

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.05.019

· 综述 ·

## 肿瘤免疫治疗的耐药机制

### Mechanism of drug resistance of tumor immunotherapy

杨蕊菡 综述; 张露, 陈晓 审阅(吉林大学白求恩第一医院 肿瘤中心, 吉林 长春 130021)

**[摘要]** 近年来, 免疫治疗在肿瘤治疗中取得了突破性的进展, 为晚期肿瘤患者带来生存获益。在免疫治疗的应用中, 部分患者可以获得显著的疗效, 仍有部分患者在疾病缓解的一段时间后出现疾病进展, 提示存在免疫耐药。本文主要从原发性耐药及获得性耐药两方面对肿瘤免疫治疗的耐药机制进行综述, 同时分析了目前应用较为广泛的两种免疫治疗方法: 免疫检查点抑制剂及CAR-T细胞治疗, 为克服耐药取得更好疗效提供参考。

**[关键词]** 免疫治疗; 肿瘤; 耐药机制; 免疫检查点抑制剂

**[中图分类号]** R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)05-0602-07

随着肿瘤发生率和病死率的逐年上升, 其已成为人类健康的主要威胁之一。在临床上, 应用于肿瘤治疗的手段有: 手术、放疗、化疗及生物治疗。肿瘤免疫治疗是通过激活自体免疫系统, 恢复机体正常的抗肿瘤免疫反应, 从而控制与清除肿瘤的一类治疗方法。在肿瘤学、免疫学以及分子生物学等相关学科的发展与相互渗透下, 肿瘤免疫治疗在基础和临床研究中均取得了迅猛的发展。目前研究比较热门的肿瘤免疫治疗主要包括免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs)、肿瘤疫苗、细胞治疗和小分子抑制剂等。随着免疫治疗的广泛应用, 越来越多的肿瘤患者出现临床耐药问题, 耐药的发生限制着治疗的疗效。因此, 深入探索与了解耐药的机制, 使患者获得更大的生存获益, 具有重要的临床意义。

#### 1 原发性耐药

原发性耐药指患者对免疫治疗无反应的临床情况。肿瘤无法被T细胞识别、进而导致对免疫治疗无反应的最根本原因是缺乏肿瘤抗原<sup>[1]</sup>。另外, 癌细胞可能存在肿瘤抗原, 但由于抗原提呈机制的改变<sup>[2]</sup>, 阻止抗原提呈在MHC表面及MHC本身<sup>[3]</sup>, 导致耐药的发生。

##### 1.1 肿瘤细胞的内在因素

**1.1.1 影响肿瘤抗原表达** 肿瘤特异性T细胞产生的IFN- $\gamma$ 识别肿瘤细胞上的同源抗原, 通过以下方式产生有效的抗肿瘤免疫应答<sup>[4]</sup>: (1) 参与抗原提呈的蛋白质(如MHC分子)表达增加, 使肿瘤抗原提呈增强; (2) 其他免疫细胞的募集; (3) 对肿瘤细胞的直接抗增殖和促凋亡作用。但是持续的IFN- $\gamma$ 暴露可以

导致癌细胞的免疫编辑, 从而导致免疫逃逸<sup>[5-6]</sup>。小鼠模型实验表明<sup>[7]</sup>, 缺乏I型IFN信号通路的动物, 其T细胞对肿瘤相关抗原的启动有缺陷。在细胞和动物模型中, IFN受体信号通路相关分子的突变或表观遗传基因沉默导致干扰素抗肿瘤效应缺失<sup>[8]</sup>。肿瘤细胞可通过激活MAPK信号转导通路, 进一步增强PI3K信号、Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路, 抑制IFN- $\gamma$ 信号通路以及肿瘤抗原的表达。有体外实验表明<sup>[9]</sup>, 黑色素瘤细胞中MAPK信号传导的阻断可以增加黑色素细胞分化抗原(melanoma differentiation-associated gene, MDA)的表达, 从而提高MDA特异性T细胞的识别能力。由于肿瘤抗原表达丧失而缺乏T细胞应答, 例如黑色素瘤特异性抗原的丧失提供了另一种免疫耐药机制<sup>[10]</sup>。

**1.1.2 影响肿瘤抗原提呈** 树突状细胞(dendritic cell, DC)是机体功能最强的专职抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC), 它能高效地摄取、加工处理和递呈抗原。在小鼠模型中高水平 $\beta$ -catenin与肿瘤微环境CD103<sup>+</sup>DC减少相关。其可能机制是由于Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路诱导转录抑制因子AFT3表达, AFT3可以抑制CCL4基因表达, CCL4是一种CD103<sup>+</sup>DC的趋化因子, 从而使CD103<sup>+</sup>DC浸润减少。APC的缺乏导致初始T细胞活化障碍、浸润性T

**[基金项目]** 国家重点研发计划课题(No. 2016YFC1303804)。Project supported by the National Key R&D Program of China (No. 2016YFC1303804)

**[作者简介]** 杨蕊菡(1993-), 女, 硕士生, 主要从事肿瘤发生发展的机制及治疗研究, E-mail: yangrh18@mails.jlu.edu.cn

**[通信作者]** 陈晓(CHEN Xiao, corresponding author), 博士, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事肿瘤发生发展机制及治疗的研究, E-mail: chenxiao163@163.com

细胞减少,最终影响免疫应答。研究<sup>[11]</sup>发现缺乏 $\beta$ -catenin表达的肿瘤对免疫检查点治疗反应良好,而 $\beta$ -catenin高表达的肿瘤则相反。

