

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

免疫编辑诱导的免疫治疗耐药

吕丽, 林劫

引用本文:

吕丽, 林. 免疫编辑诱导的免疫治疗耐药[J]. 肿瘤防治研究, 2020, 47(04): 243-250.

LYU Li, LIN Jie. Immunoediting-induced Immunotherapy Resistance[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2020, 47(04): 243-250.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2020.19.1363>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

免疫检查点抑制剂在非小细胞肺癌治疗中面临的问题

Challenges of Immune Checkpoint Inhibitors in Treatment of Non-small Cell Lung Cancer

肿瘤防治研究. 2019, 46(06): 556-560 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1563>

非小细胞肺癌免疫治疗生物标志物研究进展

Research Progress of Biomarkers for Immunotherapy on Non-small Cell Lung Cancer

肿瘤防治研究. 2018, 45(10): 805-810 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.1514>

分子影像引导肿瘤免疫治疗新进展

Progress of Molecular Imaging-guided Tumor Immunotherapy

肿瘤防治研究. 2018, 45(01): 47-51 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.0971>

肿瘤疫苗在肺癌治疗中的进展

Advances of Tumor Vaccine in Lung Cancer Therapy

肿瘤防治研究. 2017, 44(6): 437-441 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.16.0904>

T淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白-3在肿瘤免疫中的研究进展

Advances of T cell Immunoglobulin Mucin-3 in Tumor Immunity

肿瘤防治研究. 2017, 44(10): 701-705 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.17.0233>



杂志官网



微信公众号

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2020.19.1363

• 专家论坛 •

免疫编辑诱导的免疫治疗耐药

吕丽, 林劼

Immunoediting-induced Immunotherapy Resistance

LYU Li, LIN Jie

Department of Medical Oncology, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, China

Corresponding Author: LIN Jie, E-mail: linjieshi@126.com



林劼 昆明医科大学第二附属医院肿瘤科主任、学术带头人。主要从事肺癌、乳腺癌、胰腺癌、结直肠癌及胃癌等肿瘤的综合诊治。中国临床肿瘤学会(CSCO)第三届理事会理事、云南省抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会主任委员、云南省医师协会临床精准医疗专业委员会主任委员、中国抗癌协会第一届肿瘤放射防护专业委员会常务委员、CSCO青年专家委员会委员、CSCO肝癌专业委员会委员、中国研究型医院学会分子肿瘤与免疫治疗专委会常委、中国医师协会肝癌专业委员会委员、中华医学会医学细胞生物学分会青年委员会委员、国际肺癌研究学会(IASLC)会员、西部放射治疗协会胸部肿瘤放射治疗专委会委员、云南省医师协会肿瘤转化医学医师分会副主任委员、云南省预防医学会肺癌专业委员会副主任委员、云南省医师协会乳腺癌专业委员会副主任委员、云南省医师协会肿瘤转化医学医师分会副主任委员等。近5年共发表论文20余篇,并有5篇被SCI收录。主编专著3部,主持并参与国家自然科学基金项目3项,主持CSCO基金1项,中国健康促进基金会抗血管生成研究项目1项,云南省联合基金专项1项。获得专利3项,获云南省科学技术进步三等奖1项。

Abstract: In recent years, immunotherapy has made breakthrough progress in the treatment of multiple malignancies, which has brought significant survival benefits to cancer patients. However, while the immune system recognizes and kills tumor cells, there is immune editing induction, which leads to the innate or acquired resistance of most patients to immunotherapy. Tumor immunological editing is a process in which the immune system inhibits and promotes the development of tumors. The occurrence and development of tumors have gone through three phases: immune elimination, immune balance and immune escape. In the whole process, the immunogenicity of tumor has been edited, and various immunosuppressive mechanisms have been obtained to make the disease progress, which made tumor cells escape from the monitoring of the immune system, leading to the immune escape of tumor cells producing immunotherapy resistance. Therefore, it is important to reveal the mechanism of tumor immunotherapy resistance and how to overcome resistance. In this paper, the mechanism behind the editing process of tumor immunity is discussed in detail to provide references for overcoming immune resistance in clinical practice and achieving better efficacy.

Key words: Tumor; Immunoediting; Immunotherapy; Immune checkpoints; Tumor microenvironment; Drug resistance

摘要: 近年来,免疫治疗在多种恶性肿瘤治疗中取得突破性进展,为肿瘤患者带来明显生存获益。然而,免疫系统在识别和杀伤肿瘤细胞的同时,出现免疫编辑诱导,导致大多数患者对免疫治疗具有先天或后天的耐药性。肿瘤免疫编辑是免疫系统抑制或促进肿瘤发生发展的过程,肿瘤的发生发展经历了免疫消除、免疫平衡和免疫逃逸三个阶段。在整个过程中,肿瘤的免疫原性被编辑,并获得使疾病进展的各种免疫抑制机制,致使肿瘤细胞逃避免疫系统的监测,导致肿瘤细胞免疫逃逸产生耐药。因此,

揭示肿瘤免疫治疗耐药机制及克服耐药至关重要。本文主要从肿瘤免疫编辑过程背后的机制对肿瘤免疫治疗耐药作一具体阐述,为临床中克服免疫耐药取得更好疗效提供参考。

关键词: 肿瘤;免疫编辑;免疫治疗;免疫检查点;肿瘤微环境;耐药

中图分类号: R730.51

开放科学(资源服务)

标识码(OSID):



收稿日期: 2019-10-31; 修回日期: 2019-12-10

基金项目: 国家自然科学基金(81960423); 云南省科技计划项目应用基础研究(2017FE468(-201)); 中国健康促进基金会抗血管生成研究项目(JJKXG20170503)

