

PD-L1 表达调控研究进展

李 岚^{1,2}, 宋启斌², 刘立柏¹

(1. 武汉大学第一临床学院, 湖北 武汉 430060;

2. 武汉大学人民医院, 湖北 武汉 430060)

摘要:PD-1/PD-L1 信号通路是肿瘤免疫逃逸主要机制之一。通过单克隆抗体与配体或受体结合阻断 PD-1 和 PD-L1 之间的相互作用在如黑色素瘤、非小细胞肺癌等多种肿瘤患者中疗效显著,但是只对部分患者有效。已开展的临床研究发现患者肿瘤部位的 PD-L1 表达量可能与 PD-1/PD-L1 抑制剂的疗效及预后相关。因此,深入研究 PD-L1 的表达调控机制有利于为肿瘤免疫治疗提供新的思路和潜在靶点,改进 PD-1/PD-L1 抑制剂的疗效。全文将 PD-L1 表达调控分为转录水平和转录后水平,对近几年 PD-L1 表达调控研究进展作一综述。

关键词:肿瘤;免疫逃逸;PD-L1;表达调控

中图分类号:R730.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2019)03-0185-07

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2019.03.B002

Research Progresses on Expression Mechanisms of PD-L1

LI Lan^{1,2}, SONG Qi-bin², LIU Li-bai¹

(1. The First Clinical School of Wuhan University, Wuhan 430060, China;

2. Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

Abstract:PD-1/PD-L1 signaling pathway is one of the main mechanisms of tumor immune escape. Monoclonal antibodies which block the interaction between PD-1 and PD-L1 have shown promising outcomes in various cancers, such as melanoma, non-small-cell lung cancer. But only a proportion of patients responds to the therapy. PD-L1 expression seems to correlate with the efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors and the clinical outcomes. Understanding the regulation mechanisms of PD-L1 would provide the new targets for tumor immunotherapy and improve the efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors.

Subject words:tumor; immune escape; PD-L1; expressing regulation

肿瘤的发生发展与机体免疫系统密切相关,近年来免疫治疗已成为肿瘤治疗主要手段之一。目前肿瘤免疫治疗中研究最多应用最广的是免疫检查点程序性死亡受体-1(programmed death receptor-1, PD-1)/程序性死亡配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1)信号通路抑制剂。肿瘤免疫编辑过程主要分为免疫消除、免疫平衡和免疫逃逸三个步骤^[1]。研究表明,PD-1/PD-L1 信号通路是肿瘤免疫逃逸主要机制之一,PD-L1 表达可能与多种肿瘤 PD-1/PD-L1 抑制剂疗效及预后相关^[2,3],但是有关 PD-L1 表达的调控机制目前尚处于探索阶段。

通信作者:宋启斌,教授,主任医师,博士;武汉大学人民医院肿瘤中心,湖北省武汉市武昌区张之洞路 99 号(430060);E-mail: 353196085@qq.com

收稿日期:2018-04-15; **修回日期:**2018-08-16

1 PD-1/PD-L1信号通路

T 细胞活化依赖于“双信号”系统,第一信号指 T 细胞受体与主要组织相容性复合物 (major histocompatibility complex, MHC) 的特异性结合,第二信号指抗原递呈细胞(antigen presenting cell, APCs)与 T 细胞表面的共刺激分子相互作用^[4]。负调控共刺激分子通常也被称为免疫检查点,主要用于限制免疫系统的过度激活。PD-L1 作为最重要的免疫检查点之一,可组成型低表达于 APCs 和多种非造血细胞,包括血管内皮细胞、胰腺细胞和免疫豁免组织处(如胎盘、睾丸和眼睛)的细胞;也可被炎性细胞因子包括干扰素(interferon, IFN)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和血管内皮生长因子(vas-

cular endothelial growth factor, VEGF)等诱导表达^[5]。PD-1 主要表达于活化成熟的 T 细胞表面^[5]。肿瘤微环境中,肿瘤细胞和肿瘤相关 APCs 高表达 PD-L1,肿瘤浸润性淋巴细胞在肿瘤抗原长期刺激下高表达 PD-1。PD-L1 与 PD-1 结合后可诱导 T 细胞凋亡、失能、耗竭,并表达白细胞介素-10(inteelerleukin-10, IL-10),进而抑制肿瘤抗原特异性 CD8⁺ T 细胞的激活、增殖和抗肿瘤功能,实现肿瘤免疫逃逸。此外, Gordon 等^[6]研究发现巨噬细胞表面也会表达 PD-1 受体,与 PD-L1 结合之后巨噬细胞的抗癌作用受到抑制,而免疫检查点抑制剂则可以重新激活巨噬细胞的肿瘤杀伤功能。

