C T

Introduction: Tissue-resident memory T (TRM) cells persist in non-lymphoid tissues and contribute to local immune surveillance. In cancer, they may recognize tumor-associated antigens, exert cytotoxic effects, and shape the tumor microenvironment. Their abundance has been associated with favorable outcomes and responses to immunotherapy; however, functional heterogeneity and exhaustion may limit their antitumor activity.

Materials & Methods: The review summarized the phenotypic and molecular characteristics of tissue-resident memory T (TRM) cells, their persistence in the tissue, metabolic regulation, interactions with the tumor microenvironment, antitumor activity, and functional exhaustion. A narrative synthesis of preclinical and human studies of cancer was performed to evaluate the potential importance of TRM cells in cancer immunotherapy and response to therapy.

Results: TRM cells express tissue retention markers such as CD69 and CD103 and contribute to antitumor immunity through cytotoxicity, cytokine production, and interaction with other immune cells. Higher intratumoral TRM numbers are associated with better clinical outcomes and better responses to immune-checkpoint blockade in multiple cancers. Improving TRM responses through tissue-targeted vaccination and checkpoint inhibition could be avenues. However, chronic antigen stimulation and immunosuppressive signals can lead to exhaustion and loss of function.

Conclusion: have the potential to be biomarkers and targets in cancer immunotherapy because they can induce durable, tissue-localized anti-tumor responses. However, better understanding of their functional heterogeneity, differentiation, and interactions with the tumor microenvironment is needed for their clinical application. Further studies based on advanced technologies, such as single-cell sequencing and clonal tracking, may help to unravel TRM cell differentiation pathways and regulatory networks, providing useful information for developing more effective TRM-targeted treatments.

Keywords: Tissue-resident memory T cells (TRM), Tumor Microenvironment, Immune Checkpoint blockade, Cancer Immunotherapy, Anti-tumor Immunity

Cite this paper: Rashidi Sh. A Review of the Emerging Therapeutic Roles of Tissue-resident Memory T Cells in Cancer. *Journal of Ilam University of Medical Sciences*. 2026;34(5):40-49.

Introduction

Tissue-resident memory T (TRM) cells are a unique subset of memory T lymphocytes that persist in non-lymphoid peripheral tissues and mediate local immunity. These cells reside in tissues and are marked by tissue-retention molecules, especially CD69 and CD103, which enable their long-term persistence and local immune surveillance (1, 2), compared to circulating memory T cells. Once established in peripheral tissues, TRM cells can quickly respond to local danger by cytokine production and recruitment of other immune cells, thereby contributing to the establishment of tissue-specific immune defense (2, 3). In the case of cancer, CD8-positive TRM cells are present in tumors and adjacent tissues, where their stable localization enables sustained immune surveillance and interaction with tumor cells (1, 3). Therefore, their presence in the tumor microenvironment has been focused on as a part of the antitumor immunity and a possible factor affecting the clinical outcome (3-5). CD103+CD8+ tissue-resident T cell populations have been associated with favorable outcomes in esophageal squamous cell carcinoma and melanoma in clinical studies. Their presence in these locations

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-26]

© The Author(s)

has also been correlated with antitumor activity or response to anti-PD-1 therapy. These findings suggest that TRM cells could be useful as prognostic markers and therapeutic targets in cancer immunotherapy (3–5) and warrant further investigations. Thus, this review was performed to review the biological features, functional roles, and therapeutic implications of tissue-resident memory T cells in tumor immunity with a special emphasis on their potentials as prognostic biomarkers and targets for novel cancer immunotherapies (2, 3).

Methods

For the current study, a narrative review of the published literature on tissue-resident memory T (TRM) cells and their roles in cancer was conducted. The review included TRM cell development and tissue residency, phenotypic and molecular characteristics, interaction with the tumor microenvironment, antitumor immune functions, clinical significance, and therapeutic approaches. The cited literature included experimental and human cancer studies with emphasis on immune surveillance, tissue-specific vaccination, and immune checkpoint blockade. The results were summarized and interpreted in narrative form to describe the current evidence and its potential implications for the treatment of cancer. The synthesis highlighted factors that may impair TRM-cell function and relationships among TRM-cell characteristics, tumor control, clinical outcomes, and responses to immunotherapy. No new participants were recruited; no biological samples were collected, and no laboratory experiments or quantitative meta-analyses were performed. So, there was no statistical analysis, no statistical software. These details were not assumed or added because the source manuscript did not report the databases, search dates, search terms, and formal eligibility criteria.

Results

The reviewed evidence points to a role for TRM cells in local antitumor immune surveillance by means of tissue persistence and recognition of tumor-associated antigens. CD69, CD103, and CD49a, tissue residency markers, have been reported to be involved in cytotoxicity, cytokine secretion, and interaction with other immune cells. TRM cells have been identified in the tumor epithelium and stroma, where their local position may allow contact with malignant cells. Increased intratumoral TRM abundance has been reported in several cancer types and associated with improved patient outcomes and enhanced responses to immune-checkpoint blockade, suggesting possible prognostic or predictive value. But their abundance and function vary in tumor contexts. Persistent antigen stimulation and immunosuppressive cues can drive exhaustion and diminished cytokine production or cytotoxic ability. Therapeutic approaches have been described in the source literature, which aim at targeting vaccines to tissues and immune checkpoint inhibition, which might support induction, expansion or activity of TRM. TRM responses can be modulated to contribute to tumor control, although effects may depend on cancer type and treatment context. Evidence supports the therapeutic relevance of TRM cells, but also suggests the need to distinguish functional antitumor populations from dysfunctional subsets.

