

免疫检查点在肿瘤微环境中对DC成熟和功能调控的研究进展

Advances in the regulation of DC maturation and function by immune checkpoints in tumor microenvironment

王弯 综述;朱珊,陈京涛 审阅(吉林大学第一医院转化医学研究院,吉林 长春 130061)

[摘要] 树突状细胞(DC)是体内功能强大的抗原提呈细胞(APC),在机体抗肿瘤免疫反应的过程中起着关键的作用。成熟DC具有激活T淋巴细胞并激活抗肿瘤免疫反应的功能,以DC为基础的抗肿瘤免疫疗法显示出良好的应用前景。免疫检查点疗法是肿瘤免疫治疗的另一强有力手段,以PD-1和CTLA-4为代表的免疫检查点分子在肿瘤微环境中起着免疫调节的作用,同时也对DC的成熟和功能起着重要的调控作用。肿瘤微环境中的未成熟DC和免疫检查点分子是肿瘤免疫逃逸的重要因素。因此探究免疫检查点分子对DC成熟及功能的调控机制对于抗肿瘤治疗的研究具有重要的意义。本文从DC的视角,阐述了肿瘤微环境中免疫检查点分子对DC成熟及功能的调控机制以及免疫检查点靶向药物联合DC疫苗应用于肿瘤临床实验的最新研究进展。

[关键词] 肿瘤微环境;树突状细胞;免疫检查点

[中图分类号] R730.45; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)09-1026-09

树突状细胞(dendritic cell, DC)最初是在1973年由Steinman在小鼠的脾脏中发现,因其具有树枝状突起的独特形态而得名^[1]。DC起源于骨髓CD34⁺造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC),一般可分为经典DC(conventional DC, cDC)和浆细胞样DC(plasmacytoid DC, pDC)^[2]。作为抗原提呈能力最强的抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC),DC能捕获、加工并呈递肿瘤相关抗原(tumor-associated antigens, TAAs)给肿瘤抗原特异性的T细胞,从而诱导机体产生抗肿瘤免疫应答^[3]。近年来,DC疫苗成为肿瘤免疫治疗的研究热点。DC疫苗是由患者自体DC在体外负载相应的TAAs构成,DC疫苗在体内能够促进肿瘤特异性T淋巴细胞的增殖,发挥肿瘤杀伤作用,从而消除肿瘤。2010年,以DC为基础的前列腺癌疫苗Sipuleucel-T(Provenge)成为第一个被FDA批准的用于治疗肿瘤的疫苗^[4]。

DC根据其状态和功能可以分为未成熟DC(im-mature DC, iDC)、半成熟DC(semi-mature DC)以及成熟DC(mature DC)。成熟DC能够激活T细胞,引发特异性免疫反应,发挥抗感染、抗肿瘤等作用,而未成熟或半成熟的DC可以促进机体产生免疫耐受,是肿瘤免疫逃逸的机制之一^[5]。因此,DC能否介导抗肿瘤免疫应答取决于DC的成熟状态和功能,探究DC在肿瘤微环境中的成熟调控机制,逐渐优化抗肿瘤免疫治疗策略,对于提高DC疫苗疗效具有重要意义。

作为维持免疫应答中共刺激和共抑制信号平衡

的分子,免疫检查点在调节免疫反应方面具有重要意义,使其成为免疫调节的最佳药物靶点。同时,免疫检查点在DC成熟和功能调控的过程发挥着重要作用,进而影响了DC介导的抗肿瘤免疫反应。本文总结了免疫检查点在肿瘤微环境中对DC成熟及功能调控的研究现状,以及免疫检查点抑制剂和DC疫苗联合应用于肿瘤治疗的临床研究进展。

1 DC的成熟与功能

DC最重要的生物学特征之一就是它的成熟,这是一个复杂的过程,在这个过程中DC能够获得许多基本特性,例如,抗原加工和呈递、迁移和激活T细胞等。在正常情况下,DC广泛分布于机体外周组织,其中绝大多数DC是未成熟DC,其表面MHC-II分子和共刺激分子(CD40、CD80、CD83和CD86)表达较低,具有较强的摄取和加工抗原的能力。当机体遭

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No.81571534, 81870152);吉林省科技厅科技发展计划项目(No.20180101097JC)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81571534, 81870152), and the Science and Technology Development Project from Science and Technology Department of Jilin Province (No.20180101097JC)

[作者简介] 王弯(1995-),女,硕士生,主要从事肿瘤免疫学研究, E-mail: wangwan17@mails.jlu.edu.cn

[通信作者] 朱珊(ZHU Shan, corresponding author),博士,主要从事肿瘤免疫学研究, E-mail: zhus239@jlu.edu.cn; 陈京涛(CHEN Jingtiao, corresponding author),博士,教授,博士生导师,主要从事肿瘤免疫学研究, E-mail: jtchen@jlu.edu.cn

受到病原体、其他抗原或炎性因子刺激时, DC 将抗原摄入胞内后加工为抗原肽并逐渐分化成熟, 随后在趋化因子 CCR7 的作用下从外周组织迁移到邻近的淋巴结 (lymph node, LN) 或脾脏, 呈递抗原给 T 细胞, 启动免疫应答^[6]。在 DC 成熟期间, 其表面 MHC-II 分子表达上调, 并与抗原肽形成 MHC-II/肽复合物, 从而提呈抗原肽给 T 细胞; 除提供 MHC-II/肽复合物的第一信号外, 成熟 DC 还上调其细胞膜上共刺激分子 (如 CD40、CD80、CD83 和 CD86) 的表达, 这些活化的共刺激分子与 T 细胞膜上的 CD28 分子结合, 为 T 细胞提供第二信号, 从而激活 T 细胞反应^[7]。

此外, 成熟 DC 还可以通过分泌 IL-1 β 、IL-6、IL-12 和 IL-23 等多种细胞因子或表达共刺激分子参与免疫调节, 诱导 naïve T 细胞分化成不同类型的效应 T 细胞^[8-9]。例如, 成熟 DC 可以通过分泌 IL-12 促使 T 细胞向 Th1 分化, 介导细胞免疫应答^[10]; 也能通过表达共刺激分子 OX-40L 促使 T 细胞向 Th2 分化, 介导体液免疫应答^[11-12]; 成熟 DC 还可以分泌 IL-1、IL-6、IL-23 和 TGF- β 促使 T 细胞向 Th17 分化^[13,14]。

