

肿瘤免疫检查点疗法耐药机制的研究进展

李灿荣, 谢小多*

(中山大学医学院, 深圳 518107)

摘要: 随着肿瘤免疫学、细胞生物学和分子生物学技术等研究的不断深入, 肿瘤免疫治疗在基础研究和临床应用中蓬勃发展, 已经成为多种恶性肿瘤的重要治疗手段。肿瘤免疫治疗是通过主动或被动的方法使机体产生肿瘤特异性免疫应答来发挥其抑制和杀伤肿瘤功能的治疗方法, 目前主要的免疫治疗方法包括免疫检查点抑制剂、过继性细胞疗法、肿瘤特异性疫苗和小分子免疫药物等。其中, 以PD-1/PD-L1抗体为代表的免疫检查点抑制剂通过抑制肿瘤细胞免疫检查点活性, 释放免疫刹车, 激活杀伤T细胞对肿瘤的免疫应答效应, 从而达到抗肿瘤的作用。相较于传统的疗法, 其优势在于其抗肿瘤的广谱性和持久性。尽管免疫检查点抑制疗法在治疗癌症方面取得了前所未有的发展, 但与治疗肿瘤的其他药物一样, 由于肿瘤内在遗传因素及外在环境因素影响, 肿瘤的免疫检查点抑制药物也会产生原发或获得性耐药。本文聚焦近年来免疫检查点疗法耐药机制的研究进展, 对肿瘤免疫检查点抑制药物的耐药机制进行归纳总结, 以促进人们对肿瘤免疫治疗理论和技术的进一步理解。

关键词: 免疫疗法; 免疫检查点抑制剂; 耐药机制

Research progress on resistance to tumor immune checkpoint blockade

LI Canrong, XIE Xiaoduo*

(School of Medicine, Sun Yat-Sen University, Shenzhen 518107, China)

Abstract: As research progressed in the fields of tumor immunology, cell biology and molecular biology, tumor immunotherapy have evolved fast in both basic research and clinical application, which has become a major way for cancer treatments. Tumor immunotherapy is the method that can promote tumor-specific immune responses in the human body, either actively or passively, enabling the suppression of tumors. Immune checkpoint block inhibitors, adoptive cell therapy, tumor-specific vaccines, and small-molecule immune drugs are currently the most common types of tumor immunotherapy methods. Immune checkpoint block inhibitors such as PD-1/PD-L1 antibodies can inactivate tumor cell checkpoint, unleash the anti-tumor immune responses of cytotoxic T cells. The biggest advantage of immunotherapy over traditional therapies is the durability and broad spectrum anticancer capability. Despite that tumor immunotherapy has been applied unprecedentedly for the treatment of various cancer, tumor immunotherapy drugs, like other cancer drugs, are inevitably become resistant in tumor due to intrinsic genetic and extrinsic environmental factors. Here we focus on recent progresses of the drug resistance mechanisms in immune checkpoint therapy, promoting our understanding of the immunotherapy theory and technique to overcome the drug resistance of checkpoint block inhibitors.

Key Words: immune therapy; immune checkpoint inhibitors; drug resistance mechanisms

收稿日期: 2022-01-28

基金项目: 国家自然科学基金项目(31871439); 深圳市科创委基础研究项目(JCYJ20190807161213744)

第一作者: E-mail: licr5@mail2.sysu.edu.cn

*通信作者: E-mail: xiexd8@mail.sysu.edu.cn

肿瘤已成为人类健康的主要威胁之一,且我国的肿瘤死亡率呈逐年上升趋势。临床上应用于肿瘤治疗的手段主要有手术、放疗、化疗、靶向药物治疗等。近年来,肿瘤免疫治疗的出现改变了传统的肿瘤治疗格局,并作为第四种肿瘤治疗手段在临床上被广泛应用,是当前肿瘤治疗领域中最具前景的研究方向之一。肿瘤免疫治疗是通过重新启动肿瘤特异性免疫应答,恢复机体正常的抗肿瘤免疫系统活性,从而控制与清除肿瘤的一种治疗方法。肿瘤免疫治疗主要分为主动免疫的免疫检查点治疗(immune checkpoint blockades, ICBs)疗法和被动免疫的嵌合抗原受体T细胞免疫疗法。肿瘤细胞耐药性的产生是癌症治疗领域的严重问题,90%的化疗失败案例与肿瘤耐药有关^[1]。临床上利用免疫检查点受体阻断的疗法取得了一定的成功^[2]。与化疗一样,肿瘤免疫治疗也不可避免地会产生耐药,但肿瘤免疫治疗耐药与传统化疗药物耐药的机制完全不同^[3,4]。如表1所示,根据近年来对ICBs耐药机制的深入研究并结合传统治疗方法的耐药机制,我们将ICBs耐药机制分为原发性耐药、适应性耐药和获得性耐药。原发性耐药是指肿瘤对免疫治疗无反应,而反应缺失的机制也可能包括适应性免疫耐药,而原发性耐药的发生机制也有可能是适应性耐药的结果^[5]。获得性耐药是指起初免疫治疗有一定的疗效,但一段时间后肿瘤演化出耐药。适应性耐药是指肿瘤能被免疫系统识别,但是随着肿瘤进展,能适应