Conclusion

TRM cells are important players of local anti-tumor immunity and promising targets of novel cancer immunotherapies. The persistence of tumor tissues and cytotoxic and cytokine responses may contribute to tumor control and good clinical outcomes. However, major challenges remain due to the functional heterogeneity and susceptibility to exhaustion in the tumor microenvironment. Future studies should elucidate mechanisms of TRM-cell differentiation, maintenance, and dysfunction in cancer across cancer types. Prospective clinical trials are needed to validate the prognostic and predictive value of TRM markers. Additional studies should optimize tissue-targeted vaccination and immune-checkpoint blockade to elicit durable and functional TRM responses, taking into account tumor-specific differences. Standardized methods to define functional subsets of TRM would also allow comparisons between studies and clinical translation.

Authors' Contribution

Conceptualization, Methodology, Validation, Formal Analysis, Investigation, Resources, Software, Data Curation, Writing—Original Draft Preparation, Writing—Review & Editing, Visualization, Supervision, Project Administration: SR.

Ethical Statement

Since the present study is a narrative review based exclusively on the analysis of previously published scientific literature, it did not involve any direct research or intervention involving human or animal subjects. Therefore, ethical approval was not required for this study.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-26]

Conflicts of Interest

The author declares no conflict of interest.

Funding

This research received no financial support.

Acknowledgment

The author acknowledges the researchers whose published studies and scientific findings contributed to the preparation of this review article.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-26]

مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام

شاپای چاپی : ۱۵۶۳-۴۷۲۸

شاپای الکترونیک : ۲۵۸۸-۳۱۳۵

مروری بر نقش‌های درمانی نوظهور سلول‌های T حافظهٔ بافتی در سرطان

شینا رشیدی [*1]

[1] گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

اطلاعات مقاله

نوع مقاله: مروری

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۱۱/۱۱

تاریخ ویرایش: ۱۴۰۵/۰۷/۰۳

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۷/۱۱

تاریخ انتشار: ۱۴۰۵/۰۹/۰۵

نویسنده مسئول:
شینا رشیدی
گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

Email:
shinarashidi@gmail.com

چکیده

مقدمه: سلول‌های T حافظه مقیم بافتی (TRM) در بافت‌های غیرلنفوئیدی باقی می‌مانند و در نظارت ایمنی موضعی نقش دارند. در سرطان، این سلول‌ها می‌توانند آنتی‌ژن‌های مرتبط با تومور را شناسایی کنند، اثرات سیتوتوکسیک داشته باشند و ریزمحیط تومور را تحت تأثیر قرار دهند. فراوانی بیشتر آن‌ها با پیامدهای بالینی مطلوب‌تر و پاسخ بهتر به ایمونوتراپی همراه گزارش شده است؛ بااین‌حال، ناهمگونی عملکردی و خستگی سلولی ممکن است فعالیت ضدتوموری آن‌ها را محدود کند.

مواد و روش‌ها: این مطالعه مروری روایتی، شواهد منتشرشده درباره نقش‌های درمانی نوظهور سلول‌های T حافظه مقیم بافت (TRM) در سرطان را بررسی کرد. تمرکز این مرور بر ویژگی‌های فنوتیپی و مولکولی این سلول‌ها، ماندگاری آن‌ها در بافت، تنظیم متابولیکی، تعامل با ریزمحیط تومور، فعالیت ضدتوموری و فرسودگی عملکردی بود. یافته‌های مطالعات پیش‌بالینی و مطالعات انجام‌شده در سرطان‌های انسانی به‌صورت توصیفی جمع‌بندی شدند تا ارتباط بالقوه این سلول‌ها با ایمونوتراپی سرطان و پاسخ به درمان ارزیابی شود.

یافته‌های پژوهش: سلول‌های TRM نشانگرهای مرتبط با ماندگاری بافتی، از جمله CD69 و CD103، را بیان می‌کنند و از طریق سمیت سلولی، تولید سایتوکاین و تعامل با سایر سلول‌های ایمنی در ایمنی ضدتوموری نقش دارند. در چندین نوع سرطان، فراوانی بیشتر این سلول‌ها درون تومور با پیامدهای بالینی مطلوب‌تر و پاسخ بهتر به مهار نقاط وارسی ایمنی همراه بوده است. واکسیناسیون هدفمند بافتی و مهار نقاط وارسی ایمنی از راهبردهای بالقوه برای تقویت پاسخ‌های TRM هستند. بااین‌حال، مواجهه مداوم با آنتی‌ژن و سیگنال‌های سرکوبگر ایمنی ممکن است موجب خستگی و کاهش عملکرد آن‌ها شود.