研究^[5]表明, iDC 能够在缺乏共刺激信号的条件或在免疫检查点的作用下诱导 T 细胞无能或 T 细胞耗竭, 从而诱导免疫耐受, 促进肿瘤发生; 当 iDC 受到抗原或炎性因子等刺激时转化为成熟 DC, 而成熟 DC 能够激活 T 细胞, 增强细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic lymphocyte, CTL) 杀伤肿瘤的免疫反应。基于 iDC 与成熟 DC 在免疫反应功能上的差异, 诱导 DC 成熟是克服肿瘤免疫逃逸、启动抗肿瘤免疫应答的关键步骤。然而肿瘤微环境中存在多种因素干扰 DC 成熟, 其中免疫检查点分子是调控 DC 的成熟和功能的关键因素, 因此, 寻找免疫检查点对 DC 成熟及功能的调控机制对于肿瘤免疫治疗的研究有非常重要的意义。

2 免疫检查点对 DC 成熟与功能的影响

免疫检查点是维持 T 细胞与 APC 表面共刺激和共抑制信号平衡的分子, 在免疫应答系统中起类似“刹车”的作用, 可以防止免疫应答系统的过度激活, 是肿瘤逃逸免疫反应的重要原因之一^[15]。目前, 免疫检查点的研究多聚焦于其对 T 细胞功能的影响, 近年来, 随着对免疫检查点研究的深入, 人们发现其对 DC 的影响也不容忽视。目前深入研究的免疫检查点分子包括 CTLA-4、PD-1/PD-L1、IDO、ICOS/ICOS-L、Tim-3 和 OX40L 等, 此外另有一些新近被确认为免疫检查点的分子, 包括 LAG-3、TIGIT 及 4-1BB。这些免疫检查点分子对 DC 的调控机制也不尽相同, 其中, CTLA-4、PD-1/PD-L1 和 IDO 对 DC 的成熟和功

能具有抑制作用, OX40L 对 DC 的成熟与功能具有促进作用, ICOS/ICOS-L 和 Tim-3 对 DC 的成熟和功能具有双重调控作用, 其他免疫检查点对 DC 的调控作用仍需进一步深入研究。

2.1 CTLA-4

CTLA-4 又称 CD152, 是免疫球蛋白 (Ig) 超家族成员之一, 是调节 T 细胞的免疫共抑制分子。CTLA-4 通常在活化的 T 细胞和 Treg 细胞的表面表达, 能够与 CD28 竞争结合于 DC 上的 CD80/86 分子, 由于 CTLA-4 对这两种配体分子的亲和性远高于 CD28, 因此它能有效抑制 CD80/86 与 CD28 的结合, 从而抑制 T 细胞的活化、增强 Treg 细胞的免疫抑制作用^[16]。

最近的研究^[17]表明, T 细胞上 CTLA-4 与 DC 上的高亲和力配体 CD80 的相互作用能够诱导 STAT3 磷酸化, 降低 NF- κ B 活性, 抑制 CD80 和 CD86 基因的转录和翻译, 从而抑制 DC 成熟。此外, 在肿瘤微环境中, Treg 细胞上表达的 CTLA-4 分子能够介导 DC 共刺激分子 (CD80 和 CD86) 的表达下调、抑制 IL-12 的分泌, 从而降低 DC 激活效应 T 细胞的能力, 增强 Treg 细胞的免疫抑制活性^[18-19]。与此同时, Treg 细胞上表达的 CTLA-4 还可以与 DC 上 CD80/86 高亲和力结合, 诱导抑制性分子 IDO 在 DC 中表达, 从而抑制效应 T 细胞的反应^[20]。Treg 细胞上表达的 CTLA-4 还能以抗原依赖性方式动态调节从外周组织向淋巴结迁移的 DC 的表型^[21]。

除了活化的 T 细胞和 Treg 细胞外, CTLA-4 也在乳腺癌、黑色素瘤、非小细胞肺癌、结肠癌、肾癌和骨肉瘤等多种肿瘤细胞上高表达^[22-25]。最近的研究^[26]证实, 人乳腺癌细胞上表达的 CTLA-4 能够通过激活 ERK 和 STAT3 信号途径来抑制 DC 的成熟和功能, 阻断 CTLA-4 可恢复 DC 的抗原呈递和对 T 细胞的激活能力。由此推测, 抗 CTLA-4 单克隆抗体联合 DC 疫苗接种可消除 CTLA-4 对 DC 的抑制作用, 上调 DC 表面 CD80 和 CD86 的表达, 增强 DC 疫苗的抗肿瘤效应。

2.2 PD-1/PD-L1

程序性细胞死亡蛋白-1 (PD-1) 是 CD28 超家族成员, 可在活化的 T 细胞和 B 细胞上诱导表达^[27,28]。PD-1 是重要的免疫抑制分子, 当与其配体 PD-L1 (B7-H1/CD274) 和 PD-L2 (B7-DC/CD273) 结合时传递共抑制信号, 从而抑制 T 细胞的活化和细胞因子 (如 IFN- γ 和 IL-2) 的分泌。成熟 DC 表面 CD80 分子与 PD-L1 的顺式相互作用破坏 PD-L1 与 PD-1 的结合, 从而促进 T 细胞活化^[29]。在多种肿瘤中, 如多发性骨髓瘤^[30]、肝细胞癌^[31] 和卵巢癌^[32], PD-1 和 PD-L1 在成熟 DC 上的高表达能够抑制 T 细胞活性并抑制 T 细

胞的浸润,继而介导肿瘤免疫逃逸。PD-1/PD-L1通路的阻断可以恢复T细胞杀伤肿瘤细胞的能力^[33]。

在肿瘤微环境中,DC上PD-1/PD-L1的表达伴随DC的成熟和功能的抑制。在卵巢癌中,肿瘤浸润的CD11c⁺DC上能够同时表达PD-1与PD-L1,随着肿瘤的发展,PD-1在DC上的表达也随之增加,其通过抑制NF- κ B信号途径来抑制炎症因子(如IL-10、IL-6、IL-12p70、G-CSF和TNF- α)的释放,从而维持DC的未成熟表型^[32]。同样,另外一项研究^[34]表明,可溶性的PD-1分子与DC上的配体PD-L1或PD-L2结合后可下调DC表面共刺激分子(CD40、CD80和CD86)的表达,抑制DC成熟,同时上调抑制性因子IL-10的表达,从而抑制T细胞的增殖和活化。此外,DC上PD-L1的表达对于抑制滤泡辅助性T细胞(T follicular helper, Tfh)和滤泡调节性T细胞(T follicular regulatory, Tfr)的分化至关重要^[35]。

