

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.04.001

· 专题(专家论坛) ·

PD-L1 表达调控机制及其对抗肿瘤免疫反应的影响

朱凌曦, 安华章(第二军医大学转化医学研究院 肿瘤研究所, 上海 200433)

[摘要] 肿瘤的发生是一个多因素、多步骤的过程。肿瘤细胞通过抑制机体的抗肿瘤免疫应答, 实现免疫逃逸, 促进肿瘤生长。肿瘤免疫逃逸的分子机制是肿瘤免疫研究的核心问题之一。在 T 细胞介导的免疫反应中, 程序性死亡受体-1 (programmed death receptor-1, PD-1) 是关键的抑制性免疫检查点。肿瘤通过表达程序性死亡配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1), 可以增强 PD-1 抑制信号, 促进肿瘤免疫逃逸。研究肿瘤细胞如何调节 PD-L1 表达, 有助于阐明肿瘤发生免疫逃逸的分子机制。近年来的研究发现, 肿瘤细胞在基因转录、转录后调节以及蛋白翻译后修饰等多个环节对 PD-L1 表达进行调节, 并且通过调控 PD-L1 的表达影响抗肿瘤免疫反应。这些研究为肿瘤免疫治疗提供了新的靶点。

[关键词] 肿瘤; 肿瘤免疫; 程序性死亡受体-1; 程序性死亡配体-1; 免疫逃逸; 免疫调节; 生物治疗

[中图分类号] R730.3; R730.51 [文献标识码] A [文章编号] 1007-385X(2017)04-0335-06

Regulation mechanism of PD-L1 expression and its effect on antitumor immune responses

ZHU Lingxi, AN Huazhang (Cancer Institute, Institute of Translation Medicine, the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Tumorigenesis is a complex process involving multistep. Tumor cells escape from immune of the host and promote their proliferation via inhibiting antitumor immune responses of the host. Molecular mechanism of the tumor immune escape is one of core issues about the tumor immune research. Programmed death receptor-1 (PD-1) is a key check-point for the inhibit immunity. The tumors can enhance inhibit signal of PD-1 and promote their immune escape through expression of programmed death ligand-1 (PD-L1). Research on how tumor cells regulate expression of PD-L1 can help to expound molecular mechanism of the tumor immune escape. Recently, some researches found tumor cells regulate expression of PD-L1 on multisteps of gene translation, post-transcriptional regulation and post-translational modification of proteins, as well as affect the anti-tumor immune responses through regulating expression of PD-L1. The researches provided novel targets for the immunotherapy of tumors.

[Key words] tumor; tumor immunology; programmed death receptor-1 (PD-1); programmed death ligand-1 (PD-L1); immune escape; immune regulation; biotherapy

[Chin J Cancer Biother, 2017, 24(4): 335-340. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.04.001]



安华章 第二军医大学肿瘤研究所所长, 教授, 博士研究生导师, 国家杰出青年基金获得者, 入选上海市曙光计划、教育部新世纪优秀人才支持计划、军队创新人才工程, 长期从事抗原提呈细胞功能调节与信号转导机制研究, 以通信作者或第一作者在 *Immunity*、*Nat Immunol*、*Nat Commun* 等杂志发表多篇研究论文, 获得上海市自然科学一等奖、中华医学科技奖一等奖。

肿瘤的发生是细胞在遗传和环境因素作用下发生基因突变、异常表达或缺失, 最终导致细胞异常增殖的结果。机体正常的免疫系统能够发现、识别并

清除肿瘤细胞; 但肿瘤细胞和免疫系统相互作用的过程受大量的免疫激活/抑制分子调控^[1]。肿瘤细胞通过上调免疫抑制分子或下调免疫激活分子, 抑制机体的抗肿瘤免疫应答, 实现免疫逃逸而过度生

[基金项目] 国家重点研发计划课题(No. 2016YFA0502201)。Project supported by the National Key Research and Development Program of China (No. 2016YFA0502201)

[作者简介] 朱凌曦(1991-), 男, 硕士生, 主要从事肿瘤免疫和固有免疫的基础研究, E-mail: lingxizhu_ok@163.com

[通信作者] 安华章(AN Huazhang, corresponding author), 主要从事固有免疫和肿瘤免疫调节的研究, E-mail: anhz@immunol.org

[优先发表]