بحث و نتیجه‌گیری: سلول‌های T حافظه مقیم بافتی، به دلیل توانایی خود در ایجاد پاسخ‌های ضدتوموری پایدار و موضعی در بافت، اهداف درمانی امیدوارکننده و نشانگرهای زیستی بالقوه‌ای در ایمونوتراپی سرطان محسوب می‌شوند. بااین‌حال، کاربرد بالینی این سلول‌ها مستلزم شناخت بهتر ناهمگونی عملکردی، مسیرهای تمایزی و تعاملات آن‌ها با ریزمحیط تومور است. مطالعات آینده با استفاده از فناوری‌های پیشرفته، مانند توالی‌یابی تک‌سلولی و ردیابی کلونال، می‌توانند به روشن‌تر شدن مسیرهای تمایزی و شبکه‌های تنظیمی سلول‌های TRM کمک کنند و بینش ارزشمندی برای توسعه راهبردهای درمانی مؤثرتر مبتنی بر این سلول‌ها فراهم آورند.

واژه‌های کلیدی: سلول‌های T حافظهٔ مقیم بافت (TRM)، ریزمحیط تومور، مهار نقاط کنترل ایمنی، ایمنی‌درمانی سرطان، ایمنی ضدتوموری

استناد: رشیدی شینا. مروری بر نقش‌های درمانی نوظهور سلول‌های T حافظهٔ بافتی در سرطان. *مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام*، آذر ۱۴۰۵؛ (۵)۳۴: ۴۹-۴۰.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-26]

حق‌مؤلف © نویسندگان

مقدمه

سلول‌های T حافظه مقیم بافتی (Tissue-resident memory T cells; TRM) زیرمجموعه‌ای متمایز از لنفوسیت‌های T حافظه هستند که در بافت‌های محیطی غیرلنفوئیدی باقی می‌مانند و حفاظت ایمنی موضعی را فراهم می‌کنند. برخلاف سلول‌های T حافظه در گردش خون، این سلول‌ها در بافت‌ها مستقر می‌مانند و با مولکول‌های دخیل در حفظ و ماندگاری بافتی، به‌ویژه CD69 و CD103، مشخص می‌شوند؛ مولکول‌هایی که به استقرار طولانی‌مدت آن‌ها در بافت و پایش ایمنی موضعی کمک می‌کنند(۱, ۲).

پس از استقرار در بافت‌های محیطی، سلول‌های TRM می‌توانند از طریق تولید سایتوکاین‌ها و جذب سایر سلول‌های ایمنی، به‌سرعت به عوامل تهدیدکننده موضعی پاسخ دهند و بدین‌ترتیب از دفاع ایمنی اختصاصی بافت حمایت کنند (۲, ۳).

در زمینه سرطان، سلول‌های TRM مثبت از نظر CD8 را می‌توان درون تومورها و بافت‌های اطراف آن‌ها یافت؛ جایی که استقرار پایدار این سلول‌ها امکان پایش مستمر ایمنی و تعامل با سلول‌های توموری را فراهم می‌کند (۱, ۳). ازاین‌رو، حضور این سلول‌ها در ریزمحیط تومور به‌عنوان یکی از مؤلفه‌های ایمنی ضدتوموری و عاملی بالقوه تأثیرگذار بر پیامدهای بالینی مورد توجه قرار گرفته است (۳–۵).

مطالعات بالینی گزارش کرده‌اند که جمعیت‌های سلول‌های T مقیم بافتی مثبت از نظر CD103 و CD8 با پیامدهای مطلوب‌تر در کارسینوم سلول سنگفرشی مری و ملانوما ارتباط دارند؛ همچنین در این موارد، حضور این سلول‌ها با فعالیت ضدتوموری یا پاسخ به درمان با مهارکننده ضد PD-1 مرتبط بوده است (۴, ۵). این مشاهدات، بررسی بیشتر سلول‌های TRM را به‌عنوان نشانگرهای زیستی بالقوه پیش‌آگهی و اهداف درمانی در ایمونوتراپی سرطان توجیه می‌کنند (۳–۵).

بر این اساس، مرور حاضر با هدف بررسی ویژگی‌های زیستی، نقش‌های عملکردی و اهمیت درمانی سلول‌های T حافظه مقیم بافتی در ایمنی تومور، با تأکید ویژه بر ظرفیت بالقوه آن‌ها به‌عنوان نشانگرهای پیش‌آگهی و اهداف درمانی در روش‌های نوین ایمونوتراپی سرطان، انجام شد (۲, ۳).