2 PD-L1 表达分类

PD-L1 表达分为组成型表达和适应性表达。①组成型表达指肿瘤细胞中的致癌基因信号通路失调、转录因子异常、染色体改变或基因扩增驱动的 PD-L1 表达^[7]。如表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)或磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol kinase 3-kinase, PI3K)-蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/AKT)通路激活、信号转导及转录激活因子 3(signal transducers and activators of transcription 3, STAT3)和缺氧诱导因子 1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)高表达、磷酸酯酶与张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome Ten, PTEN)缺失、核磷蛋白(nucleophosmin, NPM)-间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)嵌合体表达等均可上调肿瘤细胞 PD-L1 表达;编码 PD-L1 的基因扩增(9p24.1)也可驱动肿瘤细胞组成型表达 PD-L1^[5,8,9]。②适应性表达指肿瘤细胞和肿瘤微环境中其他 APCs 和 T 细胞等免疫细胞在炎症信号作用下表达 PD-L1^[7]。TNF- α 、IFN- γ 、IL-2、IL-4 和 IL-10 等多种细胞因子均可不同程度上调 PD-L1 在肿瘤的表达,其中 IFN- γ 诱导作用最为明显。肿瘤组织内分泌 IFN- γ 的 T 细胞浸润区域的肿瘤细胞 PD-L1 表达较高^[5]。组成型表达和适应性表达相互关联,肿瘤细胞的组成型 PD-L1 表达可在炎症因子作用下得到进一步上调^[7]。

3 PD-L1 表达调控机制

3.1 转录水平

3.1.1 信号通路

多个信号通路可在转录水平参与 PD-L1 的表达调控。① EGFR 突变与 PD-L1 高表达有关^[10], EGFR 突变活化之后磷酸化水平提高,激活其下游的 Ras-MEK-ERK/MAPK 和 PI3K-AKT 两条信号通路,再经 c-Jun、c-fos 和核因子 κ B (nuclear factor kappa beta, NF- κ B) 等转录因子将信号传递至细胞核内,引起 PD-L1 基因转录水平增加^[11,12]。近期一项研究在基底样乳腺癌细胞中利用 RNAi 筛选发现细胞内体分选复合物运输相关蛋白 ALIX 参与调节 EGFR 活性和 PD-L1 表面呈递,ALIX 敲除导致 EGFR 活性增强,以及外泌体分泌的 PD-L1 减少,细胞表面 PD-L1 重新分布增加。动物体内 ALIX 缺陷的小鼠显示出更强的免疫抑制环境,肿瘤体积更大。ALIX 可能为基底样乳腺癌提供诊断和治疗靶点^[13]。② PTEN 对 PD-L1 表达同样具有重要调控作用。已经证实了 PTEN 缺失会激活胶质母细胞瘤、三阴性乳腺癌、结直肠癌等肿瘤中 PI3K/AKT 信号通路,促进 PD-L1 的表达,而当选择性抑制 AKT 活性时,PD-L1 表达显著性减少^[14,15]。③ JAK/STAT 信号通路调节异常也可诱导 PD-L1 表达上调。JAK 突变激活导致 STAT3 和 STAT5 磷酸化,进而增强 PD-L1 启动子活性,促进 PD-L1 表达^[16]。去势抗性前列腺癌细胞中 IL-6 可通过 JAK/STAT3 信号通路调节 PD-L1 表达水平^[17]。IFN- γ 可通过 JAK/STAT3 和 PI3K/AKT 信号通路诱导 PD-L1 表达^[18]。此外, Toll 样受体 4 和 BRAF 基因突变活化后可激活 MAPK 信号通路,再通过 c-Jun、STAT3 等分子促进 PD-L1 表达^[19,20]。

3.1.2 MYC、STAT3、NF- κ B、HIF-1

MYC、STAT3、NF- κ B、HIF-1 等转录因子可通过直接结合 PD-L1 基因启动子调控其表达。① MYC 在多种肿瘤中过度表达和活化,参与肿瘤的发生发展。Casey 等^[21]研究表明 MYC 可以通过 PD-L1 调节抗肿瘤免疫,抑制肿瘤细胞中的 MYC 会导致 PD-L1 mRNA 和蛋白质水平均降低,并增强抗肿瘤免疫反应,若强制表达 PD-L1,免疫反应则受到抑制,肿瘤继续增长。MYC 对 PD-L1 表达的调节作用在肿瘤发生的启动和维持以及肿瘤血管再生中占有重要作