长。CTLA4、程序性死亡受体-1 (programmed death receptor-1, PD-1)/程序性死亡配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1)、TIM-3 等是免疫检查点中关键负向调控分子,在肿瘤免疫逃逸中起重要作用。用特异性抗体阻断免疫检查点的负向调控通路,重建机体免疫系统对肿瘤细胞的识别和杀伤能力^[2],在肿瘤免疫治疗中取得了较好的疗效。研究肿瘤细胞免疫检查点相关分子表达调控机制,对于阐明肿瘤发生免疫逃逸的机制具有重要的科学意义,并为探索抗肿瘤免疫新疗法提供潜在的靶点。在已知的免疫检查点中,PD-1/PD-L1 在肿瘤免疫研究和治疗中受到高度关注。本文就近几年有关 PD-L1 表达调控及其对肿瘤免疫反应影响的研究进展作一综述。

1 免疫检查点 PD-1/PD-L1

初始 T 细胞的活化需要两种细胞外信号共同刺激:第一信号来自抗原,该信号确保免疫应答的抗原特异性,APC 表面 MHC-抗原肽复合物与 TCR(包括 CD4 和 CD8)的相互作用和结合,由 CD3 传入细胞;第二信号来自共刺激分子,该信号确保免疫应答在正确的时间、部位和条件下发生,即 APC 与 T 细胞共刺激分子间相互作用和结合。共刺激/抑制受体/配体相互作用所介导的共刺激/抑制信号受精密的调控^[2,3]。T 细胞、APC 和其他细胞表面的共抑制分子对统称为免疫检查点,如 CTLA4/B7、PD-1/PD-L1。CTLA4 在活化的 T 细胞中表达,对 B7 的亲合力明显高于 CD28,且 CTLA-4 与其配体结合后,能向活化的 T 细胞传递抑制信号,避免 T 细胞过度激活。PD-1 主要表达在 TCR 活化的 T 细胞和 B 细胞、NK 细胞、单核细胞、DC 表面。T 细胞表面 PD-1 与其配体 PD-L1 或 PD-L2 结合后能向 T 细胞传递抑制信号,抑制 T 细胞增殖、细胞毒性、IFN- γ 和 IL-2 的释放,诱导 T 细胞凋亡,促进 CD4⁺T 细胞分化为 Foxp3⁺Treg 细胞^[4],在免疫调节中发挥重要作用。

PD-1 有 2 个配体:PD-L1 和 PD-L2,两者都是穿膜蛋白 B7 家族的成员。PD-L2 大部分表达在 APC 表面,而 PD-L1 在多种类型的细胞中表达,如 T 细胞、B 细胞、单核细胞、APC 和上皮细胞。IFN- γ 、IL-4 等多种细胞因子能通过 STAT1 和 IRF1 等信号分子上调 PD-L1 的表达。PD-L1 分子由 1 个穿膜区域和 2 个胞外结构域(IgC 和 IgV)构成^[5-6],胞内结构域很短,是否能传递信号还有待证明。

同其他 B7 家族分子一样,PD-L1 存在 1 种可溶形式,即 sPD-L1。sPD-L1 主要由髓系来源的细胞产生,如单核细胞、巨噬细胞和 DC^[7],T 细胞几乎不

产生 sPD-L1。sPD-L1 保留了与 PD-1 结合的 IgV 配体结合结构域,能结合 PD-1 抑制 T 细胞活化。尽管 sPD-L1 的生理意义还有待阐明,但有趣的是,老年人体内 sPD-L1 表达量普遍增高。sPD-L1 也在非小细胞肺癌 H1299、淋巴瘤细胞 U-937、卵巢癌细胞 HO8910 和胶质瘤细胞 U251 等^[7]肿瘤细胞株中表达。外周血中 sPD-L1 增高水平与乳腺癌和弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的转移、预后相关^[8]。

2 PD-L1 表达调控机制

PD-L1 在多种肿瘤中表达增加,且与患者预后相关^[9]。PD-L1 在肿瘤细胞中的表达不仅受促癌信号通路调控,也受细胞内多种酶和肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中多种因素的影响^[10]。PD-L1 也参与肿瘤细胞增殖和演进,这可能是影响 PD-1/PD-L1 治疗预后的一个因素。PD-L1 的表达还与一些肿瘤治疗的耐药有关,如转移性黑色素瘤患者对 BRAF 抑制剂的耐药^[9]。因此,研究肿瘤细胞 PD-L1 表达调控机制,对于阐明肿瘤发生免疫逃逸的机制、寻找抗肿瘤免疫新靶点具有重要意义。

