

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.05.016

· 综述 ·

受体酪氨酸激酶 AXL 与肿瘤免疫治疗

Receptor tyrosine kinase AXL in tumor immunotherapy

查俐¹综述; 吕明², 施明¹ 审阅(1. 徐州医科大学 江苏省肿瘤生物治疗研究所, 江苏 徐州 221002; 2 杭州尚健生物技术有限公司, 浙江 杭州 310056)

[摘要] AXL 是受体酪氨酸激酶 TAM(TYRO3-AXL-MERTK)家族中的一员, 被认为是一种癌基因, 不仅在多种癌症中高表达, 而且也表达于包括 NK 细胞、树突状细胞(DC)、T 细胞在内的多种免疫细胞, 且可以通过调节其下游的信号通路影响免疫细胞的发育及功能。AXL 作为一种“免疫检查点”参与抗肿瘤免疫反应的调控, 或将成为肿瘤免疫治疗的新靶点。本文主要介绍 AXL 在不同免疫细胞中的生物学功能, 以及目前靶向 AXL 相关药物的研究进展, 以期研发 AXL 靶向药物和制定联合用药策略提供新思路。

[关键词] AXL; 受体酪氨酸激酶; 免疫细胞; 肿瘤; 免疫治疗

[中图分类号] R730.3; R730.54 **[文献标识]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)05-0531-06

AXL 一词源于希腊语“Anexelekto”, 意为“不受控制的”, AXL 与 TYRO3、MER 共同组成受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)中的 TAM 家族。AXL 基因位于染色体 19q13.2, 共有 20 个外显子, 编码一个 894 个氨基酸的蛋白分子。在结构上, AXL 包含 3 个结构域: 胞外结构域、穿膜域和胞内域。AXL 的配体为生长停滞特异性蛋白 6(growth arrest specific protein 6, Gas6)。AXL 的激活方式包括: 配体依赖的激活和配体非依赖的激活。1988 年, 研究者^[1]在慢性髓性白血病患者向急性期转化的相关基因筛选中发现了 AXL 基因。1991 年, 两个课题组^[2-3]报道了 AXL 是一种具有转化潜力的受体酪氨酸激酶, 但它在细胞内的作用不清楚, 其中一个研究组将其命名为 UFO, 意为“未知功能的”。1996 年, AXL 被证明能够影响成纤维细胞的有丝分裂和生存^[4]。近年来的研究^[5-6]发现, AXL 激活后能够活化下游多个信号通路, 包括激活肌醇 3 激酶(PI3K)、蛋白激酶 C(PKC)等, AXL 在肺腺癌、乳腺癌、胰腺癌、胃癌等多种肿瘤组织中过表达, 并参与调控肿瘤侵袭、转移和耐药等过程。以 AXL 为靶点开发小分子抑制剂和抗体是肿瘤治疗领域的热点之一。临床上常用的抗凝血药物华法林可抑制 Gas6/AXL 通路, 有报道^[7]一项包含 125.67 万人参与的大型队列研究, 服用华法林可显著降低 50 岁以上人群的肿瘤发病率。

AXL 表达于多种免疫细胞, 参与调控多种免疫细胞的生物学行为, 在抗肿瘤免疫反应中发挥重要的调控作用。本文就近年来 AXL 在肿瘤免疫治疗中的研究进展作一综述。

1 AXL 与免疫细胞

AXL 参与机体的多种免疫活动。在呼吸合胞体

病毒(RSV)感染的小鼠模型中, RSV 促进肺组织产生 GAS6。GAS6/AXL 信号使肺泡巨噬细胞由抗菌表型转化为 M2 型巨噬细胞^[8]。抗 AXL 抗体可以显著增加 IFN- γ ⁺ 的 T 细胞和 NK 细胞数量, 并显著抑制 RSV 的复制。在 H1N1 病毒感染的模型中, 抗 AXL 抗体可以显著增加 IFN- β ⁺ 的巨噬细胞和树突状细胞(DC)的数量, 并抑制中性粒细胞的浸润^[9]。有研究^[10]表明, AXL 抑制剂的抗肿瘤效应依赖于免疫系统的存在, AXL 抑制剂 RXDX-106 在免疫功能健全的小鼠中, 肿瘤体积抑制率可以达到 60%, 而在免疫缺陷小鼠中, 使用 RXDX-106 治疗, 肿瘤体积抑制率仅为 20% 左右。RXDX-106 可以增加肿瘤组织中的淋巴细胞浸润, 使巨噬细胞向 M1 型极化, 增强 T 细胞和 NK 细胞的活化。AXL 可能是一个广谱的免疫检查点^[11], 靶向 AXL 可调控多种免疫细胞活性及功能。