用。②Marzec M 等^[22]研究发现 NPM/ALK 可通过激活 STAT3 信号通路诱导 PD-L1 在 T 细胞淋巴瘤中的表达, 而用 siRNA 敲除 STAT3 后能抑制此效应。STAT3 在头颈部鳞状细胞癌中也被证实可以上调 PD-L1 表达^[23]。③IFN- γ 可通过 NF- κ B 诱导 PD-L1 表达, 使用 NF- κ B 抑制剂会使 IFN- γ 诱导的 PD-L1 表达下调^[24]。三阴性乳腺癌细胞中 I 型磷脂酰肌醇 4-磷酸 5-激酶也通过 NF- κ B 调节 PD-L1 表达^[25]。EB 病毒的潜伏膜蛋白 1 分别通过促进 STAT3 的磷酸化和 NF- κ B 通路诱导 PD-L1 表达, STAT3 磷酸化被抑制后, PD-L1 表达降低^[26,27]。④ HIF-1 通过结合 PD-L1 启动子区的低氧反应元件激活 PD-L1 转录, 调节 PD-L1 表达^[28]。Barsoum 等^[29]研究发现低氧环境下肿瘤细胞可通过 HIF-1 明显上调 PD-L1 表达, 该作用可以被一氧化氮信号激动剂 (抑制 HIF-1 在缺氧细胞中聚集的药物) 阻滞。

3.1.3 BRD4

Bromodomain 属于 BET 家族成员, 通常作为“阅读蛋白”存在于转录激活因子、组蛋白乙酰化转移酶等表观遗传调控蛋白中。BET Bromodomain 抑制剂是选择性靶向 BET 蛋白 BRD 结构域的小分子抑制剂, 研究发现其在卵巢癌中抑制 PD-L1 表达, 并限制卵巢癌的进展^[30]。BET 蛋白 BRD4 直接结合组蛋白尾部和其他核蛋白上的乙酰化赖氨酸并通过 RNA 聚合酶 II 促进基因转录^[31], 编码 PD-L1 的 CD274 基因是 BRD4 介导的基因转录的直接靶点, 染色质免疫沉淀技术实验显示 BRD4 可以直接结合 PD-L1 启动子^[30]。BET 抑制剂通过降低 CD274 基因位点上的 BRD4 结合率, 在转录水平上呈剂量和时间依赖性地抑制 PD-L1 表达。由于 BRD4 抑制剂不影响 CD274 基因位点上 MYC 结合率, 其抑制 PD-L1 转录的机制不依赖于 MYC^[32]。BRD4 抑制剂也可以阻断 IFN- γ 诱导的 PD-L1 上调^[30]。

3.1.4 BIN1

桥连整合因子 1 (bridging integrator 1, BIN1) 是与 MYC 相互作用的衔接蛋白, 具有肿瘤抑制因子的特征。在黑色素瘤、乳腺癌、肺癌等多种肿瘤中, BIN1 活性降低甚至失活, 多项研究均表明 BIN1 缺失对肿瘤进展具有重要意义。J Wang 等^[33]研究发现非小细胞肺癌中的 BIN1 可以使 c-MYC 和 EGFR/MAPK 信号通路失活, 从而抑制 PD-L1 表达并逆转

PD-L1 介导的免疫逃逸。BIN1 主要功能是抑制 c-MYC, 研究使用双免疫染色发现在 BIN1 过表达的细胞系中 c-MYC 表达下调, 用 siRNA 敲除 c-MYC 后, PD-L1 表达水平有所下降, 但是依然存在, 提示 BIN1 也可以通过 c-MYC 非依赖方式调节 PD-L1 表达。进一步研究发现在 BIN1 过表达的细胞系中, EGFR、MEK 和 ERK 磷酸化活化水平均降低, 而 EGFR、MEK、ERK 磷酸化活化水平与 PD-L1 表达水平呈正相关。研究者认为 BIN1 可同时通过 c-MYC 和 EGFR/MAPK 信号通路调节 PD-L1 表达。