免疫攻击来保护自己。适应性耐药在临床上可以表现为原发性耐药、混合型耐药和获得性耐药。耐药的发生限制了治疗的疗效。因此,深入探索与了解肿瘤免疫治疗耐药的机制,使患者获得更大的生存获益,具有重要的临床意义。

1 ICBs的原发性耐药和适应性耐药

肿瘤对ICBs无应答的最直接原因是肿瘤抗原的缺失导致T细胞无法识别抗原^[6]。此外,当癌细胞不缺乏肿瘤抗原但由于抗原呈递时呈递机制的改变、主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)分子的变化、 β -2微球蛋白(beta-2-microglobulin, B2M)的变化而导致抗原无法被呈递时,也会导致治疗的耐药^[7]。导致肿瘤出现原发性耐药和适应性耐药的内在因素主要是癌细胞中一些基因或信号通路的表达或抑制,从而阻止了肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中免疫细胞的浸润。目前,对耐药性机制的信号通路研究主要集中在PI3K/AKT途径、Wnt/ β -catenin途径和JAK/STAT/IFN- γ 途径。

1.1 肿瘤抗原性的丧失

肿瘤抗原可分为三大类,分别是肿瘤相关抗原、肿瘤特异性抗原和癌胚抗原。肿瘤通过下调肿瘤特异性抗原或肿瘤相关抗原的表达,来逃避T细胞的特异性免疫识别。这个过程依赖T细胞抗原受体(T cell receptor, TCR)对MHC分子的特异性识别与结合。由于肿瘤细胞之间也存在免疫原性的

表1 肿瘤免疫治疗耐药类型和机制

ICBs疗法耐药类型	耐药途径	耐药简要机制
原发性耐药和适应性耐药	肿瘤抗原性的丧失	肿瘤本身的免疫原性差,得以逃脱免疫系统的监视
	肿瘤新抗原的缺失	肿瘤新抗原呈递被抑制
	PTEN/PI3K/AKT	PTEN缺失与肿瘤免疫治疗耐药具有潜在关系
	Wnt/ β -catenin	Wnt/ β -catenin异常激活促进肿瘤耐药
	IFN信号通路	IFN通路的抑制与肿瘤耐药有关
	肿瘤微环境	肿瘤微环境利于肿瘤生长而抑制免疫浸润
获得性耐药	肠道微生物	肠道微生物与肿瘤免疫治疗耐药有关
	B2M突变、HLA缺失	B2M突变影响MHC- I 抗原呈递
	替代性免疫检查点蛋白	免疫治疗过程中,其他免疫检查点相关蛋白表达上调
	T细胞耗竭	T细胞功能丧失
	肿瘤抗原表达下降	肿瘤本身的遗传不稳定性导致抗原缺失

差异,免疫原性较强的肿瘤细胞可以诱导有效的抗肿瘤免疫应答而易被清除,但是,免疫原性相对较弱的肿瘤细胞则能逃脱免疫系统的监视而选择性地增殖。经过机体对肿瘤的免疫选择过程,肿瘤的免疫原性越来越弱。导致抗原缺失的主要原因有肿瘤的低负荷突变、肿瘤相关抗原的低表达以及细胞表面蛋白相似的结构等。

1.2 肿瘤新抗原的缺失

肿瘤新抗原是由肿瘤细胞突变基因编码产生的新生异常蛋白经过酶解后产生的多肽片段。肿瘤新抗原可以促使T细胞转变为可以特异性识别肿瘤新抗原的成熟活化T细胞。新抗原的出现可以抑制肿瘤进展,而免疫原性差的肿瘤对PD-1/PD-L1阻断缺乏反应^[8]。新抗原的缺失是三阴性乳腺癌对免疫治疗原发性耐药的原因^[9]。早在2017年, Lin等^[10]就发现,与非三阴性乳腺癌相比,三阴性乳腺癌组织会高表达一种长链非编码RNA——LINK-A,且其高表达与患者不良预后相关。另外,在LINK-A表达水平更高的乳腺癌中,浸润的抗原呈递细胞和细胞毒性T细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTL)更少,且LINK-A可以利用一种泛素连接酶使磷脂酶C蛋白被降解,从而抑制肿瘤新抗原的呈递^[11]。

1.3 PTEN的丢失与PI3K/AKT途径

PTEN是磷酸肌醇3激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)信号的负性调节因子,PTEN的丢失与趋化因子2和血管内皮生长因子水平增加、T细胞浸润减少以及对PD-1抑制剂的耐药产生有关^[12]。在对抗PD-1治疗有部分应答的患者中发现了PTEN的缺失^[13],提示PTEN缺失可能在治疗的耐药机制中起作用。肿瘤细胞在体外和体内对肿瘤特异性T细胞的细胞毒性作用在PTEN缺失的情况下更有抵抗力,PTEN的表达也与抗PD-1治疗的应答和患者体外扩增肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TILs)相关^[14]。