1.1 AXL 与 NK 细胞

AXL 在 NK 细胞的发育过程中发挥重要作用。2006 年, CARAUX 等^[12]报道, NK 细胞表达 TAM 家族成员 AXL、TYRO3 和 MERTK, 而骨髓基质细胞表达 TAM 的配体 Gas6 和 protein S。白细胞介素-15(IL-15)是驱动 CD34⁺ 造血祖细胞向 NK 细胞分化的关键因子。阻断 Gas6/AXL 信号显著降低了 IL-15 诱导

[基金项目] 国家自然科学基金面上资助项目(No. 81972719, No. 81773258, No. 81773086); 2020 年江苏省研究生科研创新计划资助项目(No. KYCX20_2492)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 81972719, No. 81773258, No. 81773086), and the Postgraduate Research Innovation Program of Jiangsu Province in 2020(No. KYCX20_2492)

[作者简介] 查俐(1994-), 女, 硕士生, 主要从事肿瘤免疫学研究, E-mail: 847313164@qq.com

[通信作者] 施明(SHI Ming, corresponding author), 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事肿瘤免疫学研究, E-mail: sm200@sohu.com

CD34⁺造血祖细胞向 CD3⁺CD56⁺ NK 细胞(成熟 NK 细胞)分化的数量,且 CD3⁺CD56⁺ NK 细胞分泌 IFN- γ 的能力明显下降^[13]。KIM 等^[14]报道,AXL 是 NK 细胞分化的必要条件,而 Mer 和 Tyro3 介导的信号可能只是 NK 细胞分化的充分条件,AXL 激动剂能够促进 NK 细胞表达 IFN- γ 和穿孔素,并上调成熟 NK 细胞特异性受体 IL-2R、IL-15R。由此可见,AXL 能够调节骨髓来源的 NK 细胞的发育和功能成熟。

但是,亦有研究^[15-16]发现,阻断 AXL 可促进 NK 细胞的抗肿瘤活性,使用 TAM 抑制剂可增强 NK 细胞体内抗转移活性,显著降低小鼠乳腺癌和黑色素瘤转移。在胰腺癌模型中,阻断 Gas6 可以激活 NK 细胞,从而抑制胰腺癌的肺转移。CHIRINO 等^[17]报道了包括 AXL 在内的 TAM 受体抑制 NK 细胞活化的分子机制, Gas6 结合 TAM 受体诱导 E3 泛素连接酶 Cbl-b 的磷酸化以及 LAT1 的降解,进而拮抗 NK 细胞的功能,如脱颗粒和释放 IFN- γ 。无独有偶,另一课题组^[18]也观察到 I 型干扰素可上调 AXL 表达,抑制 NK 细胞产生 IFN- γ 。

此外,抑制肿瘤细胞 AXL 通路,可能通过诱导 NF- κ B 活化,上调 ICAM1 和 ULBP1 的表达水平,进而提高肺癌细胞和宫颈癌细胞对 NK 细胞杀伤的敏感性,间接增强 NK 细胞的抑瘤活性^[19-20]。因此,改变 NK 细胞或肿瘤细胞 AXL 信号活性,可能对 NK 细胞抗肿瘤生物学功能产生直接/间接的影响。

1.2 AXL 与巨噬细胞

巨噬细胞是组织微环境的重要组成部分,参与清除凋亡细胞和调控免疫反应。AXL 在巨噬细胞吞噬凋亡细胞的过程中发挥重要作用。巨噬细胞上的 AXL 以 Gas6 为桥联配体去识别凋亡细胞膜上的磷脂酰丝氨酸,即“吃我”(eat-me)信号^[21-22],在细胞死亡早期就将其吞噬清除,这一过程被称为“胞葬作用”^[23]。在肿瘤微环境中,胞葬作用可减少死亡细胞内容物(如,细胞碎片或 DNA)释放引起的炎症反应,有助于肿瘤的免疫耐受^[24]。此外,AXL 在肿瘤相关巨噬细胞上高表达,可以促进巨噬细胞向 M2 表型极化^[25]。在乳腺癌模型中,抗 AXL 抗体可抑制肿瘤相关巨噬细胞分泌炎性细胞因子^[26]。因此,阻断 AXL 以减少巨噬细胞介导的胞葬作用和巨噬细胞向 M2 型的极化可能是潜在的肿瘤免疫治疗策略^[8,25]。

巨噬细胞还可以表达 AXL 的配体。在乳腺癌模型中,癌前病变组织中的巨噬细胞表达 Gas6,后者作用于癌前病变细胞,加速其向恶性表型的转化^[27]。此外,有研究^[28]证实,肿瘤相关巨噬细胞吞噬化疗诱导的凋亡细胞后,可分泌 14-3- ζ ,其通过与肿瘤细胞上 AXL 结合,活化促生存信号通路,诱导胰腺导管腺癌耐药。因此,