作者单位: 650101 昆明, 昆明医科大学第二附属医院肿瘤科

通信作者: 林劼(1973-), 男, 硕士, 副主任医师, 主要从事肺癌、免疫治疗研究, E-mail: linjieshi@126.com

作者简介: 吕丽(1988-), 女, 硕士, 医师, 主要从事肺癌、免疫治疗研究

0 引言

肿瘤免疫治疗被认为是与手术、化疗和放疗并列的肿瘤治疗的第四大支柱。以免疫检查点抑制剂抗程序性细胞死亡配体1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 及其受体PD-1 (programmed-cell death-1)、抗细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4 (cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4, CTLA-4) 为最突出的免疫治疗靶点, 在非小细胞肺癌、黑色素瘤、头颈部鳞状细胞癌等肿瘤中显示出前所未有的疗效^[1]。然而, 这些药物只能在有限数量的肿瘤患者中诱导持久的抗肿瘤效应, 也有部分患者在初始治疗就对免疫治疗不敏感 (原发性耐药) 或者在疾病缓解一段时间后快速出现疾病进展 (获得性耐药)^[2]。PD-1/PD-L1检查点抑制剂治疗的耐药率约为60%, 而CTLA-4抑制剂治疗的有效率仅约为15%^[3]。因此, 探索肿瘤免疫耐药的原因及相关机制至关重要。

肿瘤的发生发展与机体免疫功能密切相关, 免疫系统除具有抗肿瘤作用外, 免疫系统还具有促进肿瘤发生发展的作用。随着对肿瘤免疫机制的深入研究, 免疫编辑理论于2002年被正式提出^[4-5], 该理论更深刻地阐释了机体免疫系统与肿瘤的相互作用关系。引人关注的是, 免疫治疗耐药的发生与肿瘤的免疫编辑紧密相关^[4]。肿瘤免疫编辑是肿瘤在发生与发展过程中的一种内在演化机制, 包括免疫清除、免疫平衡、免疫逃逸三个阶段^[6]。在免疫清除阶段, 先天性免疫和适应性免疫共同作用, 机体在肿瘤出现临床症状之前快速将肿瘤细胞消灭, 如果此阶段完成, 宿主就没有肿瘤细胞, 免疫清除则代表免疫编辑整个过程。但如果肿瘤细胞变异在清除阶段没有被消除, 则可能进入平衡阶段, 肿瘤生长被免疫机制阻止^[7], 表现为肿瘤隐匿性生长。然而, 持续的免疫压力选择, 肿瘤细胞在基因不稳定和不平衡状态下出现变异, 包括不再被适应性免疫识别, 对免疫效应机制不敏感, 或诱导肿瘤微环境为免疫抑制状态, 致使肿瘤细胞可能进入逃逸阶段, 肿瘤的生长不再被免疫系统所阻断, 导致免疫耐受^[7]。因此, 了解肿瘤免疫编辑的具体机制及过程, 维持免疫细胞激活状态为抗肿瘤免疫治疗的主要策略。本文通过对免疫编辑耐药存在的机制: 肿瘤免疫原性缺失、肿瘤抗原提呈作用受损、肿瘤细胞信号通路异常、肿瘤微环境及其他免疫检查点分子表达异常等进行汇总分析, 旨在为肿瘤免疫耐药最佳治疗方案设计及攻克免疫耐药提供参考。

1 肿瘤免疫原性缺失

新近研究发现, 肿瘤新抗原负荷与免疫原性及免疫抑制剂的敏感度密切相关^[8]。抗肿瘤免疫治疗的有效性取决于肿瘤组织中是否存在肿瘤抗原特异性T细胞, 也就是要求肿瘤表达抗原, 从而使肿瘤细胞与其自身的非肿瘤细胞区分开, 若新抗原结构与免疫耐受抗原或自身抗原类似, 抗原提呈细胞则难以识别特异性抗原, 致使T细胞活化无法启动导致免疫耐受^[3]。例如目前研究较热的免疫检查点抑制剂, 其启动的抗肿瘤T细胞主要识别突变新抗原, 以肿瘤细胞表达的同源抗原为靶点, 而肿瘤细胞抗原表达减少或突变则导致免疫细胞无法识别形成耐药^[9-10]。目前研究指出, 在肿瘤发展早期, 大部分新抗原可通过免疫编辑被编辑出来^[6]。有效的肿瘤新抗原形成越多, 免疫抑制剂的疗效越佳; 而免疫原性较差的肿瘤, 因其免疫原性较弱, 不足以激活原始T细胞, 导致其对免疫抑制剂具有较大耐药性^[8]。免疫原性较差的肿瘤, 如胰腺癌和前列腺癌, 每百万碱基DNA仅有0.1至1个体细胞突变, 该类肿瘤则对免疫治疗有很大的耐药性^[9, 11]。因此, 只有肿瘤内新抗原异质性强, 同时具有较多数量的克隆源性新抗原, 患者对免疫治疗才更敏感。

2 肿瘤抗原提呈作用缺失

肿瘤抗原提呈作用缺失也是肿瘤免疫耐药最具特征的机制之一。主要组织相容性复合体-I (major histocompatibility complex - I, MHC-I)、巨大多功能蛋白酶 (large multifunctional protease, LMP) 和抗原加工相关转运体 (transporter associated with antigen processing, TAP) 是肿瘤抗原加工和 (或) 提呈装置的重要组成部分, 当编码它们的基因发生改变时可改变免疫相关蛋白的表达并影响抗原加工、提呈和免疫逃逸, 导致免疫治疗耐药^[12]。 β 2微球蛋白 (β 2-microglobulin, β 2M) 为MHC-I类分子的重要组成部分, 参与MHC-I类分子的折叠及运输, β 2M突变可使MHC-I类分子表达受损, 导致细胞毒性T细胞的抗原递呈受损, 发生免疫治疗耐药^[13]。Sade-Feldman等^[14]在免疫治疗耐药的恶性黑色素瘤患者组织中也检测到大量 β 2M杂合子的缺失及点突变。此外, 另有研究发现, 自噬和自噬相关基因也可通过调节抗原提呈过程参与免疫应答, 从而影响先天性和获得性免疫反应^[15-16], 但具体相关机制目前尚未报道。总之, 在肿瘤免疫编辑过程中, 肿瘤的抗原提呈作用缺失