2.1 PD-L1 受信号通路的调控

2.1.1 MAPK MAPK 信号通路对肿瘤细胞生长、增殖等发挥重要作用。正常生理条件下,MAPK 信号通路被受体酪氨酸激酶接受的细胞外信号激活,然而在许多肿瘤中,癌基因的突变使其关键信号蛋白异常活化。在 BRAF 抑制剂耐药的黑色素瘤中,MAPK 通路异常活化,MEK 抑制剂能使 PD-L1 下调,增强 BRAF 抑制剂治疗疗效^[11]。化疗后癌细胞 PD-L1 的表达上调与 MAPK 通路也有关。例如,MEK 抑制剂 U0126 能阻断紫杉醇诱导的 PD-L1 表达^[12]。低浓度的顺铂也能通过活化 MAPK 诱导 PD-L1 表达^[13]。从上述结果中不难得出,MAPK 信号通路的活化能促使癌细胞抵抗化疗药物,一方面通过抑制细胞死亡的信号,另一方面通过上调 PD-L1 抑制对肿瘤细胞的免疫清除^[14]。

2.1.2 PI3K/Akt 与 MAPK 通路相似,PI3K/Akt 信号通路的活化对肿瘤细胞生长、增殖和迁移等具有重要作用^[15]。PI3K/Akt 的活化通常由抑癌基因 PTEN 缺失或失活所致。PI3K/Akt 能正向调控 PD-L1^[11]。PI3K 抑制剂能消除 BRAF 抑制剂对 PD-L1 的下调效应;同样,Akt 抑制剂也能消除 PTEN 敲低后 PD-L1 的上调效应^[11]。

2.2 PD-L1 转录水平的调控

2.2.1 MYC 转录因子 MYC 调控着大量基因的表

达,在细胞增殖、增长、分化和凋亡等过程中发挥重要作用。同时,*MYC* 基因在大多数的恶性肿瘤中被激活并过表达,并且对肿瘤的发生有显著的促进效应。在肝癌、肾细胞癌和结直肠癌等肿瘤组织中 *MYC* 的表达与 PD-L1 的表达显著相关^[16]。染色质免疫沉淀(chromatin immunoprecipitation, CHIP)二代测序分析结果显示,*MYC* 能结合 *PD-L1* 的启动子直接调控 *PD-L1* 的转录起始^[16]。*MYC* 失活或敲减后都能使 *PD-L1* mRNA 和蛋白表达下降^[16]。

2.2.2 细胞周期素依赖激酶 5(cyclin-dependent kinase 5, CDK5) CDK5 是非经典的细胞周期素蛋白激酶,其丝苏氨酸激酶活性依赖于 P35/P39 共激活因子。在肿瘤中,CDK5 能促进血管生成、凋亡、囊泡运输等多个过程,也是癌症治疗的潜在靶点之一^[17-19]。Dorand 等^[20]发现,CDK5 和 PD-L1 的表达水平在多种肿瘤中正相关,与 T 细胞浸润呈负相关。CDK5 抑制剂 roscovitine 可抑制 IFN- γ 对黑色素瘤细胞 PD-L1 的诱导性上调^[22]。IRF2 和 IRF2BP2 是 PD-L1 转录抑制因子。IRF2 和 IRF1 能竞争结合 PD-L1 启动子元件,分别抑制和促进 PD-L1 的转录起始,IRF2BP2 是 IRF2 的共抑制因子,对 PD-L1 的转录也发挥负向调控作用。CDK5 可通过抑制 IRF2 和 IRF2BP2 的持续表达,正向调控 PD-L1 的转录起始。另外,由于 CDK5 能直接磷酸化 MYC 第 62 位丝氨酸,CDK5 是否能在 MYC 调控 PD-L1 表达的过程中发挥作用还有待进一步实验证明^[16]。

2.2.3 BRD4(bromodomain-containing protein 4) BRD4 是 BET(bromodomain and extraterminal)家族的成员,含有两个布罗莫结构域(Bromodomain)。Bromodomain 作为组蛋白乙酰化修饰的“阅读者”,负责识别乙酰化赖氨酸残基,是染色质重塑和激活转录不可缺少的条件^[21]。BRD4 能结合乙酰化的组蛋白赖氨酸残基和其他核蛋白,促进 RNA 聚合酶 II(RNA Pol II)对基因的转录^[24]。

Zhu 等^[23]发现,BRD4 能正向调控 PD-L1 的表达。TCGA 数据库分析提示,多数类型的肿瘤中存在 *BRD4* 基因扩增,卵巢癌是 *BRD4* 基因扩增率最高的肿瘤类型之一,且 *BRD4* 与 *PD-L1* 表达显著正相关^[26]。在上皮型卵巢癌细胞和淋巴瘤细胞中,BRD4 的敲减和 BET Bromodomain 抑制剂 JQ1 都能明显抑制 *PD-L1* mRNA 和蛋白的表达,且 JQ1 对 PD-L1 的抑制呈剂量依赖性和时间依赖性^[21,23]。CHIP 实验发现 BRD4 能结合 PD-L1 启动子,JQ1 能降低 PD-L1 启动子与 BRD4 的结合。同样,IFN- γ 能增强 BRD4 与 PD-L1 启动子的结合,而该效应能