**1.1.3 影响T细胞浸润** 在一项135例切除的IIIB/C期黑色素瘤转移的研究<sup>[12]</sup>中,与PTEN表达的肿瘤相比,PTEN缺失的黑色素瘤 $CD8^+$ T细胞浸润显著降低。PTEN在肿瘤中的缺失显著上调免疫抑制细胞因子VEGF和CCL2的表达,导致肿瘤中T细胞浸润减少,并抑制自噬,从而减少T细胞介导的细胞死亡。多种肿瘤PTEN的缺失可增强PI3K信号,进而导致免疫治疗耐药<sup>[13]</sup>。SHI等<sup>[14]</sup>研究表明,IL-7和IFN- $\gamma$ 信号通路的缺失,将降低CTLA-4与PD-1免疫联合疗法疗效。MAPK致癌信号通路可通过表达VEGF和IL-8抑制T细胞的募集和功能<sup>[15]</sup>。癌症和肿瘤基因图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)中黑色素瘤相关数据显示,PTEN的丢失可降低IFN- $\gamma$ 、颗粒酶B的基因表达以及 $CD8^+$ T细胞的浸润。

## 1.2 肿瘤细胞的外在因素

引起原发性耐药的肿瘤细胞外在因素,主要是指肿瘤微环境中除肿瘤细胞以外的成分,包括髓源抑制性细胞(MDSC)、调节性T细胞(Treg)、肿瘤相关巨噬细胞(TAM)和其他抑制抗肿瘤免疫反应的抑制性免疫检查点。

**1.2.1 MDSC** MDSC是机体免疫耐受的主要细胞,可以通过多种途径使肿瘤细胞逃避机体的免疫监视和攻击,进而对免疫治疗产生耐药。MDSC同时也是诱导免疫治疗PD-1抗体耐药的主要细胞<sup>[15]</sup>,清除肿瘤微环境中的MDSC可以有效提高PD-1抗体免疫治疗的疗效<sup>[16]</sup>。KIM等<sup>[17]</sup>研究证实,清除MDSC可以使对PD-1抗体耐药的肿瘤细胞消失。DE HENAU等<sup>[18]</sup>观察到对免疫检查点治疗存在耐药的小鼠模型中MDSC数量显著增多,并伴随着 $CD8^+$ T细胞数量减少与功能降低。CHEVOLET等<sup>[19]</sup>在其临床研究发现,在恶性黑色素瘤患者外周血MDSC上均有不同水平的吡啶胺2,3双加氧酶(IDO)表达。且IDO表达水平与临床分期呈正相关,即黑色素瘤患者分期越晚,其IDO蛋白表达水平越高( $P=0.027$ )。PINTON等<sup>[20]</sup>研究得出相似的结论,下调MDSC可以抑制IDO的表达,从而增强T细胞的抗肿瘤活性,纠正免疫耐受。2017年美国临床肿瘤学会(ASCO)会议报道,IDO抑制剂与PD-1抑制剂联合治疗晚期黑色素瘤患者,可取得66%的总缓解率,而PD-1单药治疗仅为33%。以上研究结果提示应用IDO抑制剂,也许可以逆转MDSC所致的免疫治疗耐药,从而增强免疫治疗的疗效。

**1.2.2 Treg** Treg通过分泌IL-10、TGF- $\beta$ 和IL-35等

抑制性细胞因子或直接细胞接触途径抑制效应T细胞(Teff),在维持自身免疫耐受中起重要作用<sup>[21]</sup>。许多恶性肿瘤细胞表达自身抗原,而Treg的存在能够有效地削弱自身抗原引起的抗肿瘤免疫,协助肿瘤细胞逃避免疫侦查和杀伤<sup>[22]</sup>。NISHIKAWA等<sup>[23]</sup>研究发现,从黑色素瘤和卵巢癌患者中分离出来的白细胞在去除了Treg之后能对选择性肿瘤抗原产生反应;TAN等<sup>[24]</sup>发现Treg也能直接促进肿瘤细胞的增殖和转移。体内研究已经证实Treg对抗肿瘤免疫功能的负向调节作用,单纯在严重免疫缺陷小鼠身上过继回输患者来源的 $CD3^+CD25^+$ T细胞即可阻止肿瘤生长,而同时回输Treg则能逆转这种保护作用<sup>[25]</sup>。Treg介导的肿瘤免疫逃逸机制复杂,包括分泌可溶性或膜结合的抑制性细胞因子抑制效应细胞的功能、以颗粒酶和穿孔素依赖的方式介导效应细胞溶解以及通过阻断代谢影响效应细胞的功能等<sup>[26-27]</sup>。LINEHAN等研究<sup>[28-29]</sup>表明,肿瘤微环境的Treg耗竭可以增强或恢复抗肿瘤免疫功能。BULLIARD等人证明<sup>[30]</sup>,使用抗OX40(CD134)单克隆抗体可以选择性地消除肿瘤相关的Treg,并使肿瘤的生长减少。同时,有关研究表明<sup>[31]</sup>趋化因子受体8(chemokine receptor 8, CCR8)有望成为选择性消除肿瘤微环境中Treg靶向标志物。因此,临床上可以寻找有效耗竭Treg的方法,来克服Treg所致的耐药,有待研究数据进一步的回报。