3.1.5 CDK5

细胞周期蛋白依赖性激酶 5 (cyclin-dependent kinase 5, CDK5) 是一种非经典细胞周期蛋白激酶, 活性依赖于共激活因子 P35/P39。Dorand 等^[34]研究发现 CDK5 在成神经管细胞瘤中介导 IFN- γ 诱导的 PD-L1 上调, 参与免疫逃逸。通过 CRISPR-CAS9 技术敲除肿瘤细胞的 CDK5 后 PD-L1 表达下调, 有利于诱导 CD4⁺ T 细胞介导的肿瘤消退。进一步通过全局定量磷酸化蛋白质组学分析发现, 基因敲除 CDK5 后, 22 种常见的蛋白差异性磷酸化, 其中 IRF2BP2 最明显。IRF2BP2 是 IRF2 的辅助抑制子, 能参与 PD-L1 的转录抑制。在乳腺癌中 IRF2BP2 表达与 PD-L1 表达负相关, CDK5 可以通过抑制 IRF2BP2 正向调控 PD-L1 表达。CDK5 作为 PD-L1 的上游分子参与了 PD-L1 表达调控, 是一个极具潜力的肿瘤靶向治疗的分子。

3.1.6 DNA 损伤

肿瘤错配修复通路缺陷会产生一些微卫星不稳定亚型、增加突变负荷、活化肿瘤微环境、并上调肿瘤细胞、免疫细胞或基质细胞 PD-L1 表达。肿瘤 DNA 损伤修复过程可以影响宿主免疫反应和免疫检查点抑制剂的有效性^[35]。Sato 等^[36]研究发现电离辐射和化疗药物可以呈时间和剂量依赖性地上调肿瘤细胞 PD-L1 表达, 并且该过程需要 ATM/ATR/Chk1 激酶参与。用靶向 DNA 损伤修复信号通路的 siRNA 文库筛选电离辐射处理之后表达差异较大的蛋白, 发现 DNA 损伤时 Ku80、BRCA2 和 PALB2 缺失的细胞中 PD-L1 的表达显著性提高; 进一步研究表明 DNA 损伤通过激活 STAT1 和 STAT3 信号传导上调 PD-L1, 并且依赖于 IRF1 因子, IRF1 能结合 PD-L1 启动子元件促进转录。这些基础研究的结果

为提高检查点抑制剂有效性的临床研究转化提供了方向。

3.1.7 表观遗传修饰

表观遗传修饰中 DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑等可以在不影响 DNA 序列的情况下调节转录因子对 DNA 元件的识别结合, 改变染色质结构, 从而影响 PD-L1 转录。非小细胞肺癌中 DNA 甲基化抑制剂阿扎胞苷上调 PD-L1 表达^[37], 黑色素瘤中组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 抑制剂可以通过抑制 HDAC 活性使组蛋白乙酰化, 开放染色质, 上调 PD-L1 表达^[38]。

3.2 转录后水平

3.2.1 CMTM6 和 CMTM4

2017 年《Nature》上连续发表 2 篇文章均发现趋化素样因子超家族成员 6 (CKLF like MARVEL transmembrane domain containing 6, CMTM6) 分子通过在肿瘤细胞表面与 PD-L1 相互作用降低其泛素化, 抑制溶酶体介导 PD-L1 降解, 延长其半衰期, 同时不影响编码 PD-L1 的基因转录或 PD-L1 从内质网向细胞表面的转运, 提高肿瘤细胞表面 PD-L1 表达水平, 该调控机制不依赖于 IFN- γ 信号。CMTM6 与 PD-L1 在细胞质膜和再循环内体共定位, 稳定细胞表面的 PD-L1。两项研究均证实了 CMTM6 可通过调节 PD-L1 的表面表达影响 T 淋巴细胞介导的抗肿瘤免疫, 敲除 CMTM6 后, PD-L1 表达下调, 在体内外显著性减轻对肿瘤特异性 T 细胞反应的抑制作用, 其作为治疗靶点具有巨大的潜在价值。

Burr 等^[39]采用全基因组 CRISPR-CAS9 缺失文库筛选确定 CMTM6 在胰腺癌、黑色素瘤、肺癌、乳腺癌等肿瘤细胞中作为 PD-L1 的关键调控因子发挥作用, 不存在 IFN- γ 时, CMTM6 是唯一被识别的 PD-L1 表达调节剂。进一步通过蛋白质组学分析发现 CMTM6 特异性影响 PD-L1, CMTM6 敲除会降低 PD-L1 的表达而不影响细胞表面 MHC I 类分子或 PD-L2 的表达, 此时外源表达 CMTM6 可以剂量依赖性方式恢复 PD-L1 总量和细胞表面水平。Mezzadra 等^[40]通过单倍体基因筛查发现 CMTM6 的表达可以影响所有检测的肿瘤细胞和原发性人树突状细胞中 PD-L1 表达, 且在 CMTM6 缺陷型黑色素瘤细胞中进行单倍体基因修饰筛查和遗传互补实验发现与 CMTM6 有 55% 同源性的家族成员 CMTM4 也

