

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.05.015

· 综述 ·

PD-L1 表达及其调控在胶质瘤免疫治疗中作用的研究进展

Research progress of PD-L1 expression and its regulation in glioma immunotherapy

韦俐 综述; 蒋敬庭 审阅(苏州大学附属第三医院 肿瘤生物诊疗中心, 江苏省肿瘤免疫治疗工程技术研究中心, 苏州大学细胞治疗研究院, 江苏 常州 213003)

[摘要] 以PD-1/PD-L1轴为靶点的免疫检查点阻断治疗策略已经应用于临床上多种肿瘤的治疗。PD-L1作为表达于肿瘤细胞中的重要免疫调控靶点,可以应用单克隆抗体阻断其介导的免疫抑制作用,从而恢复T细胞对肿瘤细胞的识别和杀伤。但是,PD-L1的表达受多种因素调控,包括基因组水平、翻译后修饰过程以及翻译后CMTM4/6介导的内含体循环调控等。本文就PD-L1蛋白表达的受调控过程及其在胶质瘤免疫治疗中作用的研究进展作一综述。

[关键词] 免疫检查点; PD-1; PD-L1; 翻译后修饰; 胶质瘤

[中图分类号] R730.264; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)05-0566-05

由于胶质瘤的异质性、基因组的差异性以及肿瘤微环境中免疫反应的响应性等因素都会对PD-1/PD-L1免疫检查点阻断治疗的效果产生较大影响^[1],几项针对PD-1/PD-L1靶点的单抗制剂在临床上的疗效都不理想^[2]。事实上,肿瘤细胞表面表达的PD-L1蛋白还受多种因素调节,这为采用非直接单抗阻断PD-1/PD-L1轴的方式开发抗肿瘤药物带来了更多选择。本文针对PD-L1蛋白表达在肿瘤中的受调控过程进行综述,期望为以PD-L1为靶点的胶质瘤免疫治疗提供相关依据。

1 PD-L1的结构及细胞表达

PD-L1也称为CD274或者B7-H1,属于B7家族一员^[3-4]。全长的PD-L1蛋白由290个氨基酸残基组成,分子量约40 000。作为一个I型穿膜蛋白,PD-L1拥有位于胞膜外的IgV样和IgC样结构域,一段穿膜结构域以及具有信号转导功能的胞内结构域^[5]。

作为最重要的免疫检查点分子之一,PD-L1在多种细胞中表达^[6]。相关的研究^[7-8]表明,PD-L1在胶质瘤细胞中呈高水平表达,在成胶质细胞瘤细胞中的表达水平尤其高。除此之外,PD-L1还表达于单核细胞、淋巴细胞、肿瘤浸润的免疫细胞中^[9-10]。但PD-L1在各种细胞中的表达水平并不一致,这是因为PD-L1除了受基因的转录水平调控外,还与胶质瘤微环境中的细胞因子表达水平以及PD-L1所在细胞中蛋白的翻译后修饰相关。研究^[11]发现,与PD-1不同,PD-L1在几乎所有的肿瘤细胞表面过表达。

2 PD-L1表达的调控机制

PD-L1高表达介导了PD-1/PD-L1通路的免疫共抑制信号,使肿瘤细胞获得免疫逃逸能力。而在胶

质瘤微环境中,除了肿瘤细胞自身基因突变以及外在因素诱导的PD-L1基因扩增外,PD-L1蛋白翻译后修饰、与肿瘤微环境中其他细胞的相互作用都会影响PD-L1的表达。

2.1 基因组调控

PD-L1基因组表达水平是决定PD-L1蛋白水平的关键因素。研究^[12]表明,PD-L1基因的转录受NF- κ B、IRF1、HIF- α 、STAT等多种转录因子调控。胶质瘤细胞本身就是一种免疫细胞,具有表达Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)的能力,因此在胶质瘤微环境中其他免疫细胞分泌的细胞因子会选择性地活化TLRs-MyD88-TRAF6-NF- κ B通路,促使转录因子NF- κ B磷酸化后进入细胞,启动PD-L1的基因转录^[13]。IFN能够启动不依赖于TLRs-MyD88-TRAF6通路的NF- κ B活化机制,选择性地激活干扰素受体(IFNGR),活化IFNs-IFNGR-Erk1/2-NF- κ B通路,促

