

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.12.011

· 综述 ·

共信号分子功能及其在肿瘤治疗中的应用

The functions of co-signaling molecules and their clinical applications in cancer therapy

马晓天 综述; 郭振红 审阅(海军军医大学 免疫学研究所暨医学免疫学国家重点实验室, 上海 200433)

[摘要] B7/CD28家族分子作为主要的共信号分子,在T细胞功能调控及免疫应答中发挥着至关重要的作用,关于其功能的研究及应用在世界范围内广泛开展。其中,CD28和CTLA-4都可以与B7-1/B7-2结合,但CD28能够促进T细胞增殖,维持Treg细胞稳态;而CTLA-4则可以抑制T细胞增殖,影响CD4⁺T细胞的分化;抗CTLA-4单抗ipilimumab与抗PD-1单抗联用能够用于治疗PD-L1⁺的非小细胞肺癌以及无症状的IV期黑色素瘤。PD-L1/PD-L2:PD-1途径则可以通过多种方式调节T细胞功能,参与CD8⁺T细胞“耗竭”状态的形成与维持。目前,针对PD-L1/PD-L2:PD-1途径的免疫治疗相关药物开发广泛且较为成熟,抗PD-1单抗主要通过诱导肿瘤浸润的部分耗竭的CD8⁺T细胞亚群的扩增发挥抗肿瘤作用。ICOS:ICOSL途径在T细胞分化、细胞因子分泌以及体液免疫应答中起着重要作用,抗ICOS抗体药物feladilimab与抗PD-1单抗联用能够有效治疗多发性或难治性骨髓瘤。B7-H3同时具有共刺激效应和共抑制效应,阻断B7-H3后能够有效增强TIL的抗肿瘤效应,其单抗enoblituzumab能够与抗PD-1单抗联用治疗非小细胞肺癌。B7-H4、人内源性逆转录病毒-H长末端重复关联蛋白(human endogenous retrovirus-H long terminal repeat-associating protein, HHLA)以及含V结构域抑制T细胞活化的免疫球蛋白(V-domain Ig-cotaining suppressor of T cell activation, VISTA)均能够提供抑制信号,针对B7-H4靶点的CAR-T治疗以及VISTA的小分子抑制剂CA-170均有临床试验正在进行中。目前,对共信号分子的研究已经获得了长足进展,针对某些活化性分子或者抑制性分子开发了相关抗肿瘤药物并在临床中取得一定成效,但如何进一步提高其治疗有效率、减少不良反应等仍有待探索。

[关键词] 共信号分子;肿瘤免疫;CD28/CTLA-4;PD-1/PD-L1;ICOS;B7-H3;B7-H4

[中图分类号] R730.54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)12-1219-08

抗原提呈细胞(antigen presenting cells, APC)表面的主要组织相容性复合物(major histocompatibility complex, MHC)分子能够特异性识别同源抗原肽,进而触发T细胞受体(T cell receptor, TCR)信号传导,启动T细胞免疫应答。然而,大多数情况下,单独的TCR信号并不足以启动免疫应答,还需要由共信号分子传递的共刺激信号,进而激活T细胞,诱导克隆扩增和免疫应答。

共信号分子是细胞表面的糖蛋白。根据其功能,共信号分子可分为共刺激分子和共抑制分子,他们能够提供适当的正、负向信号以调控T细胞反应的启动、细胞生长、分化以及功能成熟。B7/CD28家族是最能显示共刺激分子及其受体相互作用机制的家族,通过关键的刺激或抑制信号,参与免疫平衡和防御,调节炎症或肿瘤发生发展。目前,B7/CD28家族分子,包括B7/CD28家族分子、PD-1/PD-L1、诱导性T细胞共刺激分子(inducible co-stimulator, ICOS)、B、T细胞弱化因子(B and T lymphocyte attenuator, BTLA)、含V结构域抑制T细胞活化的免疫球蛋白(V-domain Ig-cotaining suppressor of T cell activation, VISTA)和人内源性逆转录病毒-H长末端重复关联蛋白(human endogenous retrovirus-H long terminal repeat-associating protein 2, HHLA-2)等,相

关药物的研究取得了一定的进展,在肿瘤免疫治疗过程中发挥着重要作用。本文就B7/CD28家族共信号分子的研究进展及其在肿瘤治疗中的应用进行综述。

1 B7-1/B7-2: CD28/CTLA-4

B7-1/B7-2:CD28/CTLA-4途径由两个B7家族成员B7-1(CD80)和B7-2(CD86),以及CD28和CTLA-4(CD152)组成。B7-1和B7-2的胞内结构域存在明显差异,但其氨基酸序列在胞外IgC-IgV结构域具有25%的同源性^[1]。B7-1和B7-2具有相似的三级结构和共刺激功能,均可与CD28分子和CTLA-4分子结合发挥作用^[2],但两者也存在不同之处。B7-1在未成熟DC中基本不表达,且与CD28的结合较弱,B7-2则在DC表面呈组成性表达^[3]。这表明,B7-1可能参与

[基金项目] 国家重点研发计划资助项目(No. 2017YFA0104402)。Project supported by the National Key R&D Program of China (No. 2017YFA0104402)

[作者简介] 马晓天(1994—),女,硕士,主要从事免疫细胞功能调控及在疾病中的效应研究,E-mail:CATHYmxt@outlook.com

[通信作者] 郭振红(GUO Zhenhong, corresponding author),博士,教授,博士生导师,主要从事免疫细胞功能调控及在疾病中的效应研究,E-mail:guozh@immunol.org