此外,抑制PI3K被认为是一种促进抗肿瘤免疫的治疗方法,因为PI3K信号被PTEN负调节,是癌症中一种常见的失调激酶。目前,关于PI3K抑制在提高抗肿瘤免疫中作用的研究都集中在PI3K γ 或PI3K δ ^[14]。例如,在PI3K γ 或PI3K δ 缺乏的宿主中,生长的野生型肿瘤以T细胞依赖的方式减缓了

肿瘤的生长^[15,16]。

1.4 Wnt/ β -catenin信号通路

Wnt/ β -catenin信号通路与多种肿瘤的发生、发展密切相关,是肿瘤治疗的最佳分子靶点之一^[17,18],已被确认为TME的调节因子^[19]。肿瘤细胞中Wnt蛋白的高表达可以引起该信号通路的异常激活,从而导致肿瘤进展或复发^[20]。此外,肿瘤内 β -catenin的高表达可能是黑色素瘤对免疫治疗产生耐药的机制之一^[21]。

研究表明,黑色素瘤细胞中的Wnt/ β -catenin信号传递可以通过干扰表达BATF3的树突状细胞(dendritic cells, DCs)的招募来阻止抗肿瘤反应^[21,22]。另外,DCs中 β -catenin的激活通过上调mTOR依赖的IL-10来抑制CD8⁺ T细胞的交叉启动,提示阻断 β -catenin/mTOR/IL-10信号通路是增强肿瘤中CD8⁺ T细胞免疫功能的可行途径^[23]。此外,DCs中 β -catenin的缺失可以降低调节T细胞(regulatory T cells, Tregs)反应以及延缓肿瘤生长^[24]。Wnt蛋白活性的增强也被证实与T细胞炎症的减弱相关,这在临床前模型中得到了进一步的支持^[25]。

最新研究表明,细胞角质蛋白19(keratin 19, K19)的过度表达增强了人卵巢癌细胞中与Wnt/ β -catenin信号通路相关的mRNA的表达水平,提示K19可以通过激活Wnt/ β -catenin信号通路,促进上皮性卵巢癌的发生发展^[26]。另外,Zhang等^[27]发现,抑制Wnt/ β -catenin通路可使前列腺癌细胞对enzalutamide重新敏感。综上,靶向Wnt/ β -catenin信号转导可能通过克服免疫治疗的原发、适应性和获得性耐药而潜在地改善癌症患者的临床预后。

1.5 IFN信号通路

IFN- γ 信号通路在肿瘤免疫治疗耐药的形成中发挥关键的作用,在抗肿瘤免疫反应中既有有利的影响也有不利的影响。IFN- γ 在TME中的表达激活了Janus激酶(Janus kinase, JAK)信号转导和转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)信号,从而诱导了PD-L1的表达。肿瘤细胞对干扰素信号通路的抑制不仅是对ICBs治疗的原发性耐药机制,更广泛的是对抗肿瘤免疫反应的抵抗机制。

2017年, Manguso等^[28]发现, 编码IFN- γ 受体信号通路相关蛋白的基因在使用抗PD-1和肿瘤疫苗治疗的野生型小鼠的肿瘤中高度富集。该研究还发现了一个新的免疫治疗靶点——PTPN2, 它可以通过编码一种蛋白质来降低对IFN- γ 受体信号的敏感性。2019年, 该团队又进一步发现, 将肿瘤的*ADAR1*(RNA-specific adenosine deaminase RNA specific)基因敲除后, IFN信号通路被激活从而大幅增强了肿瘤对免疫治疗药物的敏感性^[29]。研究表明, *ADAR1*蛋白会阻断IFN信号通路, 促进免疫逃避^[30]。在*ADAR1*缺陷的肿瘤中采用免疫治疗后, 肿瘤的生长受到抑制并引发炎症反应^[31]。Gao等^[32]证实, IFN- γ 信号通路的缺失与抗CTLA-4治疗的原发性耐药有关。另外, 肿瘤细胞中长期存在的IFN- γ 受体信号也可以介导对ICBs治疗的耐药性。最近有研究指出, IFN- γ 的广泛扩散改变了远处的肿瘤微环境, 即免疫系统可以远程杀伤肿瘤细胞^[33]。

1.6 肿瘤微环境与免疫治疗耐药性

Tregs是一群具有免疫抑制功能的T细胞亚群, 通过抑制抗肿瘤免疫反应促进肿瘤的进展。Sawant等^[34]发现, Tregs可以产生IL-10或IL-35, 通过它们的相互作用促进了CD8⁺肿瘤浸润淋巴细胞的耗竭, 从而限制了抗肿瘤免疫反应的效应。有研究发现, 肿瘤内Tregs耗竭是由CD8⁺ T_H17相关细胞因子IFN- γ 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)介导的, 且这种肿瘤内Treg耗竭不是由于趋化因子表达的改变, 而是由增殖和凋亡之间的平衡改变直接引起的^[35]。最近, Wang等^[36]发现, CD36作为一种重要的代谢响应分子, 可以让Tregs细胞适应高乳酸水平的TME, 促进Tregs在TME中的存活和聚集。