**1.2.3 TAM** TAM是一类影响免疫治疗疗效的细胞亚群。TAM有促进抗肿瘤免疫的M1型巨噬细胞和具有致瘤特性的M2型巨噬细胞两种<sup>[32]</sup>。在化学因素诱导肺腺癌的小鼠模型中,由于CCL2和/或CCR2信号的失活抑制了M2型巨噬细胞的募集,从而限制肿瘤的生长<sup>[33]</sup>。为了克服巨噬细胞的潜在耐药机制,研究者在胰腺癌小鼠模型中阻断CSF-1R,发现TAM数量减少,并且IFN- $\gamma$ 产生增加、肿瘤生长得到抑制。重要的是,单独阻断PD-1或CTLA-4都不能显著减少肿瘤生长<sup>[34-35]</sup>。而CSF-1R阻断剂与PD-1或CTLA-4抗体联合治疗则可促进肿瘤消除<sup>[35]</sup>。ZHU等研究<sup>[34]</sup>证明,CSF1/CSF1R阻断不仅减少了TAM的数量,而且重新编程剩余的TAM以支持抗原提呈并支持肿瘤微环境中的T细胞活化。这反过来导致免疫抑制减少和IFN反应升高,从而抑制肿瘤进展。CSF1R抑制剂与CXCR2拮抗剂的联合应用<sup>[36]</sup>阻断了肿瘤的粒细胞浸润,并显示出强大的抗肿瘤作用。这些数据表明CSF-1R阻断剂可以诱导TAM消亡,因此临床上应用CSF-1R抑制剂,或许可用于逆转TAM所致的耐药,增强免疫治疗的疗效。

**1.2.4  $CD103^+$ DC减少** “冷热肿瘤”是依据肿瘤内

免疫细胞的数量,类型和状态的新分类方法,肿瘤组织的“冷热”与否决定了它能否响应免疫疗法<sup>[37]</sup>。诱导T细胞浸润的ICIs治疗的成功,进一步表明选择适当的药物,将“冷”肿瘤组织转化为免疫学“热”肿瘤组织,可以提高肿瘤对免疫检查点治疗的认识<sup>[38]</sup>。SALMON等<sup>[39]</sup>实验证明,在肿瘤引流淋巴结(tumor-draining lymph node, TdLN)中,浸润肿瘤周围的CD103<sup>+</sup>DC具有将肿瘤相关的抗原运送到CD8<sup>+</sup>T细胞周围的独特能力,从而导致肿瘤特异性CD8<sup>+</sup>T细胞的分化。与非TdLN相比较,CD103<sup>+</sup>DC在TdLN中高水平的表达了PD-L1,阻断PD-L1提高了CD103<sup>+</sup>DC在TdLN和肿瘤中CD8<sup>+</sup>T细胞的能力,这些结果证实,CD103<sup>+</sup>DC控制PD-L1介导的抗肿瘤免疫,并促进了抗肿瘤免疫。SPRANGER等<sup>[40]</sup>实验数据表明,CD103<sup>+</sup>DC通过CXCR3配体调节T细胞向肿瘤微环境渗透,肿瘤微环境中缺乏CD103<sup>+</sup>DC时,有助于免疫逃逸。

## 2 获得性耐药

获得性耐药是指最初对免疫治疗有疗效,但在一段时间后肿瘤复发并进展,可能是治疗开始前异质群体和耐药细胞克隆选择的结果。SCHACHTER等<sup>[41]</sup>研究表明,1/4到1/3的转移性黑色素瘤患者对抗CTLA-4或抗PD-1的免疫治疗有临床获益,但是即使接受持续的治疗,也会在一段时间后复发。耐药的可能机制包括T细胞功能丧失、 $\beta$ 2微球蛋白( $\beta$ 2-microglobulin, B2M)基因突变、肿瘤靶抗原的改变、Apelin受体(apelin receptor, APLNR)基因突变、肠道菌群的失调等。

### 2.1 B2M基因突变

B2M基因编码产生B2M蛋白,是MHC-I类分子的重要组成部分,参与MHC-I向CD8<sup>+</sup>T细胞传递肿瘤细胞相关性抗原,从而启动抗原识别、T淋巴细胞浸润及杀伤肿瘤细胞的过程<sup>[42]</sup>。免疫检查点阻断剂的效率取决于细胞毒性CD8<sup>+</sup>T细胞(CTL)识别人类白细胞抗原(HLA)I类复合物上呈现的癌症特异性抗原,其由重链( $\alpha$ 链)和轻链( $\beta$ 链)组成。而B2M是组装所有HLA I类复合物和肿瘤细胞稳定提呈抗原所需的关键因子<sup>[43]</sup>。B2M基因突变所导致的获得性耐药发生时,通过高通量测序,可以观察到缓解期内抗原提呈相关基因的转录水平、共刺激分子、细胞毒性杀伤作用以及CD8<sup>+</sup>T细胞和NK细胞的浸润均高于进展期<sup>[44]</sup>。在小鼠肺癌模型中敲除B2M,可发生PD-1抑制剂的耐药<sup>[45]</sup>。B2M参与HLA I类折叠及运输<sup>[46-47]</sup>,其遗传缺陷会导致CD8<sup>+</sup>T细胞识别受限、细胞功能及促进T细胞衰竭的方式促使免疫逃逸。而

肿瘤组织中CD8<sup>+</sup>T细胞的数量增加往往意味着患者预后较好<sup>[48]</sup>。LI等<sup>[37]</sup>最近研究表明,预先存在肿瘤内丰富的PD-1<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T细胞群浸润,而不是单独的CD8<sup>+</sup>T细胞浸润,可以预测胰腺导管腺癌中的免疫治疗敏感性,且PD-1<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T细胞占总CD45<sup>+</sup>细胞百分比的比例与免疫治疗的反应相关。美国麻省总医院癌症中心等机构对17例转移性恶性黑色素瘤患者行ICIs治疗的肿瘤活检标本进行分析发现,29.4%进展性疾病患者中存在B2M中杂合子的缺失及点突变<sup>[49]</sup>。GAO等<sup>[50]</sup>研究表明,在免疫治疗后的肿瘤样本中,Janus激酶1(Janus kinase 1, JAK1)、JAK2和B2M的突变可能是黑色素瘤患者抗PD-L1治疗获得性耐药的3个机制。