维持或调节T细胞的激活,而B7-2则主要参与免疫反应的启动^[4]。CD28和CTLA-4对B7-1和B7-2的亲合力不同,相比CD28,CTLA-4对B7-1和B7-2亲合力更高^[5]。在小鼠中,CD28在T细胞表面呈现组成性表达,而CTLA-4表达则会在T细胞激活后迅速上调。在人体内,CD28在大约80%的CD4⁺T细胞和50%的CD8⁺T细胞表面表达,并且CD28⁺T细胞的比例会随年龄增长而下降^[6]。目前的研究^[7]表明,CD28和CTLA-4对T细胞具有相反的作用,CD28提供激活信号,CTLA-4提供抑制信号,并且二者能够通过竞争性结合B7-1/B7-2抑制对方的效应。

CD28不仅在促进T细胞增殖和T细胞效应方面具有重要作用,也能促进Treg细胞的抗炎功能。CD28活化可以促进Treg细胞效应发挥进而预防自发性免疫^[8]。在小鼠中,CD28是胸腺发育和Treg细胞稳态的维持所必须的。实验证明,缺乏CD28或B7-1/B7-2的小鼠胸腺及外周组织中Treg细胞数量明显减少,激活的Treg细胞表面B7-1/B7-2的表达水平明显升高^[9]。CD28也能诱导Treg细胞增殖,并能促进Treg细胞分泌IL-10^[10]。此外,可溶性CD28可诱导小鼠DC产生IL-6和IFN- γ ,这个过程需要B7-1、B7-2和p38丝裂原活化蛋白激酶共同参与^[11]。

与此相反,CTLA-4可以抑制T细胞增殖、细胞周期进展和IL-2的产生,影响CD4⁺T细胞的原始分化^[12]。利用抗体阻断CTLA-4或敲除CTLA-4基因,均有利于Th2细胞^[13]和Th17细胞^[14]的诱导分化。此外,CTLA-4还可以通过调节滤泡辅助性T细胞(follicular helper T cell, Tfh)在一定程度上影响B细胞功能^[15]。与CD28相似的是,CTLA-4对于Treg细胞功能也存在重要影响,缺乏CTLA-4的小鼠的Treg细胞可以进行扩增,但无法形成有效的抑制效应^[16],易发生全身性炎症、淋巴增殖性疾病或累及多器官的自身免疫病等。CTLA-4对单核细胞或NK细胞的分化或细胞因子的产生也具有一定作用。在体外利用IL-2刺激能够有效上调NK细胞表面CTLA-4的表达,而CTLA-4的激活则会抑制NK细胞分泌IFN- γ ^[17]。

CD28和CTLA-4对于机体抗肿瘤免疫具有重要作用。抗CTLA-4抗体能够通过调节Treg功能及IFN- γ 的分泌,有效减缓糖酵解缺陷小鼠的肿瘤进展^[18]。对于T细胞原淋巴细胞白血病的研究^[19]显示,高度活化的白血病细胞均出现了CTLA-4等负调控TCR受体的缺失。此外,乳腺癌细胞表面表达的CTLA-4能够与APC表面的B7-1结合,并利用反内吞的方式耗尽B7-1,进而抑制肿瘤微环境中APC对T细胞的激活^[20]。

共信号分子CD28/CTLA-4能够作为调节效应T

细胞和Treg细胞功能的重要靶点参与肿瘤免疫,但由于CD28亲合力较低,目前仍然无法制备有效的可溶CD28蛋白以阻断其共刺激信号^[21],与之相比,可溶性CTLA-4在结合B7-1/B7-2及阻断信号方面具有优势。抗CTLA-4单抗ipilimumab在针对转移性黑色素瘤II期临床研究中也取得了较好的效果,能够作为单药使用参与黑色素瘤的治疗^[22]。有研究表明,ipilimumab与抗PD-1单抗nivolumab联用能够用于治疗PD-L1⁺的非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)^[23],对于无症状的IV期黑色素瘤也有较好的治疗效果^[24]。

2 PD-L1/PD-L2: PD-1

PD-1是与CD28和CTLA-4相关的Ig超家族成员,以单体形式存在。PD-1的配体有两个,分别是PD-L1(也称B7-H1),PD-L2(又称B7-DC)。在免疫激活和慢性炎症过程中,PD-1在CD4⁺和CD8⁺T细胞、NK细胞、NKT细胞、B细胞、巨噬细胞和部分DC亚群细胞表面均可诱导性表达^[25]。PD-1的表达在接受TCR信号和细胞因子(IL-2、IL-5、IL-7、IL-15、IL-21及IFN- γ 等)刺激后出现短暂上调^[26],但在病毒慢性感染或肿瘤中,由于T细胞持续接受抗原刺激,其表面PD-1水平长时间维持在高位,T细胞会逐渐进入“耗竭”的功能失调状态,这一现象可能与肿瘤或者自身免疫病的产生存在一定关联^[27]。在两种配体中,PD-L1的分布比PD-L2更加广泛。PD-L1可由多种造血细胞和非造血细胞表达,在包括微血管内皮细胞在内的非造血细胞和包括心脏、肺、胰腺、肌肉和胎盘在内的非淋巴器官中均可检测到,而PD-L2主要表达在肺中的DC、巨噬细胞和其他非造血细胞表面^[28]。PD-L1可由IFN、TNF- α 、IL-10等细胞因子诱导表达,而IL-4和GM-CSF则是诱导PD-L2表达最有效的因子^[29],这些特征侧面表明PD-L1和PD-L2可能在调节免疫应答的过程中具有不同的作用。

PD-L1/PD-L2:PD-1途径可以通过多种方式调节T细胞功能。PD-1可以减弱TCR下游的信号,降低T细胞活化程度,减少细胞因子产生。PD-1激活后抑制PI3K的活化,并导致PTEN活性增加,从而有效抑制PI3K/Akt途径信号^[30],促进Th细胞向Treg细胞的转化^[31]。在下游,PD-1可以通过减少细胞因子和与效应细胞相关的转录因子的表达来调节T细胞功能。PD-1信号转导使T细胞产生IL-2、IFN- γ 等细胞因子分泌减少,杀伤功能降低^[32]。PD-L1和PD-L2能够抑制局部免疫反应,控制组织损伤,维持组织耐受。此外,PD-L1与B7-1之间存在相互作用,能够抑制T细胞的增殖及免疫应答^[33]。