髓系细胞参与了免疫系统的抗肿瘤免疫反应。然而在大多数晚期恶性肿瘤患者中, 髓系细胞能够转化为髓系抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)从而起到免疫抑制的作用。TME中MDSCs的存在也与肿瘤免疫治疗的疗效相关^[37,38]。

早在2016年, Eil等^[39]就发现, 高浓度的钾离子会抑制T细胞的效应, 其可能的机制之一是高浓度的钾离子影响了细胞对营养物质的吸收。然而, 虽然大部分物质的含量都下降了, 但是与T细

胞的自噬相关的通路却被激活了^[40]。Yamamoto等^[41]研究发现, 胰腺癌细胞的大多数MHC-I类分子被自噬小体降解, 抑制这种自噬可以恢复MHC-I类分子的表面表达, 从而增强了其抗原递呈。另外, 有研究发现, 靶向抑制液泡蛋白分选34(Vps34), 可将“冷肿瘤”转变为“热肿瘤”, 从而增强PD-1/PD-L1阻断疗法的功效^[42]。

1.7 肿瘤免疫与肠道微生物

肠道菌群在肿瘤中具有双重作用^[43,44]。2015年, 有研究提出, 癌症患者肠道微生物的组成可能决定, 癌症免疫疗法的有效性^[45,46]。Vétizou等^[46]证明, 抗CTLA-4治疗后的T细胞应答与多形拟杆菌和脆弱拟杆菌有关; Sivan等^[45]证明, 肠道中双歧杆菌属有利于PD-L1抑制剂的抗肿瘤效果。Routy等^[47]发现, 服用抗生素的癌症患者的总体生存期缩短了近45%, 通过对肺癌和肾癌患者的肠道菌群进行取样分析, 发现对抗PD-1疗法治疗不敏感患者的体内缺乏嗜黏蛋白阿克曼菌。Matson等^[48]发现, 在对治疗响应明显的患者肠道菌群中, 长双歧杆菌、产气柯林斯菌和屎肠球菌这几类微生物的丰富程度较高。Routy等^[47]发现, 对免疫治疗有响应的患者体内瘤胃菌科细菌更为丰富, 而系统免疫力与抗肿瘤免疫力也更强。2019年, Tanoue等^[49]从健康人粪便中分离出了11种细菌菌株联合体, 发现它们能够在肠道中稳定诱导产生CD8⁺细胞而不引起炎症。Morita等^[50]的研究表明, 肠道菌群代谢物乳酸和丙酮酸通过诱导肠CXCR1⁺细胞的树突突起增强免疫应答。

2 肿瘤免疫治疗的获得性耐药机制

Schachter等^[51]的研究表明, 1/4~1/3的转移性黑色素瘤在接受了抗PD-1或抗CTLA-4治疗后, 即使对免疫治疗有临床效应, 但在接受持续的治疗后, 也在一定的时间内会复发。耐药的可能机制主要包括*B2M*基因突变与HLA杂合性的缺失、替代性免疫检查点的上调、T细胞耗竭以及免疫逃逸等。这些作用机制都可能存在于癌症免疫治疗暴露之前, 并与原发性 and 适应性免疫治疗的耐药机制重叠。

2.1 *B2M*基因突变与HLA杂合性的缺失

*B2M*参与了MHC-I向CD8⁺细胞呈递抗原、

抗原的识别、T细胞浸润和杀伤肿瘤细胞的过程^[52]。*B2M*基因缺陷会影响MHC- I 的正常折叠和运输,从而产生对ICBs的耐药^[53]。Sade-Feldman等^[54]对17例采用ICBs治疗的转移性黑色素瘤患者治疗后的活检标本进行分析发现,9.4%的患者出现*B2M*的杂合子缺失和点突变,提示*B2M*丢失可能是靶向CTLA-4或PD-1治疗的常见耐药机制。

2.2 替代性免疫检查点的上调

在免疫检查点治疗后,由于补偿效应,其他免疫检查点通路的表达会升高,进而引起获得性耐药的产生。

T细胞免疫球蛋白-3(T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3, TIM-3)是一个负性免疫检查点。有研究发现,TIM-3在用抗PD-1治疗产生耐药性的动物T细胞中高表达,证实了抗PD-1免疫治疗发生耐药的主要机制是选择性激活新的免疫检查点TIM-3从而导致免疫逃逸^[55]。因此,越来越多的研究开始转向PD-1和TIM-3两种单抗的联用。联用疗法既可以保留PD-1单抗在肿瘤免疫治疗中的强大作用,又可以打破其具有耐药性和抑制性的TME,是一种十分有前景的新型肿瘤治疗方案。