### 2.2 肿瘤靶抗原的改变

抗肿瘤T细胞以肿瘤细胞表达的同源抗原为靶点,肿瘤细胞减少抗原表达或使其突变则可形成获得性耐药。数据显示检查点抑制剂治疗激活的抗肿瘤T细胞主要识别突变新抗原<sup>[51-52]</sup>。基因缺失、突变或表观遗传的改变都会导致MHC提呈的突变新抗原下降,进而形成获得性耐药。例如,在小鼠黑色素瘤模型中,组蛋白去乙酰化酶抑制剂可导致MHC和肿瘤相关抗原表达增加,从而增强CAR-T/TCR-T的抗肿瘤效应<sup>[53]</sup>。临床证据表明抗肿瘤T细胞靶点的丢失会增加肿瘤免疫治疗的耐药。目前此耐药机制尚不明朗,仍需大量数据证明与研究。

### 2.3 APLNR基因突变与缺失

APLNR基因又称APJ基因或AGTRL1基因,在促进细胞增殖和新生血管形成的过程中发挥着重要作用。APLNR是一种G蛋白偶联受体,可在几种癌症中发生突变<sup>[54]</sup>。APLNR基因失功能突变与肿瘤进展和免疫治疗耐药密切相关<sup>[55]</sup>。研究<sup>[44]</sup>显示,APLNR与JAK1相互作用,调节肿瘤中的IFN- $\gamma$ 反应,并且其功能丧失降低了过继细胞转移和检查点阻断免疫疗法在小鼠模型中的疗效。在APLNR基因敲除的肿瘤细胞中,JAK1和STAT的分子磷酸化过程受到阻滞,同时IFN- $\gamma$ 反应依赖性基因转录水平下降,与抗原提呈关系密切的B2M蛋白表达减少。可见,APLNR信号通过IFN- $\gamma$ 信号通路发挥抗肿瘤效应。PATEL等<sup>[55]</sup>研究发现,从对抗CTLA4(ipilimumab)和抗PD1(nivolumab)免疫治疗均具有耐药性的黑色素瘤患者,对其切除的转移性肺病进行全外显子组测序,其中在该病变中的APLNR中发现了两个非同义突变T44S和C181S。这些数据表明APLNR突变与缺失降低了基于T细胞的肿瘤免疫治疗的疗效,包括免疫检查点阻断和CAR-T治疗。因此APLNR基因突变与缺失可能是使得免疫治疗获

得性耐药的机制之一。

#### 2.4 肠道菌群的失调

肠道菌群的失调可能影响免疫治疗的有效性,导致耐药的发生。如动物实验显示肠道双歧杆菌有助于提高PD-L1抑制剂的有效率<sup>[56]</sup>;临床研究发现PD-1免疫治疗有效人群的肠道菌群以富含梭菌为特点,而无效人群则富含拟杆菌<sup>[57]</sup>。回顾性分析发现,免疫治疗前有抗菌药物使用史与不良生存预后相关,可能与肠道菌群的减少有关<sup>[58]</sup>。在黑色素瘤患者中,微生物组织多样性的减少与PD-1的ICIs较差反应有关<sup>[59]</sup>。ROUTY等<sup>[60]</sup>认为肠道菌群可以调节全身免疫和抗肿瘤免疫力,这对改善肿瘤免疫治疗效果起到了极大的作用。MATSON等<sup>[61]</sup>研究发现,在针对PD-1的ICIs在治疗黑色素瘤的过程中,肠道菌群丰富的如含有长双歧杆菌、产气柯林斯菌、肠球菌的人及小鼠有着更好的疗效。给无菌小鼠移植对免疫治疗响应者的粪菌,可以增强T细胞的反应,从而增强对肿瘤的控制,获得更好的免疫治疗效果。最近的一项研究<sup>[62]</sup>表明,在肠道微生物中缺乏双歧杆菌属的小鼠模型显示出肿瘤内DC显著减少,且对抗PD-1治疗的反应极差。上述研究结果表明,肠道微生态系统与机体免疫系统的关系密切,肠道菌群的失调可能对肿瘤免疫的疗效产生影响。目前相关试验正在探索肠道微生物的作用<sup>[62]</sup>,以增强对免疫治疗的反应。因此加强肠道菌群相关研究,进一步明确相关机制,为更好地进行免疫治疗提供指导。

### 3 ICIs耐药机制

ICIs可以通过恢复免疫力来消除肿瘤细胞,从而重新激活功能失调的T细胞<sup>[63]</sup>。ICIs以抗CTLA-4和PD-1及其配体PD-L1抗体为代表。TIM-3是一类T细胞表面抑制性分子,能够引起癌症与慢性病毒感染过程中T细胞的衰竭。近期研究<sup>[64-65]</sup>显示TIM-3在急性髓细胞白血病、弥漫性大B细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤患者的外周血T细胞中表达量较常人高,且与患者的预后相关。亦有报道<sup>[66]</sup>在肝细胞癌中,CD4<sup>+</sup>T和CD8<sup>+</sup>T上TIM-3表达增加,阻断TIM-3信号后T细胞增殖能力和产生杀伤性细胞因子的能力增强。KOYAMA等研究表明<sup>[67]</sup>,在抗PD-1治疗的背景下上调替代性免疫检查点可以更好地发挥PD-1抑制剂在肿瘤中的作用。其研究结果同时表明抗PD-1免疫治疗发生耐药的主要机制是,选择性激活另一种免疫检查抑制分子TIM3表达增加,该分子以类似PD-1/PD-L1抑制T细胞功能及促进T细胞衰竭的方式促使免疫逃逸,小鼠模型中也同样证明将抗PD-1与TIM3抑制剂联用可以显著抑制肿瘤生长并延长