PD-L1/PD-L2:PD-1途径在肿瘤的发生发展过程中扮演着重要角色。PD-L1和PD-L2在多种肿瘤细胞表面均有表达,尤其是PD-L1,在多种人类肿瘤细胞表面高度表达,包括乳腺癌、宫颈癌、肺癌、卵巢癌和结肠癌,以及黑色素瘤和胶质母细胞瘤等。PD-L2也在霍奇金淋巴瘤细胞系中高度表达,并作为有效区分原发性纵隔B细胞淋巴瘤(primary mediastinal B cell lymphoma, PMBL)与其他弥漫性大B细胞淋巴瘤的基因,成为常用的分子诊断标志之一^[34]。肿瘤细胞表面PD-L1的表达抑制了T细胞的肿瘤免疫效应,同时PD-L1:PD-1介导的抑制信号通过抑制CD8⁺T细胞应答亦可促进肿瘤细胞生长,成为相关抗体作为免疫治疗手段的证据之一。

目前,针对PD-L1/PD-L2:PD-1途径的免疫治疗的药物,开发广泛且开展较为成熟。抗PD-1抗体药物nivolumab能够阻断PD-1与PD-L1的相互作用,于2014年被美国FDA批准用于化疗无效的转移性黑色素瘤的治疗^[35]。另外一种抗PD-1抗体药物pembrolizumab应用后能够显著提高黑色素瘤转移患者的生存率^[36],并可与trastuzumab联合用于PD-L1阳性、HER2阳性的乳腺癌的治疗^[37]。抗PD-L1抗体atezolizumab^[38]、avelumab^[39]均能够通过阻断PD-1/PD-L1相互作用增强T细胞介导的肿瘤免疫,已经被批准用于晚期转移性NSCLC的治疗。目前,国内也有多种PD-1/PD-L1抗体药物获批。特瑞普利单抗(拓益)是首款在国内获批上市的PD-1单抗,主要用于治疗化疗无效或转移性黑色素瘤^[40]以及转移性鼻咽癌的治疗^[41]。信迪利单抗(达伯舒)作为抗PD-1抗体能够通过阻断PD-1与PD-L1/PD-L2的相互作用增强T细胞抗肿瘤效应,用于治疗二线化疗后复发以及难治性经典霍奇金淋巴瘤^[42]。替雷利珠单抗(百泽安)作为被纳入国家医保的抗PD-1单克隆抗体,已先后获批用于霍奇金淋巴瘤、局部晚期或转移性尿路上皮癌的治疗,同时可联合化疗用于晚期鳞状非小细胞肺癌的治疗^[43]。卡瑞利珠单抗(艾立妥)^[44]则主要用于化疗后复发的或经典型难治性霍奇金淋巴瘤的治疗。

抗PD-1/PD-L1抗体功能与抗CTLA-4抗体既有相似又有不同。在不同肿瘤模型中两者产生的效应基本相似,均能够通过阻断细胞表面共刺激分子增加肿瘤组织中T细胞的浸润。抗PD-1抗体主要诱导肿瘤浸润的部分耗竭的CD8⁺T细胞亚群的扩增,而抗CTLA-4抗体除诱导耗竭型CD8⁺T细胞之外,还能够诱导ICOS⁺Th1细胞的扩增^[45]。尽管两者抗肿瘤效应所依赖的细胞机制并不相同,但存在类似的免疫

相关不良反应(immune-related adverse event, irAE),如恶心呕吐等胃肠道反应、脱发、皮肤瘙痒、甲亢和甲减等内分泌功能异常^[46]。

3 ICOS:ICOSL

ICOS最初于1999年在人类细胞中发现,其结构与CD28和CTLA-4相似,是由糖基化的二硫键连接的同型二聚体^[47]。在T细胞活化后,ICOS受到TCR和CD28信号的影响,表达迅速上调^[48]。然而,ICOS的表达并不完全依赖于CD28信号。细胞因子IL-12、IL-23等也会增强活化的Th细胞表面ICOS的表达,尽管Th1细胞和Th2细胞表面均有ICOS,但Th2细胞上ICOS水平持续高于Th1细胞^[49]。ICOSL属于B7家族,又称B7-H2、CD275,主要表达在B细胞、巨噬细胞、DC、CD3⁺T细胞以及某些内皮细胞表面^[50],并且B细胞表面的ICOSL表达水平会在BCR活化或接受IL-4刺激后明显降低^[51]。对于ICOSL在非淋巴组织中的功能还有待进一步研究。

ICOS:ICOSL途径在T细胞分化、细胞因子分泌以及体液免疫应答中起着重要作用。ICOS可以调节活化的Th1、Th2细胞^[49]及Treg细胞中细胞因子^[52]的产生。与CD28类似,ICOS表达的上调促进了IL-4、IL-5、TNF- α 以及集落刺激因子GM-CSF的产生,不同的是,ICOS信号在诱导IL-10产生方面具有更加明显的作用^[52]。

目前,关于抗ICOS抗体药物的相关研究相较抗PD-1/PD-L1抗体以及抗CTLA-4抗体少,但也有部分药物进入临床试验阶段。研究结果^[53]表明抗ICOS抗体药物feladilimab与抗PD-1单抗联用能够有效治疗多发性或难治性骨髓瘤。