مواد و روش‌ها

مباحث زیست‌شناختی و ویژگی‌های فنوتیپی سلول‌های TRM: فرایند شکل‌گیری سلول‌های TRM هنگامی آغاز می‌شود که سلول‌های T نابالغ (naive T cells) توسط سلول‌های ارائه‌دهندهٔ آنتی‌ژن (Antigen presenting cells [APCs]) فعال می‌گردند و به سلول‌های T مؤثر (Effector T Cells) تمایز می‌یابند. این سلول‌ها پس از خروج از اندام‌های لنفوئیدی ثانویه، به سمت بافت‌های محیطی غیرلنفوئیدی مهاجرت می‌کنند. در این بافت‌ها، بخشی از سلول‌های T مؤثر مسیر تمایزی متفاوتی را طی می‌کنند و فنوتیپ TRM را کسب می‌نمایند (۶). ماندگاری طولانی‌مدت سلول‌های TRM در بافت‌ها عمدتاً از طریق کاهش بیان مولکول‌های دخیل در خروج از بافت و بازگشت به گردش خون، ازجمله CCR7، S1PR1 و CD62L تأمین می‌شود؛ امری که عملاً مانع بازگشت این سلول‌ها به جریان خون می‌گردد. نکتهٔ قابل‌توجه آن است که تمایز TRM در مراحل ابتدایی پاسخ ایمنی آغاز می‌شود، به‌طوری‌که سلول‌های $CD8^+$ مؤثر، نفوذکننده به بافت به‌سرعت برنامه‌های رونویسی اختصاصی TRM را فعال می‌کنند و مارکرهای کلیدی اقامت بافتی نظیر CD69 و CD103 را بیان می‌نمایند (۳).

شکل‌گیری و پایداری سلول‌های TRM به یک شبکهٔ تنظیمی ژنی اختصاصی وابسته است که باعث ماندگاری سلول‌ها در بافت می‌شود و درعین‌حال، از مهاجرت آن‌ها جلوگیری می‌کند(۹, ۱۰). در میان تنظیم‌کننده‌های اصلی، فاکتور رونویسی Runx3 نقش محوری دارد، به‌طوری‌که با القای ژن‌های مرتبط با ماندگاری در بافت، ازجمله CD103 و مولکول‌های T کشنده و مهار ژن‌های مرتبط با مهاجرت سلولی، به تثبیت فنوتیپ TRM کمک می‌نماید(۱۰) Runx3. در هماهنگی با سایر فاکتورهای رونویسی مانند Blimp-1، Hobit و Notch عمل می‌کند و برنامهٔ رونویسی اختصاصی سلول‌های TRM را تقویت می‌نماید(۱۱). در مقابل، فاکتورهای رونویسی که تمایز سلول‌های حافظهٔ در گردش را حمایت می‌کنند، ازجمله KLF2 و TCF-1، به‌طور فعال مانع شکل‌گیری سلول‌های TRM می‌شوند (۱۰–۱۲).

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-26]

علاوه بر تنظیمات رونویسی، بقا و عملکرد سلول‌های TRM به‌شدت به سازگاری‌های متابولیک وابسته است، به‌ویژه سلامت میتوکندری و اتکای آن‌ها به فسفریلاسیون اکسیداتی (oxidative phosphorylation). در مقایسه با سلول‌های T حافظهٔ در گردش، سلول‌های TRM فعالیت میتوکندریایی بالاتری دارند و وابستگی بیشتری به متابولیسم اکسیداتیو نشان می‌دهند(۱۲). در این میان، فاکتور رونویسیBhlhe40 به‌عنوان یکی از تنظیم‌کننده‌های کلیدی این برنامهٔ متابولیک شناخته‌شده است که نقش مهمی در حفظ یکپارچگی میتوکندری و تداوم عملکرد سلول‌های T مؤثر ایفا می‌کند (۱۳) .حذف یا کاهش بیان Bhlhe40 به اختلال عملکرد میتوکندری، کاهش بیان مولکول‌های T مؤثر منجر می‌شود. شایان‌ذکر است که سلول‌های TRM از نظر بافتی و عملکردی ناهمگونی چشمگیری دارند و به‌نظر می‌رسد، بیان Bhlhe40 در زیرجمعیت‌هایی از TRM با توان کشندگی سلولی بالا غنی‌تر باشد. بررسی‌های بیشتر برای درک نقش تنظیم متابولیک در ایجاد این تنوع و حفظ عملکرد بلندمدت سلول‌های TRM در ریزمحیط‌های بافتی مختلف ضروری است (۱۰).

با وجود نقش عمدتاً محافظتی TRM در ایمنی ضدتوموری، شواهد فزاینده‌ای نشان می‌دهد که این سلول‌ها می‌توانند نقش دوگانه‌ای در ریزمحیط تومور ایفا کنند(۱۴). قرارگیری طولانی‌مدت TRM در معرض آنتی‌ژن توموری و سیگنال‌های سرکوبگر ایمنی موجود در ریزمحیط تومور ممکن است به بروز فنوتیپ خستگی عملکردی (T cell exhaustion) منجر گردد که با افزایش بیان مولکول‌های مهاری نظیر PD-1، TIM-3 و LAG-3 همراه است. در چنین شرایطی، این سلول‌ها همچنان مارکرهای اقامت بافتی را حفظ می‌کنند؛ اما ظرفیت تولید سایتوکاین و فعالیت کشندگی آن‌ها کاهش می‌یابد (۷, ۱۵).