小鼠生存时间。因此,鉴于这种耐药机制,在抗PD-1治疗耐药后将抗PD-1与TIM3抑制剂联用或许是未来解决抗PD-1耐药的一种有效的治疗模式。

### 4 CAR-T细胞治疗耐药机制

CAR-T治疗是一种肿瘤特异性T细胞治疗,CAR-T技术是把识别肿瘤细胞特异靶点的功能基因通过基因工程方法改造患者的T淋巴细胞,让T细胞能够识别肿瘤细胞,成为肿瘤特异性T细胞用于肿瘤治疗。对接受CAR-T的B细胞恶性肿瘤治疗的患者随访中,发生耐药后治疗的复发率很高<sup>[68]</sup>。有数据表明这种新型治疗肿瘤的方法耐药共同机制是靶抗原缺失或下调。最常见的是,CAR-T细胞通过调节其靶抗原的表达来驱动肿瘤进化,通过丧失抗原或抗原表达的减少,使靶抗原的表达低于CAR-T细胞活性所需的阈值水平<sup>[69]</sup>。有研究<sup>[70]</sup>发现,CD19 CAR-T细胞治疗中靶抗原的缺失是急性淋巴细胞白血病耐药的主要原因。到目前为止,已公布的数据证明CD19通过两种不同的机制发生丢失<sup>[71]</sup>:抗原逃逸或谱系转换。抗原逃逸是指在CD19 CAR治疗得到缓解后,患者会复发于表型相似的疾病,这种疾病缺乏CD19分子的表达,能够将纳入CAR的抗CD19抗体结合在一起;谱系转换是指临床试验中观察到的CD19丢失的另一种机制<sup>[72]</sup>,最常见于患有MLL重排的患者,例如患有B-ALL的婴儿,CD19免疫疗法后发生谱系转换,白血病表型从淋巴样变为髓样。进化的白血病患者群不仅不再表达CD19,还获得了AML的其他表型特征。为了使CD19 CAR T细胞免于抗原逃逸<sup>[73]</sup>,ZAH等<sup>[73]</sup>构建了能够进行OR-gate信号处理的新型CARS,只要靶细胞表达CD19或CD20,就能触发强大的T细胞应答的受体。体外和体内表征实验的结果表明,当CD19表达丧失时,CD19或CD20 CAR可通过CD20靶向恶性B细胞来防止抗原逃逸效应。随着CART治疗的应用,探索其耐药机制有重要意义。

### 5 展望

免疫治疗相对于传统放化疗及靶向治疗具有显著优势,在抗肿瘤免疫应答机制的深入研究下,肿瘤免疫治疗领域已取得巨大进步。随着免疫治疗的广泛应用,耐药现象的发生成为不可避免的问题。因此,解决耐药机制问题迫在眉睫。肿瘤微环境中的MDSC、Treg、TAM等影响着免疫治疗疗效,同时相关基因的突变,例如B2M、APLN等促使着耐药的发生。深入的了解耐药机制,采取适合的方法避免耐药现象的发生,降低耐药现象发生频率,减低耐药的