通过靶向 AXL,调控巨噬细胞与肿瘤细胞之间的相互作用亦是抗肿瘤免疫的研究方向之一。

1.3 AXL 与 DC

DC 是抗原递呈能力最强的免疫细胞,也是唯一可以活化初始 T 细胞的一类免疫细胞,在抗肿瘤免疫反应中发挥重要作用。就目前的研究报道而言,AXL 信号活化可能具有双向调节 DC 的免疫功能。

AXL 负调控 DC 活化。DC 活性异常升高是引发类风湿性关节炎的原因之一。与健康供者的 DC 相比,类风湿关节炎患者的 DC 中 AXL 表达水平降低^[29]。在联合敲除 AXL、Tyro 3 和 Mer(TAM)的小鼠中 LPS 诱导的 DC 活化显著增强^[30],在 DC 中增强 AXL 的表达可抑制 DC 表达炎症因子^[29]。Toll 样受体(TLR)信号通路促进 DC 活化。包括 AXL 在内的 TAM 通过诱导 SOCS1 和 SOCS3 的表达,抑制 TLR 信号通路的活化^[31-32]。MHCII 的表达对于 DC 介导的抗肿瘤免疫反应十分重要。AXL 抑制剂 RXDX-106 可显著增强小鼠结肠癌移植瘤组织中 MHCII^b DC 的比例^[10]。最近,有研究者^[33]在人和小鼠的非小细胞肺癌组织中发现了一群新的 DC,命名为高表达免疫调控分子的成熟 DC(mregDC)。在 mregDC 中,AXL 活化可上调 PD-L1 表达。有研究^[34-35]发现,DC 中高水平表达的 PD-L1 可与 DC 表达的 CD80 顺式相互作用,亦可与 T 细胞中表达的 PD-1 或 CD80 反式相互作用,这些都可以影响抗肿瘤免疫反应。

但是,亦有研究^[36-37]发现,阻断 AXL 可抑制 DC 对 T 细胞的激活以及 DC 介导的抗原交叉递呈,提示了 AXL 信号通路影响 DC 介导的抗肿瘤免疫反应的复杂性。

1.4 AXL 与 T 细胞

T 细胞受体(TCR)活化可诱导人 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞表达 TAM 家族成员 MERTK^[38-40]。有研究^[41]报道,小鼠调节性 T 细胞(Treg)表达 AXL 及其配体 Gas6,外源性 Gas6 刺激可增强 Treg 的免疫抑制功能。敲除 AXL 后,这种效应减弱,提示 AXL 参与调控 Treg 的免疫抑制功能。但 AXL 在除 Treg 作用外对其他类型 T 细胞中的表达水平及生物学效应仍有待进一步研究。

已有的研究^[19]提示,AXL 对 T 细胞功能的影响更多为“间接”调控,在人肺癌细胞中过表达 AXL 可以使肿瘤细胞对 T 细胞的杀伤产生抗性,靶向 AXL 的小分子抑制剂可以通过拮抗肿瘤细胞 AXL 信号,间接增强 T 细胞的抑瘤活性,AXL 信号激活可抑制 MHC I 表达。因此,阻断该信号可增强 MHC-I 表达,进而促进 CD8⁺T 细胞对靶细胞的特异性杀伤^[42-43]。此外,表达于巨噬细胞和树突状细胞的 AXL 被 RXDX-106 抑制后,可进一步提高 T 细胞在肿瘤局部

的浸润和杀伤功能^[10]。提示, 深入探究 AXL 对 T 细胞抗肿瘤免疫反应直接/间接调控作用, 对于提高以 T 细胞为核心的细胞免疫治疗的疗效具有重要价值。

1.5 AXL 与其他免疫细胞

AXL 还可通过直接/间接影响其他免疫细胞功能, 实现其对抗肿瘤免疫反应的调控作用。骨髓来源的抑制性细胞(MDSC)可促进肿瘤的免疫逃逸。转录因子 STAT3 活化能够促进 MDSC 的存活并阻止其向 DC 或巨噬细胞分化。2019 年 HOLTZHAUSEN 等^[41]报道, TAM 抑制剂可拮抗 AXL 介导的 STAT3 磷酸化, 逆转 MDSC 的免疫抑制表型, 促进 CD8⁺T 细胞在肿瘤组织中的浸润, 从而协同增强抗 PD-1 抗体的疗效。同年, HAIDER 等^[45]报道了 AXL 与 TGF- β 共同诱导肝癌细胞分泌中性粒细胞趋化因子 CXCL5, 促进中性粒细胞在肝癌组织中的浸润, 形成免疫抑制微环境。