除TIM-3之外,已知的替代免疫检查点还有淋巴细胞活化基因-3分子(lymphocyte activating-3, LAG-3)、T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域蛋白(T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains, TIGIT)、T细胞活化的V结构域免疫球蛋白抑制剂(V-Set immunoregulatory receptor, VISTA)等。CTLA-4单抗或PD-1单抗在小鼠卵巢癌模型中可导致CD8⁺ T细胞中LAG-3的表达上调^[56]。一直以来,科学家们认为MHC- II 是癌细胞用来结合LAG-3分子从而降低T细胞活性的主要配体。然而,Wang等^[57]最近证实,MHC- II 实际是通过纤维蛋白样蛋白1来介导LAG-3在免疫抑制中的作用的。与单独靶向CTLA-4或PD-1相比,联合阻断CTLA-4和LAG-3或PD-1和LAG-3具有更好的疗效^[56]。

VISTA可以抑制T细胞活性并可以帮助肿瘤细胞抵抗PD-1抗体和CTLA-4抗体的治疗^[58,59]。近日,有研究证实,VISTA的高表达是胰腺癌对现有的ICBs不敏感的主要原因^[58]。Johnston等^[60]发现,

P-选择素糖蛋白配体-1是VISTA在酸性条件下的选择性受体,从而解释了VISTA是如何在酸性TME下抑制T细胞活性并导致免疫逃逸。最新研究发现,VISTA在控制T细胞激活过程中发挥了不同于PD-1/PD-L1信号通路的作用,为共同靶向VISTA和PD-1信号通路来治疗癌症提供了理论依据^[61]。

TIGIT蛋白可以与T细胞上的CD226竞争,并与DCs上的CD112和CD155配体结合,从而抑制Teff的激活。肿瘤细胞表面高表达的CD155与NK细胞和T细胞表面的TIGIT结合可以抑制T细胞对癌细胞的杀伤作用^[62]。临床前研究表明,阻断TIGIT与CD155的结合可以逆转肿瘤内杀伤性T细胞的耗竭并抑制肿瘤的生长^[63]。因此,靶向TIGIT可作为抑制Treg功能和介导抗肿瘤免疫反应的一种替代治疗策略^[64]。与抗TIGIT单抗单独治疗相比,PD-1和TIGIT联合阻断使荷瘤小鼠的生存率更长^[65]。Zhang等^[66]证明,阻断TIGIT能改善抗PD-1单抗治疗的荷瘤小鼠的疗效,提示TIGIT表达的上调可能是对免疫治疗产生耐药性的机制之一。

2.3 T细胞的耗竭

耗竭T细胞的表现遗传特征与效应T细胞和记忆T细胞存在显著差异,而阻断PD-1只能使耗竭T细胞的表现遗传学特征发生微小的变化。2017年,Ghoneim等^[67]证实了抑制DNA甲基化的化疗药物decitabine能够扭转与表观遗传相关的T细胞耗竭,证明结合表观遗传重编程和免疫检查点阻断有望提高抗癌免疫治疗的疗效。

有研究发现,核受体亚家族4A组成员1(nuclear receptor subfamily 4 group a member 1, NR4A1)在调节诱导T细胞耗竭时发挥关键的作用^[68,69]。Liu等^[69]发现,免疫耐受T细胞以及TME所有的耗竭T细胞都高表达转录因子NR4A1;Chen等^[68]发现,NR4A1和NR4A2在人黑色素瘤的CD8⁺ TILs中表达上调,且其染色质中均富含NR4A结合基序,证明NR4A家族均参与了Tregs的耗竭。

近日有研究发现了肿瘤中浸润T细胞的一个全新的来源^[70]。该研究证明了肿瘤中存在可分化为CTLs的干细胞样CD8⁺ T细胞^[70]。据此,研究人员推测,T细胞对肿瘤的杀伤力不足很可能不是由于高表达抑制性检查点蛋白的耗竭T细胞太多,而是

由于干细胞样的CD8⁺ T细胞太少^[70]。

2.4 肿瘤抗原表达下降与逃逸突变

抗肿瘤T细胞对表达同源抗原的癌细胞是特异性的, 因此细胞可能通过肿瘤抗原的表达减少或突变而产生获得性耐药。研究表明, 通过免疫检查点治疗产生的抗肿瘤T细胞主要识别癌细胞突变产生的新抗原^[8,71]。因此, 基因缺失、突变或表观遗传学的改变可能导致新抗原的丢失, 从而导致免疫检查点治疗的获得性耐药。

Takeda等^[72]观察到, 只有当TME中存在IFN- γ 时, 抗原特异性CTL才会导致耐药癌细胞克隆的出现。此外, 肿瘤暴露于IFN- γ 从而产生的抗原特异性CTL会导致与DNA损伤反应和DNA编辑/修复基因表达调节相关的拷贝数改变, 提示不断增强的遗传不稳定性可能是CTL和IFN- γ 对肿瘤的免疫编辑机制之一。

3 总结与展望

随着抗CTLA-4和抗PD-1疗法在肿瘤治疗研究中的快速发展, 免疫检查点治疗掀起了肿瘤治疗的一场革命。经过大量的临床试验, 免疫检查点治疗已在多种类型的肿瘤治疗中展现了良好的应用前景, 不仅可以提高治疗疗效, 延长患者的生存时间, 还可以改善患者的生活状态, 提高患者的生活质量, 且有望达到长期肿瘤生存甚至彻底治愈肿瘤的目标。