4 B7-H3:TLT-2

B7-H3即CD276,是在2001年发现的B7家族成员。小鼠仅表达一种形式的B7-H3,而在人体内则有几种不同的同种型,各种型之间的功能相关性尚不清楚^[54]。B7-H3 mRNA在各种淋巴和非淋巴器官中广泛表达,如心脏、胸腺、肝脏、脾脏以及结肠等,但在稳定状态下B7-H3蛋白表达受到限制并始终维持在低水平,这种mRNA与蛋白的表达差异证明B7-H3接受转录后调控^[55],但具体分子机制尚不明确。B7-H3在小鼠APC表面呈组成性表达,在人T细胞、NK细胞、DC、巨噬细胞和单核细胞表面可以诱导性表达,在某些肿瘤组织、败血症以及脑膜炎患者中出现B7-H3高表达现象^[56]。肿瘤组织中B7-H3的过表达与miR-29水平呈负相关,并且可以通过影响miR-29水平调节B7-H3的表达^[55]。目前针对B7-H3

配体的筛选在人类细胞中还没有明确的结果;而在小鼠细胞中,B7-H3的配体被证明为髓系细胞触发受体(triggering receptor expressed on myeloid cell, TREM)家族成员TLT-2^[57],两者结合传递的信号可上调IL-2表达水平。

B7-H3活化信号同时具有共刺激效应和共抑制效应。B7-H3活化后能够促进CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞的增殖以及IFN- γ 的产生^[58]。此外,B7-H3还能够抑制NK细胞活性,降低NK细胞功能^[59]。针对白血病患者研究显示,血清B7-H3水平与TNF- α 和IL-6水平密切相关^[60]。此外,阻断B7-H3能够有效增强肿瘤特异性细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)的功能,增强抗肿瘤效应^[61]。

目前,针对B7-H3的免疫疗法的开发进展并不顺利,但也有部分相关临床试验正在进行中。Enoblituzumab作为B7-H3的单克隆抗体能够阻断B7-H3与其受体的结合,临床试验结果显示其与抗PD-1抗体pembrolizumab联用对NSCLC患者有一定效果^[62]。Orlotamab作为CD3和B7-H3的双特异性靶向分子,尽管能在一定程度上增强CTL对肿瘤细胞的杀伤效应,但由于其肝脏毒性造成的不良反应,有关临床试验已经停止进行^[64]。近年国内也开展了针对B7-H3的靶向免疫治疗相关药物的临床试验,但未查询到相关报道。

5 B7-H4

B7-H4即B7x,其结构与B7家族的其他成员相似,具有IgC-IgV胞外结构域,并通过糖基磷脂酰肌醇锚与细胞表面相连^[54]。通常情况下,B7-H4在组织中的表达非常有限,然而在几乎所有的组织细胞中均可检测到B7-H4 mRNA^[63]。B7-H4可以通过IL-6和IL-10在单核细胞、巨噬细胞和BMDC表面诱导表达^[64],此外,在部分肿瘤细胞表面,如乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌以及肺癌等^[63],可检测到B7-H4的表达。目前还未发现与B7-H4相结合的配体。

B7-H4主要提供负调节信号。其作用方式与CTLA-4相似,通过减少IL-12^[79]及阻滞细胞周期^[66]抑制活化后的T细胞增殖,并通过阻断IFN- γ 和IL-17的产生来抑制幼稚CD4⁺T细胞向效应Th1或Th17细胞的分化^[67]。B7-H4在肾脏肿瘤血管内皮上高度表达^[68],B7-H4水平与肿瘤血栓的形成、淋巴结阳性率以及远处转移发生率呈正相关^[54]。阻断B7-H4信号后,部分“冷的”乳腺肿瘤中T细胞活化增强,肿瘤出现消退^[69]。目前,开展了以B7-H4作为靶点的CAR-T-B7-H4联合治疗人卵巢癌的临床试验^[70]。

6 HVEM:BTLA

BTLA最初被鉴定为在Th1细胞表面选择性表达的分子,后来发现,静息及活化的B细胞也能表达BTLA^[54]。BTLA功能与PD-1、CTLA相似,主要提供抑制信号。配体疱疹病毒入侵介质(herpesvirus entry mediator, HVEM)是肿瘤坏死因子受体(tumor necrosis factor receptor, TNFR)超家族成员,与BTLA结合后激活NF- κ B,产生促炎信号^[71]。然而,近年有研究^[72]发现,HEVM并不是BTLA的特异性配体,其他TNFR超家族的成员也会竞争性结合BTLA。

BTLA的功能已经在多种疾病模型中得到验证。BTLA也能抑制Treg细胞的效应^[73],并抑制NKT细胞释放细胞因子^[74]。BTLA也可能成为免疫治疗的靶标,然而目前没有查询到相关临床试验的报道。

7 VISTA

VISTA又称PD-1H、B7-H5,是近年来新发现的B7家族成员,它只有单一的IgV结构域并包含3个额外的半胱氨酸残基,在胞质结构域中没有相关信号基序^[75]。有研究^[76]表明,分子VSIG-3可以作为VISTA的配体发挥作用,VISTA自身也可以同时作为配体和受体形成嗜同性相互作用。VISTA主要在小鼠和人的造血细胞上表达,骨髓粒细胞表达最高,在T细胞上表达水平较低,B细胞表面不表达,并能在激活或免疫后在T细胞和骨髓细胞群表面诱导上调^[75]。

VISTA抑制T细胞应答并调节T细胞耐受性。与PD-L1类似,VISTA可以诱导CD4⁺T细胞中的Foxp3表达^[9]。在T细胞本身上,VISTA也可以作为抑制性受体抑制T细胞的激活^[76]。目前对于VISTA的研究相对较少,对其效应仍然没有明确的认识。

然而,以VISTA作为靶点的免疫检查点抑制剂研究已有报道,有研究表明小分子抑制剂CA-170能够有效缓解被PD-L1/PD-L2和VISTA抑制的T细胞功能,在小鼠模型中,无论是作为单药还是与其他抗PD-1抗体联合应用,均存在明显的抗肿瘤效果。目前关于CA-170的临床试验^[77]正在推进当中。