综上所述, AXL 可直接/间接影响 NK 细胞、巨噬细胞、DC 及 T 细胞等多种免疫细胞的生物学活性, 在抗肿瘤免疫反应中发挥重要的调控作用, AXL 可被视为“免疫检查点”。不同类型肿瘤背景下, 揭示 AXL 调控免疫系统的精确分子机制, 有利于进一步提高肿瘤免疫治疗的疗效。

2 AXL 靶向药物

鉴于 AXL 在多种肿瘤中高表达, 并且在肿瘤免疫逃逸和恶性演进过程中发挥重要作用, AXL 靶向药物正在成为各大制药公司的开发热点。靶向 AXL 的策略主要包括靶向胞内段激酶结构域抑制其活化和靶向胞外段抑制其与配体 Gas6 结合或与其他受体相互作用。AXL 的靶向药物的类型主要包括小分子抑制剂和抗体。

2.1 AXL 抑制剂

根据与 AXL 结合位点的不同, 可以将 AXL 抑制剂分为两类。I 型抑制剂可与 AXL 激酶结构域的天冬氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸(DFG)基序结合; II 型抑制剂能够与 DFG 以外的部分结合。目前, 已有多款 AXL 小分子抑制剂进入临床试验(表 1)。其中, BGB324 和 TP-0903 以 AXL 为单一靶点, ONO-7475 以 AXL 和 MerTK 为靶点^[46]。其余的多数抑制剂为多靶点抑制剂, 可同时靶向包括 AXL 在内的多个激酶, 例如, RXDX-106 可以抑制整个 TAM 家族成员^[10], 多靶点受体型酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)抑制剂 S49076 也可抑制 AXL。事实上, 一些 FDA 批准的药物也具有抑制 AXL 活性的作用。例如, 作为 MET 或 VEGFR2 抑制剂而开发的 cabozantinib、crizotinib 和 foretinib 亦具有抑制 AXL 的功能。但是, 应用多靶点抑制剂可能导致不可预知的毒副作用, 特别是在联合用药时, 平衡利弊尤为重要。

开发特异性高的单一靶点 AXL 抑制剂是未来的研究方向之一。

2.2 抗 AXL 抗体

LECONET 等^[47]通过重组人 AXL 胞外段蛋白免疫小鼠, 筛选到了 D9 和 E8 两株特异性抗 AXL 单克隆抗体, 该抗体可抑制 AXL 及其下游 AKT 的磷酸化, 同时不干扰 AXL 与配体 GAS6 的结合; 体内外实验证实应用这两种抗体能有效抑制胰腺癌细胞的增殖和迁移, 并显著减缓移植瘤在小鼠体内的生长速度、延长小鼠生存期。YE 等^[26]通过噬菌体人源抗体库筛选技术获得了一株靶向 AXL 的单克隆抗体 YW327.6S2, 该抗体可有效阻断 GAS6 与 AXL 的结合, 下调 AXL 表达, 抑制 AXL 下游信号通路活化。深入研究发现, 该抗体还可抑制肿瘤相关巨噬细胞释放炎性细胞因子和趋化因子(如 IL-6、TNF- α 、G-CSF、MIP-1 及 MCP-1)。动物实验同时证实, YW327.6S2 可有效抑制非小细胞肺癌 A549 细胞及乳腺癌细胞 MDA-MB-231 在 SCID 小鼠中的生长, 并协同增强 VEGF 或 EGFR 抑制剂的疗效。BOSHUIZEN 等^[48]研发了靶向 AXL 的抗体-药物偶联物(ADC): AXL-107-MMAE, 即将抗 AXL 抗体与抗微管类药物 MMAE 偶联, 并已在多种临床前研究模型中取得了良好的抗肿瘤活性。目前, AXL-107-MMAE 正在进行 I/II 期临床试验, 用于治疗包括卵巢癌、NSCLC 和黑色素瘤在内的多种实体瘤, 以评估其在临床应用中的安全性和有效性。此外, FDA 还批准了另一个靶向 AXL 的抗体-药物偶联物 BA3011 进入 I/II 期临床实验, 主要用于晚期实体瘤的治疗。

截至目前, 以 AXL 为靶点的药物已有 2 项获批上市, 20 多项处于临床前研究阶段。相信随着对该分子研究的不断深入, 尤其对抗肿瘤免疫反应调控机制方面的解析, 将有助于阐明此类药物的作用机制, 进一步明确其适用范围和制定更加有针对性的个体化治疗策略。