[基金项目] 国家重点研发资助项目(No. 2018YFC1313400); 国家科技支撑计划资助项目(No. 2015BAI12B12); 国家自然科学基金海外及港澳学者合作研究基金项目(No. 31729001); 国家自然科学基金资助项目(No. 31570877, 31570908, 81972869, 81902386, 31800745); 江苏省重点研发计划专项资金项目(No. BE2018645)。Project supported by the National Key Research and Development Program (No. 2018YFC1313400), the National Science and Technology Supporting Program (No. 2015BAI12B12), the Joint Research Fund for Overseas Chinese, Hong Kong and Macao Scholars (No. 31729001), the National Natural Science Foundation of China (No. 31570877, 31570908, 81972869, 81902386, 31800745), and the Key Research and Development Project of Jiangsu Province (No. BE2018645)

[作者简介] 韦俐(1981-),女,硕士生,副主任技师,主要从事肿瘤免疫治疗相关研究,E-mail: 2539749366@qq.com

[通信作者] 蒋敬庭(JIANG Jingting, corresponding author),教授,博士生导师,主要从事肿瘤免疫治疗相关的基础和临床研究,E-mail: jiangjingting@suda.edu.cn

进 NF- κ B 介导的 PD-L1 基因转录^[13]。细胞因子和 IFN 除了激活 NF- κ B 的转录, 还可激活 JAK-STAT 介导的 PD-L1 基因转录^[12,14]。而其他肿瘤组织内部的缺氧条件也会使脯氨酸羟化酶失活, 从而阻止缺氧诱导因子(HIF1/2)的泛素降解, 促进 HIF1/2 进入细胞核内启动 PD-L1 的基因转录^[15-17]。当然, 其他转录因子如 MYC、ALK 等基因也能影响 PD-L1 的基因转录^[18-19]。

PD-L1 基因的转录决定了 PD-L1 蛋白表达水平, 转录生成的 PD-L1 mRNA 也受众多因素的调节。EGFR 在胶质肿瘤组织中也具有高表达的特点, 而 TGF 和 EGF 都可以选择性地激活 EGFR 受体, 启动 PI3K-Akt-mTOR 通路, 促进 PD-L1 mRNA 的翻译^[20]。除了受信号通路介导对翻译过程的调节, PD-L1 的 mRNA 稳定性也受一系列的 microRNA 的调节。MicroRNA200 和 microRNA34a 等可在正常细胞中表达并且促进 PD-L1 mRNA 的分解, 抑制 PD-L1 蛋白的翻译。但在肿瘤细胞中, 类似 microRNA200 这类具有抑制 PD-L1 表达的 microRNA 会消失, 导致 PD-L1 mRNA 的翻译过程失去控制, 引起 PD-L1 的大量表达^[12]。

2.2 翻译后修饰

翻译后修饰主要包括泛素化、糖基化和磷酸化, 它们可以影响蛋白分子的翻译过程、蛋白的稳定性和蛋白分子之间的相互作用。这 3 种修饰本身存在着相互关联, 一般而言, 泛素化修饰可以启动蛋白酶体降解途径, 促进蛋白降解, 而糖基化修饰具有稳定蛋白结构的作用^[21-22]。磷酸化修饰更倾向于负责调节上述两种修饰, 或者激活特定的蛋白功能^[12]。