不良影响,使免疫治疗为肿瘤患者带来更加持久的生存获益。

### [参考文献]

- [1] GUBIN M M, ZHANG X L, SCHUSTER H, et al. Checkpoint blockade cancer immunotherapy targets tumour-specific mutant antigens[J]. *Nature*, 2014, 515(7528): 577-581. DOI: 10.1038/nature13988.
- [2] LIU D, JENKINS R W, SULLIVAN R J. Mechanisms of resistance to immune checkpoint blockade[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2019, 20(1): 41-54. DOI:10.1007/s40257-018-0389-y.
- [3] MARINCOLA F M, JAFFEE E M, HICKLIN D J, et al. Escape of human solid tumors from T-cell recognition: molecular mechanisms and functional significance[J]. *Adv Immunol*, 2000, 74: 181-273.
- [4] PLATANIAS L C. Mechanisms of type-I- and type-II-interferon-mediated signalling[J]. *Nat Rev Immunol*, 2005, 5(5): 375-386. DOI: 10.1038/nri1604.
- [5] BENCI J L, XU B H, QIU Y, et al. Tumor interferon signaling regulates a multigenic resistance program to immune checkpoint blockade[J]. *Cell*, 2016, 167(6): 1540-1554. DOI:10.1016/j.cell.2016.11.022.
- [6] SHANKARAN V, IKEDA H, BRUCE A T, et al. Pillars article: IFN $\gamma$  and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity[J]. *Nature*, 2001, 410(6832): 1107-1111. DOI: 10.1038/35074122.
- [7] CORRALES L, GAJEWSKI T F. Endogenous and pharmacologic targeting of the STING pathway in cancer immunotherapy[J/OL]. *Cytokine*, 2016, 77: 245-247[2018-12-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4666728/>. DOI: 10.1016/j.cytoto.2015.08.258.
- [8] DUNN G P, BRUCE A T, SHEEHAN K C, et al. A critical function for type I interferons in cancer immunoeediting[J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(7): 722-729. DOI:10.1038/ni1213.
- [9] KONO M, DUNN I S, DURDA P J, et al. Role of the mitogen-activated protein kinase signaling pathway in the regulation of human melanocytic antigen expression[J]. *Mol Cancer Res*, 2006, 4(10): 779-792. DOI:10.1158/1541-7786.MCR-06-0077.
- [10] WINDER M, VIRÓS A. Mechanisms of drug resistance in melanoma[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2018, 249: 91-108. DOI: 10.1007/164\_2017\_17.
- [11] SPRANGER S, BAO R Y, GAJEWSKI T F. Melanoma-intrinsic  $\beta$ -catenin signalling prevents anti-tumour immunity[J]. *Nature*, 2015, 523(7559): 231-235. DOI:10.1038/nature14404.
- [12] WANG Q H, WU X. Primary and acquired resistance to PD-1/PD-L1 blockade in cancer treatment[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 46: 210-219. DOI:10.1016/j.intimp.2017.03.015.
- [13] PENG W Y, CHEN J Q, LIU C W, et al. Loss of PTEN promotes resistance to T cell-mediated immunotherapy[J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(2): 202-216. DOI:10.1158/2159-8290.CD-15-0283.
- [14] SHI L Z, FU T H, GUAN B X, et al. Interdependent IL-7 and IFN- $\gamma$  signalling in T-cell controls tumour eradication by combined  $\alpha$ -CTLA-4+ $\alpha$ -PD-1 therapy[J/OL]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12335[2018-12-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4979067/>. DOI:10.1038/ncomms12335.
- [15] O'DONNELL J S, LONG G V, SCOLYER R A, et al. Resistance to PD1/PDL1 checkpoint inhibition[J]. *Cancer Treatment Rev*, 2017, 52(12): 71-81. DOI:10.1016/j.ctrv.2016.11.007.
- [16] SHARMA P, HU-LIESKOVAN S, WARGO J A, et al. Primary, adaptive, and acquired resistance to cancer immunotherapy[J]. *Cell*, 2017, 168(4): 707-723. DOI:10.1016/j.cell.2017.01.017.
- [17] KIM K, SKORA A D, LI Z B, et al. Eradication of metastatic mouse cancers resistant to immune checkpoint blockade by suppression of myeloid-derived cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(32): 11774-11779. DOI:10.1073/pnas.1410626111.
- [18] DE HENAU O, RAUSCH M, WINKLER D, et al. Overcoming resistance to checkpoint blockade therapy by targeting PI3K $\gamma$  in myeloid cells[J]. *Nature*, 2016, 539(7629): 443-447. DOI:10.1038/nature20554.
- [19] CHEVOLET I, SPEECKAERT R, SCHREUER M, et al. Characterization of the in vivo immune network of IDO, tryptophan metabolism, PD-L1, and CTLA-4 in circulating immune cells in melanoma [J/OL]. *Oncoimmunology*, 2015, 4(3): e982382[2018-12-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4404886/>. DOI:10.4161/2162402X.2014.982382.
- [20] PINTON L, SOLITO S, DAMUZZO V, et al. Activated T cells sustain myeloid-derived suppressor cell-mediated immune suppression [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(2): 1168-1184. DOI: 10.18632/oncotarget.6662.
- [21] RUDENSKY A Y. Regulatory T cells and foxp3[J]. *Immunol Rev*, 2011, 241(1): 260-268. DOI:10.1111/j.1600-065x.2011.01018.x.
- [22] NISHIKAWA H, SAKAGUCHI S. Regulatory T cells in cancer immunotherapy[J]. *Curr Opin Immunol*, 2014, 27(4): 1-7. DOI: 10.1016/j.coi.2013.12.005.
- [23] NISHIKAWA H, JÄGER E, RITTER G, et al. CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells control the induction of antigen-specific CD4<sup>+</sup> helper T cell responses in cancer patients[J]. *Blood*, 2005, 106(3): 1008-1011. DOI:10.1182/blood-2005-02-0607.
- [24] TAN W, ZHANG W Z, STRASNER A, et al. Tumour-infiltrating regulatory T cells stimulate mammary cancer metastasis through RANKL-RANK signalling[J]. *Nature*, 2011, 470(7335): 548-553. DOI:10.1038/nature09707.
- [25] CURIEL T J, COUKOS G, ZOU L H, et al. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival[J]. *Nat Med*, 2004, 10(9): 942-949. DOI:10.1038/nm1093.
- [26] ZITVOGEL L, TANCHOT C, GRANIER C, et al. Following up tumor-specific regulatory T cells in cancer patients[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2013, 2(7): e25444[2018-12-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3782156/>. DOI:10.4161/onci.25444.
- [27] FACCIABENE A, MOTZ G T, COUKOS G. T-regulatory cells: key players in tumor immune escape and angiogenesis[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(9): 2162-2171. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-11-3687.
- [28] VIEHL C T, MOORE T T, LIYANAGE U K, et al. Depletion of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells promotes a tumor-specific immune response in pancreas cancer-bearing mice[J]. *Ann Surg Oncol*, 2006, 13(9): 1252-1258. DOI:10.1245/s10434-006-9015-y.
- [29] LINEHAN D C, GOEDEGEBUURE P S. CD25<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> regulatory T cells in cancer[J]. *Immunol Res*, 2005, 32(1/2/3): 155-168. DOI: 10.1385/IR:32:1-3:155.
- [30] BULLIARD Y, JOLICOEUR R, ZHANG J M, et al. OX40 engage-