此外,PD-1/PD-L1途径还抑制了DC的存活及其介导的抗肿瘤免疫反应。PARK等研究发现PD-1在DC中的高表达能够诱导DC凋亡,在DC成熟期间阻断PD-1信号途径能够促进DC存活并增强DC的免疫活性^[36]。在肝细胞癌小鼠模型中过继转移野生型或PD-1敲除的DC,结果显示PD-1敲除的DC更有效地促进肿瘤浸润性CD8⁺T细胞的增殖以及穿孔素和颗粒酶B的分泌,从而有效抑制肿瘤生长^[31]。在结肠癌患者中,抗PD-L1治疗可促进DC的成熟和增殖并诱导DC分泌IL-12、TNF- α 和IFN- γ 等细胞因子,并产生具有更强效抗肿瘤活性的CTL细胞^[37]。因此,PD-1/PD-L1途径是肿瘤免疫治疗的良好靶标,DC疫苗与抗PD-1/PD-L1联合治疗可能是未来更为有效的肿瘤治疗策略。

2.3 IDO(吲哚-2,3双加氧酶)

吲哚-2,3双加氧酶(IDO)是一种参与色氨酸分解代谢的酶蛋白,能够在DC和多种肿瘤细胞中表达,参与外周免疫耐受和免疫调节过程,其高表达与肿瘤患者不良预后和存活率降低密切相关^[38-39]。色氨酸是T细胞增殖的必需氨基酸,DC上IDO的高表达能够将色氨酸分解为犬尿氨酸,降低细胞能量来抑制DC的成熟,引起T细胞周期停滞、抑制T细胞的扩增,同时诱导Treg细胞的产生,IDO⁺DC诱导产生的Treg细胞可以进一步抑制DC的完全成熟,下调DC共刺激分子CD40、CD80、CD83和CD86的表达,抑制CD8⁺T细胞介导的免疫反应从而导致免疫耐受^[40]。因此,在DC中靶向沉默IDO基因的抗癌免疫疗法具有良好的应用前景。在肺癌小鼠模型中,靶向沉默DC中的IDO表达能够促进DC成熟,促进肿瘤抗原特异性T细胞增殖,增强DC介导的抗肿瘤免

疫反应,显著抑制肿瘤生长^[41]。

2.4 OX40/OX40-L

OX40(CD134)是表达于活化T细胞表面的TNF家族成员,是机体免疫应答中重要的协同刺激分子,其配体OX40L表达于DC表面,在抗肿瘤免疫反应的过程中具有重要作用^[42]。

有研究^[42]表明,OX40L能够促进DC的成熟和促炎因子(TNF- α 、IL-12p40、IL-1 β 和IL-6)的产生。DC上表达的OX40L根据所处环境的不同诱导T细胞分化为不同的效应T细胞,启动不同的免疫反应。在白血病、黑色素瘤等肿瘤微环境中,OX40L转染的DC能够增强Th1免疫反应。在白血病的研究中,腺病毒转染OX40L的DC能够增强其抗原呈递活性,促进T细胞增殖和分泌IFN- γ ,从而诱导Th1型免疫反应^[43]。在小鼠黑色素瘤模型中,OX40L mRNA转染的DC也同样能够上调IFN- γ 的分泌,诱导CD4⁺T细胞极化为Th1细胞,显著增强CTL免疫反应,延长黑素瘤小鼠存活^[44]。同时,在缺乏IL-12或MMP-2刺激的情况下,OX40L在DC上的表达对Th2免疫应答也同样具有重要的影响作用。在IL-12缺失的情况下,TSLP激活的DC上OX40L的表达可以诱导naïve CD4⁺T细胞分化为Th2并诱导产生IL-4、IL-5、IL-13和TNF- α 等细胞因子^[45]。MMP-2刺激的DC通过诱导OX40L的表达以及抑制IL-12p70的产生,引发naïve CD4⁺T细胞分化为炎性Th2表型^[46]。此外,DC上OX40信号在维持Treg稳态中起到重要作用。从GM-CSF处理的小鼠中分离出OX40L⁺DC,随后与CD4⁺T细胞共培养,发现Treg以OX40L依赖的方式扩增^[47]。在NOD小鼠中,BMDC在IL-2存在的条件下通过OX40L-JAG1共信号介导Treg的增殖^[48]。

2.5 ICOS/ICOS-L

可诱导共刺激分子(inducible costimulator, ICOS)是CD28家族成员之一,可在活化的T细胞表面表达。ICOS的配体(ICOS-L)是B7家族成员,主要在DC、B细胞等APC细胞以及肿瘤细胞表面表达^[49]。ICOS与其配体ICOS-L的相互作用可以促进T细胞增殖和活化,参与肿瘤免疫反应。

ICOS-L在DC上的表达对DC具有双重调节作用。有研究表明ICOS与DC表面的ICOS-L结合后,可以向DC传递信号,该信号的性质随DC成熟状态的不同而有所不同:向iDC传递免疫刺激信号,而向成熟DC传递抑制信号。ICOS通过激活P38-MAPK信号通路引起骨髓来源iDC分泌的IL-6增加,同时上调DC表面的共刺激分子(CD80、CD83和CD86)的表达;ICOS刺激iDC后其吞噬和抗原提呈功能均增强,引起Th1细胞比例增加和功能增强^[50]。然而在

DC成熟过程中, ICOS可引起DC分泌抑制因子TGF- β 1升高, 但其抑制免疫反应的作用有限^[51]。

ICOS/ICOSL对DC功能的双重调节作用不仅体现在不同状态的DC上, 也区别于不同的DC亚型。有研究^[52]发现, 转染ICOSL mRNA能够上调骨髓来源的DC(BMDC)成熟标志物如CD40、CD86和MHC-II的表达; 促进促炎因子的分泌并促进Th1细胞免疫反应, 产生有效的抗肿瘤反应, 抑制肿瘤增长, 延长小鼠存活时间。然而, 不同于BMDC, pDC上ICOS-L的表达能够促进Treg细胞的累积, 从而促进乳腺癌进展^[53]。

2.6 TIM-3(T细胞免疫球蛋白黏蛋白-3)

Tim-3最早被认为是特异性表达于Th1和CTL表面, 随着研究深入, 发现Tim-3也在Treg细胞、NK细胞、单核细胞、巨噬细胞和DC上表达^[54]。

Tim-3在DC的成熟和功能调控过程中具有双重调节作用。Tim-3在DC上的高表达能够下调共刺激分子(CD40、CD80和CD86)的表达, 其作用机制是Tim-3通过激活Btk募集并活化非受体酪氨酸激酶c-*Src*阻断NF- κ B信号途径, 从而抑制DC的成熟^[55]。CHIBA等^[56]研究发现, 肿瘤浸润的DC能够高表达Tim-3, 并通过Tim-3与其配体HMGB1相互作用干扰核酸向DC内体的转运, 从而抑制IFN- β 的产生并促进肿瘤发生, 使用抗Tim-3单克隆抗体能够促使肿瘤消退。在尿路上皮癌中, TIM-3在DC的高表达能够抑制DC分泌促炎因子(IL-12、IL-1 β 及TNF- α)的功能^[57]。