泛素是一种小分子蛋白, 由 76 个氨基酸残基组成, 分子量约 8 451, 受泛素标记的蛋白分子会被 26S 蛋白酶体降解。在泛素标记底物分子的过程中会受泛素激活酶 E1-泛素结合酶 E2-泛素连接酶 E3 轴的调控, 最终使底物蛋白发生泛素化修饰^[23-24]。E3 泛素连接酶具有底物识别功能, 也是形成特异性泛素化降解途径的关键, 多种 E3 泛素连接酶介导了 PD-L1 的降解^[25-28]。含 E3 泛素蛋白连接酶的 β -转导素重复序列包含蛋白 (β -transducin repeats-containing proteins, β -TrCP) 是识别 PD-L1 的最重要的 E3 泛素连接酶, 可以介导 PD-L1 赖氨酸 K48 位泛素化修饰, 并降解结构异常的 PD-L1 蛋白^[29]。因此, 在 β -TrCP 蛋白过表达后会显著降低 PD-L1 在肿瘤中的蛋白表达。羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶降解蛋白 1 (HMG-CoA reductase degradation protein 1, HRD1) 也发挥着 E3 泛素连接酶功能, 并识别糖基化结构异常的 PD-L1, 促进内质网降解途径的 PD-L1 降解^[30]。当然, Cullin

3-SPOP^[28]、FBXO38^[25]、Cbl-b 和 c-Cbl^[26] 等其他 E3 连接酶都可以介导 PD-L1 的泛素化并影响 PD-L1 蛋白的表达。PD-L1 蛋白的泛素化修饰还会受去泛素化酶的调节, 继而影响 PD-1/PD-L1 轴调控的免疫活性^[31-32]。CSN5^[33]、USP15^[31] 和 USP22^[32] 都是调控 PD-L1 去泛素化修饰的重要的去泛素化酶, 在 CSN5 表达后启动 PD-L1 的去泛素化修饰, 使 PD-L1 蛋白表达稳定, 避免 26S 蛋白酶体的降解。

与泛素化修饰介导的 PD-L1 蛋白降解相反的是, PD-L1 糖基化修饰可以稳定 PD-L1 的蛋白表达^[29,34-35]。糖基化修饰主要包括 N-连接糖基化修饰 (N-GlcNAc) 和 O-连接糖基化修饰 (O-GlcNAc)。目前尚未见 PD-L1 可以发生 O-GlcNAc 修饰的相关报道, 而研究多集中在 N-GlcNAc 修饰上。N-GlcNAc 修饰受糖基转移酶和糖苷酶的调节, 糖基转移酶可以将聚糖链转移到底物蛋白上, 增加蛋白稳定性, 而糖苷酶更多地是将底物蛋白上的聚糖链水解, 降低底物蛋白稳定性^[36]。PD-L1 是高度糖基化修饰的蛋白, 可以在天冬氨酸的 N35、192、200 和 219 位上发生 N-连接糖基化修饰^[12,29]。并且 PD-L1 的糖基化修饰是具有致癌性的, 这种糖基化修饰对于 PD-1/PD-L1 的相互作用必不可少^[33,35]。同时, 糖基化修饰后的 PD-L1 可以显著增加 PD-L1 的半衰期, 增加 PD-1/PD-L1 对 T 细胞的免疫抑制^[12]。

磷酸化修饰过程中需要激酶参与, 多种激酶都可以介导 PD-L1 磷酸化修饰^[29,34]。糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 beta, GSK-3 β) 是一种非常保守的丝氨酸/苏氨酸激酶, 可以诱导 PD-L1 苏氨酸 T180 和丝氨酸 184 位的磷酸化修饰^[29]。酪氨酸激酶 1 (tyrosine-protein kinase, janus kinase 1, JAK1) 是一种非受体型酪氨酸蛋白激酶, 可以介导 PD-L1 酪氨酸 Y112 位的磷酸化修饰^[34]。AMP 依赖的蛋白激酶 AMPK 同样能够诱导 PD-L1 丝氨酸 S195 位的磷酸化修饰^[30]。PD-L1 磷酸化修饰很少表现出特有作用, 更多地表现为对泛素化和糖基化修饰的调节。如 GSK-3 β 介导的 PD-L1 的磷酸化修饰可以增加 PD-L1 的泛素化修饰, 促进 PD-L1 的降解^[29]。AMPK 诱导的 PD-L1 S195 位磷酸化会干扰 PD-L1 N 35、192、200 和 219 位上的糖基化修饰, 使 PD-L1 结构异常后被内质网降解途径降解^[30]。而 JAK1 介导 PD-L1 Y112 位的磷酸化修饰则可以促进 PD-L1 的糖基化修饰来维持 PD-L1 的稳定性^[34]。