- ment depletes intratumoral Tregs via activating FcγRs, leading to antitumor efficacy[J]. *Immunol Cell Biol*, 2014, 92(6): 475-480. DOI:10.1038/icb.2014.26.
- [31] FINOTELLO F, TRAJANOSKI Z. New strategies for cancer immunotherapy: targeting regulatory T cells[J/OL]. *Genome Med*, 2017, 9: 10[2018-12-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5273791/>. DOI:10.1186/s13073-017-0402-8.
- [32] CHANMEE T, ONTONG P, KONNO K, et al. Tumor-associated macrophages as major players in the tumor microenvironment[J]. *Cancers (Basel)*, 2014, 6(3): 1670-1690. DOI: 10.3390/cancers6031670.
- [33] FRITZ J M, TENNIS M A, ORLICKY D J, et al. Corrigendum: depletion of tumor-associated macrophages slows the growth of chemically induced mouse lung adenocarcinomas[J/OL]. *Front Immunol*, 2015, 6: 88[2018-12-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4346835/>. DOI:10.3389/fimmu.2015.00088.
- [34] ZHU Y, KNOLHOFF B L, MEYER M A, et al. CSF1/CSF1R blockade reprograms tumor-infiltrating macrophages and improves response to T-cell checkpoint immunotherapy in pancreatic cancer models[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(18): 5057-5069. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3723.
- [35] LE D T, LUTZ E, URAM J N, et al. Evaluation of ipilimumab in combination with allogeneic pancreatic tumor cells transfected with a GM-CSF gene in previously treated pancreatic cancer[J]. *J Immunother*, 2013, 36(7): 382-389. DOI:10.1097/CJI.0b013e31829fb7a2.
- [36] KUMAR V, DONTIREDDY L, MARVEL D, et al. Cancer-associated fibroblasts neutralize the anti-tumor effect of CSF1 receptor blockade by inducing PMN-MDSC infiltration of tumors[J/OL]. *Cancer Cell*, 2017, 32(5): 654-668. e5[2018-12-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5827952/>. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.10.005.
- [37] LI J Y, BYRNE K T, YAN F X, et al. Tumor cell-intrinsic factors underlie heterogeneity of immune cell infiltration and response to immunotherapy[J]. *Immunity*, 2018, 49(1): 178-193. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.06.006.
- [38] PFIRSCHKE C, ENGBLOM C, RICKELT S, et al. Immunogenic chemotherapy sensitizes tumors to checkpoint blockade therapy[J]. *Immunity*, 2016, 44(2): 343-354. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.11.024.[PubMed]
- [39] SALMON H, IDOYAGA J, RAHMAN A, et al. Expansion and activation of CD103(+) dendritic cell progenitors at the tumor site enhances tumor responses to therapeutic PD-L1 and BRAF inhibition [J]. *Immunity*, 2016, 44(4): 924-938. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.03.012.
- [40] SPRANGER S, DAI D, HORTON B, et al. Tumor-residing batf3 dendritic cells are required for effector T cell trafficking and adoptive T cell therapy[J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(5): 711-723. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.04.003.
- [41] SCHACHTER J, RIBAS A, LONG G V, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: Final overall survival analysis of KEYNOTE-006[J]. *JCO*, 2016, 34(15\_suppl): 9504. DOI: 10.1200/jco.2016.34.15\_suppl.9504.
- [42] YAGUCHI T, KOBAYASHI A, INOZUME T, et al. Human PBMC-transferred murine MHC class I/II-deficient NOG mice enable long-term evaluation of human immune responses[J]. *Cell Mol Immunol*, 2018, 15(11): 953-962. DOI:10.1038/cmi.2017.106.
- [43] HULPKE S, TAMPÉ R. The MHC I loading complex: a multitasking machinery in adaptive immunity[J]. *Trends Biochem Sci*, 2013, 38(8): 412-420. DOI:10.1016/j.tibs.2013.06.003.
- [44] 辛道, 王峰. 程序性细胞死亡受体1抗体耐药机制研究进展[J]. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40(8): 561-565. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.08.001.
- [45] GETTINGER S, CHOI J, HASTINGS K, et al. Impaired HLA class I antigen processing and presentation as a mechanism of acquired resistance to immune checkpoint inhibitors in lung cancer[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(12): 1420-1435. DOI:10.1158/2159-8290.cd-17-0593.
- [46] D'URSO C M, WANG Z G, CAO Y, et al. Lack of HLA class I antigen expression by cultured melanoma cells FO-1 due to a defect in B2m gene expression[J]. *J Clin Invest*, 1991, 87(1): 284-292. DOI: 10.1172/JCI114984.
- [47] RESTIFO N P, MARINCOLA F M, KAWAKAMI Y, et al. Loss of functional beta 2-microglobulin in metastatic melanomas from five patients receiving immunotherapy[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1996, 88(2): 100-108.
- [48] LIU L, ZHAO G C, WU W C, et al. Low intratumoral regulatory T cells and high peritumoral CD8(+) T cells relate to long-term survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma after pancreatectomy[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2016, 65(1): 73-82. DOI:10.1007/s00262-015-1775-4.
- [49] SADE-FELDMAN M, JIAO Y J, CHEN J H, et al. Resistance to checkpoint blockade therapy through inactivation of antigen presentation[J/OL]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1136[2018-12-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5656607/>. DOI: 10.1038/s41467-017-01062-w.
- [50] GAO J J, SHI L Z, ZHAO H, et al. Loss of IFN-γ pathway genes in tumor cells as a mechanism of resistance to anti-CTLA-4 therapy [J]. *Cell*, 2016, 167(2): 397-404. DOI:10.1016/j.cell.2016.08.069.
- [51] SCHUMACHER T N, SCHREIBER R D. Neoantigens in cancer immunotherapy[J]. *Science*, 2015, 348(6230): 69-74. DOI:10.1126/science.aaa4971.
- [52] VAN ROOIJ N, VAN BUUREN M M, PHILIPS D, et al. Tumor exome analysis reveals neoantigen-specific T-cell reactivity in an ipilimumab-responsive melanoma[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(32): e439-e442[2018-12-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3836220/>. DOI:10.1200/JCO.2012.47.7521.
- [53] VO D D, PRINS R M, BEGLEY J L, et al. Enhanced antitumor activity induced by adoptive T-cell transfer and adjunctive use of the histone deacetylase inhibitor LAQ824[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(22): 8693-8699. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-09-1456.
- [54] KAN Z Y, JAISWAL B S, STINSON J, et al. Diverse somatic mutation patterns and pathway alterations in human cancers[J]. *Nature*, 2010, 466(7308): 869-873. DOI:10.1038/nature09208.
- [55] PATEL S J, SANJANA N E, KISHTON R J, et al. Identification of essential genes for cancer immunotherapy[J]. *Nature*, 2017, 548(7669): 537-542. DOI:10.1038/nature23477.
- [56] SIVAN A, CORRALES L, HUBERT N, et al. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy[J]. *Science*, 2015, 350(6264): 1084-1089. DOI:10.1126/science.aac4255.