8 HHLA-2

HHLA-2也称B7-H7,是新发现的B7家族成员之一。与其他B7家族成员不同,HHLA-2胞外段形成IgC-IgV胞外串联拷贝,共拥有4个胞外结构域^[54]。这种结构的差异是否与其功能相关联,目前还不清楚。HHLA-2在人单核细胞表面组成性表达,并可以诱导表达于活化的B细胞表面,除肠、肾、胆囊及乳腺外,绝大多数正常组织不表达HHLA-2^[78]。

利用抗 HHLA-2 抗体可以明显抑制 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞增殖, 并抑制 TNF- α 、IL-5、IL-13 及 IL-17A 等细胞因子的产生^[79]。但在免疫反应中, HHLA-2 所起的作用主要取决于免疫微环境或与不同受体的相互作用。在骨肉瘤中, B7-H7 的高表达可能与肿瘤转移性及较低的预后存在相关; 在乳腺癌中, B7-H7 的高表达也与肿瘤分期呈现负相关^[78]。目前, 关于 HHLA2 相关机制的研究并不充分, 仍有许多内容有待探索。

9 小结

共信号分子所提供的刺激信号和抑制信号是决定 T 细胞功能的重要因素, 在激发免疫应答、调节免疫应答、维持免疫稳态以及维持免疫耐受中都具有重要作用。自 20 世纪 90 年代以来, 尽管针对共信号分子的研究已经有了进展, 开发了相关药物并在临床中取得一定疗效, 但如何进一步提高疗效、减少不良反应以及发现关键的生物标志物和相关调节因素, 仍有很长的路要走。而且, 是否存在目前未知的新型共刺激或共抑制途径, 下游共信号分子如何针对特定的细胞发挥作用, 很多问题仍有待回答, 进一步探究这些问题对于指导肿瘤治疗具有重要意义。

[参考文献]

- [1] SEAN M W, XIAODI A D. Considering B7/CD28 as a family through sequence and structure[J]. *Exp Biol Med* (Maywood), 2019, 244(17):1577-1583. DOI:10. 1177/1535370219855970.
- [2] ROBERT J. P, JURGEN B, JOSEPH N, et al. Both extracellular immunoglobulin-like domains of CD80 contains residues critical for binding T cell surface receptors CTLA-4 and CD28[J]. *J Biol Chem*, 1995, 270(36): 21181-21187. DOI: 10.1074/jbc.270.36.21181.
- [3] LARSEN C P, RITCHIE S C, HENDRIX R, et al. Regulation of immunostimulatory function and costimulatory molecule (B7-1 and B7-2) expression on murine dendritic cells[J]. *J Immunol*, 1994, 152(11): 5208-5219.
- [4] DAVID M S, CLAIRE N M, YONG Z. What's the difference between CD80 and CD86? [J] *Trends Immunol*, 2003, 24(6): 314-319. DOI:10.1016/s1471-4906(03)0011-x.
- [5] VAN DER M PA, DAVIS S J. Molecular interactions mediating T cell antigen recognition[J]. *Annu Rev Immunol*, 2003, 21:659-684. DOI: 10.1146/annurev Immunol.21.120601.141036.
- [6] URKA L A, LEDBETTER J A, LEE K, et al. CD28 is an inducible T cell surface antigen that transduces a proliferation signal in CD3⁺ mature thymocytes[J]. *J Immunol*, 1990, 144(5):1646-1653.
- [7] MUHAMMAD K, SUMBAL A, HUAW. Soluble B7-CD28 family inhibitory immune checkpoint proteins and anti-cancer immunotherapy [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:651634. DOI: 10.3389/fimmu.2021.651634.eCollection 2021.
- [8] MASASHI W, LING Y, MICHAEL B, et al. B7-CD28 co-stimulation modulates central tolerance via thymic clonal deletion and Treg generation through distinct mechanisms[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 6264. DOI: 10.1038/s41467-020-20070-x.
- [9] DOMONIK T, MELANIE D, ANTONY J C et al. Discovery of CD80 and CD86 as recent activation markers on regulatory T cells by protein-RNA single-cell analysis[J]. *Genome Med*, 2020, 12(1): 55. DOI: 10.1186/s13073-020-00756-z.
- [10] DIMITRI de K, JONATHAN H E, WENDY L R, et al. microRNA-17-92 regulates IL-10 production by regulatory T cells and control of experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *J Immunol*, 2013, 191(4):1594-1605. DOI: 10.4049/jimmunol.1203567.
- [11] CIRIANA O, URSULA G, MARIA L B, et al. CD28 induces immunostimulatory signals in dendritic cells via CD80 and CD86 [J]. *Nat Immunol*, 2004, 5(11): 1134-1142. DOI: 10.1038/ni1124. Epub2004Oct3.
- [12] SPENCER C W ROSHAN S, NANA-AMA A S A, et al. Negative co-stimulation constrains T cell differentiation by imposing boundaries on possible cell states[J]. *Immunity*, 2019, 50(4):1084-1098. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.004.
- [13] HELENE B J, JANE L.G, TANG Q, et al. CTLA-4 regulates the requirement for cytokine-induced signals in T(H)2 lineage commitment[J]. *Nat Immunol*, 2003, 4(2): 182-188. DOI: 10.1038/ni884.
- [14] YING H Y, YANG L F, QIAO G L, et al. Cutting edge: CTLA-4-B7 interaction suppresses Th17 cell differentiation[J]. *J Immunol*, 2010, 185(3):1375-1378. DOI: 10.1049/jimmunol.0903369.
- [15] PETER T. S, ALISON M. P, SCOTT B. L, et al. The coinhibitory receptor CTLA-4 controls B cell responses by modulating T follicular helper, T follicular regulatory, and T regulatory cells[J]. *Immunity*, 2014, 41(6): 1026-1039. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.12.005.
- [16] FRANCESCO M, ADEMI Z, MICHELA C, et al. Expansion of tumor associated Treg cells upon disruption of a CTLA-4-dependant feedback loop[J]. *Cell*, 2021, 184(15):3998-4015. DOI: 10.1016/j.cell.2021.05.027.
- [17] ANA S, NATHALIE F, MONIKA B W, et al. CTLA-4 is expressed by activated mouse NK cells and inhibits NK cells IFN- γ production in responses to mature dendritic cells[J]. *J Immunol*, 2014, 192(9): 4184-4191. DOI: 10.4049/jimmunol.1302091.
- [18] ROBERTA Z, INNA S, IVAN J C, et al. CTLA-4 blockade drive loss of Treg stability in glycolysis-low tumors[J]. *Nature*, 2021, 591(7851): 652-658. DOI:10.1038/s41586-021003326-4.
- [19] OBERBECK S, SCHRAFER A, WARNER K, et al. Noncanonical effector functions of the T memory-like T-PLL cell are shaped by cooperative TCLA1A and TCR signaling[J]. *Blood*, 2020, 10, 136(24): 2786-2802. DOI:10.1182/blood.2019003348.
- [20] PARK S M, SHI Y, KIM B C, et al. Force-dependent trans-endocytosis by breast cancer cells depletes costimulatory receptor CD80 and attenuates T cell activation[J]. *Biosens Bioelectron*, 2020, 165: 112389. DOI:10. 1016/j.bios.2020. 112389.
- [21] JEFFERY A. B, E WILLIAM S C, LAURENCE A T. CTLA-4 Ig: bridging the basic immunology with clinical application[J]. *Immunity*, 2006, 24(3): 233-238. DOI: 10.1016/j.immuni.2006.03.001.
- [22] WEBER J. Ipilimumab: controversies in its development, utility and autoimmune adverse events[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2009, 58(5):823-830. DOI: 10.1007/s00262-008-0653-8.