2.3 内含体循环

内含体循环介导的 PD-L1 表达既没有改变 PD-L1 的基因组也没有干扰 PD-L1 的反应后修饰, 这种独特的调节方式可能是维持肿瘤细胞中 PD-L1 高

表达的重要调节机制^[37-38]。而维持PD-L1内含体循环稳定需要PD-L1配体CMTM6/CMTM4的参与,其中CMTM6更为关键,只有当CMTM6缺失时CMTM4才以“备胎”形式发挥调节作用,并且CMTM4的调节能力要远低于CMTM6^[39]。肿瘤细胞表面的PD-L1会与CMTM6一起以复合物形式被内吞,形成内含体,再以囊泡运输的形式转运到细胞膜表面,形成内含体转运循环,维持肿瘤细胞中PD-L1的稳定。但是当CMTM6被敲除后,被内含体内吞的PD-L1会在循环过程中被溶酶体捕捉并降解^[37]。事实上,在多数肿瘤细胞中PD-L1和CMTM6都是处于高表达水平的,而CMTM6对PD-L1这种独特的协同保护机制也是导致PD-1/PD-L1免疫检查点抑制T细胞免疫应答的关键。正如前文所述,GSK-3 β 激活诱导的PD-L1磷酸化会促使PD-L1经泛素化修饰后降解^[29]。但是,在多种肿瘤中GSK-3 β 和PD-L1都是高表达的^[40-41]。这与GSK-3 β 介导的PD-L1磷酸化促使PD-L1经泛素降解后表达下降相矛盾。而CMTM6介导的内含体循环可能正是逃避PD-L1泛素降解的重要途径,因为内含体中并不存在使PD-L1降解的酶。

3 胶质瘤免疫治疗与PD-1/PD-L1

PD-L1在多形性成胶质细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)细胞中高表达^[13]。尽管临床前研究^[42]表明阻断PD-1/PD-L1具有良好的抗肿瘤应用潜力,但多项以PD-1为靶点治疗GBM的临床研究却都没有取得好的疗效,这也使得以PD-1/PD-L1为靶点的免疫治疗策略在治疗GBM时存在诸多争议^[41]。这可能和胶质瘤独特的肿瘤微环境相关。

与其他实体瘤不同的是,胶质瘤所处的中枢神经系统的免疫原性反应更低^[41]。在相同的条件下,PD-1单抗阻断PD-1/PD-L1免疫抑制作用,增加CD8⁺T细胞数量,但是激活的T细胞可能又很快被其他免疫抑制网络所抑制,因为T细胞的活化还受其他因素调节。胶质瘤的多样性也使得PD-1/PD-L1阻断治疗面临更多挑战^[41]。胶质瘤具有肿瘤内异质性和肿瘤间异质性,而根据基因组差异胶质瘤又有不同的亚型即神经元型、前神经元型、经典型和间充质型等,不同亚型的胶质瘤具有不同的微环境特点^[43]。例如,WANG等^[44]发现,间充质型的胶质瘤微环境中CD4⁺T细胞、M2型极化的巨噬细胞和中性粒细胞都普遍增加,但是在另外3种亚型中却没有这种现象。这也使得间充质型胶质瘤中T细胞的活化更加困难。

相比于PD-1,PD-L1显示出更独特的表达特性。但是有研究^[13,45-46]表明,在胶质瘤微环境中,肿瘤细胞

和肿瘤浸润的免疫细胞表面均有较高水平的PD-L1表达,高表达的PD-L1与PD-1结合后会下调T细胞免疫应答。而相比于非小细胞肺癌和黑色素瘤,胶质瘤的肿瘤浸润淋巴细胞较少^[41],这使得PD-L1单抗制剂应用于胶质瘤时对免疫细胞的干预作用更小,表现出倾向于肿瘤细胞的非特异性“靶向性”。因此,2016年以来,几项以PD-L1为靶点的单抗制剂也已经启动了针对胶质瘤的临床试验^[2]。