- [57] GOPALAKRISHNAN V, SPENCER C, REUBEN A, et al. Abstract 2672: Response to anti-PD-1 based therapy in metastatic melanoma patients is associated with the diversity and composition of the gut microbiome[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(13 Supplement): 2672. DOI: 10.1158/1538-7445.am2017-2672.
- [58] SALEH K, KHALIFE-SALEH N, KOURIE H R. Is gut microbiome a predictive marker to response to immune checkpoint inhibitors? [J]. *Immunotherapy*, 2017, 9(11): 865-866. DOI:10.2217/imt-2017-0090.
- [59] GOPALAKRISHNAN V, SPENCER C N, NEZI L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients[J]. *Science*, 2018, 359(6371): 97-103. DOI:10.1126/science.aan4236.
- [60] ROUTY B, LE CHATELIER E, DEROSA L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors[J]. *Science*, 2018, 359(6371): 91-97. DOI:10.1126/science.aan3706.
- [61] MATSON V, FESSLER J, BAO R Y, et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients[J]. *Science*, 2018, 359(6371): 104-108. DOI:10.1126/science.aao3290.
- [62] GOPALAKRISHNAN V, HELMINK B A, SPENCER C N, et al. The influence of the gut microbiome on cancer, immunity, and cancer immunotherapy[J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(4): 570-580. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.03.015.
- [63] TSAI H F, HSU P N. Cancer immunotherapy by targeting immune checkpoints: mechanism of T cell dysfunction in cancer immunity and new therapeutic targets[J/OL]. *J Biomed Sci*, 2017, 24: 35 [2018-12-11]. <https://jbiomedsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12929-017-0341-0>. DOI:10.1186/s12929-017-0341-0.
- [64] XIAO T W, ZHANG L, CHEN L, et al. Tim-3 expression is increased on peripheral T cells from diffuse large B cell lymphoma [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(8): 7951-7956. DOI:10.1007/s13277-014-2080-0.
- [65] YANG Z Z, GROTE D M, ZIESMER S C, et al. IL-12 upregulates TIM-3 expression and induces T cell exhaustion in patients with follicular B cell non-Hodgkin lymphoma[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(4): 1271-1282. DOI:10.1172/JCI59806.
- [66] LI H, WU K, TAO K X, et al. Tim-3/galectin-9 signaling pathway mediates T-cell dysfunction and predicts poor prognosis in patients with hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2012, 56(4): 1342-1351. DOI:10.1002/hep.25777.
- [67] KOYAMA S, AKBAY E A, LI Y Y, et al. Adaptive resistance to therapeutic PD-1 blockade is associated with upregulation of alternative immune checkpoints[J/OL]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10501 [2018-12-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4757784/>. DOI:10.1038/ncomms10501.
- [68] RUELLA M, MAUS M V. Catch me if you can: leukemia escape after CD19-directed T cell immunotherapies[J/OL]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2016, 14: 357-362 [2018-12-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5061074/>. DOI: 10.1016/j.csbj.2016.09.003.
- [69] MAJZNER R G, MACKALL C L. Tumor antigen escape from CAR T-cell therapy[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(10): 1219-1226. DOI:10.1158/2159-8290.cd-18-0442.
- [70] Explaining resistance to CAR T cells[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(7): 784-785. DOI:10.1158/2159-8290.CD-NB2018-065.
- [71] MAJZNER R G, HEITZENEDER S, MACKALL C L. Harnessing the immunotherapy revolution for the treatment of childhood cancers[J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(4): 476-485. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.03.002.
- [72] GARDNER R, WU D, CHERIAN S, et al. Acquisition of a CD19-negative myeloid phenotype allows immune escape of MLL-rearranged B-ALL from CD19 CAR-T-cell therapy[J]. *Blood*, 2016, 127(20): 2406-2410. DOI:10.1182/blood-2015-08-665547.
- [73] ZAH E, LIN M Y, SILVA-BENEDICT A, et al. ADDENDUM: T cells expressing CD19/CD20 bispecific chimeric antigen receptors prevent antigen escape by malignant B cells[J]. *Cancer Immunol Res*, 2016, 4(7): 639-641. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-16-0108.

[收稿日期] 2018-12-12

[修回日期] 2019-05-10

[本文编辑] 黄静怡