- [23] ZHOU Y X, ZHANG Y Q, GUO G F, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus pembrolizumab as chemotherapy-free, first-line treatment for PD-L1-positive non-small cell lung cancer[J]. *Clin Transl Med*, 2020, 10(1):107-115. DOI: 10.1002/ctm2.14.
- [24] LISA Z, ELISABETH L, JESSICA C H, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab monotherapy versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet*, 2020, 395(10236): 1558-1568. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30417-7.
- [25] CHANG W S, KIM J K, KIM Y J, et al. Cutting edge: programmed death-1/programmed death ligand 1 interaction regulates the induction and maintenance of invariant NKT cell anergy[J]. *J Immunol*, 2008, 181(10): 6707-6710. DOI: 10.4049/jimmunol.181.10.6707.
- [26] SEIGO T, SHUNSUKE C, SHIRO S, et al. IFN- α directly promotes programmed cell death-1 transcription and limits the duration of T cell-mediated immunity[J]. *J Immunol*, 2011, 186(5): 2772-2779. DOI: 10.4049/jimmunol.1003208.
- [27] ZHU C M, DAI Y C, ZHANG H, et al. T cell exhaustion is associated with the risk of papillary thyroid carcinoma and can be a predictive and sensitive biomarker for diagnosis[J]. *Diagn Pathol*, 2021, 16(1): 84. DOI: 10.1186/s13000-021-01139-7.
- [28] SPENCER C L, YVETTE E L, JANET T B, et al. Regulation of PD-1, PD-L1, and PD-L2 expression during normal and autoimmune responses[J]. *Eur J Immunol*, 2003, 33(10): 2706-2716. DOI: 10.1002/eji.200324228.
- [29] TOMOHIDE Y, HISAYA A, HIDEYUKI I, et al. Expression of programmed death 1 ligands by murine T cells and APC[J]. *J Immunol*, 2002, 169(10):5538-5545. DOI: 10.4049/jimmunol.169.10.5538.
- [30] ZHAO J F, ANFREW X C, ROBYN D G, et al. Immune and genomic correlates of response to anti-PD-1 immunotherapy in glioblastoma[J]. *Nat Med*, 2019, 25(3): 462-469. DOI: 10.1038/s41591-019-0349-y.
- [31] ROZA N, SUNIL T, THANG N, et al. T cell tolerance or function is determined by combinatorial costimulatory signals[J]. *EMBO J*, 2006, 25(11):2623-2633. DOI: 10.1038/sj.emboj.7601146.
- [32] WEI F, ZHONG S, MA Z Y, et al. Strength of PD-1 signaling differentially affects T-cell effector functions[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(27): E2480-E2489. DOI: 10.1073/pnas.1305394110.
- [33] ZHAO Y L, C K L, LIN C H, et al. PD-L1: PD-L1: CD80 cis-heterodimer triggers the co-stimulatory receptor CD28 while repressing the inhibitory PD-1 and CTLA-4 pathways[J]. *Immunity*, 2019, 51(6): 1059-1073. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.11.003.
- [34] ANDREAS R, GEORGE W, KAREN L, et al. Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to hodgkin lymphoma[J]. *J Exp Med*, 2003, 198(6): 851-862. DOI: 10.1084/jem.20031074.
- [35] HUSSAIN SA, BIETLE A, CRABB S, et al. From clinical trials to real-life clinical practice: the role of immunotherapy with PD-1/PD-L1 inhibitors in advanced urothelial carcinoma[J]. *Eur Urol Oncol*, 2018, 1(6):486-500. DOI: 10.1016/j.euo.2018.05.011.
- [36] PELSTAR M S, MOTT F, LEWIN J. Pembrolizumab-induced mucositis in a patient with recurrent hypopharynx squamous cell cancer[J]. *Laryngoscope*, 2020, 130(4): 140-143. DOI: 10.1002/lary.28038.
- [37] LOI S, BIOBBIE H A, GOMBOS M, et al. Prmbrolizumab plus trastuzumab in trastuzumab resistant, advanced, HER2-positive breast cancer (PANACEA): a single-arm, multicentre, phase 1b-2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(3):371-382. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30812-X.
- [38] ZHANG M M, TU H Y, YANG J J, et al. clinical outcomes of non-small cell lung cancer patients with leptomeningeal metastases after immune checkpoint inhibitor treatments[J]. *Eur J Cancer*, 2021, 150: 23-30. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.03.037.
- [39] LANTUEJOUL S, DAMOTTE D, HOFMAN V, et al. Programmed death ligand 1 immunohistochemistry in non-small cell lung cancer carcinoma[J]. *J Throac Dis*, 2019, 11: S89-S101. DOI: 10.21037/jtd.2018.12.103.
- [40] WANG F, WEI X L, WANG F H, et al. Safety, efficacy and tumor mutational burden as a biomarker of overall survival benefit in chemo-refractory gastric cancer treated with toripalimab, a PD-1 antibody in phase I b/II clinical trial NCT02915432[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(9): 1479-1486. DOI:10.1039/annonc/mdz197.
- [41] WANG F H, WEI X L, FENG J F, et al. Efficacy, safety, and correlative biomarkers of toripalimab in previously treated recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a Phase II Clinical Trial (POLARIS-02) [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(7): 704-712. DOI: 10.1200/JCO.20.02712.
- [42] SHI Y, SU H, SONG Y, et al. Safty and activity of sintilimab in patients with relapsed or refractory classical hodgkin lymphoma (orient-1): a multicentre, single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6e12-e19. DOI: 10.1016/S2352-3026(18)30192-3.
- [43] WANG J, LU S, YU X M, et al. Tislelizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone as first-line treatment for advanced squamous non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(5):709-717. DOI:10.1001/jamaoncol.2021.0366.
- [44] ZHOU C C, CHEN G H, HUANG Y C, et al. Camrelizumab plus carboplatin and pemetrexed versus chemotherapy alone in chemotherapy-naive patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (Camel): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(3): 305-314. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30365-9.
- [45] SPENCER C W, JACOB H L, ALEANDRIA P C, et al. Distint cellular mechanisms underline anti CTLA-4 and anti-PD-1 checkpoint vlockade[J]. *Cell*, 2017, 170(6): 1120-1133. e17. DOI: 10.1016/j.cell.2017.07.024.
- [46] LEYRE Z, GABRIEL E M, MEGHAN J M, et al. Effect of a multidisciplinary severe immunotherapy complications service on outcomes for patients receiving immune checkpoint inhibitor therapy for cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(9): e002886. DOI: 10.1136/jitc-2021-002886.
- [47] EDDUREN R, HONG C, TAYLOR S, et al. Structural characterization of the ICOS/ICOS-L immune complex reveals high molecular mimicry by therapeutic antibodies[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):5066. DOI: 10.1038/s41467-020-18828-4.
- [48] MCADAM A J, CHANG T T, LUMELSKY A E, et al. Mouse inducible costimulatory molecule(ICOS) expression is enhanced by CD28 costimulation and regulates differentiation of CD4⁺ T cells[J]. *J Immunol*, 2000, 165(9): 5035-5040. DOI: 10.4049/jimmunol.