4 结语

PD-L1作为重要的免疫检查点分子,与PD-1受体的相互作用具有负性调节效应T细胞活化的能力。原本机体的自我免疫平衡机制在肿瘤中却成了肿瘤细胞逃避免疫监视的重要途径。因此,通过单抗制剂阻断PD-1与PD-L1的结合可以阻断肿瘤细胞或者抗原提呈细胞对T细胞活性的抑制,恢复T细胞对肿瘤的识别和杀伤能力。这种独特的免疫杀伤治疗策略也已经在非小细胞肺癌、乳腺癌和黑色素瘤等肿瘤的治疗中取得良好的临床效果。但是,胶质瘤中更加复杂的微环境特点使免疫疗法至今仍无法取得临床突破。因为中枢神经系统中的血脑屏障可能降低单抗制剂与胶质瘤中T细胞表面PD-1或者肿瘤细胞表面的PD-L1的靶向结合,即使这些单抗制剂可以到达胶质瘤组织,也可能会靶向到胶质瘤微环境中其他表达PD-1或者PD-L1的免疫细胞,破坏PD-1或者PD-L1固有的免疫调节作用,引起严重的不良反应。因此,降低胶质瘤中PD-L1的免疫抑制作用可能是免疫检查点阻断治疗胶质瘤并减少不良反应的关键。

[参考文献]

- [1] GHOSH D, NANDI S, BHATTACHARJEE S. Combination therapy to checkmate Glioblastoma: clinical challenges and advances[J/OL]. Clin Transl Med, 2018, 7(1): 33[2019-11-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6191404/>. DOI: 10.1186/s40169-018-0211-8.
- [2] CACCESE M, INDRACCOLO S, ZAGONEL V, et al. PD-1/PD-L1 immune-checkpoint inhibitors in glioblastoma: a concise review[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2019, 135: 128-134. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.12.002.
- [3] 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. DOI: 10.1016/s0887-7963(00)80157-1.
- [4] SHI L, CHEN S H, YANG L J, et al. The role of PD-1 and PD-L1 in T-cell immune suppression in patients with hematological malignancies[J/OL]. J Hematol Oncol, 2013, 6(1): 74[2019-11-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3851976/>. DOI: 10.1186/1756-8722-6-74.