被 JQ1 所抑制^[23]。

2.2.4 STAT3 STAT3 能直接结合 PD-L1 的启动子正向调节 PD-L1 的转录。癌基因 *ALK* 突变后 PD-L1 表达升高,而敲减 *STAT3* 却能抑制此效应^[25]。LMP1 能通过促进 STAT3 的磷酸化,正向调控 PD-L1;JAK3 抑制剂 CP-690550 抑制 STAT3 的磷酸化后,LMP1 诱导的 PD-L1 表达降低^[26]。

2.2.5 NF- κ B 转录因子 NF- κ B 能调节 PD-L1 表达。NF- κ B 参与 LMP1 诱导的 PD-L1 的表达,NF- κ B 抑制剂能抑制 PD-L1 的表达^[26]。NF- κ B 抑制剂能抑制 IFN- γ 诱导的 PD-L1 的表达^[27],而 MAPK、PI3K 和 STAT3 抑制剂却不能,说明 NF- κ B 能介导 IFN- γ 诱导 PD-L1 表达^[14]。

2.2.6 缺氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1) HIF-1 表达水平与 PD-L1 表达水平正相关,并能导致 T 细胞功能失活,说明缺氧环境诱导的 HIF-1 除了能促进细胞增殖和抑制凋亡外,具有免疫抑制功能^[14,28]。HIF-1 通过结合 PD-L1 启动子的低氧反应元件(HRE)激活 PD-L1 转录^[29]。

2.3 PD-L1 受表观遗传调控

表观遗传调控包含 DNA 甲基化、染色体重塑、组蛋白修饰、非编码 RNA 和 RNA 甲基化等。有报道^[30-32],miR-513、miR-570、miR-34a 和 miR-200 与 PD-L1 表达负相关,这些 miRNA 能与 PD-L1 mRNA 3'非翻译区域(3'-untranslated region, 3'UTR)互补结合,降解 *PD-L1* mRNA 或抑制 *PD-L1* 翻译。miR-513 在 Jurkat 细胞和胆管细胞中能负向调控 *PD-L1* 表达;当 *PD-L1* mRNA 3'UTR 突变后,miR-570 不能发挥其负向调控作用,导致 *PD-L1* 过表达;miR-197 通过靶向 *STAT3* 间接调控 *PD-L1* 的表达^[33]。

p53 能在转录水平诱导 miR34a 的表达,并通过 miR34a 调节 *PD-L1* 表达。非小细胞肺癌 *p53* 和 PD-L1 的表达呈负相关;*p53* 突变的肿瘤组织 PD-L1 表达明显低于野生型 *p53* 肿瘤组织 PD-L1 表达,而 miR34a 水平也相应地高于野生型 *p53* 肿瘤组织。报告基因实验结果显示,miR34a 能直接结合 *PD-L1* mRNA 的 3'UTR,负向调控 PD-L1 表达^[34]。将富含 miR34a 类似物的脂质体纳米颗粒 MRX34 注射到小鼠 344SQ 肿瘤的瘤体中,结果发现 MRX34 能提高 miR34a 的表达并同时抑制 *PD-L1* mRNA 和蛋白表达,肿瘤生长也受到抑制^[34]。

2.4 PD-L1 翻译后修饰的调控

2.4.1 CSN5 调控 PD-L1 的泛素化修饰 COP9 信号小体 5(COP9 signalosome 5,CSN5)是 CSN 复合体的重要组成部分,具有促进细胞生长和增殖的作用,能增强

肿瘤细胞的侵袭和迁移能力^[35]。Lim等^[36]在乳腺癌模型中发现巨噬细胞分泌的TNF- α 能在翻译后修饰水平正向调控PD-L1蛋白表达,而不影响PD-L1的转录,TNF- α 通过活化NF- κ B的P65,激活CSN5的转录,促进CSN5的表达;CSN5能结合PD-L1并使PD-L1去泛素化,增强PD-L1的稳定性。在261例人乳腺癌样本免疫组织化学的染色结果中发现,CSN5的表达与PD-L1和P65的表达正相关,CSN5高表达组总体生存期也明显低于CSN5低表达组。最近,有研究^[37]发现,ERK对CSN6的磷酸化能稳定 β -catenin,促进结肠癌细胞增殖。