然而, 也有研究^[58]表明, Tim-3对DC的功能具有正向的调节作用。半乳糖凝集素-9(Gal-9)是Tim-3的另一配体, 它能够激活Tim-3信号途径并以剂量依赖性方式诱导DC分泌TNF- α 。同样, NAGAHARA等^[59]研究表明, 在荷瘤小鼠中, Gal-9能够增加体内成熟DC的数量并延长小鼠存活时间, Gal-9刺激的DC与CD8⁺T细胞共培养, 能够促进IFN- γ 产生, 表明DC和CD8⁺T细胞通过Gal-9-Tim-3相互作用增强CD8⁺T细胞介导的抗肿瘤免疫。

2.7 其他

随着研究的深入, 更多的分子被确定具有免疫检查点的功能, 研究表明LAG-3、TIGIT及4-1BB等免疫检查点也参与DC的功能调控, 但其对DC的生物学活性和功能的影响尚不十分明确, 仍有较大的研究空间。

淋巴细胞活化基因3蛋白(LAG-3)又称CD223, 其蛋白结构与CD4分子非常相似, 并且以比CD4更高的亲和力与DC上MHC-II分子结合^[60], 抑制DC的成熟和功能。LIANG等^[61]研究发现, Treg细胞通过

LAG-3与DC上MHC-II分子结合, 选择性募集抑制性信号转导伴侣SHP-1, 激活ERK信号途径, 从而抑制DC活化, LAG-3阻断性抗体可阻断Treg细胞介导的DC抑制作用。另外, 体外实验^[62]证明, pDC上也能表达LAG-3并与黑素瘤细胞上HLA-DRC相互作用, 诱导Treg细胞产生, 同时刺激单核细胞释放趋化因子CCL2, 募集骨髓来源的抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)至肿瘤部位中, 从而抑制肿瘤免疫。

TIGIT是Ig超家族的一种受体, 作为共同抑制受体在免疫细胞如T细胞和NK细胞上表达。TIGIT存在两种配体: CD155(PVR)和CD112(PVRL2, nectin-2), 能够在包括DC在内的APCs和包括肿瘤细胞在内的多种非造血细胞上表达^[63-64]。目前人们对TIGIT的研究主要聚焦于其对NK细胞的作用。最近, 田志刚教授证实TIGIT与荷瘤小鼠和结肠癌患者的NK细胞衰竭有关, 阻断TIGIT可阻止NK细胞耗竭, 并促进NK细胞依赖性肿瘤免疫^[65]。TIGIT除了对NK细胞有抑制作用外, 对DC也同样具有抑制作用。有研究^[63]表明, TIGIT能够与DC上CD155结合诱导IL-10的分泌同时抑制促炎因子IL-12p40的产生, 从而抑制T细胞活化继而发挥免疫抑制作用。

4-1BB也叫CD137, 是TNF受体家族成员, 能够作为诱导型共刺激受体在活化的T细胞、NK细胞和DC等多种免疫细胞上表达。4-1BB的配体是4-1BBL, 其在专职APC上表达, 包括DC和B细胞以及巨噬细胞^[66]。4-1BBL在CD40L激活的单核细胞来源的DC(monocyte-derived dendritic cells, MoDC)上表达, 能够诱导DC分泌IL-12p70, 促进抗原特异性T细胞增殖^[67]。最近研究^[68]表明, 4-1BBL信号促使人类单核细胞分化成为一种具有炎症表型的新型DC(CD137L-DC)。CD137L-DC可促进CD8⁺T细胞极化为Tc1表型, 使激活的T细胞表达衰竭标志物减少。此外, 这些T细胞代谢更为活跃, 利用葡萄糖的能力较高, 提示CD137L-DC有望成为基于DC的肿瘤免疫治疗的候选疫苗。

免疫检查点对DC成熟和功能的调控在肿瘤的发生发展过程中发挥着关键作用, 其中具体的机制仍待进一步的研究。其靶向治疗与DC疫苗的联合应用在抗肿瘤免疫治疗中显示出良好应用前景。

3 免疫检查点靶向药物联合DC疫苗应用于肿瘤临床实验

免疫检查点作为免疫调节分子, 可有效调节免疫反应的强度、深度和广度, 随着对免疫调节机制研究的加深, 免疫检查点疗法已成为肿瘤免疫治疗的

良好手段。目前,多种免疫检查点分子包括PD-1抗体(pembrolizumab、nivolumab)、PD-L1抗体(attezolizumab、durvalumab和avelumab)、CTLA-4抗体(ipilimumab和tremelimumab)以及IDO抗体(indoximod和INCB024360)等多个相关抗体正处于临床试验阶段,其中一些抗体已被FDA批准用于治疗多种类型恶性肿瘤。免疫检查点疗法与以DC为基础的抗肿瘤疫苗的联合治疗方法是未来肿瘤免疫疗法的发展方向,目前大量临床研究正在进行中,见表一。已获得的研究结果证实免疫检查点靶向药物与DC疫苗的联合应用具有增强抗肿瘤免疫反应的潜力。

3.1 CTLA-4 抗体

抗CTLA-4单克隆抗体是首个进入临床试验阶段的免疫检查点靶向药物。2000年,CTLA-4抗体ipilimumab和tremelimumab进入临床试验。其中,ipilimumab于2010年被美国FDA批准用于黑色素瘤的治疗,是第一种被批准可应用于临床的免疫检查点靶向药物^[69]。

目前CTLA-4抗体与DC疫苗联合的I期和II期临床试验有两个并已完成相关研究(NCT00090896, NCT01302496)。在一项针对III期或IV期黑色素瘤患者的临床试验^[70]中(NCT00090896),利用tremelimumab与MART-1抗原肽负载的DC疫苗联合治疗,结果显示在接受每月10 mg/kg tremelimumab治疗的4名患者中,2名患者病情部分缓解(partial responses, PR),另外2名患者病情完全缓解(complete responses, CR),且这4名患者在研究开始后2至4年内均无复发。而另外一项II期的临床研究^[71],采用ipilimumab联合TriMixDC-MEL(一种电穿孔转染CD40L、CD70和TLR4基因的自体DC疫苗)治疗39例黑色素瘤患者,结果显示6个月的疾病控制率(disease control rate, DCR)为51%,总缓解率(overall response rate, ORR)为38%,其中7名患者病情部分缓解(PR),8名患者病情完全缓解(CR),6名患者疾病稳定(stable disease, SD)。预估中位PFS无进展生存期(progression-free survival, PFS)为27周,1、2和3年的PFS率分别为33%、22%和18%;预估中位总生存期(overall survival, OS)为59周;1、2和3年OS率分别为59%、38%和34%。以上结果表明DC疫苗与CTLA-4抗体的组合疗法对黑色素瘤患者的治疗效果是显著的。