علاوه بر این، در برخی شرایط، حضور TRM ممکن است به ایجاد یک وضعیت التهابی مزمن منجر شود که می‌تواند به بازآرایی ریزمحیط تومور و حتی انتخاب کلون‌های توموری مقاوم کمک کند؛ همچنین ناهمگونی عملکردی TRM ممکن است شامل زیرجمعیت‌هایی با فعالیت تنظیمی یا تولید سایتوکاین‌های خاص باشد که به‌طور غیرمستقیم در پایداری تومور یا مقاومت درمانی نقش ایفا می‌کنند (۱۶, ۱۷).

بنابراین، درک دقیق شرایطی که در آن TRM از یک فنوتیپ محافظتی به یک وضعیت ناکارآمد تغییر می‌کنند، برای طراحی راهبردهای درمانی ضروری است. (۱۸)تمایز میان TRMهای عملکردیِ ضدتوموری و TRMهای خسته یا تنظیمی، یکی از چالش‌های کلیدی در استفاده از این سلول‌ها در بالین به‌شمار می‌رود(۱۵).

تکامل و حفظ سلول‌های TRM در ریزمحیط تومور (Tumor Microenvironment, TME): ریزمحیط تومور (TME) یک اکوسیستم پویا و پیچیده است که علاوه بر سلول‌های سرطانی، شامل سلول‌های استرومایی، جمعیت‌های مختلف سلول‌های ایمنی، عروق خونی، مولکول‌های پیام‌رسان و ماتریکس خارج‌سلولی (Extra Cellular Matrix [ECM]) است. این محیط نقش تعیین‌کننده‌ای در پیشرفت تومور، متاستاز و پاسخ به درمان ایفا می‌کند و صرفاً یک بستر غیرفعال نیست، بلکه به‌عنوان یک عامل فعال در فرایند تومورزایی عمل می‌کند. در چنین شرایطی، سلول‌های TRM به علت اقامت پایدار در بافت و توان پاسخ‌دهی سریع، به‌عنوان یکی از اجزای کلیدی ایمنی ضدتوموری موضعی مطرح می‌شوند (۱۳).

سلول‌های TRM معمولاً هم در اپی‌تلیوم تومور و هم در استروما حضور دارند و یک شبکهٔ پایدار از پایش ایمنی موضعی را شکل می‌دهند(۱). حفظ موقعیت آن‌ها و تماس نزدیک با سلول‌های سرطانی و ECM عمدتاً توسط مولکول‌هایی مانند CD103 و CD49a تنظیم می‌شود. این مولکول‌ها سلول‌های TRM را در بافت لنگر می‌کنند و امکان پاسخ‌های سریع و موضعی پس از شناسایی آنتی‌ژن را فراهم می‌سازند(۱۹, ۲۰). از نظر عملکردی، TRMها از طریق ترکیبی از کشندگی مستقیم و تنظیم پاسخ ایمنی به کنترل تومور کمک می‌کنند. آن‌ها با ترشح مولکول‌هایی مانند IFN-γ، TNF-α، perforin و granzymes باعث القای مرگ سلول‌های توموری می‌شوند و هم‌زمان ریزمحیط تومور را به‌گونه‌ای بازآرایی می‌نمایند که جذب و فعال‌سازی سایر سلول‌های ایمنی تسهیل گردد. این تغییرات می‌تواند ارائهٔ آنتی‌ژن توسط

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-26]

سلول‌های دندریتیک را تقویت کند و درنهایت، پاسخ‌های ایمنی سیستمیک ضدتوموری را نیز تشدید نماید(۱۰).

به‌طورکلی، ریزمحیط تومور نه‌تنها باعث تبدیل سلول‌های T فعال به سلول‌های TRM می‌شود، بلکه سیگنال‌های مورد نیاز برای حفظ آن‌ها و ادامهٔ فعالیت ضدتوموری آن‌ها را نیز فراهم می‌کند. ارتباط پیچیدهٔ میان سلول‌های TRM و بافت اطراف سبب می‌گردد این سلول‌ها در جایگاه مناسب باقی بمانند و عملکرد مؤثری داشته باشند(۸).

یافته‌های پژوهش

کاربردهای بالقوهٔ سلول‌های TRM در ایمونوتراپی سرطان: با اینکه سلول‌های TRM گاهی ممکن است باعث التهاب یا آثار منفی جزئی شوند؛ اما هنوز نقش مهمی در مبارزه با تومورها دارند و می‌توانند هدفی امیدوارکننده برای درمان‌های جدید سرطان باشند(۱). یکی از راهکارهای مهم برای بهره‌گیری از سلول‌های TRM، استفاده از روش‌های واکسیناسیون است که به نحوی طراحی شده‌اند تا جمعیت‌های سلول‌های T حافظه‌ای بافتی را فعال کنند و گسترش دهند. مطالعات پیش‌بالینی و بالینی متعددی اهمیت درمانی سلول‌های TRM را نشان داده‌اند (جدول شمارهٔ ۱). این مطالعات پیش‌بالینی اثبات کرده¬اند که واکسیناسیون‌های داخل‌پوستی یا داخل‌بینی می‌توانند سلول‌های $CD8^+$ TRM را در بافت‌های هدف موش‌ها ایجاد کنند و به‌ترتیب، محافظت قوی در برابر ملانوماهای پوستی و متاستازهای ریوی فراهم آورند (۲۱).