2.4.2 GSK3 β 调控PD-L1的N-糖基化修饰 N-糖基化在决定蛋白结构和功能中起关键作用。糖原合成激酶3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK3 β)是一种丝/苏氨酸蛋白激酶,最初发现是调控糖原代谢的关键酶,后来发现是Wnt信号通路中的一个关键信号分子,在胚胎发育和肿瘤生成等过程中发挥重要作用。

Li等^[38]发现,PD-L1在肿瘤组织和肿瘤细胞系中都存在糖基化修饰,其第35、192、200和219位的N能被糖基化。而第192、200、219位的N-糖基化可提高PD-L1的稳定性。蛋白序列比对发现在这3个糖基化位点的邻近存在一个进化保守的GSK3 β 磷酸化基序(SxxxTxxxS)。GSK3 β 能结合非糖基化的PD-L1使非糖基化的PD-L1磷酸化,促使 β -Trep介导的PD-L1泛素化,使PD-L1在蛋白酶体降解。同时还发现,EGF能诱导PD-L1表达;与IFN- γ 不同的是,EGF诱导的PD-L1主要是通过转录后调控,对PD-L1 mRNA表达无影响。在人乳腺癌组织样本中,p-EGFR(Tyr1068)和p-GSK3 β (Ser9)的表达正相关,但和PD-L1、颗粒酶B表达负相关。用EGFR抑制剂(gefitinib、erlotinib、lapatinib、AG1478)处理基底样乳腺癌细胞后,EGF诱导的PD-L1和组成性PD-L1表达都明显降低^[38]。因此,EGFR的活化可使GSK3 β 第9位的丝氨酸磷酸化并失活,从而稳定PD-L1的表达。

3 PD-L1表达调控对肿瘤免疫反应的影响和肿瘤生物治疗的意义

尽管PD-1/PD-L1抗体治疗取得了较好的治疗效果,但该治疗方法仅对部分肿瘤患者有效,且长期应用还会诱发免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAEs)等不良反应^[39]。发现能更好地预测PD-1/PD-L1抗体治疗反应和效果的潜在生物标志物,探寻联合抗PD-1/PD-L1等优化治疗方案,仍然是肿瘤免疫治疗研究领域亟待解决的难题。

有研究^[14]提出免疫治疗联合靶向治疗的策略,

即靶向调控PD-L1的信号分子、激酶、转录因子等降低PD-L1表达再联合抗PD-1/PD-L1治疗。曲美替尼(trametinib)是MEK1和MEK2抑制剂,2013年5月29日FDA批准用于治疗黑色素瘤。用曲美替尼降低PD-L1表达联合抗PD-L1抗体治疗黑色素瘤比单独使用抗PD-L1抗体效果更优^[40]。

BRD4通过上调PD-L1表达,抑制CD8⁺细胞毒性T细胞介导的肿瘤免疫反应。Zhu等^[23]发现BRD4抑制剂JQ1处理肿瘤小鼠后,CD8⁺细胞毒性T细胞分泌的颗粒酶B和IFN- γ 都明显增加,明显抑制小鼠肿瘤生长。因此,JQ1能通过抑制PD-L1表达增强CD8⁺细胞毒性T细胞介导的肿瘤免疫反应。BRD4还能促进肿瘤细胞的生长和增殖^[39],提示BRD4可能对肿瘤细胞和TME中的免疫反应都发挥重要作用。此外,BRD4还参与炎症反应的调节。BRD4抑制剂联合PD-1/PD-L1抗体治疗也许能增强阻断免疫检查点的目的,还可能消除或减弱PD-1/PD-L1抗体治疗诱发的irAEs。

P53/miR34a是PD-L1重要负向调控因子,也能通过抑制PD-L1的表达,增强抗肿瘤免疫反应。MRX34可增加CD8⁺肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TILs)和降低PD1⁺TILs、巨噬细胞和Tregs细胞的数量^[34]。由于P53和miR34通过PD-L1影响肿瘤免疫逃逸,以miR34a为靶点联合PD-1/PD-L1抗体、XRT等治疗肿瘤,将会成为较有前景的免疫治疗策略。

CSN5是调节PD-L1泛素化的重要泛素连接酶,能通过调控PD-L1泛素化水平影响肿瘤免疫。CSN5抑制剂Curcumin能降低小鼠肿瘤负荷并提高生存率,降低肿瘤细胞PD-L1表达,增加CD8⁺TILs数量^[36]。由于Curcumin可增强抗CTLA-4抗体的疗效,以CSN5为靶点的抑制剂联合CTLA-4抗体或/和PD1/PD-L1抗体可能成为肿瘤免疫治疗的新方案。