与肿瘤免疫耐药息息相关,被认为是肿瘤抵抗T细胞介导免疫反应的重要机制。

3 免疫编辑诱导的免疫治疗耐药相关信号通路

3.1 有丝分裂原激活蛋白激酶通路

有丝分裂原激活蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号的过度激活与免疫治疗的耐药有关。MAPK通路是参与v-raf鼠肉瘤病毒致癌基因同源物B (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B, BRAF) /丝裂原活化的细胞外信号调节激酶 (mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase, MEK) 抑制剂耐药的最重要通路,尤其是MAPK通路的再激活^[17]。在黑色素瘤细胞中,激活MAPK通路能抑制CD8⁺ T细胞活化和浸润,抑制肿瘤抗原的表达以及抑制抗肿瘤免疫反应^[12]。阻断黑色素瘤细胞中的MAPK信号可增加黑色素细胞分化抗原 (MDA) 的表达,从而提高MDA特异性T细胞的识别能力^[18]。此外, Jiang等^[19]发现, MAPK的异常激活还可促进抗BRAF的黑色素瘤细胞中PD-L1的表达。多中心荟萃分析显示,在BRAF抑制剂 (BRAF inhibitor, BRAFi) 获得性耐药的132个样本中,可检测到高水平活化的神经母细胞瘤RAS病毒致癌基因同源物 (neuroblastoma RAS viral oncogene homolog, NRAS), 而高水平活化的NRAS与BRAF抑制后MAPK通路的显著活化相关^[17]。MAPK通路的激活还可刺激血管内皮生长因子的产生,从而促进黑色素瘤细胞生长,抑制MAPK通路可逆转黑色素瘤相关巨噬细胞诱导的耐药性,增加BRAFi的抗肿瘤活性^[17]。然而,如何逆转MAPK信号通路导致的免疫治疗耐药,还需要更多的研究进行探讨。

3.2 PI3K/Akt通路

10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源物基因 (gene of phosphatase and tension homology deleted on chromosome ten, PTEN) 缺失可激活磷脂酰肌醇3激酶 (phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K) 通路,从而导致包括30%的黑色素瘤在内的多种肿瘤对检查点抑制剂耐药^[20]。PTEN基因缺失导致趋化因子 (C-C基序) 配体2 (chemokine (C-C motif) ligand 2, CCL2)、缺氧诱导因子1 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1) 和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 等表达上调,引起巨噬细胞由促进抗肿瘤免疫的M1型转化为具有致肿瘤特性的M2型,导致负性免疫调节^[21]。在黑色素瘤细胞中PTEN的缺失与肿瘤

部位T细胞浸润减少、肿瘤切除后T细胞扩增降低以及PD-1抑制剂治疗效果较差相关。在小鼠模型中,使用选择性PI3K- β 抑制剂可提高小鼠抗PD-1和抗CTLA-4抗体的疗效^[20]。在不同肿瘤小鼠模型中,采用PI3K抑制剂可选择性抑制髓源抑制性细胞向肿瘤细胞募集,增强促炎细胞因子的分泌,抑制免疫抑制因子IL-10、转化生长因子 β 等的产生,从而抑制肿瘤生长^[22]。这些发现证实PTEN的缺失可促进免疫耐受,提示PI3K/Akt抑制剂可能作为逆转免疫治疗耐药的一种潜在治疗靶点。

3.3 Wnt/ β -连环蛋白通路

Wnt/ β -catenin通路在抗肿瘤的免疫治疗中发挥重要作用,异常的Wnt/ β -catenin通路与肿瘤发生和肿瘤与免疫细胞相互作用的破坏有关^[23]。Wnt/ β -catenin信号通路是CD8⁺ T细胞发育、分化、记忆形成以及CD4⁺ T细胞极化的重要调节器,因为相比辅助性T细胞1 (helper T cell 1, Th1) 而言,Wnt/ β -catenin信号通路更倾向于使Th2极化,从而提高调节性T细胞的存活^[24]。Spranger等^[25]发现无T细胞浸润的黑色素瘤中 β -catenin靶基因表达水平较高且 β -catenin活性更强。最新研究指出,Wnt/ β -catenin信号过度激活可多水平上削弱抗肿瘤免疫性,包括限制肿瘤抗原释放、捕获和T细胞的交叉敏化,抑制树突状细胞募集及激活,阻止T效应细胞扩增,诱导细胞凋亡和阻止T细胞浸润,以及增加或激活调节性T细胞和其他免疫调节分子^[23]。因此,Wnt/ β -catenin信号通路介导肿瘤免疫逃逸和对免疫治疗的抵抗机制,可为抗肿瘤免疫治疗耐药奠定基础及提供参考。

3.4 JAK/STAT/IFN- γ 通路

JAK/STAT/IFN- γ 信号通路在免疫应答过程中发挥着重要作用,是免疫治疗耐药形成的关键通路之一。肿瘤特异性T细胞产生的干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ) 在抗肿瘤免疫应答中具有促进和抑制的双重作用,可促进MHC表达增强、促进肿瘤抗原提呈、招募其他免疫细胞直接发挥抗肿瘤作用^[26],同时也会诱导肿瘤免疫编辑介导免疫逃逸^[4]。JAK/STAT/IFN- γ 信号通路可通过调控趋化因子的浓度、调节免疫检查点蛋白的表达来调节免疫应答,如JAK1/2、IFN- γ 受体以及IRF1编码基因发生高频突变时,致使信号转导无法通过IFN- γ 受体途径发出,从而使肿瘤细胞逃避机体的免疫监视,导致免疫治疗耐药^[27-28]。STAT3为细胞因子IL-6下游的关键转导因子,参与调控PD-L1的表达,STAT3通路的激活使PD-L1表达增加,促使

肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭能力增强, 凋亡能力减弱, 导致肿瘤免疫逃逸引起耐药^[29], 该通路为攻克免疫治疗耐药奠定了基础。

4 肿瘤免疫微环境

肿瘤免疫微环境 (tumor microenvironment, TME) 是肿瘤细胞与组织周围的基质、基质细胞和免疫细胞协同分化共同作用产生的, 包括调节性T细胞、肿瘤浸润淋巴细胞 (TILs)、髓源抑制性细胞、肿瘤相关巨噬细胞 (TAMs) 和细胞因子等。TME中的免疫细胞类型、密度、位置, 被认为是预测患者免疫疗效及总生存时间的重要指标^[30], 免疫治疗反应不佳的患者常伴有TME中免疫抑制细胞的增多^[31], 提示TME中免疫抑制状态不利于免疫治疗。

4.1 调节性T细胞

调节性T细胞 (regulatory T cells, Tregs) 属于CD4⁺ T细胞亚群, 是一类重要的免疫抑制细胞, 在维持机体免疫系统稳态、维持外周免疫耐受和调节免疫应答中发挥重要作用。Tregs可抑制CD8⁺ T细胞、自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK) 和树突状细胞 (dendritic cell, DC) 等多种免疫细胞的功能, 维持机体自身免疫耐受。Tregs在维持肿瘤细胞自身免疫耐受中起重要作用: 肿瘤微环境中Tregs的减少可恢复抗肿瘤免疫性或促进抗肿瘤免疫性增加^[32]; Tregs通过直接与细胞接触或分泌抑制性细胞因子如IL-10、IL-35、TGF- β 抑制效应T细胞 (effector T-cells, Teffs) 及抗原提呈细胞 (antigen-presenting cells, APCs) 的抗肿瘤活性^[33]。IL-2由活化的T细胞产生, 作用于T细胞和NK细胞并增强其增殖和效应功能, Tregs可通过IL-2R α (也称CD25) 与T细胞竞争性结合IL-2使T细胞抗肿瘤免疫能力下降, 参与肿瘤免疫治疗耐受过程^[34], 提高肿瘤细胞中Teffs/Tregs的比值, 可降低抗肿瘤免疫耐药性^[35-36]。同时, Tregs细胞可以通过细胞表面的CTLA-4提高APCs中吲哚胺2,3双加氧酶 (indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO) 的表达, 增加肿瘤微环境中IDO浓度, 而上升的IDO可招募并活化Treg细胞, 进一步促进肿瘤进程而诱导免疫耐药^[37]。

4.2 髓源抑制性细胞

髓源抑制性细胞 (myeloid derived suppressor cells, MDSCs) 也是TME中抑制效应T细胞和NK细胞的一种重要的免疫抑制细胞。TME中MDSCs的高浸润与患者预后不良存在相关性, 其能促进肿

瘤血管生成、侵袭和转移。MDSCs可通过多种途径促使肿瘤细胞逃避机体免疫监视及攻击, 促使肿瘤免疫耐药^[3], 其中消耗肿瘤局部T细胞生长和分化的必需氨基酸色氨酸是其已经明确的主要作用途径之一^[38-39]。TME中MDSCs分泌的IDO酶分解色氨酸生成的犬尿氨酸能够抑制T细胞克隆增殖, 并能促进T细胞失活及凋亡^[40]。另有研究指出, MDSCs可直接结合T细胞和B细胞, 清除其表面的L-选择素, 从而阻止T细胞和B细胞进入淋巴结, 削弱杀伤肿瘤细胞的免疫性反应^[41]。肿瘤微环境中的MDSCs可导致免疫检查点抑制剂^[42]、过继性T细胞和DC疫苗等免疫治疗效果降低^[43]。因此, 消除或重新编辑MDSCs有望提高免疫治疗的效果。

4.3 吲哚胺2,3-双加氧酶

IDO是一种降解吲哚类化合物 (包括色氨酸) 的胞内酶, 是肿瘤介导的免疫抑制重要调节因子, 与抗PD-1治疗耐药有关^[44]。IDO已被证实参与局部先天免疫 (炎症反应) 和适应性免疫反应 (抗原特异性) 调节, 包括黏膜耐受、哮喘、对同种异体移植的获得性耐受、慢性感染和肿瘤诱导的免疫抑制^[45]。抑制性免疫细胞 (如DC亚型、M2型巨噬细胞、MDSCs等) 和肿瘤细胞均可表达IDO^[44], 而表达IDO的肿瘤细胞可将色氨酸分解为代谢产物犬尿氨酸, 通过下调T细胞受体CD3 Zeta链来诱导Treg分化并抑制T细胞功能^[24]。在肿瘤引流区淋巴结中, 过度活跃的IDO可促使DC直接抑制和抵抗T细胞对抗原的识别, 使T细胞功能丧失, 不能发挥抗肿瘤作用^[45]。在动物模型中, 与IDO野生型小鼠相比, 抗CTLA-4抗体处理的IDO敲除小鼠中, B16黑色素瘤肿瘤生长明显延迟, 小鼠存活率也明显提高^[40], 用IDO抑制剂治疗荷瘤小鼠可增强肿瘤特异性免疫, 并与细胞毒性化疗发挥协同作用^[45], 进一步证实IDO的重要调节作用。总之, TME中IDO可直接抑制T细胞功能, 也可增强Tregs的免疫抑制作用, 对抗肿瘤免疫具有深远的影响, IDO抑制剂有望成为抗PD-1免疫治疗耐药后的一种治疗手段, 前景值得期待。