3 结 语

AXL 在多种肿瘤组织中过表达, 对肿瘤的恶性演进起促进作用。此外, AXL 还在抗肿瘤免疫反应中发挥重要的调控作用。因此, 以 AXL 为靶点开发新型抗肿瘤药物即可抑制肿瘤生长、转移, 又可激活自身抗肿瘤免疫反应。鉴于 AXL 信号调控抗肿瘤免疫反应的机制尚未完全阐明, 进一步深入探究不同肿瘤背景下 AXL 如何调控肿瘤相关免疫细胞的生物学行为, 将为研发更为安全、有效的 AXL 靶向药物, 制定更为科学、合理的基于 AXL 靶向药物的联合治疗方案提供更多的实验依据。

表1 AXL抑制剂

药物	靶点	作用	临床实验标识号	研发阶段	应用	联合药物
BGB324 (R428)	AXL	阻断AXL的催化活性,降低AXL和p-AXL的表达;上调Puma的表达抑制AKT和MAPK通路,抑制BCL2的表达	NCT02922777	I/II	NSCLC	多西他赛 手术 派姆单抗 曲美替尼
			NCT03965494	I	成胶质细胞瘤	
			NCT03184558	II	TNBC	
			NCT02872259	I/II	黑色素瘤	
			NCT03824080	II	AML、MDS	
TP-0903	AXL	干扰AXL磷酸化,逆转EMT,增强抗凋亡蛋白如MCL-1、XIAP和BCL-2耗竭	NCT03572634	I/II	CLL	伊布替尼
			NCT02729298	Ia/Ib	NSCLC、CRC	
BMS777607	AXL、MET、 RON、Tyro3	抑制MET自身磷酸化及下游分子ERK、AKT、p70S6K、S6等的激活	NCT00605618	I/II	转移性食管癌	
NCT01721148	I	恶性实体瘤				
RXDX-106	AXL、MET、 Tyro3、MER	TAM家族抑制剂,能够调节巨噬细胞、NK和DC等发挥抗肿瘤作用	NCT03454243	I	转移性实体瘤	
MGCD265	MET、RON、 VEGFR1/2/3、AXL	小分子多靶点TKI	NCT02544633	II	MET突变的NSCLC	埃罗替尼 多西他赛
			NCT00975767	I	NSCLC	
MGCD516	DDR2、EPHA3、AXL、 MER、VEGFR3	广谱RTKs	NCT03680521	II	肾透明细胞癌	纳武单抗
S49076	MET、AXL、FGFR	阻断细胞fc-Met、FGFR和AXL磷酸化,抑制下游信号传导		II	NSCLC,成胶质细胞瘤	
LDC-1267	MER、Tyro3、AXL			临床前		
CT053	MET、VEGFR2、 AXL		NCT03758287	I/II	NSCLC	吉非替尼
			NCT03876925	I/II	转移性肾细胞癌	
			NCT03125876	I	AML	
ONO-7475	AXL、MER、FLT3		NCT03730337	I	转移性实体瘤	
			NCT03176277	I/II	急性骨髓性白血病	
INCB081776			NCT03522142	I	实体瘤	
BGB-149			NCT03795142	I	肿瘤	
BPI-9016	MET、AXL		NCT02929290	I	NSCLC、实体瘤	
DS-1205			NCT03255083	I	NSCLC	奥西替尼 吉非替尼
			NCT03599518	I	EGFR突变NSCLC	
Cabozantinib (XL184)	AXL、VEGFR2、 MET、RET、KIT	广谱TKI抑制剂,能够抑制肿瘤相关血管生成和转移	NCT04205799	II	转移性宫颈癌	埃罗替尼
			NCT01954745	II	晚期胆管癌	
			NCT01908426	III	转移性肾细胞癌	
			NCT00596648	I/II	NSCLC	
Foretinib	MET、VEGFR2、ROS、 RON、AXL、TIE-2	阻断AXL磷酸化,抑制细胞增殖和存活	NCT01147484	II	复发性乳腺癌	
			NCT00920192	I	肝细胞癌	
Bosutinib	AXL、ABL、 SRC	抑制AXL的自磷酸化,同时伴有Slug表达的抑制,稳定细胞间黏附,增加 β -catenin膜定位	NCT01331291	II	成胶质细胞瘤	
			NCT00319254	II	乳腺癌	
			NCT02228382	IV	处理过的Ph ⁺ CML	
Gilteritinib	AXL、FLT3	吡嗪酰胺衍生物,是一种小分子FLT3/AXL抑制剂,能抑制AXL从而抑制组成型FLT3活性	NCT02495233	I/II	NSCLC	吉列替尼
			NCT02927262	II	AML FLT3突变的复发/难治性AML	
Sunitinib	PDGFR、VEGFR2、 FLT3、KIT、AXL	多靶点TK,抑制AXL活性	NCT01525550	IV	胰腺癌	
			NCT01824615	II	卵巢癌	
			NCT00794950	II	尿路上皮癌	
			NCT00372775	II	NSCLC	
Crizotinib	MET、ALK、 RON、AXL	多靶点TKI,在多种恶性肿瘤中表现出抗肿瘤活性	NCT02737501	III	ALK阳性的NSCLC	布加替尼
			NCT02223819	II	葡萄膜黑色素瘤	