جدول شمارهٔ ۱. نقش سلول‌های T حافظهٔ بافتی در ایمنی درمانی سرطان‌های مختلف، راهبردهای درمانی آن‌ها و آثار آن‌ها بر تومور و سلول‌های سرطانی

نوع سرطان	راهبرد درمانی	آثار مشاهده‌شده	منبع
سرطان دهانهٔ رحم	واکسیناسیون+رادیوتراپی	واکسیناسیون درمانی هدف‌گیرندهٔ HPV E6/E7 در ترکیب با رادیوتراپی منجر به افزایش تعداد سلول‌های $CD8^+CD103^+$ داخل تومور می‌شود.	(۲۲)
سرطان کولورکتال	Anti–TGF-β mAb +رادیوتراپی	TGF-βدر ایجاد radioresistance سلول‌های TRM نقش دارد.	(۲۳)
سرطان مری	Anti–PD-L1 mAb	مهار PD-L1 موجب افزایش تعداد سلول‌های $CD8^+CD103^+$ در تومور می‌گردد.	(۴)
سرطان معده	Anti–PD-L1 mAb	مهار PD-L1 باعث افزایش بیان FABP4 و FABP5 در TRM می‌شود که جذب لیپید را در این سلول‌ها افزایش می‌دهد و بقای آن‌ها را بهبود می‌بخشد.	(۲۴)
سرطان سر و گردن	واکسیناسیون، Anti–TGF-β mAb	واکسیناسیون STxB-E7 باعث القای TRM و مهار رشد تومور می‌گردد.	(۲۵)
سرطان پوست	ایمن‌سازی«Prime-boost» (CpG ODN 1826، OVA)	تزریق زیرجلدی آنتی‌ژن همراه با تجویز CpG ODN باعث افزایش سلول‌های $CD8^+CD103^+$در پوست، افزایش TCIRC در خون و پیشگیری از رشد تومور می‌شود.	(۵)

به طورکلی، این مطالعات نشان می‌دهند که TRMها نه تنها به‌عنوان عامل اثرگذار در ایمنی ضدتوموری عمل می‌کنند، بلکه می‌توانند به‌عنوان بیومارکرهایی برای ارزیابی اثربخشی ایمونوتراپی استفاده گردند (۲۶).

شواهد مطالعات پیش بالینی و بالینی، نقش حیاتی TRM را در ایمونوتراپی سرطان تأیید می‌کنند(۲, ۷, ۸, ۲۷, ۲۸). در موش‌های مبتلا به ملانوما، مسدودسازی نقاط کنترل ایمنی باعث تقویت شکل‌گیری سلول‌های TRM شد. هنگامی‌که مهار PD-1 با انتقال سلول‌های T حافظهٔ مرکزی (که قابلیت تکثیر و تبدیل به سلول‌های اثرگذار را دارند) ترکیب گردید، تعداد سلول‌های TRM ده برابر افزایش یافت و به‌طور مؤثری رشد تومور را در نمونه‌های موشی B16 و MC38 مهار کرد(۸). مطالعات انسانی نیز با نتایج مطالعات موشی همخوانی دارد. مسدودسازی PD-1 در سلول‌های

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-26]

TRM بیماران مبتلا به سرطان ریه، فعالیت کشندگی آن‌ها علیه سلول‌های تومورهای خودی را در شرایط آزمایشگاهی بهبود بخشید. علاوه بر این، درمان با ضد PD-1 باعث تکثیر قوی سلول‌های TRM $CD8^{+}CD103^{+}$ در بیماران مبتلا به ملانوما شد و سطوح بالاتر این سلول‌ها با بقای کلی بهتر بیماران مرتبط بود. به‌طورکلی، این یافته‌ها نشان می‌دهند که تنظیم سلول‌های TRM از طریق واکسیناسیون یا مهار نقاط کنترل ایمنی، روش امیدوارکننده‌ای برای افزایش اثربخشی ایمنی‌درمانی سرطان است(۸).

بحث و نتیجه‌گیری

سلول‌های TRM به‌عنوان بازیگران کلیدی در ایمنی ضدتوموری شناخته می‌شوند؛ زیرا توانایی استقرار پایدار در بافت‌های توموری و ایجاد پاسخ‌های ایمنی سریع و موضعی را دارند. برنامه‌های رونویسی متمایز، مارکرهای سطحی اختصاصی و ویژگی‌های عملکردی این سلول‌ها، آن‌ها را از سلول‌های T حافظهٔ در گردش متمایز می‌کند و امکان می‌دهد به‌عنوان نگهبانان خط مقدم، نظارت ایمنی بر تومور را تقویت نمایند. شواهد حاصل از نمونه‌های پیش‌بالینی و مطالعات بیماران نشان می‌دهد، تراکم بالای TRM در ریزمحیط تومور با پیامدهای بالینی مطلوب‌تر همراه است(۷). بااین‌حال، علی‌رغم پیشرفت‌های قابل‌توجه، چندین چالش اساسی همچنان باقی است. ناهمگونی فنوتیپی و عملکردی TRM در انواع مختلف سرطان، نبود مارکرهای استاندارد برای شناسایی دقیق زیرجمعیت‌های عملکردی و درک ناکامل از مسیرهای مولکولی تنظیم‌کنندهٔ این سلول‌ها، ازجمله خلأهای مهم پژوهشی به‌شمار می‌روند.