4.4 细胞因子

免疫抑制性细胞因子由肿瘤或巨噬细胞分泌, 在抗肿瘤免疫调节中具有重要作用。肿瘤细胞可分泌白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 招募MDSCs发挥免疫抑制作用, 增多的MDSCs也可分泌IL-6促进肿瘤发展^[38]。研究发现, IL-6还可下调PD-1表达及抑制PD-1诱导的T细胞增殖^[46]。在乳腺癌TME中, 肿瘤细胞分泌IL-6激活TME中的MDSCs, 使

IDO表达增加,从而促进肿瘤免疫逃逸^[47]。转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)属于调节细胞生长和分化的TGF- β 超家族,在刺激Tregs产生免疫抑制过程中扮演重要角色, TGF- β 的升高与多种肿瘤的不良预后有关^[48]。此外,不同肿瘤产生的趋化因子(CCL2、CCR2、CCL5等)可主动将MDSCs募集到原发灶和转移灶,抑制TME内的免疫细胞功能,介导PD-1/PD-L1阻断剂耐药的发生^[33]。上述研究提示,这些抑制性免疫调节细胞因子受体的抑制剂可阻止肿瘤细胞的免疫逃逸,提高T细胞的抗肿瘤反应。

5 免疫检查点分子

免疫检查点是调节肿瘤微环境中T细胞功能的重要分子。免疫检查点疗法通过阻断T细胞的抑制通路来促进抗肿瘤免疫反应,显著地改变了肿瘤治疗模式^[31]。除PD-1外,多种免疫检测点如T细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3 (TIM-3)、淋巴细胞活化基因3 (LAG-3)等的过表达均与T细胞功能抑制密切相关,阻断PD-1/PD-L1可使肿瘤细胞其他免疫检测点分子表达上调,从而逃避机体抗肿瘤的免疫作用^[49]。

5.1 TIM-3

TIM-3 (T cell immunoglobulin and mucin-containing protein 3)是2002年发现的一种免疫检查点分子,是Tim家族成员之一,通过与配体半乳糖凝集素-9结合,负向调控Th1反应。TIM-3在多种免疫细胞亚群中表达,包括产生IFN- γ 的CD4⁺T辅助(Th)细胞、CD8⁺T细胞、单核细胞、Treg和NK细胞,并参与多种恶性肿瘤的发生发展^[50]。Zaretsky等^[49]研究显示,抗PD-1治疗的主要耐药机制为免疫检查点TIM-3选择性激活引起,主要以类似PD-1/PD-L1抑制T细胞功能及促进T细胞衰竭的方式促使肿瘤免疫逃逸。另一项研究发现,在发生耐药的肿瘤中,T细胞与PD-1阻断剂结合程度越高,则T细胞内TIM-3的表达越强,说明耐药后肿瘤浸润淋巴细胞中TIM-3获得性增加^[51]。通过突变v-Ki-ras2 Kirsten大鼠肉瘤病毒致癌基因同源基因(v-Ki-ras2 Kirsten ratsarcoma viral oncogene homolog, KRAS)或表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)两个基因构建两种小鼠肺腺癌模型,发现T细胞中TIM-3的表达可增加肿瘤细胞对PD-1抑制剂的耐药性,而用TIM-3抑制剂治疗可显著改善小鼠生存时间,提示抑制性因子TIM-3的激活可能是免疫检查点抑制剂耐

药的机制之一^[51]。目前,关于TIM-3的两个抑制剂TSR-022、MGB-453联合PD-1抑制剂正在多个晚期恶性肿瘤的I/II期临床研究中^[51]。

5.2 LAG-3

LAG-3 (lymphocyte activation gene-3,也称为CD223)是一种抑制T细胞活化和抑制细胞因子分泌的共抑制受体,结构上与CD4类似,但其与APCs中的MHC-II分子结合亲和力比CD4高得多^[52]。LAG-3已被证实可通过对CD8⁺T细胞作用维持对肿瘤抗原的耐受性^[53]。在小鼠模型中,LAG-3阻滞可增强表达其同源抗原的器官和肿瘤中抗原特异性CD8⁺T细胞的增殖和效应功能,表明LAG-3可作为提高细胞毒性T细胞抗肿瘤有效性的靶点^[53]。LAG-3参与抑制T细胞功能,导致T细胞功能衰竭,协同阻断LAG-3和PD-1可恢复T细胞的抗肿瘤免疫效益^[54]。最新数据显示,抗LAG-3 (BMS-986016)联合抗PD-1 (nivolumab)治疗对抗PD-1/PD-L1治疗耐药的黑色素瘤患者临床疗效显著^[55],前景值得期待。

5.3 组织相容性复合体-II

肿瘤细胞上的组织相容性复合体-II (major histocompatibility complex-II, MHC-II)是一种与PD-1靶向免疫治疗应答增强相关的自主表型^[56],在霍奇金淋巴瘤和联合免疫治疗中都得到验证^[57]。虽然黑色素瘤不需要MHC-II表达即可对免疫疗法产生反应,但表现出这种表型的肿瘤对免疫治疗效果更加显著^[56]。肿瘤细胞上MHC-II的表达可促进抗肿瘤免疫,促进CD4⁺T细胞募集,与CXCR3结合的T细胞募集因子表达增加相对应。当肿瘤适应这种微环境时,无论是在肿瘤进展期间,还是在针对PD-1/PD-L1轴的免疫治疗期间,都可通过拮抗MHC-II表达的其他检查点(如LAG-3)获得免疫抑制信号^[57]。PD-1治疗获得性耐药的机制是MHC-II⁺的肿瘤细胞的优先产生,即抑制性MHC-II受体、LAG-3和FCRL6的上调^[57]。提示,MHC-II⁺表型可能是PD-1靶向免疫治疗耐药的特异性途径。