尽管肿瘤免疫检查点治疗已成功应用于多种类型的癌症, 但只有少数患有晚期癌症的患者可以从中获益。肿瘤免疫检查点治疗的最终成功必须通过对早期和晚期的癌症患者都实现持久的应答和生存来定义, 以实现“治愈癌症”这一更广泛的社会目标。Hedge等^[73]列举了肿瘤免疫疗法如今面临的从基础研究到临床开发相关的十个关键性的挑战, 他指出: “要推动肿瘤免疫治疗领域的前景, 必须要克服这十大挑战。”其中一项就是要了解主要和次要免疫逃逸到检查点封锁免疫疗法的分子和细胞驱动程序。

肿瘤免疫治疗是目前最有可能实现癌症治愈的治疗方式。随着免疫治疗分子机制的研究进展, 免疫疗法在临床上得到了广泛应用并取得了较好的疗效。同时, 要想克服免疫治疗的耐药还

需要更加完善的理论研究和应对策略。

参考文献

- [1] Klopffleisch R, Kohn B, Gruber AD. Mechanisms of tumour resistance against chemotherapeutic agents in veterinary oncology. *Vet J*, 2016, 207: 63-72
- [2] Sharma P, Allison JP. Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential. *Cell*, 2015, 161(2): 205-214
- [3] Barrueto L, Caminero F, Cash L, et al. Resistance to checkpoint inhibition in cancer immunotherapy. *Transl Oncol*, 2020, 13(3): 100738
- [4] O'Donnell JS, Long GV, Scolyer RA, et al. Resistance to PD1/PDL1 checkpoint inhibition. *Cancer Treatment Rev*, 2017, 52: 71-81
- [5] Sharma P, Hu-Lieskovan S, Wargo JA, et al. Primary, adaptive, and acquired resistance to cancer immunotherapy. *Cell*, 2017, 168(4): 707-723
- [6] Gubin MM, Zhang X, Schuster H, et al. Checkpoint blockade cancer immunotherapy targets tumour-specific mutant antigens. *Nature*, 2014, 515(7528): 577-581
- [7] Sucker A, Zhao F, Real B, et al. Genetic evolution of T-cell resistance in the course of melanoma progression. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(24): 6593-6604
- [8] Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science*, 2015, 348(6230): 69-74
- [9] Jia H, Truica CI, Wang B, et al. Immunotherapy for triple-negative breast cancer: existing challenges and exciting prospects. *Drug Resist Updat*, 2017, 32: 1-15
- [10] Lin A, Hu Q, Li C, et al. The LINK-A lncRNA interacts with PtdIns(3,4,5)P3 to hyperactivate AKT and confer resistance to AKT inhibitors. *Nat Cell Biol*, 2017, 19(3): 238-251
- [11] Hu Q, Ye Y, Chan LC, et al. Oncogenic lncRNA downregulates cancer cell antigen presentation and intrinsic tumor suppression. *Nat Immunol*, 2019, 20(7): 835-851
- [12] Peng W, Chen JQ, Liu C, et al. Loss of PTEN promotes resistance to T cell-mediated immunotherapy. *Cancer Discov*, 2016, 6(2): 202-216
- [13] George S, Miao D, Demetri GD, et al. Loss of PTEN is associated with resistance to anti-PD-1 checkpoint blockade therapy in metastatic uterine leiomyosarcoma. *Immunity*, 2017, 46(2): 197-204
- [14] Kalbasi A, Ribas A. Tumour-intrinsic resistance to immune checkpoint blockade. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(1): 25-39
- [15] Ali K, Soond DR, Pineiro R, et al. Inactivation of PI(3)K p110 δ breaks regulatory T-cell-mediated immune tolerance to cancer. *Nature*, 2014, 510(7505): 407-411