علاوه بر این، تعاملات پیچیدهٔ TRM با سایر اجزای ریزمحیط تومور ازجمله سلول‌های سرکوبگر ایمنی، نیازمند بررسی‌های عمیق‌تری است.

در چشم‌انداز آینده، بهره‌گیری از فناوری‌هایی نظیر توالی‌یابی تک‌سلولی (Single-Cell Sequencing) و ردیابی کلونال (Clonal Tracking) می‌تواند به روشن‌تر شدن مسیرهای تمایزی و شبکه‌های تنظیمی TRM کمک کند. توسعهٔ راهبردهای درمانی با هدف تقویت القا، نگهداری و بازبرنامه‌ریزی متابولیکی TRM در تومور، در کنار ترکیب منطقی آن‌ها با مهار نقاط وارسی ایمنی یا واکسن‌های توموری می‌تواند افق‌های جدیدی در ایمونوتراپی سرطان بگشاید. درمجموع، تمرکز آیندهٔ پژوهش‌ها بر استانداردسازی شاخص‌های زیستی، شناسایی زیرجمعیت‌های پاسخ‌دهنده و طراحی مداخلات هدفمند، برای استفاده از پتانسیل درمانی TRM در بالین ضروری خواهد بود.

سپاس‌گزاری

نویسنده از تمامی پژوهشگرانی که مطالعات و یافته‌های علمی آنان مبنای تدوین این مقاله مروری قرار گرفته است، قدردانی می‌کند.

تعارض منافع

نویسنده اعلام می کند که در مقاله هیچ تعارض منافعی وجود ندارد.

کد اخلاق

با توجه به اینکه مطالعه حاضر یک مرور روایی (Narrrative Reveiw) است که صرفاً بر بررسی و تحلیل منابع علمی منتشرشده قبلی استوار است، هیچ‌گونه پژوهش یا مداخله مستقیمی بر روی آزمودنی‌های انسانی یا حیوانی انجام نشده است. بنابراین، دریافت کد تأییدیه اخلاق پژوهشی برای این مطالعه ضروری نبوده است.

حمایت مالی

این پژوهش یک مطالعه مستقل بوده و هیچگونه کمک مالی از سازمان یا نهاد خاصی دریافت نکرده است.

مشارکت نویسندگان

تمام مراحل انجام این مقاله، شامل ایده‌پردازی، گردآوری منابع، بررسی و تحلیل مطالب، نگارش و ویرایش نهایی، توسط نویسنده انجام شده است.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-26]