GSK3 β 通过调控PD-L1糖基化修饰,增强抗肿瘤免疫应答。基底样乳腺癌细胞表达高水平的EGFR和PD-L1。采用EGFR酪氨酸激酶抑制剂吉非替尼(gefitinib)和PD-1抗体联合治疗小鼠乳腺癌,吉非替尼能通过增强T细胞IL-2的表达和T细胞对肿瘤细胞杀伤,显著提高PD-1抗体的效果,比单独治疗肿瘤块明显缩小且小鼠生存率明显提高,CD8⁺TILs数量在联合治疗组也显著增高^[38]。在其他类型乳腺癌和结肠癌小鼠模型中也得到了一致的结果^[38]。吉非替尼通过抑制PD-L1稳定性降低PD-L1表达,提高PD-1的疗效。有理由相信,吉非替尼联合PD-1/PD-L1抗体有望成为肿瘤生物治疗的新方案。

4 结 语

综上所述,PD-L1 的表达存在多种调控机制。促癌信号蛋白、癌基因、抑癌基因、转录因子、激酶等多种类型的分子对 PD-L1 都具有调节作用,并通过调控 PD-L1 影响抗肿瘤免疫应答。随着研究的深入,更多的 PD-L1 表达调控机制将会被发现。这些研究将促进人们对肿瘤免疫逃逸机制的认识,为肿瘤免疫治疗提供新的靶点。比如,DNA 甲基化、组蛋白修饰对 PD-L1 表达的调控目前所知甚少,随着对表观遗传学机制在各类肿瘤的发生发展中作用的关注,表观遗传调控被认为是肿瘤治疗的一个突破点。肿瘤细胞 PD-L1 的表达在一定程度上能预测 PD-1/PD-L1 抗体的疗效。然而,有些肿瘤细胞虽然表面检测不到 PD-L1,但对 PD-1/PD-L1 抗体的治疗同样有效果,这提示 PD-L1 表达的预测价值可能并不适用于所有类型的肿瘤,或者 TME 中其他细胞的 PD-L1 表达可能也会影响疗效。最新研究^[43]表明,除了肿瘤细胞表达的 PD-L1 可以抑制机体肿瘤免疫,免疫细胞表达的 PD-L1 对抗肿瘤免疫也具有重要的调节作用。免疫细胞中 PD-L1 表达调控是否与肿瘤细胞具有同样的机制仍有待研究。相信在不久的将来,随着以 PD-L1 为代表的多种免疫检查点分子表达调控机制的面纱不断揭开,阻断 PD-1/PD-L1 等免疫检查点的肿瘤生物治疗将会有更美好的前景。

[参 考 文 献]