- [5] ZHANG X W, SCHWARTZ J C, GUO X L, et al. Structural and functional analysis of the costimulatory receptor programmed death-1[J]. *Immunity*, 2004, 20(3): 337-347. DOI:10.1016/s1074-7613(04)00051-2.
- [6] ZOU W P, CHEN L P. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment[J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(6): 467-477. DOI: 10.1038/nri2326.
- [7] BERGHOF A S, KIESEL B, WIDHALM G, et al. Programmed death ligand 1 expression and tumor-infiltrating lymphocytes in glioblastoma[J]. *Neuro-oncology*, 2015, 17(8): 1064-1075. DOI: 10.1093/neuonc/nou307.
- [8] NDUOM E K, WEI J, YAGHI N K, et al. PD-L1 expression and prognostic impact in glioblastoma[J]. *Neuro-oncology*, 2016, 18(2): 195-205. DOI:10.1093/neuonc/nov172.
- [9] FRANCISCO L M, SALINAS V H, BROWN K E, et al. PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells[J]. *J Exp Med*, 2009, 206(13): 3015-3029. DOI: 10.1084/jem.20090847.
- [10] XIE F T, XU M X, LU J, et al. The role of exosomal PD-L1 in tumor progression and immunotherapy[J/OL]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 146[2019-11-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6813045/>. DOI:10.1186/s12943-019-1074-3.
- [11] THOMPSON R H, GILLET M D, CHEVILLE J C, et al. Costimulatory B7-H1 in renal cell carcinoma patients: *Indicator* of tumor aggressiveness and potential therapeutic target[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(49): 17174-17179. DOI:10.1073/pnas.0406351101.
- [12] CHA J H, CHAN L C, LI C W, et al. Mechanisms controlling PD-L1 expression in cancer[J]. *Mol Cell*, 2019, 76(3): 359-370. DOI: 10.1016/j.molcel.2019.09.030.
- [13] LITAK J, MAZUREK M, GROCHOWSKI C, et al. PD-1/PD-L1 Axis in glioblastoma multiforme[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(21): E5347[2019-11-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6862444/>. DOI:10.3390/ijms20215347.
- [14] DARNELL J E Jr, KERR I M, STARK G R. Jak-STAT pathways and transcriptional activation in response to IFNs and other extracellular signaling proteins[J]. *Science*, 1994, 264(5164): 1415-1421. DOI:10.1126/science.8197455.
- [15] KAELIN W G Jr. The von Hippel-Lindau protein, HIF hydroxylation, and oxygen sensing[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 338(1): 627-638. DOI:10.1016/j.bbrc.2005.08.165.
- [16] BRUICK R K, MCKNIGHT S L. A conserved family of prolyl-4-hydroxylases that modify HIF[J]. *Science*, 2001, 294(5545): 1337-1340. DOI:10.1126/science.1066373.
- [17] RUF M, MOCH H, SCHRAML P. PD-L1 expression is regulated by hypoxia inducible factor in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2016, 139(2): 396-403. DOI:10.1002/ijc.30077.
- [18] KORTLEVER R M, SODIR N M, WILSON C H, et al. Myc cooperates with ras by programming inflammation and immune suppression[J/OL]. *Cell*, 2017, 171(6): 1301-1315.e14[2019-11-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5720393/>. DOI:10.1016/j.cell.2017.11.013.
- [19] 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 USA*, 2008, 105(52): 20852-20857. DOI:10.1073/pnas.0810958105.
- [20] TAYLOR T E, FURNARI F B, CAVENEE W K. Targeting EGFR for treatment of glioblastoma: molecular basis to overcome resistance[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2012, 12(3): 197-209. DOI: 10.2174/156800912799277557.
- [21] CHENG X X, ZHENG J, LI G, et al. Degradation for better survival? Role of ubiquitination in epithelial morphogenesis[J]. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 2018, 93(3): 1438-1460. DOI:10.1111/brv.12404.
- [22] JAYAPRAKASH N G, SUROLIA A. Role of glycosylation in nucleating protein folding and stability[J]. *Biochem J*, 2017, 474(14): 2333-2347. DOI:10.1042/BCJ20170111.
- [23] KWON Y T, CIECHANOVER A. The ubiquitin code in the ubiquitin-proteasome system and autophagy[J]. *Trends Biochem Sci*, 2017, 42(11): 873-886. DOI:10.1016/j.tibs.2017.09.002.
- [24] CIECHANOVER A. The unravelling of the ubiquitin system[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2015, 16(5): 322-324. DOI:10.1038/nrm3982.
- [25] MENG X B, LIU X W, GUO X D, et al. FBXO38 mediates PD-1 ubiquitination and regulates anti-tumour immunity of T cells[J]. *Nature*, 2018, 564(7734): 130-135. DOI:10.1038/s41586-018-0756-0.
- [26] WANG S, XU L, CHE X F, et al. E3 ubiquitin ligases Cbl-b and c-Cbl downregulate PD-L1 in EGFR wild-type non-small cell lung cancer[J]. *FEBS Lett*, 2018, 592(4): 621-630. DOI: 10.1002/1873-3468.12985.
- [27] ZHOU S L, ZHAO X Y, YANG Z, et al. Neddylation inhibition upregulates PD-L1 expression and enhances the efficacy of immune checkpoint blockade in glioblastoma[J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(3): 763-774. DOI:10.1002/ijc.32379.
- [28] ZHANG J F, BU X, WANG H Z, et al. Cyclin D-CDK4 kinase destabilizes PD-L1 via cullin 3-SPOP to control cancer immune surveillance[J]. *Nature*, 2018, 553(7686): 91-95. DOI: 10.1038/nature25015.
- [29] LI C W, LIM S O, XIA W Y, et al. Glycosylation and stabilization of programmed death ligand-1 suppresses T-cell activity[J/OL]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12632[2019-11-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5013604/>. DOI:10.1038/ncomms12632.
- [30] CHA J H, YANG W H, XIA W Y, et al. Metformin promotes antitumor immunity via endoplasmic-Reticulum-associated degradation of PD-L1[J]. *Mol Cell*, 2018, 71(4): 606-620. DOI: 10.1016/j.molcel.2018.07.030.
- [31] ZOU Q, JIN J, XIAO Y C, et al. T cell intrinsic USP15 deficiency promotes excessive IFN- γ production and an immunosuppressive tumor microenvironment in MCA-induced fibrosarcoma[J]. *Cell Rep*, 2015, 13(11): 2470-2479. DOI:10.1016/j.celrep.2015.11.046.
- [32] HUANG X, ZHANG Q, LOU Y, et al. USP22 deubiquitinates CD274 to suppress anticancer immunity[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(10): 1580-1590. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-18-0910.
- [33] LIM S O, LI C W, XIA W Y, 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.
- [34] CHAN L C, LI C W, XIA W Y, et al. IL-6/JAK1 pathway drives PD-L1 Y112 phosphorylation to promote cancer immune evasion[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(8): 3324-3338. DOI:10.1172/JCI126022.
- [35] LI C W, LIM S O, CHUNG E M, et al. Eradication of triple-negative breast cancer cells by targeting glycosylated PD-L1[J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(2): 187-201. DOI:10.1016/j.ccell.2018.01.009.
- [36] SCHWARZ F, AEBI M. Mechanisms and principles of N-linked