能与 PD-L1 相互作用并恢复 PD-L1 表达, 但其他 CMTM 成员不能, CMTM4 被认为是 PD-L1 调节备用因子。

3.2.2 CDK4

细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 (cyclin-dependent kinases 4 and 6, CDK4/6) 是细胞周期的关键调节因子。CDK4/6 在多种肿瘤中过度表达, 导致细胞增殖失控。目前已有多个 CDK4/6 抑制剂获得美国食品药品监督管理局批准。2017 年 2 篇《Nature》同时证实 CDK4/6 抑制剂除了抑制肿瘤细胞增殖之外, 还可以增强肿瘤免疫治疗。哈佛大学团队^[41]研究发现细胞周期蛋白 D-CDK4 通过使泛素化连接酶 Cullin 3 的结合蛋白 SPOP E3 磷酸化, 诱导 PD-L1 泛素化降解, 调节过程属于经典的蛋白酶体介导降解途径。体内研究中, CDK4/6 抑制剂通过阻碍细胞周期蛋白 D-CDK4 介导 SPOP 蛋白磷酸化, 促进 APC/CCdh1 对 SPOP 的降解, 提高 PD-L1 的表达。在小鼠和人原发性前列腺癌模型中 SPOP 功能突变也可抑制 PD-L1 的泛素化降解, 增加 PD-L1 表达; 且研究还证实了在小鼠肿瘤模型中, CDK4/6 抑制剂联合抗 PD-1 免疫治疗可显著性缩小肿瘤体积, 延长生存期。同年, Goel 等^[42]研究再次证实小鼠模型中 CDK4/6 抑制剂与免疫检查点抑制剂联合使用效果更好。细胞周期蛋白激酶对 PD-L1 表达调控的新分子机制的发现为肿瘤治疗提供了一种潜在的策略, CDK4/6 抑制剂和 PD-1/ PD-L1 免疫检查点抑制剂联合应用将有望提高肿瘤的治疗效果。

3.2.3 CSN5

COP9 信号小体 5 (COP9 signalosome 5, CSN5) 是 CSN 复合物的第五个组分, 可与多种信号分子如 c-Jun、p27、迁移抑制因子、HIF-1、Smad4、p53 和 cullin1 相互作用^[43]。CSN5 缺失引起细胞积聚 p27、p53 和细胞周期蛋白 E, 导致增殖受损和加速凋亡。此外, CSN5 具有去泛素化活性, 对肿瘤进展至关重要。Lim 等^[43]发现巨噬细胞会分泌 TNF- α , 并通过 NF- κ B p65 诱导 CSN5 蛋白表达, 致使乳腺癌细胞中 PD-L1 去泛素化, 增强 PD-L1 的稳定性。通过姜黄提取物姜黄素抑制 CSN5 可降低肿瘤细胞 PD-L1 表达水平, 同时增强肿瘤细胞对抗 CTLA4 疗法的敏感性。该研究提示 CSN5 抑制剂也许可以作为辅助用药增强免疫治疗疗效。

3.2.4 RAS

在人肺癌和结直肠癌中,RAS 信号通路激活与 PD-L1 表达升高有关^[44,45]。Coelho 等^[46]研究发现致癌性 RAS 信号通路可通过一种新的转录后机制增加 PD-L1 表达。RAS 基因突变激活后通过调节富含 AU 的元件(AU-rich elements,ARE)结合蛋白 tristetraprolin(TTP)靶向提高 PD-L1 mRNA 稳定性,TTP 可通过 PD-L1 mRNA 的 3'UTR 中的 ARE 负向调节 PD-L1 表达,恢复 TTP 活性可以降低 PD-L1 表达并增强抗肿瘤免疫力。进一步研究发现 RAS 基因突变一方面通过 RAS-ROS-p38-MK2 信号通路磷酸化抑制 TTP 活性,增加 PD-L1 mRNA 稳定性;另一方面通过 PI3K-Akt 促进 PD-L1 蛋白翻译合成,最终使肿瘤细胞表面表达大量的 PD-L1,实现肿瘤免疫逃逸和抵抗。而且 RAS 对 PD-L1 的调控作用是不依赖于 IFN- γ -IFNGR1 信号的。RAS 突变可能成为预测 PD-1/PD-L1 抗体药物治疗效果的标志物。此外,通过靶向 RAS 信号通路来恢复 TTP 对 PD-L1 的抑制作用,可为 PD-1/PD-L1 抗体药物提供新的联合用药策略。