- 165.9.5035.
- [49] LIANNE W, PEDRO L V, HERMELIJN H S, et al. ICOS expression by activated human Th cells is enhanced by IL-12 and IL-23: Increased ICOS expression enhances the effector function of both Th1 and Th2 cells[J]. *J Immunol*, 2004, 173(3): 1779-1786. DOI: 10.4049/jimmunol.173.3.1779.
- [50] ALEXANDRA A, MARTHA H L, WILLIAM A B, et al. Characterization of human inducible costimulator ligand expression and function[J]. *J Immunol*, 2000, 164(9):4689-4696. DOI: 10.4049/jimmunol.164.9.4689.
- [51] LINDA L, EVELYN M P, WILLIAM C S. Constitutive expression of the B7H ligand for inducible co-stimulator on naïve B cells is extinguished after activation by distinct B cell receptor and interleukin 4 receptor-mediated pathways and can be rescued by CD40 signaling[J]. *J Exp Med*, 2002, 196(1):97-108. DOI: 10.1084/jem.20020298.
- [52] MASAKOK, DAISUKE S, SHIGE S, et al. Inducible costimulator-dependent IL-10 production by regulatory T cells specific for self-antigen[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(12): 4192-4197. DOI: 10.1073/pnas.0400214101.
- [53] AJAY K N, KATJA W, NIELS W van de D, et al. Belantamab mafodotin in combination with novel agents in relapsed/refractory multiple myeloma: DREAMM-5 study design[J]. *Future Oncol*, 2021, 17(16): 1987-2003. DOI: 10.2217/fon-2020-1269.
- [54] QIN S, XU L P, YI M, et al. Novel immune checkpoint targets : moving beyond PD-1 and CTLA-4[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 155. DOI: 10.1186/s12943-019-1091-2.
- [55] HHONG X, IRENE Y C, GUO F H, et al. MicroRNA miR-29 modulates expression of immune-inhibitory molecule B7-H3: potential implications for immune based therapy of human solid tumors[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(15): 6275-6281. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4517.
- [56] ZHOU W T, JIN W L. B7-H3/CD276: An emerging cancer immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 701006. DOI: 10.3389/fimmu.2021701006.
- [57] MASAOKI H, HIROKO K, PARCHAREE R, et al. Triggering receptor expressed on meloid cell-like transcript 2 (TLT-2) is a counter-receptor for B7-H3 and enhances T cell responses[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(30): 10495-10500. DOI: 10.1073/pnas.0802423205.
- [58] LUO L, CHAPOVAL A I, FLIES D B, et al. B7-H3 enhances tumor immunity in vivo by costimulating rapid clonal expansion of antigen-specific CD8⁺ cytolytic T cells[J]. *J Immunol*, 2004, 173(9): 5445-5450. DOI:10.4049/jimmunol.173.9.5445.
- [59] ROBERTA C, ALESSANDRA D, RAFFAELLA A, et al. Identification of 4Ig-B7-H3 as a neuroblastoma-associated molecule that exerts a protective role from an NK cell-mediated lysis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(34): 12640-12645. DOI: 10.1073/pnas.0405025101.
- [60] CHAPOVAL A I, NI J, LAU J S, et al. B7-H3: a costimulatory molecule for T cell activation and IFN-gamma production[J]. *Nat Immunol*, 2001, 2(3):269-274. DOI: 10.1038/85339.
- [61] KIMIO Y, KOJI H, SHIKI T, et al. B7-H3 negatively modulates CTL-mediated cancer immunity[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(11): 2652-2664. DOI:10.1158/1078-0431.CCR-17-2852.
- [62] KINGA H N, ARTHUR K, AGNIESZKA W, et al. Immune profiling of medullary thyroid cancer-an opportunity for immunotherapy[J]. *Genes (Basel)*, 2021, 12(10):1534. DOI: 10.3390/genes12101534.
- [63] IN-HAK C, ZHU G F, GABRIAL L S, et al. Genomic organization and expression analysis of B7-H4, an immune inhibitory molecule of the B7 family[J]. *J Immunol*, 2003, 171(9): 4650-4654. DOI: 10.4049/jimmunol.171.9.4650.