3.2 PD-1/PD-L1 抗体

目前,至少有3种PD-1阻断抗体(pembrolizumab、nivolumab和pidilizumab)正处于肿瘤治疗的临床试验阶段。其中,pembrolizumab和nivolumab已被美国FDA批准用于黑色素瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)、

肾细胞癌和霍奇金淋巴瘤等多种肿瘤的治疗^[72],并且pembrolizumab(NCT03035331、NCT03092453)和nivolumab(NCT02529072、NCT03014804)与DC疫苗联合治疗肿瘤的相关临床试验已经展开。PD-L1是另一个有望阻断PD-1/PD-L1通路的靶点。已有3种PD-L1靶向药物如durvalumab、atezolizumab和avelumab抗体表现出临床活性,并被美国FDA批准用于治疗转移性默克尔细胞癌、尿道上皮癌和NSCLC^[73]。其中,Avelumab与DC疫苗联合治疗结肠癌的临床研究(NCT03152565)正在进行中。

迄今为止,许多PD-1/PD-L1抑制剂联合DC疫苗的相关临床研究已经展开,但大多仍未完成。这些研究预计将评估组合疗法的安全性、最大耐受剂量、无进展生存期、不良事件以及免疫反应等多个临床指标,为肿瘤免疫治疗奠定基础。

尽管目前尚无有关PD-1/PD-L1抑制剂联合DC疫苗的临床研究文章发表,但在胶质母细胞瘤^[74],乳腺癌^[75]和黑色素瘤^[76]等多种小鼠肿瘤模型中,PD-1抑制剂^[74]或PD-L1抑制剂^[75-76]与DC疫苗的联合应用能够导致CTL活化增加和Treg细胞数量减少,从而抑制肿瘤的生长、延长荷瘤小鼠的存活时间。有1病例报告也报道了1例患有神经系统淋巴瘤的41岁女性患者在接受了多次放疗治疗后复发,该患者接受了3 mg/kg nivolumab和DC疫苗接种,结果表明在六个周期的nivolumab治疗后实现了肿瘤的完全缓解,并且在nivolumab治疗开始后维持缓解10个月^[77]。这也说明PD-1/PD-L1阻断疗法联合DC疫苗在肿瘤治疗中有良好的研究前景。

3.3 IDO 抗体

目前,多种IDO抑制剂如Epacadostat、Indoximod、NLG802、INCB024360和BMS-986205已进入临床试验阶段,有望在未来批准上市用于癌症的靶向治疗。

其中,IDO抑制剂Indoximod联合DC疫苗治疗乳腺癌的I/II期临床试验(NCT01042535)已经完成,共有39名患者接受了联合治疗。研究^[73]结果显示联合治疗的毒副作用小,大多为1~2级;Indoximod的最大耐受剂量为每天2次,共1 600 mg;其中4名患者在治疗7周后病情稳定(SD),在23例可评估患者中有7例患者检测到免疫反应;患者中位总生存期(OS)为20.71周,中位无进展生存期(PFS)为13.3周^[78]。综上,DC疫苗与indoximod联合治疗乳腺癌安全性高,耐受良好,临床应用价值大。其他IDO抑制剂的临床研究目前仍主要以与其他免疫检查点抑制剂如PD-1/PD-L1抑制剂联合治疗为主。IDO抑制剂与DC疫苗联合应用仍有很大的研究空间。

表1 免疫检查点靶向药物联合 DC 疫苗应用于肿瘤的临床研究

免疫检查点	抑制剂	DC 疫苗	适应症	时期	状态	注册号
CTLA-4	Tremelimumab	MART-1 抗原负载 DC	黑色素瘤	I 期	完成	NCT00090896
CTLA-4	Ipilimumab	自体 TriMix-DC	黑色素瘤	II 期	完成	NCT01302496
PD-1	Pembrolizumab	DC 疫苗+冷冻手术	非霍奇金淋巴瘤	I/II 期	招募	NCT03035331
PD-1	Pembrolizumab	黑色素瘤特异性肽负载的 DC+环磷酰胺	黑色素瘤	I 期	招募	NCT03092453
PD-1	Nivolumab	CMV-DC	复发性脑瘤	I 期	未招募	NCT02529072
PD-1	Nivolumab	DCVax-Lung	复发性胶质瘤	II 期	未招募	NCT03014804
PD-L1	Avelumab	自体 DC 疫苗	结肠癌	I/II 期	招募	NCT03152565
IDO	Indoximod	Ad-p53 DC	乳腺癌	I/II 期	完成	NCT01042535

4 总结与展望

DC 作为体内功能强大的 APC, 能够促进 naïve T 细胞的增殖和活化, 成熟 DC 在机体的抗肿瘤免疫反应过程中发挥着重要的作用。然而肿瘤微环境中存在多种因素影响 DC 成熟, 成为肿瘤逃逸免疫杀伤的机制之一。免疫检查点分子是肿瘤免疫逃逸的另一关键因素, 同时也对 DC 的成熟和功能调控有着主要影响。本文在讨论 DC 成熟机制的同时, 重点综述肿瘤微环境中免疫检查点对 DC 成熟和功能的调控机制, 为免疫检查点疗法联合 DC 疫苗的抗肿瘤免疫治疗提供更多的优化思路, 为肿瘤的免疫治疗提供更优良的途径。

尽管免疫检查点抑制剂显著提高了 DC 疫苗的抗肿瘤活性, 两者组合用药被证明是一种有价值的治疗策略, 但两者联合治疗肿瘤的疗效仍有待进一步提高, 治疗方案有待进一步优化。此外, 目前临床研究中与 DC 联合应用的免疫检查点抑制剂还比较少, 两者组合用药可治疗的肿瘤范围仍相对较窄。因此, 未来的研究方向应该是: 一方面改进免疫检查点抑制剂与 DC 疫苗联合用药的搭配和顺序, 探索合理有效的联合治疗方式, 以期激发更强的抗肿瘤免疫反应; 另一方面, 寻找新的免疫检查点靶点与 DC 疫苗联合治疗肿瘤、拓宽肿瘤治疗的应用范围。

[参考文献]

- [1] STEINMAN R M, COHN Z A. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution[J]. *J Exp Med*, 1973, 137(5): 1142-1162. DOI: 10.1084/jem.137.5.1142.
- [2] MACRI C, PANG E S, PATTON T, et al. Dendritic cell subsets[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2018, 84: 11-21. DOI: 10.1016/j.semedb.2017.12.009.
- [3] BANCHEREAU J, PALUCKA A K. Dendritic cells as therapeutic vaccines against cancer[J]. *Nat Rev Immunol*, 2005, 5(4): 296-306.