5.4 CKLF样MARVEL跨膜结构域超家族

CMTM (CKLF-like Marvel transmembrane domain-containing gene family, CMTM) 6/4是CMTM家族中两个关系最密切的成员,在肿瘤细胞和树突状细胞中影响PD-L1的表达。Mezzadra等^[58]发现,CMTM6和CMTM4是PD-L1蛋白稳定性的调节因子。在肿瘤细胞中,CMTM4与PD-L1具有协同保护作用,CMTM4能有效保护PD-L1,阻

止其成为溶酶体降解的靶点，阻止机体免疫细胞对肿瘤细胞的清除作用。CMTM6存在于细胞表面，与PD-L1蛋白结合后可减少PD-L1的泛素化，增加PD-L1蛋白的半衰期；CMTM6通过这种转录后调控机制增加PD-L1蛋白池，从而增强表达PD-L1的肿瘤细胞抑制T细胞的功能，在一定程度上增强抗肿瘤免疫^[58]。然而关于CMTM超家族在免疫治疗耐药中的具体机制的报道很少，尚处于探索阶段。

5.5 丝苏氨酸激酶11

丝苏氨酸激酶11 (serine/threonine kinase 11, STK11) 是非小细胞肺癌中最常见的失活抑癌因子之一，尤其是在KRAS突变的肿瘤中^[59]。STK11在KRAS突变的肺腺癌中失活频率约为三分之一。STK11基因的改变与PD-L1阳性患者对PD-L1/PD-1阻断剂耐药有关^[60]。在PD-L1高表达的NSCLC患者中，STK11突变组的客观缓解率、患者无进展生存期和总生存期明显低于STK11未突变组^[60]。在KRAS突变的小鼠肺腺癌模型中，STK11基因缺失可通过促炎细胞因子和趋化因子导致具有T细胞抑制作用的中性粒细胞积累、T细胞数量和功能显著下降、T细胞衰竭标志物和促肿瘤细胞因子的表达增加^[59]，促进小鼠体内非T细胞炎性反应性肿瘤免疫微环境的建立，致使PD-1/PD-L1抑制剂的原发性耐药^[60]。以上研究显示STK11的失活是肿瘤免疫逃逸和KRAS突变型肿瘤对PD-1阻断剂的主要耐药驱动因素，然而其介导的逆转免疫治疗耐药具体机制还处于探索阶段，需要更深入的研究。

5.6 白细胞分化抗原38

白细胞分化抗原38 (cluster of differentiation 38, CD38) 分子广泛表达于活化的免疫细胞，具有细胞表面受体功能和酶催化功能，参与细胞内信号转导，调节免疫细胞增殖、分化和凋亡，是活化免疫细胞特异性标志物。CD38功能的紊乱与先天性和适应性免疫应答损伤密切相关。研究发现，在PD-1/PD-L1阻断剂耐药的肿瘤中CD38 mRNA和蛋白水平显著升高，CD38高表达还可直接导致CD8⁺T细胞功能紊乱^[61]。此外，肿瘤微环境中全反式维甲酸和干扰素-β诱导的CD38表达升高，可通过腺苷受体信号途径抑制CD8⁺T细胞增殖和分泌，并抑制其对肿瘤细胞的杀伤作用，导致免疫治疗耐药^[62]。提示，CD38表型可作为抗PD-1/PD-L1治疗耐药的生物标志物，阻断CD38信号途径是克服免疫治疗耐药性的有效策略，极具开发潜力。

6 小结

肿瘤的免疫治疗耐药一直是世界范围内的难题，主要由于患者免疫状态不同引起。肿瘤免疫编辑过程需要多种因素协调，包括刺激因素和抑制因素，以确保免疫系统的活化保持在正常范围之内。然而，当机体出现肿瘤免疫原性被编辑、免疫抑制信号通路被激活、抑制性免疫检查点表达升高、肿瘤微环境改变等情况时，将促使机体处于免疫抑制状态，从而诱发肿瘤免疫治疗耐药。深入了解免疫编辑过程中的耐药机制，逆转免疫治疗耐药将成为抗肿瘤治疗的重要方向。

参考文献:

- [1] Zhang L, Wang J, Wei F, *et al.* Profiling the dynamic expression of checkpoint molecules on cytokine-induced killer cells from non-small-cell lung cancer patients[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(28): 43604-43615.
- [2] Sharma P, Hu-Lieskovan S, Wargo JA, *et al.* Primary, adaptive, and acquired resistance to cancer immunotherapy[J]. *Cell*, 2017, 168(4): 707-723.
- [3] O'Donnell JS, Long GV, Scolyer RA, *et al.* Resistance to PD1/PDL1 checkpoint inhibition[J]. *Cancer Treat Rev*, 2017, 52: 71-81.
- [4] Shankaran V, Ikeda H, Bruce AT, *et al.* Ifngamma and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity[J]. *Nature*, 2001, 410(6832): 1107-1111.
- [5] Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, *et al.* Cancer immunoeediting: From immunosurveillance to tumor escape[J]. *Nat Immunol*, 2002, 3(11): 991-998.
- [6] Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three es of cancer immunoeediting[J]. *Annu Rev Immunol*, 2004, 22: 329-360.
- [7] Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoeediting: Integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion[J]. *Science*, 2011, 331(6024): 1565-1570.
- [8] Patel SA, Minn AJ. Combination cancer therapy with immune checkpoint blockade: Mechanisms and strategies[J]. *Immunity*, 2018, 48(3): 417-433.
- [9] Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy[J]. *Science*, 2015, 348(6230): 69-74.
- [10] van Rooij N, van Buuren MM, Philips D, *et al.* Tumor exome analysis reveals neoantigen-specific t-cell reactivity in an ipilimumab-responsive melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(32): e439-442.
- [11] Martin AM, Nirschl TR, Nirschl CJ, *et al.* Paucity of PD-L1 expression in prostate cancer: Innate and adaptive immune resistance[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2015, 18(4): 325-332.
- [12] Ramos RN, Piaggio E, Romano E. Mechanisms of resistance to immune checkpoint antibodies[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2018, 249: 109-128.
- [13] Nowicki TS, Hu-Lieskovan S, Ribas A. Mechanisms of resistance to PD-1 and PD-L1 blockade[J]. *Cancer J*, 2018, 24(1): 47-53.