3.2.5 MicroRNA

MicroRNAs 是一类非编码单链小分子 RNA,部分 microRNA 通过组成 RNA 诱导的沉默复合体与 mRNA 分子特异性互补结合,诱导其剪切或抑制其翻译,参与 PD-L1 转录后水平表达调控,有研究表明 miR-34a、miR-200、miR-513 和 miR-570 与 PD-L1 表达水平负相关^[5],如视网膜母细胞瘤中,依托泊苷可通过下调 miR-513a-5p 增强 PD-L1 mRNA 和蛋白表达^[47]。Cortez 等^[48]研究发现 p53 也可以通过 miR-34 调节 PD-L1 的表达,参与免疫逃逸。MicroRNAs 也可通过调节其他信号通路分子间接调控 PD-L1 表达^[49]。

4 前期临床探索

Wargo 对比单独靶向治疗、免疫序贯靶向治疗、靶向序贯免疫治疗以及靶向同步免疫治疗四组方案发现靶向同步免疫治疗诱导的微环境更有利于免疫治疗发挥更好的作用^[50]。EGFR 突变的肿瘤受益于 EGFR 突变和 PD-L1 表达水平增高两种存活机制。有研究者试图将 EGFR-TKI 与免疫检查点抑制剂联合应用以深入探索疗效及机制。2016 年的 ELCC 上

公布的 Durvalumab 联合奥希替尼治疗 EGFR 突变 NSCLC 的 Ib 期 TATTON 研究结果显示 TKI 联合 PD-L1 药物疗效显著,缓解率高达 70%。但是,联合治疗组发生间质性肺炎的频率远远高于单药治疗组,并导致研究暂停入组。Nivolumab 联合厄洛替尼治疗 EGFR 突变晚期 NSCLC I 期研究显示可耐受,疗效持久^[51]。其他药物如表观遗传修饰剂联合 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗实体瘤也有多个临床研究(NCT02805660、NCT03024437、NCT02437136 等)正在进行中。

5 小结与展望

免疫治疗为恶性肿瘤治疗的新方向,在选择性人群中具有突出、优越的疗效。免疫治疗亦非万能,如何明确优势人群的选择标准、提高诸如 PD-L1 表达量等指标的研究显得颇为重要。PD-L1 表达调控机制复杂多样,目前仍处在积极探索阶段,仍有诸多问题亟待解决,例如其他还未发现的调节机制、如何将这些发现转化应用于临床治疗以及潜在的不良反应等。对 PD-L1 表达调控机制进行探索能够为提高现有免疫检查点抑制剂的临床获益提供新的思路,且有利于研发新的免疫治疗药物。随着相关研究的不断深入,相信我们对于 PD-L1 表达调控机制的认知也会不断加深,肿瘤的免疫治疗也将会迎来一个更加全新的时代。

参考文献:

- [1] Drake CG. Combination immunotherapy approaches [J]. *Ann Oncol*,2012,23(suppl 8):viii41-viii46.
- [2] Homet Moreno B,Ribas A. Anti-programmed cell death protein-1/ligand-1 therapy in different cancers [J]. *Br J Cancer*,2015,112(9):1421-1427.
- [3] Wang QQ,Liu F,Liu L. Prognostic significance of PD-L1 in solid tumor:an updated meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*,2017,96(18):e6369.
- [4] Keir Mary E,Butte Manish J,Freeman Gordon J,et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity [J]. *Annu Rev Immunol*,2008,26:677-704.
- [5] Boussiotis Vassiliki A. Molecular and biochemical aspects of the PD-1 checkpoint pathway [J]. *N Engl J Med*,2016,375(18):1767-1778.
- [6] Gordon Sydney R,Maute Roy L,Dulken Ben W,et al. PD-