[参 考 文 献]

- [1] LIU E, HJELLE B, BISHOP J M. Transforming genes in chronic myelogenous leukemia[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1988, 85(6): 1952-1956. DOI: 10.1073/pnas.85.6.1952.
- [2] O'BRYAN J P, FRYE R A, COGSWELL P C, et al. axl, a transforming gene isolated from primary human myeloid leukemia cells, encodes a novel receptor tyrosine kinase[J]. *Mol Cell Biol*, 1991, 11(10): 5016-5031. DOI: 10.1128/mcb.11.10.5016.
- [3] JANSSEN J, SCHULZ A, STEENVOORDEN A, et al. A novel putative tyrosine kinase receptor with oncogenic potential[J]. *Oncogene*, 1991, 6(11): 2113-2120.
- [4] GORUPPI S, RUARO E, SCHNEIDER C J O. Gas6, the ligand of Axl tyrosine kinase receptor, has mitogenic and survival activities for serum starved NIH3T3 fibroblasts[J]. *Oncogene*, 1996, 12(3): 471-480.
- [5] TSUKITA Y, FUJINO N, MIYAUCHI E, et al. Axl kinase drives immune checkpoint and chemokine signalling pathways in lung adenocarcinomas[J/OL]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 24[20-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6369543/>. DOI: 10.1186/12943-19-953-y.
- [6] ZHU C J, WEI Y Q, WEI X W. AXL receptor tyrosine kinase as a promising anti-cancer approach: functions, molecular mechanisms and clinical applications[J/OL]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 153 [20-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6827209/>. DOI:10.1186/s12943-019-1090-3.
- [7] HAALAND G S, FALK R S, STRAUME O, et al. Association of warfarin use with lower overall cancer incidence among patients older than 50 years[J/OL]. *JAMA Intern Med*, 2017, 177(12): 1774-1780 [2020-11-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5820735/>. DOI:10.1001/amainternmed.17.5512.
- [8] SHIBATA T, MAKINO A, OGATA R, et al. Respiratory syncytial virus infection exacerbates pneumococcal pneumonia via Gas6/Axl-mediated macrophage polarization[J/OL]. *J Clin Invest*, 2020, 130(6): 3021-3037[2020-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7260035/>. DOI:10.1172/CI125505.
- [9] SHIBATA T, HABEL D M, COELHO A L, et al. Axl receptor blockade ameliorates pulmonary pathology resulting from primary viral infection and viral exacerbation of asthma[J/OL]. *J Immunol*, 2014, 192(8): 3569-3581[2020-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4509623/>. DOI:10.4049/jimmunol.302766.
- [10] YOKOYAMA Y, LEW E, SEELIGE R, et al. Immuno-oncological efficacy of RXDX-106, a novel TAM (TYRO3, AXL, MER) family small-molecule kinase inhibitor[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(8): 1996-2008. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-2022.
- [11] AKALU Y, ROTHLIN C, GHOSH S J I R. TAM receptor tyrosine kinases as emerging targets of innate immune checkpoint blockade for cancer therapy[J]. *Immunol Rev*, 2017, 276(1): 165-177. DOI: 10.1111/imr.12522.
- [12] CARAUX A, LU Q, FERNANDEZ N, et al. Natural killer cell differentiation driven by Tyro3 receptor tyrosine kinases[J]. *Nat Immunol*, 2006, 7(7): 747-754. DOI: 10.1038/ni1353.
- [13] PARK I K, GIOVENZANA C, HUGHES T L, et al. The Axl/Gas6 pathway is required for optimal cytokine signaling during human natural killer cell development[J/OL]. *Blood*, 2009, 113(11): 2470-2477[2020-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2656272/>. DOI:10.1182/blood-2008-05-157073.