- [64] ILONA K, SHUANG W, LINHUA Z, et al. Cutting edge: induction of B7-H4 on APCs through IL-10: Novel suppressive mode for regulatory T cells[J]. *J Immunol*, 2006, 177(1): 40-44. DOI: 10.4049/jimmunol.177.1.40.
- [65] ZHANG L, WU H, LU D, et al. The costimulatory molecule B7-H4 promote tumor progression and cell proliferation through translocating into nucleus[J]. *Oncogene*, 2013, 32(46): 5347-5358. DOI: 10.1038/onc.2012.600.
- [66] DUEBAKAV R P, SABRINA R, XOI M M, et al. B7S1, a novel B7 family member that negatively regulates T cell activation[J]. *Immunity*, 2003, 18(6): 863-873. DOI: 10.1016/s1074-7613(03)00147-x.
- [67] JOSEPH R P, LINDA N L, SHANNON A M, et al. B7-H4Ig inhibits mouse and human T-cell function and treats EAE via IL-10/Treg-dependent mechanisms[J]. *J Autoimmun*, 2013, 44: 71-81. DOI:10.1016/j.jaut.2013.04.001.
- [68] R H THOMPSON, XINGXING Z, CHRISTINE M L, et al. Serum-soluble B7x is elevated in renal cell carcinoma patients and is associated with advanced stage[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(15):6054-6058. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0869.
- [69] XINXIN S, ZHUAN Z, HONGCHUN L, et al. Pharmacologic suppression of B7-H4 glycosylation restores antitumor immunity in immune-cold breast cancers[J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(12):1872-1893. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0402.
- [70] JENESSA B S, EVRIPIDIS L, DENARDA D, et al. Tumor regression and delayed onset toxicity following B7-H4 CAR T cell therapy[J]. *Mol Ther*, 2016, 24(11): 1987-1999. DOI: 10.1038/mt.2016.149.
- [71] TINOTHY C, MARCOS W S, LISA M O, et al. Unconventional ligand activation of herpesvirus entry mediator signals cell survival [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(15):6244-6249. DOI: 10.1073/pnas.090211506.
- [72] MARCOS W S, TINOTHY C C, CARL F W. The signaling networks of the herpesvirus entry mediator (TNFRSF4) in immune regulation[J]. *Immunol Rev*, 2011, 244(1):169-187. DOI: 10.1111/j/1600-065X.2011.01064.x.
- [73] RAN T, EDWIN F DE Z, ENGIN O, et al. Deacetylase inhibition promotes the generation and function of regulatory T cells[J]. *Nat Med*, 2007, 13(11):1299-1307. DOI: 10.1038/nm1652.
- [74] MENDY L M, YONGLIAN S, YANG-XIN F, et al. Cutting edge: B and T lymphocyte attenuator signaling on NKT cells inhibits cytokine release and tissue injury in early immune responses[J]. *J Immunol*, 2009, 183(1): 32-36. DOI: 10.4049/jimmunol.0900690.
- [75] LONG Y, JAHNAVI T, KATHLEEN M M, et al. VISTA: a mediator of quiescence and a promising target in cancer immunotherapy[J]. *Trends Immunol*, 2021, 42(3): 209-227. DOI: 10.1016/j.it.2020.12.008.
- [76] JUN L, YING Y, WENNA C et al. Immune-checkpoint proteins VISTA and PD-1 nonredundantly regulate murine T-cell responses

- [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(21): 6682-6687. DOI: 10.1073/pnas.1420370112.
- [77] POTTAYILG S, NAREMADDEPALLI S S, SRINIVAS A, et al. PD-1 derived CA-170 is an oral immune checkpoint inhibitor that exhibits preclinical anti-tumor efficacy[J]. Commun Biol, 2021, 4(1):699. DOI:10.1038/s42003-021-02191-1.
- [78] YAO W, XIAOXIN R, PHILIP M G J et al. KIR3DL3-HHLA2 is a human immunosuppressive pathway and a therapeutic target[J]. Sci Immunol, 2021, 6(61):eabf9792. DOI: 10.1126/sciimmunol.abf9792.
- [79] SADIYE A R, JINGYA W, NATALIE W, et al. B7-H7 (HHLA2) inhibits T-cell activation and proliferation in the presence of TCR and CD28 signaling[J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18(6):1503-1511. DOI: 10.1038/s41423-020-0361-7.

[收稿日期] 2021-07-06

[修回日期] 2021-11-15

[本文编辑] 韩丹