- I expression by tumour-associated macrophages inhibits phagocytosis and tumour immunity [J]. *Nature*,2017,545(7655):495–499.
- [7] Topalian Suzanne L, Taube Janis M, Anders Robert A, et al. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(5):275–287.
- [8] Zou Weiping, Wolchok Jedd D, Chen Lieping. PD-L1 (B7-H1) and PD-1 pathway blockade for cancer therapy: mechanisms, response biomarkers, and combinations [J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(328):328rv4.
- [9] Ohaegbulam Kim C, Assal Amer, Lazar-Molnar Eszter, et al. Human cancer immunotherapy with antibodies to the PD-1 and PD-L1 pathway[J]. *Trends Mol Med*, 2015, 21(1):24–33.
- [10] Akbay Esra A, Koyama Shohei, Carretero Julian, et al. Activation of the PD-1 pathway contributes to immune escape in EGFR-driven lung tumors [J]. *Cancer Discov*, 2013, 3(12):1355–1363.
- [11] Chen N, Fang WF, Zhan JH, et al. Upregulation of PD-L1 by EGFR activation mediates the immune escape in EGFR-driven NSCLC: implication for optional immune targeted therapy for NSCLC patients with EGFR mutation[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(6):910–923.
- [12] Ota Keiichi, Azuma Koichi, Kawahara Akihiko et al. Induction of PD-L1 expression by the EML4-ALK oncoprotein and downstream signaling pathways in non-small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(17):4014–4021.
- [13] Monypenny James, Milewicz Hanna, Flores-Borja Fabian, et al. ALIX regulates tumor-mediated immunosuppression by controlling EGFR activity and PD-L1 presentation[J]. *Cell Rep*, 2018, 24(3):630–641.
- [14] Parsa Andrew T, Waldron James S, Panner Amith et al. Loss of tumor suppressor PTEN function increases B7-H1 expression and immunoresistance in glioma [J]. *Nat Med*, 2007, 13(1):84–88.
- [15] Mittendorf Elizabeth A, Philips Anne V, Meric-Bernstam Funda, et al. PD-L1 expression in triple-negative breast cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(4):361–370.
- [16] Prestipino Alessandro, Emhardt Alica J, Aumann Konrad, et al. Oncogenic JAK2 causes PD-L1 expression, mediating immune escape in myeloproliferative neoplasms[J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(429):pii:eaam7729.
- [17] Xu LJ, Chen XD, Shen MJ, et al. Inhibition of IL-6-JAK/Stat3 signaling in castration-resistant prostate cancer cells enhances the NK cell-mediated cytotoxicity via alteration of PD-L1/NKG2D ligand levels [J]. *Mol Oncol*, 2018, 12(3):269–286.
- [18] Zhang XH, Zeng YY, Qu QX, et al. PD-L1 induced by IFN- γ from tumor-associated macrophages via the JAK/STAT3 and PI3K/AKT signaling pathways promoted progression of lung cancer [J]. *Int J Clin Oncol*, 2017, 22(6):1026–1033.
- [19] Qian YG, Deng JF, Geng L, et al. TLR4 signaling induces B7-H1 expression through MAPK pathways in bladder cancer cells[J]. *Cancer Invest*, 2008, 26(8):816–821.
- [20] Jiang XF, Zhou J, Giobbie-Hurder Anita, et al. The activation of MAPK in melanoma cells resistant to BRAF inhibition promotes PD-L1 expression that is reversible by MEK and PI3K inhibition [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(3):598–609.
- [21] Casey Stephanie C, Tong Ling, Li Yulin, et al. MYC regulates the antitumor immune response through CD47 and PD-L1[J]. *Science*, 2016, 352(6282):227–231.
- [22] Marzec Michal, Zhang Q, Goradia Ami, 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.
- [23] Bu LL, Yu GT, Wu L, et al. STAT3 induces immunosuppression by upregulating PD-1/PD-L1 in HNSCC [J]. *J Dent Res*, 2017, 96(9):1027–1034.
- [24] Gowrishankar Kavitha, Gunatilake Dilini, Gallagher Stuart J, et al. Inducible but not constitutive expression of PD-L1 in human melanoma cells is dependent on activation of NF- κ B[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4):e0123410.
- [25] Xue JL, Chen CH, Qi ML, et al. Type I γ phosphatidylinositol phosphate kinase regulates PD-L1 expression by activating NF- κ B[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(26):42414–42427.
- [26] Bi XW, Wang H, Zhang WW, et al. PD-L1 is upregulated by EBV-driven LMP1 through NF- κ B pathway and correlates with poor prognosis in natural killer/T-cell lymphoma [J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1):109.
- [27] Fang WF, Zhang JW, Hong SD, et al. EBV-driven LMP1 and IFN- γ up-regulate PD-L1 in nasopharyngeal carcinoma: implications for oncotargeted therapy [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(23):12189–12202.
- [28] Noman Muhammad Zaeem, Chouaib Salem. Targeting hypoxia at the forefront of anticancer immune responses[J]. *Oncoimmunology*, 2014, 3(12):e954463.
- [29] Barsoum Ivraym B, Smallwood Chelsea A, Siemens D Robert, et al. A mechanism of hypoxia-mediated escape from adaptive immunity in cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(3):665–674.