- [14] KIM E M, LEE E H, LEE H Y, et al. Axl signaling induces development of natural killer cells in vitro and in vivo[J]. *Protoplasma*, 2017, 254(2): 1091-1101. DOI: 10.1007/s00709-016-1016-5.
- [15] PAOLINO M, CHOIDAS A, WALLNER S, et al. The E3 ligase Cbl-b and TAM receptors regulate cancer metastasis via natural killer cells[J]. *Nature*, 2014, 507(7493): 508-512. DOI: 10.1038/nature12998.
- [16] IRELAND L, LUCKETT T, SCHMID M C, et al. Blockade of stromal Gas6 alters cancer cell plasticity, activates NK cells, and inhibits pancreatic cancer metastasis[J/OL]. *Front Immunol*, 2020, 11: 297[2020-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7056881/>. DOI:10.3389/fimmu.2020.00297.
- [17] CHIRINO L M, KUMAR S, OKUMURA M, et al. TAM receptors attenuate murine NK-cell responses via E3 ubiquitin ligase Cbl-B[J/OL]. *Eur J Immunol*, 2020, 50(1): 48-55[2020-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7769591/>. DOI: 10.1002/eji.201948204.
- [18] LEE A J, MIAN F, POZNANSKI S M, et al. Type I interferon receptor on NK cells negatively regulates interferon- γ production[J/OL]. *Front Immunol*, 2019, 10:1261[2020-11-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6558015/>. DOI:10.3389/fimmu.2019.1261.
- [19] TERRY S, ABDOU A, ENGELSEN A S T, et al. AXL targeting overcomes human lung cancer cell resistance to NK- and CTL-mediated cytotoxicity[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(11): 1789-1802. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-18-0903.
- [20] LEE E H, JI K Y, KIM E M, et al. Blockade of Axl signaling ameliorates HPV16E6-mediated tumorigenicity of cervical cancer[J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 5759[2020-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5516033/>. DOI:10.1038/s41598-017-05977-8.
- [21] LEMKE G J N R I. How macrophages deal with death[J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(9): 539-549. DOI: 10.1038/s41577-019-0167-y.
- [22] GRABIEC A M, GOENKA A, FIFE M E, et al. Axl and MerTK receptor tyrosine kinases maintain human macrophage efferocytic capacity in the presence of viral triggers[J/OL]. *Eur J Immunol*, 2018, 48(5): 855-860[2020-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6001567/>. DOI: 10.1002/eji.201747283.
- [23] MORIOKA S, MAUERÖDER C, RAVICHANDRAN K S. Living on the edge: efferocytosis at the interface of homeostasis and pathology[J/OL]. *Immunity*, 2019, 50(5): 1149-1162[2020-11-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6721617/>. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.04.018.
- [24] KUMAR S, CALIANESE D, BIRGE R J I R. Efferocytosis of dying cells differentially modulate immunological outcomes in tumor microenvironment[J]. *Immunol Rev*, 2017, 280(1): 149-164. DOI: 10.1111/imr.12587.
- [25] MYERS K V, AMEND S R, PIENTA K J. Targeting Tyro3, Axl and MerTK (TAM receptors): implications for macrophages in the tumor microenvironment[J/OL]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 94[2020-11-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6515593/>. DOI:10.1186/s12943-019-1022-2.
- [26] YE X, LI Y, STAWICKI S, et al. An anti-Axl monoclonal antibody attenuates xenograft tumor growth and enhances the effect of