- protein glycosylation[J]. *Curr Opin Struct Biol*, 2011, 21(5): 576-582. DOI:10.1016/j.sbi.2011.08.005.
- [37] BURR M L, SPARBIER C E, CHAN Y C, et al. CMTM6 maintains the expression of PD-L1 and regulates anti-tumour immunity[J]. *Nature*, 2017, 549(7670): 101-105. DOI:10.1038/nature23643.
- [38] MEZZADRA R, SUN C, JAE L T, et al. Identification of CMTM6 and CMTM4 as PD-L1 protein regulators[J]. *Nature*, 2017, 549(7670): 106-110. DOI:10.1038/nature23669.
- [39] MAMESSIER E, BIRNBAUM D J, FINETTI P, et al. CMTM6 stabilizes PD-L1 expression and refines its prognostic value in tumors [J/OL]. *Ann Transl Med*, 2018, 6(3): 54[2019-11-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5879522/>. DOI: 10.21037/atm.2017.11.26.
- [40] MANCINELLI R, CARPINO G, PETRUNGARO S, et al. Multifaceted roles of GSK-3 in cancer and autophagy-related diseases[J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 4629495[2019-11-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5742885/>. DOI: 10.1155/2017/4629495.
- [41] WANG X, GUO G C, GUAN H, et al. Challenges and potential of PD-1/PD-L1 checkpoint blockade immunotherapy for glioblastoma [J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 87[2019-11-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6380009/>. DOI: 10.1186/s13046-019-1085-3.
- [42] REARDON D A, GOKHALE P C, KLEIN S R, et al. Glioblastoma eradication following immune checkpoint blockade in an orthotopic, immunocompetent model[J]. *Cancer Immunol Res*, 2016, 4(2): 124-135. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-15-0151.
- [43] VERHAAK R G, HOADLEY K A, PURDOM E, et al. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1[J]. *Cancer Cell*, 2010, 17(1): 98-110. DOI: 10.1016/j.ccr.2009.12.020.
- [44] WANG Q H, HU B L, HU X, et al. Tumor evolution of glioma-intrinsic gene expression subtypes associates with immunological changes in the microenvironment[J/OL]. *Cancer Cell*, 2018, 33(1): 152[2019-12-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5892424/>. DOI:10.1016/j.ccell.2017.12.012.
- [45] LOUVEAU A, SMIRNOV I, KEYES T J, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels[J]. *Nature*, 2015, 523(7560): 337-341. DOI:10.1038/nature14432.
- [46] GOLDMANN J, KWIDZINSKI E, BRANDT C, et al. T cells traffic from brain to cervical lymph nodes via the cribriform plate and the nasal mucosa[J]. *J Leukoc Biol*, 2006, 80(4): 797-801. DOI:10.1189/jlb.0306176.

[收稿日期] 2020-01-06

[修回日期] 2020-04-16

[本文编辑] 黄静怡