DOI:10.1038/nri1592.

- [4] KANTOFF P W, HIGANO C S, SHORE N D, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(5): 411-422. DOI:10.1056/NEJMoa1001294.
- [5] DUDEK A M, MARTIN S, GARG A D, et al. Immature, semi-mature, and fully mature dendritic cells: toward a dc-cancer cells interface that augments anticancer immunity[J]. *Front Immunol*, 2013, 4: 438. DOI:10.3389/fimmu.2013.00438.
- [6] SABADO R L, BALAN S, BHARDWAJ N. Dendritic cell-based immunotherapy[J]. *Cell Res*, 2017, 27(1): 74-95. DOI: 10.1038/cr.2016.157.
- [7] DALOD M, CHELBI R, MALISSEN B, et al. Dendritic cell maturation: functional specialization through signaling specificity and transcriptional programming[J]. *EMBO J*, 2014, 33(10): 1104-1116. DOI:10.1002/embj.201488027.
- [8] MBONGUE J C, NIEVES H A, TORREZ T W, et al. The role of dendritic cell maturation in the induction of insulin-dependent diabetes mellitus[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 327. DOI:10.3389/fimmu.2017.00327.
- [9] GRANOT T, SENDA T, CARPENTER D J, et al. Dendritic cells display subset and tissue-specific maturation dynamics over human life [J]. *Immunity*, 2017, 46(3): 504-515. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.02.019.
- [10] KADOWAKI N. Dendritic cells: a conductor of T cell differentiation[J]. *Allergol Int*, 2007, 56(3): 193-199. DOI:10.2332/allergolint.R-07-146.
- [11] MAGALHAES J G, RUBINO S J, TRAVASSOS L H, et al. Nucleotide oligomerization domain-containing proteins instruct T cell helper type 2 immunity through stromal activation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(36): 14896-14901. DOI:10.1073/pnas.1015063108.
- [12] HUANG L, ZHANG X, WANG M, et al. Exosomes from thymic stromal lymphopoietin-activated dendritic cells promote th2 differentiation through the OX40 ligand[J]. *Pathobiology*, 2019, 86(2/3): 111-117. DOI:10.1159/000493013.
- [13] VAN BELEN A J, ZELINKOVA Z, TAANMAN-KUETER E W, et al. Stimulation of the intracellular bacterial sensor NOD2 programs dendritic cells to promote interleukin-17 production in human memory T cells[J]. *Immunity*, 2007, 27(4): 660-669. DOI: 10.1016/j.immuni.2007.08.013.
- [14] STEEL N, FANIYI A A, RAHMAN S, et al. TGFbeta-activation by

- dendritic cells drives Th17 induction and intestinal contractility and augments the expulsion of the parasite *Trichinella spiralis* in mice [J]. *PLoS Pathog*, 2019, 15(4): e1007657. DOI: 10.1371/journal.ppat.1007657.
- [15] SPERK M, DOMSELAAR R V, NEOGI U. Immune checkpoints as the immune system regulators and potential biomarkers in hiv-1 infection[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(7): 2019-2027. DOI: 10.3390/ijms19072000.
- [16] ROWSHANRAVAN B, HALLIDAY N, SANSOM D M. CTLA-4: a moving target in immunotherapy[J]. *Blood*, 2018, 131(1): 58-67. DOI:10.1182/blood-2017-06-741033.
- [17] KOWALCZYK A, D'SOUZA C A, ZHANG L. Cell-extrinsic CTLA4-mediated regulation of dendritic cell maturation depends on STAT3[J]. *Eur J Immunol*, 2014, 44(4): 1143-1155. DOI: 10.1002/eji.201343601.
- [18] WING K, ONISHI Y, PRIETO-MARTIN P, et al. CTLA-4 control over Foxp3⁺ regulatory T cell function[J]. *Science*, 2008, 322(5899): 271-275. DOI:10.1126/science.1160062.
- [19] CHEN X, DU Y, HU Q, et al. Tumor-derived CD4⁺CD25⁺regulatory T cells inhibit dendritic cells function by CTLA-4[J]. *Pathol Res Pract*, 2017, 213(3): 245-249. DOI:10.1016/j.prp.2016.12.008.
- [20] MUNN D H, SHARMA M D, MELLOR A L. Ligation of B7-1/B7-2 by human CD4⁺ T cells triggers indoleamine 2,3-dioxygenase activity in dendritic cells[J]. *J Immunol*, 2004, 172(7): 4100-4110. DOI:10.4049/jimmunol.172.7.4100.
- [21] OVCINNIKOV V, ROSS E M, PETERSON L, et al. CTLA-4-mediated transendocytosis of costimulatory molecules primarily targets migratory dendritic cells[J]. *Sci Immunol*, 2019, 4(35): 902-909. DOI:10.1126/sciimmunol.aaw0902.
- [22] SNYDER A, MAKAROV V, MERGHOUB T, et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(23): 2189-2199. DOI:10.1056/NEJMoal406498.
- [23] PAULSEN E E, KILVAER T K, RAKAEE M, et al. CTLA-4 expression in the non-small cell lung cancer patient tumor microenvironment: diverging prognostic impact in primary tumors and lymph node metastases[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2017, 66(11): 1449-1461. DOI:10.1007/s00262-017-2039-2.
- [24] CONTARDI E, PALMISANO G L, TAZZARI P L, et al. CTLA-4 is constitutively expressed on tumor cells and can trigger apoptosis upon ligand interaction[J]. *Int J Cancer*, 2005, 117(4): 538-550. DOI: 10.1002/ijc.21155.
- [25] MAO H, ZHANG L, YANG Y, et al. New insights of CTLA-4 into its biological function in breast cancer[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2010, 10(7): 728-736. DOI:10.2174/156800910793605811.
- [26] CHEN X, SHAO Q, HAO S, et al. CTLA-4 positive breast cancer cells suppress dendritic cells maturation and function[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(8): 13703-13715. DOI:10.18632/oncotarget.14626.
- [27] BUERMANN A, ROMERMANN D, BAARS W, et al. Inhibition of B-cell activation and antibody production by triggering inhibitory signals via the PD-1/PD-ligand pathway[J]. *Xeno Transplan*, 2016, 23(5): 347-356. DOI:10.1111/xen.12261.
- [28] TAN J, CHEN S, LU Y, et al. Higher PD-1 expression concurrent with exhausted CD8⁺ T cells in patients with de novo acute myeloid leukemia[J]. *Chin J Cancer Res*, 2017, 29(5): 463-470. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2017.05.11.
- [29] SUGIURA D, MARUHASHI T, OKAZAKI I M, et al. Restriction of PD-1 function by cis-PD-L1/CD80 interactions is required for optimal T cell responses[J]. *Science*, 2019, 364(6440): 558-566. DOI:10.1126/science.aav7062.
- [30] SPONAAS A M, MOHARRAMI N N, FEYZI E, et al. PDL1 Expression on Plasma and Dendritic Cells in Myeloma Bone Marrow Suggests Benefit of Targeted anti PD1-PDL1 Therapy[J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0139867. DOI:10.1371/journal.pone.0139867.
- [31] LIM T S, CHEW V, SIEW J L, et al. PD-1 expression on dendritic cells suppresses CD8(+) T cell function and antitumor immunity[J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(3): e1085146. DOI:10.1080/2162402X.2015.1085146.
- [32] KREMPSKI J, KARYAMPUDI L, BEHRENS M D, et al. Tumor-infiltrating programmed death receptor-1⁺ dendritic cells mediate immune suppression in ovarian cancer[J]. *J Immunol*, 2011, 186(12): 6905-6913. DOI:10.4049/jimmunol.1100274.
- [33] 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]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(328): 328rv324. DOI:10.1126/scitranslmed.aad7118.
- [34] KUIPERS H, MUSKENS F, WILLART M, et al. Contribution of the PD-1 ligands/PD-1 signaling pathway to dendritic cell-mediated CD4⁺ T cell activation[J]. *Eur J Immunol*, 2006, 36(9): 2472-2482. DOI:10.1002/eji.200635978.
- [35] SAGE P T, SCHILDBERG F A, SOBEL R A, et al. Dendritic cell PD-L1 limits autoimmunity and follicular T cell differentiation and function[J]. *J Immunol*, 2018, 200(8): 2592-2602. DOI:10.4049/jimmunol.1701231.
- [36] PARK S J, NAMKOONG H, DOH J, et al. Negative role of inducible PD-1 on survival of activated dendritic cells[J]. *J Leukoc Biol*, 2014, 95(4): 621-629. DOI:10.1189/jlb.0813443.
- [37] HU Z, MA Y, SHANG Z, et al. Improving immunotherapy for colorectal cancer using dendritic cells combined with anti-programmed death-ligand in vitro[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(4): 5345-5351. DOI:10.3892/ol.2018.7978.
- [38] YE Z, YUE L, SHI J, et al. Role of IDO and TDO in cancers and related diseases and the therapeutic implications[J]. *J Cancer*, 2019, 10(12): 2771-2782. DOI:10.7150/jca.31727.
- [39] SALAZAR F, AWUAH D, NEGM O H, et al. The role of indoleamine 2,3-dioxygenase-aryl hydrocarbon receptor pathway in the TLR4-induced tolerogenic phenotype in human DCs[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 43337. DOI:10.1038/srep43337.
- [40] CURTI A, TRABANELLI S, ONOFRI C, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase-expressing leukemic dendritic cells impair a leukemia-specific immune response by inducing potent T regulatory cells[J]. *Haematologica*, 2010, 95(12): 2022-2030. DOI: 10.3324/haematol.2010.025924.
- [41] ZHANG Y, FU J, SHI Y, et al. A new cancer immunotherapy via simultaneous DC-mobilization and DC-targeted IDO gene silencing using an immune-stimulatory nanosystem[J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(8): 2039-2052. DOI:10.1002/ijc.31588.
- [42] OHSHIMA Y, TANAKA Y, TOZAWA H, et al. Expression and function of OX40 ligand on human dendritic cells[J]. *J Immunol*, 1997, 159(8): 3838-3848.
- [43] YANAGITA S, HORI T, MATSUBARA Y, et al. Retroviral transduc-