- [16] Sai J, Owens P, Novitskiy SV, et al. PI3K inhibition reduces mammary tumor growth and facilitates antitumor immunity and anti-PD1 responses. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(13): 3371-3384
- [17] Kandoth C, McLellan MD, Vandin F, et al. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature*, 2013, 502(7471): 333-339
- [18] Steinhart Z, Pavlovic Z, Chandrashekar M, et al. Genome-wide CRISPR screens reveal a Wnt-FZD5 signaling circuit as a druggable vulnerability of RNF43-mutant pancreatic tumors. *Nat Med*, 2017, 23(1): 60-68
- [19] Wang B, Tian T, Kalland KH, et al. Targeting Wnt/ β -catenin signaling for cancer immunotherapy. *Trends Pharmacol Sci*, 2018, 39(7): 648-658
- [20] Anastas JN, Moon RT. WNT signalling pathways as therapeutic targets in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(1): 11-26
- [21] Spranger S, Bao R, Gajewski TF. Melanoma-intrinsic β -catenin signalling prevents anti-tumour immunity. *Nature*, 2015, 523(7559): 231-235
- [22] Spranger S, Dai D, Horton B, et al. tumor-residing batf3 dendritic cells are required for effector T cell trafficking and adoptive T cell therapy. *Cancer Cell*, 2017, 31(5): 711-723
- [23] Fu C, Liang X, Cui W, et al. β -Catenin in dendritic cells exerts opposite functions in cross-priming and maintenance of CD8⁺ T cells through regulation of IL-10. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(9): 2823-2828
- [24] Hong Y, Manoharan I, Suryawanshi A, et al. β -catenin promotes regulatory T-cell responses in tumors by inducing vitamin A metabolism in dendritic cells. *Cancer Res*, 2015, 75(4): 656-665
- [25] Goldsberry WN, Meza-Perez S, Londoño AI, et al. Inhibiting wnt ligand production for improved immune recognition in the ovarian tumor microenvironment. *Cancers*, 2020, 12(3): 766
- [26] Lu Q, Qu H, Lou T, et al. CK19 promotes ovarian cancer development by impacting on Wnt/ β -catenin pathway. *OTT*, 2020, Volume 13: 2421-2431
- [27] Zhang Z, Cheng L, Li J, et al. Inhibition of the Wnt/ β -Catenin pathway overcomes resistance to enzalutamide in castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res*, 2018, 78(12): 3147-3162
- [28] Manguso RT, Pope HW, Zimmer MD, et al. *In vivo* CRISPR screening identifies Ptpn2 as a cancer immunotherapy target. *Nature*, 2017, 547(7664): 413-418
- [29] Ishizuka JJ, Manguso RT, Cheruiyot CK, et al. Loss of ADAR1 in tumours overcomes resistance to immune checkpoint blockade. *Nature*, 2019, 565(7737): 43-48
- [30] Chung H, Calis JJA, Wu X, et al. Human ADAR1 prevents endogenous rna from triggering translational shutdown. *Cell*, 2018, 172(4): 811-824
- [31] Schneider WM, Chevillotte MD, Rice CM. Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses. *Annu Rev Immunol*, 2014, 32(1): 513-545
- [32] Gao J, Shi LZ, Zhao H, et al. Loss of IFN- γ pathway genes in tumor cells as a mechanism of resistance to anti-CTLA-4 therapy. *Cell*, 2016, 167(2): 397-404.e9
- [33] Thibaut R, Bost P, Milo I, et al. Bystander IFN- γ activity promotes widespread and sustained cytokine signaling altering the tumor microenvironment. *Nat Cancer*, 2020, 1(3): 302-314
- [34] Sawant DV, Yano H, Chikina M, et al. Adaptive plasticity of IL-10⁺ and IL-35⁺ Treg cells cooperatively promotes tumor T cell exhaustion. *Nat Immunol*, 2019, 20(6): 724-735
- [35] Sharma M, Khong H, Fa'ak F, et al. Bempegaldesleukin selectively depletes intratumoral Tregs and potentiates T cell-mediated cancer therapy. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 661
- [36] Wang H, Franco F, Tsui YC, et al. CD36-mediated metabolic adaptation supports regulatory T cell survival and function in tumors. *Nat Immunol*, 2020, 21(3): 298-308
- [37] Meyer C, Cagnon L, Costa-Nunes CM, et al. Frequencies of circulating MDSC correlate with clinical outcome of melanoma patients treated with ipilimumab. *Cancer Immunol Immunother*, 2014, 63(3): 247-257
- [38] Kodumudi KN, Weber A, Sarnaik AA, et al. Blockade of myeloid-derived suppressor cells after induction of lymphopenia improves adoptive T cell therapy in a murine model of melanoma. *J Immunol*, 2012, 189(11): 5147-5154
- [39] Eil R, Vodnala SK, Clever D, et al. Ionic immune suppression within the tumour microenvironment limits T cell effector function. *Nature*, 2016, 537(7621): 539-543
- [40] Vodnala SK, Eil R, Kishton RJ, et al. T cell stemness and dysfunction in tumors are triggered by a common mechanism. *Science*, 2019, 363(6434): eaau0135
- [41] Yamamoto K, Venida A, Yano J, et al. Autophagy promotes immune evasion of pancreatic cancer by degrading MHC-I. *Nature*, 2020, 581(7806): 100-105
- [42] Noman MZ, Parpal S, Van Moer K, et al. Inhibition of Vps34 reprograms cold into hot inflamed tumors and improves anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy. *Sci Adv*, 2020, 6(18): eaax7881
- [43] Zitvogel L, Ma Y, Raoult D, et al. The microbiome in cancer immunotherapy: diagnostic tools and therapeutic strategies. *Science*, 2018, 359(6382): 1366-1370
- [44] Hekmatshoar Y, Rahbar Saadat Y, Hosseiniyan Khatibi SM, et al. The impact of tumor and gut microbiotas on cancer therapy: beneficial or detrimental? *Life Sci*, 2019, 233: 116680
- [45] Sivan A, Corrales L, Hubert N, et al. Commensal

- Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science*, 2015, 350(6264): 1084-1089
- [46] Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science*, 2015, 350(6264): 1079-1084
- [47] Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*, 2018, 359(6371): 91-97
- [48] Matson V, Fessler J, Bao R, et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science*, 2018, 359(6371): 104-108
- [49] Tanoue T, Morita S, Plichta DR, et al. A defined commensal consortium elicits CD8⁺ T cells and anti-cancer immunity. *Nature*, 2019, 565(7741): 600-605
- [50] Morita N, Umemoto E, Fujita S, et al. GPR31-dependent dendrite protrusion of intestinal CX3CR1⁺ cells by bacterial metabolites. *Nature*, 2019, 566(7742): 110-114
- [51] Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet*, 2017, 390(10105): 1853-1862
- [52] Yaguchi T, Kobayashi A, Inozume T, et al. Human PBMC-transferred murine MHC class I/II-deficient NOG mice enable long-term evaluation of human immune responses. *Cell Mol Immunol*, 2018, 15(11): 953-962
- [53] Zaretsky JM, Garcia-Diaz A, Shin DS, et al. Mutations associated with acquired resistance to PD-1 blockade in melanoma. *N Engl J Med*, 2016, 375(9): 819-829
- [54] Sade-Feldman M, Jiao YJ, Chen JH, et al. Resistance to checkpoint blockade therapy through inactivation of antigen presentation. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1136
- [55] Koyama S, Akbay EA, Li YY, et al. Adaptive resistance to therapeutic PD-1 blockade is associated with upregulation of alternative immune checkpoints. *Nat Commun*, 2016, 7(1): 10501
- [56] Huang RY, Francois A, McGray AR, et al. Compensatory upregulation of PD-1, LAG-3, and CTLA-4 limits the efficacy of single-agent checkpoint blockade in metastatic ovarian cancer. *OncoImmunology*, 2017, 6(1): e1249561
- [57] Wang J, Sanmamed MF, Datar I, et al. Fibrinogen-like protein 1 is a major immune inhibitory ligand of LAG-3. *Cell*, 2019, 176(1-2): 334-347
- [58] Blando J, Sharma A, Higa MG, et al. Comparison of immune infiltrates in melanoma and pancreatic cancer highlights VISTA as a potential target in pancreatic cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(5): 1692-1697
- [59] Gao J, Ward JF, Pettaway CA, et al. VISTA is an inhibitory immune checkpoint that is increased after ipilimumab therapy in patients with prostate cancer. *Nat Med*, 2017, 23(5): 551-555
- [60] Johnston RJ, Su LJ, Pinckney J, et al. VISTA is an acidic pH-selective ligand for PSGL-1. *Nature*, 2019, 574(7779): 565-570
- [61] ElTanbouly MA, Zhao Y, Nowak E, et al. VISTA is a checkpoint regulator for naïve T cell quiescence and peripheral tolerance. *Science*, 2020, 367(6475): eaay0524
- [62] Bi J, Zhang Q, Liang D, et al. T-cell Ig and ITIM domain regulates natural killer cell activation in murine acute viral hepatitis. *Hepatology*, 2014, 59(5): 1715-1725
- [63] Johnston RJ, Comps-Agrar L, Hackney J, et al. The immunoreceptor TIGIT regulates antitumor and antiviral CD⁺ T cell effector function. *Cancer Cell*, 2014, 26(6): 923-937
- [64] Saleh R, Elkord E. Treg-mediated acquired resistance to immune checkpoint inhibitors. *Cancer Lett*, 2019, 457: 168-179
- [65] Hung AL, Maxwell R, Theodoros D, et al. TIGIT and PD-1 dual checkpoint blockade enhances antitumor immunity and survival in GBM. *Oncoimmunology*, 2018, 7: e1466769
- [66] Zhang Q, Bi J, Zheng X, et al. Blockade of the checkpoint receptor TIGIT prevents NK cell exhaustion and elicits potent anti-tumor immunity. *Nat Immunol*, 2018, 19(7): 723-732
- [67] Ghoneim HE, Fan Y, Moustaki A, et al. *De Novo* epigenetic programs inhibit PD-1 blockade-mediated T cell rejuvenation. *Cell*, 2017, 170(1): 142-157
- [68] Chen J, López-Moyado IF, Seo H, et al. NR4A transcription factors limit CAR T cell function in solid tumours. *Nature*, 2019, 567(7749): 530-534
- [69] Liu X, Wang Y, Lu H, et al. Genome-wide analysis identifies NR4A1 as a key mediator of T cell dysfunction. *Nature*, 2019, 567(7749): 525-529
- [70] Jansen CS, Prokhnevskaya N, Master VA, et al. An intra-tumoral niche maintains and differentiates stem-like CD8 T cells. *Nature*, 2019, 576(7787): 465-470
- [71] van Rooij N, van Buuren MM, Philips D, et al. Tumor exome analysis reveals neoantigen-specific T-cell reactivity in an ipilimumab-responsive melanoma. *J Clin Oncol*, 2013, 31(32): e439-e442
- [72] Takeda K, Nakayama M, Hayakawa Y, et al. IFN- γ is required for cytotoxic T cell-dependent cancer genome immunoediting. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 14607
- [73] Hegde PS, Chen DS. Top 10 challenges in cancer immunotherapy. *Immunity*, 2020, 52(1): 17-35