- [1] TOPALIAN S L, DRAKE C G, PARDOLL D M. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy [J]. *Cancer Cell*, 2015, 27(4): 450-461. DOI: 10. 1016/j. ccell. 2015. 03. 001.
- [2] ZOU W, WOLCHOK J D, CHEN L. PD-L1 (B7-H1) and PD-1 pathway blockade for cancer therapy: mechanisms, response biomarkers, and combinations[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2016, 8 (328): 328rv4[2017-02-02]. [https://www. ncbi. nlm. nih. gov/ pmc/ articles/ PMC4859220/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4859220/). DOI: 10. 1126/ scitranslmed. aad7118.
- [3] AHMADZADEH M, JOHNSON L A, HEEMSKERK B, et al. Tumor antigen-specific CD8 T cells infiltrating the tumor express high levels of PD-1 and are functionally impaired[J]. *Blood*, 2009, 114 (8): 1537-1544. DOI: 10. 1182/ blood-2008-12-195792.
- [4] WOLCHOK J D, KLUGER H, CALLAHAN M K, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369 (2): 122-133. DOI: 10. 1056/ NEJ- Moa1302369.
- [5] DONG H, ZHU G, TAMADA K, et al. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion[J]. *Nat Med*, 1999, 5(12): 1365-1369. DOI: 10. 1038/70932.
- [6] FREEMAN G J, LONG A J, IWAI Y, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation[J]. *J Exp Med*, 2000, 192(7): 1027-1034.
- [7] CHEN Y, WANG Q, SHI B, et al. Development of a sandwich ELISA for evaluating soluble PD-L1 (CD274) in human sera of different ages as well as supernatants of PD-L1⁺ cell lines[J]. *Cytokine*, 2011, 56(2): 231-238. DOI: 10. 1016/j. cyto. 2011. 06. 004.
- [8] ROSSILLE D, GRESSIER M, DAMOTTE D, et al. High level of soluble programmed cell death ligand 1 in blood impacts overall survival in aggressive diffuse large B-cell lymphoma: results from a French multicenter clinical trial[J]. *Leukemia*, 2014, 28(12): 2367-2375. DOI: 10. 1038/ leu. 2014. 137.
- [9] MASSI D, BRUSA D, MERELLI B, et al. The status of PD-L1 and tumor-infiltrating immune cells predict resistance and poor prognosis in BRAFi-treated melanoma patients harboring mutant BRAFV600[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(9): 1980-1987. DOI: 10. 1093/annonc/ mdv255.
- [10] SPRANGER S, SPAAPEN R M, ZHA Y, et al. Up-regulation of PD-L1, IDO, and T(regs) in the melanoma tumor microenvironment is driven by CD8(+) T cells[J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5 (200): 200ra116[2017-02-02]. [https://www. ncbi. nlm. nih. gov/ pmc/ articles/ PMC4136707/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4136707/). DOI: 10. 1126/ scitranslmed. 3006504.
- [11] JIANG X, ZHOU J, GIOBBIE-HURDER A, et al. The activation of MAPK in melanoma cells resistant to BRAF inhibition promotes PD-L1 expression that is reversible by MEK and PI3K inhibition [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(3): 598-609. DOI: 10. 1158/ 1078-0432. CCR-12-2731.
- [12] GONG W, SONG Q, LU X, et al. Paclitaxel induced B7-H1 expression in cancer cells via the MAPK pathway[J]. *J Chemother*, 2011, 23(5): 295-299. DOI: 10. 1179/ joc. 2011. 23. 5. 295.
- [13] QIN X, LIU C, ZHOU Y, et al. Cisplatin induces programmed death-1-ligand 1(PD-L1) over-expression in hepatoma H22 cells via Erk /MAPK signaling pathway[J/OL]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2010, 56 Suppl: 1366-1372[2017-02-02]. [http:// www. cellmolbiol. org/ index. php/ CMB](http://www.cellmolbiol.org/index.php/CMB).
- [14] CHEN J, JIANG C C, JIN L, et al. Regulation of PD-L1: a novel role of pro-survival signalling in cancer[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27 (3): 409-416. DOI: 10. 1093/annonc/ mdv615.
- [15] CHEN J. Signaling pathways in HPV-associated cancers and therapeutic implications[J/OL]. *Rev Med Virol*, 2015, 25(Suppl 1): 24-53[2017-02-02]. [http://onlinelibrary. wiley. com/ journal/ 10. 1002/ \(ISSN \) 1099-1654](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/(ISSN)1099-1654). DOI: 10. 1002/ rmv. 1823.
- [16] CASEY S C, TONG L, LI Y, et al. MYC regulates the antitumor immune response through CD47 and PD-L1[J]. *Science*, 2016, 352(6282): 227-231. DOI: 10. 1126/ science. aac9935.
- [17] OHSHIMA T, WARD J M, HUH C G, et al. Targeted disruption of the cyclin-dependent kinase 5 gene results in abnormal cortico-