- tion of acute myeloid leukaemia-derived dendritic cells with OX40 ligand augments their antigen presenting activity[J]. *Br J Haematol*, 2004, 124(4): 454-462. DOI:10.1046/j.1365-2141.2003.04791.x.
- [44] DANNULL J, NAIR S, SU Z, et al. Enhancing the immunostimulatory function of dendritic cells by transfection with mRNA encoding OX40 ligand[J]. *Blood*, 2005, 105(8): 3206-3213. DOI:10.1182/blood-2004-10-3944.
- [45] LIU Y J. Thymic stromal lymphopoietin and OX40 ligand pathway in the initiation of dendritic cell-mediated allergic inflammation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 120(2): 238-244; quiz 245-236. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.06.004.
- [46] GODEFROY E, MANCHES O, DRENO B, et al. Matrix metalloproteinase-2 conditions human dendritic cells to prime inflammatory T(H)2 cells via an IL-12- and OX40L-dependent pathway[J]. *Cancer Cell*, 2011, 19(3): 333-346. DOI:10.1016/j.ccr.2011.01.037.
- [47] MARINELARENA A, BHATTACHARYA P, KUMAR P, et al. Identification of a novel OX40L(+) dendritic cell subset that selectively expands regulatory T cells[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 14940. DOI:10.1038/s41598-018-33307-z.
- [48] KUMAR P, ALHARSHAWI K, BHATTACHARYA P, et al. Soluble OX40L and JAG1 induce selective proliferation of functional regulatory T-cells independent of canonical TCR signaling[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 39751. DOI:10.1038/srep39751.
- [49] WANG B, JIANG H, ZHOU T, et al. Expression of ICOSL is associated with decreased survival in invasive breast cancer[J]. *Peer J*, 2019, 7: e6903. DOI:10.7717/peerj.6903.
- [50] TANG G, QIN Q, ZHANG P, et al. Reverse signaling using an inducible costimulator to enhance immunogenic function of dendritic cells[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2009, 66(18): 3067-3080. DOI:10.1007/s00018-009-0090-7.
- [51] TANG G S, ZHANG W W, JUN W U. Increasing TGF- β 1 by dendritic cells during its maturation induced by ICOS/ICOSL reverse signal[J]. *Chin J Immunol*, 2011, 27(06): 502-506 + 510. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2011.06.005.
- [52] DANESHMANDI S, POURFATHOLLAH A A, FOROUZANDEH-MOGHADDAM M. Enhanced CD40 and ICOSL expression on dendritic cells surface improve anti-tumor immune responses; effectiveness of mRNA/chitosan nanoparticles[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2018, : 1-12. DOI:10.1080/08923973.2018.1510959.
- [53] FAGET J, BENDRISS-VERMARE N, GOBERT M, et al. ICOS-ligand expression on plasmacytoid dendritic cells supports breast cancer progression by promoting the accumulation of immunosuppressive CD4⁺ T cells[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(23): 6130-6141. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2409.
- [54] DAS M, ZHU C, KUCHAROO V K. Tim-3 and its role in regulating anti-tumor immunity[J]. *Immunol Rev*, 2017, 276(1): 97-111. DOI: 10.1111/imr.12520.
- [55] MAURYA N, GUJAR R, GUPTA M, et al. Immunoregulation of dendritic cells by the receptor T cell Ig and mucin protein-3 via Bruton's tyrosine kinase and c-Src[J]. *J Immunol*, 2014, 193(7): 3417-3425. DOI:10.4049/jimmunol.1400395.
- [56] CHIBA S, BAGHDADI M, AKIBA H, et al. Tumor-infiltrating DCs suppress nucleic acid-mediated innate immune responses through interactions between the receptor TIM-3 and the alarmin HMGB1 [J]. *Nat Immunol*, 2012, 13(9): 832-842. DOI:10.1038/ni.2376.
- [57] CHEVALIER M F, BOHNER P, PIERAERTS C, et al. Immunoregulation of dendritic cell subsets by inhibitory receptors in urothelial cancer[J]. *Eur Urol*, 2017, 71(6): 854-857. DOI: 10.1016/j.euro.2016.10.009.
- [58] KANZAKI M, WADA J, SUGIYAMA K, et al. Galectin-9 and T cell immunoglobulin mucin-3 pathway is a therapeutic target for type 1 diabetes[J]. *Endocrinology*, 2012, 153(2): 612-620. DOI: 10.1210/en.2011-1579.
- [59] NAGAHARA K, ARIKAWA T, OOMIZU S, et al. Galectin-9 increases Tim-3⁺ dendritic cells and CD8⁺ T cells and enhances antitumor immunity via galectin-9-Tim-3 interactions[J]. *J Immunol*, 2008, 181(11): 7660-7669. DOI:10.4049/jimmunol.181.11.7660.
- [60] 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. DOI:10.18632/gene-sandcancer.180.
- [61] LIANG B, WORKMAN C, LEE J, et al. Regulatory T cells inhibit dendritic cells by lymphocyte activation gene-3 engagement of MHC class II[J]. *J Immunol*, 2008, 180(9): 5916-5926. DOI: 10.4049/jimmunol.180.9.5916.
- [62] CASTELLI C, TRIEBEL F, RIVOLTINI L, et al. Lymphocyte activation gene-3 (LAG-3, CD223) in plasmacytoid dendritic cells (pDCs): a molecular target for the restoration of active antitumor immunity[J]. *Oncoimmunology*, 2014, 3(11): e967146. DOI: 10.4161/21624011.2014.967146.
- [63] YU X, HARDEN K, GONZALEZ L C, et al. The surface protein TIGIT suppresses T cell activation by promoting the generation of mature immunoregulatory dendritic cells[J]. *Nat Immunol*, 2009, 10(1): 48-57. DOI:10.1038/ni.1674.
- [64] SOLOMON B L, GARRIDO-LAGUNA I. TIGIT: a novel immunotherapy target moving from bench to bedside[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2018, 67(11): 1659-1667. DOI: 10.1007/s00262-018-2246-5.
- [65] ZHANG Q, BI J, ZHENG X, et al. Blockade of the checkpoint receptor TIGIT prevents NK cell exhaustion and elicits potent anti-tumor immunity[J]. *Nat Immunol*, 2018, 19(7): 723-732. DOI: 10.1038/s41590-018-0132-0.
- [66] ZHU H, WANG M, DU Y, et al. 4-1BBL has a Possible role in mediating castration-resistant conversion of prostate cancer via up-regulation of androgen receptor[J]. *J Cancer*, 2019, 10(11): 2464-2471. DOI:10.7150/jca.29648.
- [67] LADERACH D, WESA A, GALY A. 4-1BB-ligand is regulated on human dendritic cells and induces the production of IL-12[J]. *Cell Immunol*, 2003, 226(1): 37-44. DOI:10.1016/j.cellimm.2003.11.003.
- [68] DHARMADHIKARI B, NICKLES E, HARFUDDIN Z, et al. CD137L dendritic cells induce potent response against cancer-associated viruses and polarize human CD8(+) T cells to Tc1 phenotype [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2018, 67(6): 893-905. DOI: 10.1007/s00262-018-2144-x.
- [69] HODI F S, O'DAY S J, MCDERMOTT D F, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(8): 711-723. DOI:10.1056/NEJMoa1003466.
- [70] RIBAS A, COMIN-ANDUIX B, CHMIELOWSKI B, et al. Dendritic cell vaccination combined with CTLA4 blockade in patients with metastatic melanoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(19): 6267-6276.