References

1. Malik BT, Byrne KT, Vella JL, Zhang P, Shabaneh TB, Steinberg SM, et al. Resident memory T cells in the skin mediate durable immunity to melanoma. Sci Immunol. 2017;2:eaam6346. doi:10.1126/sciimmunol.aam6346.
2. Mueller SN, Mackay LK. Tissue-resident memory T cells: local specialists in immune defence. Nat Rev Immunol. 2016;16:79-89. doi:10.1038/nri.2015.3.
3. Seo ES, Lee SK, Son YM. Multifaceted functions of tissue-resident memory T cells in tumorigenesis and cancer immunotherapy. Cancer Immunol Immunother. 2025;74:184. doi:10.1007/s00262-025-04035-x.
4. Han L, Gao QL, Zhou XM, Shi C, Chen GY, Song YP, et al. Characterization of CD103+ CD8+ tissue-resident T cells in esophageal squamous cell carcinoma: may be tumor reactive and resurrected by anti-PD-1 blockade. Cancer Immunol Immunother. 2020;69:1493-504. doi:10.1007/s00262-020-02562-3.
5. Edwards J, Wilmott JS, Madore J, Gide TN, Quek C, Tasker A, 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. Clin Cancer Res. 2018;24:3036-45. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-2257.
6. Dumauthioz N, Labiano S, Romero P. Tumor resident memory T cells: new players in immune surveillance and therapy. Front Immunol. 2018;9:2076. doi:10.3389/fimmu.2018.02076.
7. Park SL, Painter MM, Manne S, Alcalde V, McLaughlin M, Sullivan MA, et al. Tissue-resident exhausted and memory CD8+ T cells have distinct ontogeny, function and roles in disease. Nat Immunol. 2026;27:110-25. doi:10.1038/s41590-025-02352-y.
8. Franciszkiewicz K, Le Floc'h A, Jalil A, Vigant F, Robert T, Vergnon I, et al. Intratumoral induction of CD103 triggers tumor-specific CTL function and CCR5-dependent T-cell retention. Cancer Res. 2009;69:6249-55. doi:10.1158/0008-5472.CAN-08-3571.
9. Akbaba H. Resident memory T cells. Cells of the Immune System. IntechOpen; 2020 doi:10.5772/intechopen.90334.
10. Vardam-Kaur T, Sun J, Borges da Silva H. Metabolic regulation of tissue-resident memory CD8+ T cells. Curr Opin Pharmacol. 2021;57:117-24. doi:10.1016/j.coph.2021.02.004.
11. Park CO, Kupper TS. The emerging role of resident memory T cells in protective immunity and inflammatory disease. Nat Med. 2015;21:688-97. doi:10.1038/nm.3883.
12. Xie D, Lu G, Mai G, Guo Q, Xu G. Tissue-resident memory T cells in diseases and therapeutic strategies. Med Comm. 2025;6:e70053.doi:10.1002/mco2.70053.
13. Tsuji T, Matsuzaki J, Odunsi K. Tissue residency of memory CD8+ T cells matters in shaping immunogenicity of ovarian cancer. Cancer Cell. 2022;40:452-4. doi:10.1016/j.ccell.2022.04.008.
14. Wu Y, Tian S. The Janus face of tissue-resident memory T cells: dual programming in tumor immune surveillance and autoimmune pathology. Front Immunol. 2026;17:1806804. doi:10.3389/fimmu.2026.1806804.
15. Heidari-Foroozan M, Rezalotfi A, Rezaei N. The molecular landscape of T cell exhaustion in the tumor microenvironment and reinvigoration strategies. Int Rev Immunol. 2024;43:419-40. doi:10.1080/08830185.2024.2401352.
16. Yamada K, Togashi Y. T-cell immunity and lung cancer. Respirology. 2026;31:236-49. doi:10.1002/resp.70220.
17. Younas K, Ali A, Khatoon A, Ullah M, Akbar K, Noor I. Tumor-embedded immunity and TRM cell functions in cancer. Mini Rev Med Chem. 2026;26:353-70. doi:10.2174/0113895575412480251114071338.
18. Raynor JL, Chi H. Immunometabolic and spatiotemporal control of tissue-resident memory T cell biology. Barrier Immunity. 2026;2:6-22.doi:10.1002/dni2.70007.
19. Sheykhhasan M, La'ah A, Ahmadieh-Yazdi A, Tanzadehpanah H, Mahaki H, Manoochehri H. Bispecific T-Cell Engagers (BiTEs) in Immunotherapy. Critical Developments in Cancer Immunotherapy: IGI Global Scientific Publishing; 2024.
20. Kohlmeier JE, Miller SC, Smith J, Lu B, Gerard C, Cookenham T, et al. The chemokine receptor CCR5 plays a key role in the early memory CD8+ T cell response to respiratory virus infections. Immunity. 2008;29:101-13. doi:10.1016/j.immuni.2008.05.011.
21. Mackay LK, Stock AT, Ma JZ, Jones CM, Kent SJ, Mueller SN, et al. Long-lived epithelial immunity by tissue-resident memory T cells in the absence of persisting local antigen presentation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109:7037-42. doi:10.1073/pnas.1202288109.
22. Komdeur FL, Prins TM, van de Wall S, Plat A, Wisman GBA, Hollema H, et al. CD103+ tumor-infiltrating lymphocytes are tumor-reactive intraepithelial CD8+ T cells associated with prognostic benefit and

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-26]

therapy response in cervical cancer. OncoImmunology. 2017;6:e1338230. doi:10.1080/2162402X.2017.1338230.
23. Huang A, Huang P, Luo Y, Wang B, Luo X, Zheng Z. CD103 expression in normal epithelium is associated with poor prognosis of colorectal cancer patients within defined subgroups. Int J Clin Exp Pathol. 2017;10: 6624-34.
24. Lin R, Zhang H, Yuan Y, He Q, Zhou J, Li S, et al. Fatty acid oxidation controls CD8+ tissue-resident memory T-cell survival in gastric adenocarcinoma. Cancer Immunol Res. 2020;8:479-92. doi:10.1158/2326-6066.CIR-19-0702.
25. Duhen T, Duhen R, Montler R, Moses J, Moudgil T, de Miranda NF, et al. Co-expression of CD39 and CD103 identifies tumor-reactive CD8 T cells in human solid tumors. Nat Commun. 2018;9:2724. doi:10.1038/s41467-018-05072-0.
26. Zippelius A, Batard P, Rubio-Godoy V, Bioley G, Lienard D, Lejeune F, et al. Effector function of human tumor-specific CD8 T cells in melanoma lesions: a state of local functional tolerance. Cancer Res. 2004;64:2865-73. doi:10.1158/0008-5472.CAN-03-3066.
27. Mackay LK, Minnich M, Kragten NA, Liao Y, Nota B, Seillet C, et al. Hobit and Blimp1 instruct a universal transcriptional program of tissue residency in lymphocytes. Science. 2016;352:459-63. doi:10.1126/science.aad2035.
28. Baitsch L, Baumgaertner P, Devêvre E, Raghav SK, Legat A, Barba L, et al. Exhaustion of tumor-specific CD8+ T cells in metastases from melanoma patients. J Clin Invest. 2011;121:2350-60. doi:10.1172/JCI46102.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-26]