- [14] Sade-Feldman M, Jiao YJ, Chen JH, *et al.* Resistance to checkpoint blockade therapy through inactivation of antigen presentation[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1136.
- [15] Chan ST, Lee J, Narula M, *et al.* Suppression of host innate immune response by hepatitis C virus via induction of autophagic degradation of TRAF6[J]. *J Virol*, 2016, 90(23): 10928-10935.
- [16] Munz C. Autophagy beyond intracellular MHC class II antigen presentation[J]. *Trends Immunol*, 2016, 37(11): 755-763.
- [17] Amaral T, Sinnberg T, Meier F, *et al.* MAPK pathway in melanoma part II -secondary and adaptive resistance mechanisms to BRAF inhibition[J]. *Eur J Cancer*, 2017, 73: 93-101.
- [18] Liu C, Peng W, Xu C, *et al.* BRAF inhibition increases tumor infiltration by T cells and enhances the antitumor activity of adoptive immunotherapy in mice[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(2): 393-403.
- [19] Jiang CC, Lai F, Thorne RF, *et al.* MEK-independent survival of B-RAFV600E melanoma cells selected for resistance to apoptosis induced by the RAF inhibitor PLX4720[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(4): 721-730.
- [20] Peng W, Chen JQ, Liu C, *et al.* Loss of PTEN promotes resistance to T cell-mediated immunotherapy[J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(2): 202-216.
- [21] Li N, Qin J, Lan L, *et al.* PTEN inhibits macrophage polarization from M1 to M2 through CCL2 and VEGF-A reduction and NHERF-1 synergism[J]. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16(2): 297-306.
- [22] De Henau O, Rausch M, Winkler D, *et al.* Overcoming resistance to checkpoint blockade therapy by targeting PI3K γ in myeloid cells [J]. *Nature*, 2016, 539(7629): 443-447.
- [23] Wang B, Tian T, Kalland KH, *et al.* Targeting Wnt/ β -catenin signaling for cancer immunotherapy[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2018, 39(7): 648-658.
- [24] Ramapriyan R, Caetano MS, Barsoumian HB, *et al.* Altered cancer metabolism in mechanisms of immunotherapy resistance[J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 195: 162-171.
- [25] Spranger S, Bao R, Gajewski TF. Melanoma-intrinsic β -catenin signalling prevents anti-tumour immunity[J]. *Nature*, 2015, 523(7559): 231-235.
- [26] Plataniias LC. Mechanisms of type- I - and type- II -interferon-mediated signalling[J]. *Nat Rev Immunol*, 2005, 5(5): 375-386.
- [27] Shin DS, Ribas A. The evolution of checkpoint blockade as a cancer therapy: What's here, what's next?[J]. *Curr Opin Immunol*, 2015, 33: 23-35.
- [28] Shin DS, Zaretsky JM, Escuin-Ordinas H, *et al.* Primary resistance to PD-1 blockade mediated by JAK1/2 mutations[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(2): 188-201.
- [29] Bichsel CA, Wang L, Froment L, *et al.* Increased PD-L1 expression and IL-6 secretion characterize human lung tumor-derived perivascular-like cells that promote vascular leakage in a perfusable microvasculature model[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 10636.
- [30] Fridman WH, Pagès F, Sautès-Fridman C, *et al.* The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 298-306.
- [31] Long L, Zhang X, Chen F, *et al.* The promising immune checkpoint LAG-3: from tumor microenvironment to cancer immunotherapy[J]. *Genes Cancer*, 2018, 9(5-6): 176-189.
- [32] Stathopoulou C, Gangaplara A, Mallett G, *et al.* PD-1 inhibitory receptor downregulates asparaginyl endopeptidase and maintains Foxp3 transcription factor stability in induced regulatory T cells[J]. *Immunity*, 2018, 49(2): 247-263.
- [33] Shi T, Ma Y, Yu L, *et al.* Cancer immunotherapy: A focus on the regulation of immune checkpoints[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(5): pii: E1389.
- [34] Hannani D, Vétizou M, Enot D, *et al.* Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade: obligatory contribution of IL-2 receptors and negative prognostic impact of soluble CD25[J]. *Cell Res*, 2015, 25(2): 208-224.
- [35] Leung CS, Yang KY, Li X, *et al.* Single-cell transcriptomics reveal that PD-1 mediates immune tolerance by regulating proliferation of regulatory T cells[J]. *Genome Med*, 2018, 10(1): 71.
- [36] Dyck L, Wilk MM, Raverdeau M, *et al.* Anti-PD-1 inhibits Foxp3+ Treg cell conversion and unleashes intratumoural effector T cells thereby enhancing the efficacy of a cancer vaccine in a mouse model[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2016, 65(12): 1491-1498.
- [37] Ribas A, Comin-Anduix B, Economou JS, *et al.* Intratumoral immune cell infiltrates, FoxP3, and indoleamine 2,3-dioxygenase in patients with melanoma undergoing CTLA4 blockade[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(1): 390-399.
- [38] Gabrilovich DI, Ostrand-Rosenberg S, Bronte V. Coordinated regulation of myeloid cells by tumours[J]. *Nat Rev Immunol*, 2012, 12(4): 253-268.
- [39] Munn DH. Blocking IDO activity to enhance anti-tumor immunity[J]. *Front Biosci*, 2012, 4: 734-745.
- [40] Holmgaard RB, Zamarin D, Munn DH, *et al.* Indoleamine 2,3-dioxygenase is a critical resistance mechanism in antitumor T cell immunotherapy targeting CTLA-4[J]. *J Exp Med*, 2013, 210(7): 1389-1402.
- [41] Ku AW, Muhitch JB, Powers CA, *et al.* Tumor-induced MDSC act via remote control to inhibit L-selectin-dependent adaptive immunity in lymph nodes[J]. *Elife*, 2016, 5. pii: e17375.
- [42] Meyer C, Cagnon L, Costa-Nunes CM, *et al.* Frequencies of circulating MDSC correlate with clinical outcome of melanoma patients treated with ipilimumab[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2014, 63(3): 247-257.
- [43] Kodumudi KN, Weber A, Sarnaik AA, *et al.* Blockade of myeloid-derived suppressor cells after induction of lymphopenia improves adoptive T cell therapy in a murine model of melanoma[J]. *J Immunol*, 2012, 189(11): 5147-5154.
- [44] Li A, Barsoumian HB, Schoenhals JE, *et al.* Indoleamine 2,3-dioxygenase 1 inhibition targets anti-PD1-resistant lung tumors by blocking myeloid-derived suppressor cells[J]. *Cancer Lett*, 2018, 431: 54-63.