- [30] Zhu Hengrui, Bengsch Fee, Svoronos Nikolaos, et al. BET bromodomain inhibition promotes anti-tumor immunity by suppressing PD-L1 expression[J]. *Cell Rep*, 2016, 16(11): 2829–2837.
- [31] Filippakopoulos Panagis, Knapp Stefan. Targeting bromodomains; epigenetic readers of lysine acetylation [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(5): 337–356.
- [32] Hogg Simon J, Vervoort Stephin J, Deswal Sumit, et al. BET-bromodomain inhibitors engage the host immune system and regulate expression of the immune checkpoint ligand PD-L1[J]. *Cell Rep*, 2017, 18(9): 2162–2174.
- [33] Wang J, Jia Y, Zhao S, et al. BIN1 reverses PD-L1-mediated immune escape by inactivating the c-MYC and EGFR/MAPK signaling pathways in non-small cell lung cancer [J]. *Oncogene*, 2017, 36(45): 6235–6243.
- [34] Dorand R Dixon, Nthale Joseph, Myers Jay T, et al. Cdk5 disruption attenuates tumor PD-L1 expression and promotes antitumor immunity [J]. *Science*, 2016, 353(6297): 399–403.
- [35] Mouw Kent W, Konstantinopoulos Panagiotis A. From checkpoint to checkpoint: DNA damage ATR/Chk1 checkpoint signalling elicits PD-L1 immune checkpoint activation[J]. *Br J Cancer*, 2018, 118(7): 933–935.
- [36] Sato Hiro, Niimi Atsuko, Yasuhara Takaaki, et al. DNA double-strand break repair pathway regulates PD-L1 expression in cancer cells[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1751.
- [37] Wrangle John, Wang Wei, Koch Alexander, et al. Alterations of immune response of Non-Small Cell Lung Cancer with Azacytidine[J]. *Oncotarget*, 2013, 4(11): 2067–2079.
- [38] Woods David M, Sodr  Andressa L, Villagra Alejandro et al. HDAC inhibition upregulates PD-1 ligands in melanoma and augments immunotherapy with PD-1 blockade [J]. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3(12): 1375–1385.
- [39] Burr Marian L, Sparbier Christina E, Chan Yih-Chih, et al. CMTM6 maintains the expression of PD-L1 and regulates anti-tumour immunity[J]. *Nature*, 2017, 549(7670): 101–105.
- [40] Mezzadra Riccardo, Sun Chong, Jae Lucas T, et al. Identification of CMTM6 and CMTM4 as PD-L1 protein regulators[J]. *Nature*, 2017, 549(7670): 106–110.
- [41] Zhang JF, Bu X, Wang HZ, 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.
- [42] Goel Shom, DeCristo Molly J, Watt April C, et al. CDK4/6 inhibition triggers anti-tumour immunity [J]. *Nature*, 2017, 548(7668): 471–475.
- [43] Lim Seung-Oe, Li Chia-Wei, Xia Weiya, et al. Deubiquitination and stabilization of PD-L1 by CSN5 [J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(6): 925–939.
- [44] Herbst Roy S, Soria Jean-Charles, Kowanetz Marcin, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients[J]. *Nature*, 2014, 515(7528): 563–567.
- [45] Diaz Luis A, Le Dung T. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(20): 1979.
- [46] Coelho Matthew A, de Carn  Tr cesson Sophie, Rana Sareena, et al. Oncogenic RAS signaling promotes tumor immunoresistance by stabilizing PD-L1 mRNA[J]. *Immunity*, 2017, 47(6): 1083–1099.
- [47] Wu L, Chen Z, Zhang J, et al. Effect of miR-513a-5p on e-toposide-stimulating B7-H1 expression in retinoblastoma cells [J]. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*, 2012, 32(4): 601–606.
- [48] Cortez Maria Angelica, Ivan Cristina, Valdecanas David, et al. PDL1 regulation by p53 via miR-34.[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2016, 108(1): djv303–djv303.
- [49] Wang QS, Lin W, Tang XQ, et al. The roles of microRNAs in regulating the expression of PD-1/PD-L1 immune checkpoint[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(12): 2540.
- [50] Wargo Jennifer A, Cooper Zachary A, Flaherty Keith T. Universes collide: combining immunotherapy with targeted therapy for cancer[J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(12): 1377–1386.
- [51] Gettinger Scott, Hellmann Matthew D, Chow Laura QM, et al. Nivolumab plus erlotinib in patients with EGFR-Mutant advanced NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, pii: S1556–0864(18)30628–2.