- genesis, neuronal pathology and perinatal death[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996, 93(20): 11173-11178.
- [18] DHAVAN R, TSAI L H. A decade of CDK5[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001, 2(10): 749-759. DOI:10.1038/35096019.
- [19] CONTRERAS-VALLEJOS E, UTRERAS E, GONZALEZ-BILLAULT C. Going out of the brain: non-nervous system physiological and pathological functions of Cdk5[J]. *Cell Signal*, 2012, 24(1): 44-52. DOI:10.1016/j.cellsig.2011.08.022.
- [20] DORAND R D, NTHALE J, MYERS J T, et al. Cdk5 disruption attenuates tumor PD-L1 expression and promotes antitumor immunity[J]. *Science*, 2016, 353(6297): 399-403. DOI:10.1126/science.aac0477.
- [21] HOGG S J, VERVOORT S J, DESWAL S, et al. BET-bromodomain inhibitors engage the host immune system and regulate expression of the immune checkpoint ligand PD-L1[J]. *Cell Rep*, 2017, 18(9): 2162-2174. DOI:10.1016/j.celrep.2017.02.011.
- [22] FILIPPAKOPOULOS P, KNAPP S. Targeting bromodomains: epigenetic readers of lysine acetylation[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(5): 337-356. DOI:10.1038/nrd4286.
- [23] ZHU H, BENGSCH F, SVORONOS N, et al. BET bromodomain inhibition promotes anti-tumor immunity by suppressing PD-L1 expression[J]. *Cell Rep*, 2016, 16(11): 2829-2837. DOI:10.1016/j.celrep.2016.08.032.
- [24] GOUNDIAM O, GESTRAUD P, POPOVA T, et al. Histo-genomic stratification reveals the frequent amplification/overexpression of CCNE1 and BRD4 genes in non-BRCAness high grade ovarian carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2015, 137(8): 1890-1900. DOI:10.1002/ijc.29568.
- [25] MARZEC M, ZHANG Q, GORADIA A, et al. Oncogenic kinase NPM/ALK induces through STAT3 expression of immunosuppressive protein CD274 (PD-L1, B7-H1)[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(52): 20852-20857. DOI:10.1073/pnas.0810958105.
- [26] FANG W, ZHANG J, HONG S, et al. EBV-driven LMP1 and IFN-gamma up-regulate PD-L1 in nasopharyngeal carcinoma: implications for oncotargeted therapy[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(23): 12189-12202. DOI:10.18632/oncotarget.2608.
- [27] GOWRISHANKAR K, GUNATILAKE D, GALLAGHER S J, et al. Inducible but not constitutive expression of PD-L1 in human melanoma cells is dependent on activation of NF-kappaB[J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0123410 [2017-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4386825/>. DOI:10.1371/journal.pone.0123410.
- [28] NOMAN M Z, DESANTIS G, JANJI B, et al. PD-L1 is a novel direct target of HIF-1alpha, and its blockade under hypoxia enhanced MDSC-mediated T cell activation[J]. *J Exp Med*, 2014, 211(5): 781-790. DOI:10.1084/jem.20131916.
- [29] NOMAN M Z, CHOUAIB S. Targeting hypoxia at the forefront of anticancer immune responses[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2014, 3(12): e954463 [2017-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4353170/>. DOI:10.4161/21624011.2014.954463.
- [30] CHEN X M. MicroRNA signatures in liver diseases[J/OL]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(14): 1665-1672 [2017-02-02]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/818/>. DOI:10.3748/wjg.15.1665.
- [31] CHEN L, GIBBONS D L, GOSWAMI S, et al. Metastasis is regulated via microRNA-200/ZEB1 axis control of tumour cell PD-L1 expression and intratumoral immunosuppression[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 5241 [2017-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4212319/>. DOI:10.1038/ncomms6241.
- [32] WANG X, LI J, DONG K, et al. Tumor suppressor miR-34a targets PD-L1 and functions as a potential immunotherapeutic target in acute myeloid leukemia[J]. *Cell Signal*, 2015, 27(3): 443-452. DOI:10.1016/j.cellsig.2014.12.003.
- [33] FUJITA Y, YAGISHITA S, HAGIWARA K, et al. The clinical relevance of the miR-197/CKS1B/STAT3-mediated PD-L1 network in chemoresistant non-small-cell lung cancer[J]. *Mol Ther*, 2015, 23(4): 717-727. DOI:10.1038/mt.2015.10.
- [34] CORTEZ M A, IVAN C, VALDECANAS D, et al. PDL1 regulation by p53 via miR-34[J/OL]. *J Natl Cancer Inst*, 2016, 108(1): pii:djv303 [2017-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4862407/>. DOI:10.1093/jnci/djv303.
- [35] LIU Y, SHAH S V, XIANG X, et al. COP9-associated CSN5 regulates exosomal protein deubiquitination and sorting[J]. *Am J Pathol*, 2009, 174(4): 1415-1425. DOI:10.2353/ajpath.2009.080861.
- [36] LIM S O, LI C W, XIA W, et al. Deubiquitination and stabilization of PD-L1 by CSN5[J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(6): 925-939. DOI:10.1016/j.ccell.2016.10.010.
- [37] FANG L, LU W, CHOI H H, et al. ERK2-dependent phosphorylation of CSN6 is critical in colorectal cancer development[J]. *Cancer Cell*, 2015, 28(2): 183-197. DOI:10.1016/j.ccell.2015.07.004.
- [38] LI C W, LIM S O, XIA W, et al. Glycosylation and stabilization of programmed death ligand-1 suppresses T-cell activity[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12632 [2017-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5013604/>. DOI:10.1038/ncomms12632.
- [39] NAIDOO J, PAGE D B, LI B T, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies[J/OL]. *Ann Oncol*, 2015, 26(12): 2375-2391. DOI:10.1093/annonc/mdv383.
- [40] LIU L, MAYES P A, EASTMAN S, et al. The BRAF and MEK inhibitors dabrafenib and trametinib: effects on immune function and in combination with immunomodulatory antibodies targeting PD-1, PD-L1, and CTLA-4[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(7): 1639-1651. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-14-2339.
- [41] LAU J, CHEUNG J, NAVARRO A, et al. Tumour and host cell PD-L1 is required to mediate suppression of anti-tumour immunity in mice[J/OL]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14572 [2017-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5321797/>. DOI:10.1038/ncomms14572.

[收稿日期] 2017-02-20

[修回日期] 2017-03-25

[本文编辑] 韩丹