- multiple anticancer therapies[J]. *Oncogene*, 2010, 29(38): 5254-5264. DOI: 10.1038/onc.2010.268.
- [27] GOMES A M, CARRON E C, MILLS K L, et al. Stromal Gas6 promotes the progression of premalignant mammary cells[J/OL]. *Oncogene*, 2019, 38(14): 2437-2450[2020-11-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6450766/>. DOI:10.1038/s41388-018-0593-5.
- [28] D'ERRICO G, ALONSO-NOCELO M, VALLESPINOS M, et al. Tumor-associated macrophage-secreted 14-3-3 ζ signals via AXL to promote pancreatic cancer chemoresistance[J]. *Oncogene*, 2019, 38(27): 5469-5485. DOI:10.1038/s41388-019-0803-9.
- [29] KUROWSKA-STOLARSKA M, ALIVERNINI S, MELCHOR E G, et al. MicroRNA-34a dependent regulation of AXL controls the activation of dendritic cells in inflammatory arthritis[J/OL]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15877[2020-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5489689/>. DOI:10.1038/ncomms15877.
- [30] LU Q, LEMKE G. Homeostatic regulation of the immune system by receptor tyrosine kinases of the Tyro 3 family[J]. *Science*, 2001, 293(5528): 306-311. DOI:10.1126/science.1061663.
- [31] ROTHLIN C V, GHOSH S, ZUNIGA E I, et al. TAM receptors are pleiotropic inhibitors of the innate immune response[J]. *Cell*, 2007, 131(6): 1124-1136. DOI:10.1016/j.cell.2007.10.034.
- [32] O'NEILL L A. TAMpering with toll-like receptor signaling[J]. *Cell*, 2007, 131(6): 1039-1041. DOI:10.1016/j.cell.2007.11.032.
- [33] MAIER B, LEADER A M, CHEN S T, et al. A conserved dendritic-cell regulatory program limits antitumour immunity[J/OL]. *Nature*, 2020, 580(7802): 257-262[2020-11-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7787191/>. DOI:10.1038/s41586-020-2134-y.
- [34] ZHAO Y L, LEE C K, LIN C H, et al. PD-L1: CD80 Cis-heterodimer triggers the co-stimulatory receptor CD28 while repressing the inhibitory PD-1 and CTLA-4 pathways[J/OL]. *Immunity*, 2019, 51(6): 1059-1073.e9[2020-11-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6935268/>. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.11.003.
- [35] 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.
- [36] SCHMID E T, PANG I K, CARRERA SILVA E A, et al. AXL receptor tyrosine kinase is required for T cell priming and antiviral immunity[J/OL]. *Elife*, 2016, 5: e12414[2020-11-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4924996/>. DOI:10.7554/eLife.12414.
- [37] SUBRAMANIAN M, HAYES C D, THOME J J, et al. An AXL/LRP-1/RANBP9 complex mediates DC efferocytosis and antigen cross-presentation in vivo[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(3): 1296-1308. DOI: 10.1172/jci72051.
- [38] CARRERA SILVA E A, CHAN P Y, JOANNAS L, et al. T cell-derived protein S engages TAM receptor signaling in dendritic cells to control the magnitude of the immune response[J/OL]. *Immunity*, 2013, 39(1): 160-170[2020-11-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4017237/>. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.06.010.
- [39] PEETERS M J W, DULKEVICIUTE D, DRAGHI A, et al. MERTK Acts as a costimulatory receptor on human CD8⁺ T cells[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(9): 1472-1484. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-18-0841.
- [40] CABEZÓN R, CARRERA-SILVA E A, FLÓREZ-GRAU G, et al. MERTK as negative regulator of human T cell activation[J]. *J Leukoc Biol*, 2015, 97(4): 751-760. DOI:10.1189/jlb.3a0714-334r.
- [41] ZHAO G J, ZHENG J Y, BIAN J L, et al. Growth arrest-specific 6 enhances the suppressive function of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells mainly through axl receptor[J/OL]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017: 6848430[2020-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5320320/>. DOI:10.1155/2017/6848430.
- [42] AGUILERA T A, RAFAT M, CASTELLINI L, et al. Reprogramming the immunological microenvironment through radiation and targeting Axl[J/OL]. *Nat Commun*, 2016, 7:13898[2020-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5196438/>. DOI:10.1038/ncomms13898.
- [43] LEE J H, SHKLOVSKAYA E, LIM S Y, et al. Transcriptional downregulation of MHC class I and melanoma de-differentiation in resistance to PD-1 inhibition[J/OL]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1897 [2020-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7171183/>. DOI:10.1038/s41467-020-15726-7.
- [44] HOLTZHAUSEN A, HARRIS W, UBIL E, et al. TAM family receptor kinase inhibition reverses MDSC-mediated suppression and augments anti-PD-1 therapy in melanoma[J/OL]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(10): 1672-1686[2020-11-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6943983/>. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-19-0008.
- [45] HAIDER C, HNAT J, WAGNER R, et al. Transforming growth factor- β and axl induce CXCL5 and neutrophil recruitment in hepatocellular carcinoma [J/OL]. *Hepatology*, 2019, 69(1): 222-236 [2020-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6590451/>. DOI:10.1002/hep.30166.
- [46] RUVOLO P P, MA H X, RUVOLO V R, et al. Anexlektio/MER tyrosine kinase inhibitor ONO-7475 arrests growth and kills FMS-like tyrosine kinase 3-internal tandem duplication mutant acute myeloid leukemia cells by diverse mechanisms[J/OL]. *Haematologica*, 2017, 102(12): 2048-2057 [2020-11-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5709104/>. DOI:10.3324/haematol.2017.168856.
- [47] LECONET W, LARBOURET C, CHARDÈS T, et al. Preclinical validation of AXL receptor as a target for antibody-based pancreatic cancer immunotherapy[J]. *Oncogene*, 2014, 33(47): 5405-5414. DOI: 10.1038/onc.2013.487.
- [48] BOSHUIZEN J, KOOPMAN L A, KRIJGSMAN O, et al. Cooperative targeting of melanoma heterogeneity with an AXL antibody-drug conjugate and BRAF/MEK inhibitors[J]. *Nat Med*, 2018, 24(2): 203-212. DOI:10.1038/nm.4472.

[收稿日期] 2020-12-20

[修回日期] 2021-04-10

[本文编辑] 阮芳铭