- [45] Medzhitov R, Shevach EM, Trinchieri G, *et al.* Highlights of 10 years of immunology in nature reviews immunology[J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(10): 693-702.
- [46] Bommarito D, Hall C, Taams LS, *et al.* Inflammatory cytokines compromise programmed cell death-1 (PD-1)-mediated T cell suppression in inflammatory arthritis through up-regulation of soluble PD-1[J]. *Clin Exp Immunol*, 2017, 188(3): 455-466.
- [47] Yu J, Wang Y, Yan F, *et al.* Noncanonical NF- κ B activation mediates STAT3-stimulated IDO upregulation in myeloid-derived suppressor cells in breast cancer[J]. *J Immunol*, 2014, 193(5): 2574-2586.
- [48] Lin RL, Zhao LJ. Mechanistic basis and clinical relevance of the role of transforming growth factor-beta in cancer[J]. *Cancer Bio Med*, 2015, 12(4): 385-393.
- [49] Zaretsky JM, Garcia-Diaz A, Shin DS, *et al.* Mutations associated with acquired resistance to PD-1 blockade in melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(9): 819-829.
- [50] Das M, Zhu C, Kuchroo VK. Tim-3 and its role in regulating anti-tumor immunity[J]. *Immunol Rev*, 2017, 276(1): 97-111.
- [51] Koyama S, Akbay EA, Li YY, *et al.* Adaptive resistance to therapeutic PD-1 blockade is associated with upregulation of alternative immune checkpoints[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10501.
- [52] Triebel F, Jitsukawa S, Baixeras E, *et al.* LAG-3, a novel lymphocyte activation gene closely related to CD4[J]. *J Exp Med*, 1990, 171(5): 1393-1405.
- [53] Kumar D, Xu ML. Microenvironment cell contribution to lymphoma immunity[J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 288.
- [54] Kim N, Kim HS. Targeting checkpoint receptors and molecules for therapeutic modulation of natural killer cells[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2041.
- [55] Ascierto PA, Melero I, Bhatia S, *et al.* Initial efficacy of anti-lymphocyte activation gene-3 (anti-LAG-3; BMS-986016) in combination with nivolumab (nivo) in pts with melanoma (MEL) previously treated with anti-PD-1/PD-L1 therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(15_suppl): 9520.
- [56] Johnson DB, Estrada MV, Salgado R, *et al.* Melanoma-specific MHC-II expression represents a tumour-autonomous phenotype and predicts response to anti-PD-1/PD-L1 therapy[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10582.
- [57] Johnson DB, Nixon MJ, Wang Y, *et al.* Tumor-specific MHC-II expression drives a unique pattern of resistance to immunotherapy via LAG-3/FCRL6 engagement[J]. *JCI insight*, 2018, 3(24): pii: 120360.
- [58] Mezzadra R, Sun C, Jae LT, *et al.* Identification of CMTM6 and CMTM4 as PD-L1 protein regulators[J]. *Nature*, 2017, 549(7670): 106-110.
- [59] Koyama S, Akbay EA, Li YY, *et al.* STK11/LKB1 deficiency promotes neutrophil recruitment and proinflammatory cytokine production to suppress T-cell activity in the lung tumor microenvironment[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(5): 999-1008.
- [60] Skoulidis F, Goldberg ME, Greenawalt DM, *et al.* STK11/LKB1 mutations and PD-1 inhibitor resistance in KRAS-mutant lung adenocarcinoma[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(7): 822-835.
- [61] Verma V, Shrimali RK, Ahmad S, *et al.* PD-1 blockade in subprimed CD8 cells induces dysfunctional PD-1+ CD38hi cells and anti-PD-1 resistance[J]. *Nature Immunol*, 2019, 20(9): 1231-1243.
- [62] Mittal D, Vijayan D, Smyth MJ. Overcoming acquired PD-1/PD-L1 resistance with CD38 blockade[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(9): 1066-1068.

[编辑: 刘红武; 校对: 邱颖慧]

作者贡献:

吕 丽: 文献采集, 论文撰写

林 劫: 论文设计, 论文修改和审阅