- DOI:10.1158/1078-0432.CCR-09-1254.
- [71] WILGENHOF S, CORTHALS J, HEIRMAN C, et al. Phase II study of autologous monocyte-derived mrna electroporated dendritic cells (TriMixDC-MEL) plus ipilimumab in patients with pretreated advanced melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(12): 1330-1338. DOI:10.1200/JCO.2015.63.4121.
- [72] ZHANG X, ZHU S, LI T, et al. Targeting immune checkpoints in malignant glioma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(4): 7157-7174. DOI: 10.18632/oncotarget.12702.
- [73] REICHERT J M. Antibodies to watch in 2017[J]. *MAbs*, 2017, 9(2): 167-181. DOI:10.1080/19420862.2016.1269580.
- [74] ANTONIOS J P, SOTO H, EVERSON R G, et al. PD-1 blockade enhances the vaccination-induced immune response in glioma[J]. *JCI Insight*, 2016, 1(10): e87059. DOI:10.1172/jci.insight.87059.
- [75] GE Y, XI H, JU S, et al. Blockade of PD-1/PD-L1 immune checkpoint during DC vaccination induces potent protective immunity against breast cancer in hu-SCID mice[J]. *Cancer Lett*, 2013, 336(2): 253-259. DOI:10.1016/j.canlet.2013.03.010.
- [76] 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.
- [77] FURUSE M, NONOGUCHI N, OMURA N, et al. Immunotherapy of nivolumab with dendritic cell vaccination is effective against intractable recurrent primary central nervous system lymphoma: a case report[J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2017, 57(4): 191-197. DOI:10.2176/nmc.cr.2016-0330.
- [78] SOLIMAN H, KHAMBATI F, HAN H S, et al. A phase-1/2 study of adenovirus-p53 transduced dendritic cell vaccine in combination with indoximod in metastatic solid tumors and invasive breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(11): 10110-10117. DOI:10.18632/oncotarget.24118.

[收稿日期] 2019-06-15

[修回日期] 2019-08-02

[本文编辑] 王映红