

PD-1/PD-L1在肿瘤治疗中的进展

戴滋瀛, 关泉林

戴滋瀛, 兰州大学第一临床医学院 甘肃省兰州市 730000

关泉林, 兰州大学第一医院肿瘤外科 甘肃省兰州市 730000

关泉林, 教授, 主任医师, 主要从事头颈部肿瘤、乳腺肿瘤、胃肠道肿瘤、肝胆胰腺肿瘤、体表及软组织肿瘤的临床治疗、教学及科学研究工作。

作者贡献分布: 本文由戴滋瀛与关泉林共同完成。

通讯作者: 关泉林, 教授, 主任医师, 730000, 甘肃省兰州市东岗西路11号, 兰州大学第一医院肿瘤外科. guanquanlin@163.com

收稿日期: 2017-02-27

修回日期: 2017-03-29

接受日期: 2017-04-11

在线出版日期: 2017-05-18

Role of PD-1/PD-L1 in immune treatment of tumors

Zi-Ying Dai, Quan-Lin Guan

Zi-Ying Dai, the First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Quan-Lin Guan, Department of Surgical Oncology, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Correspondence to: Quan-Lin Guan, Professor, Chief Physician, Department of Surgical Oncology, the First Hospital of Lanzhou University, 11 Donggang West Road, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. guanquanlin@163.com

Received: 2017-02-27

Revised: 2017-03-29

Accepted: 2017-04-11

Published online: 2017-05-18

Abstract

Immunotherapy has become a hotspot in

tumor therapy research because tumor immunotherapy has a remarkable curative effect. Programmed cell death-1 (PD-1) has two ligands, PD-L1 (B7-H1) and PD-L2 (B7-DC). Upon binding to T-cell surface receptor PD-1, these ligands play an important negatively regulatory role in the immune response. Since PD-1 can restrain T cell activation and proliferation and even induce apoptosis of T cells, it can make tumor cells avoid the immune surveillance and lead to immune escape. Tumor cells can continue to express PD-L1 and reduce the body's immune response. Blocking the PD-1/PD-L1 signaling pathway can reactivate the exhausted T cells, enhance the immune response, and thus strengthen the control of tumors. It has been reported that suppression of multiple immune sites has better effects than single PD-1 or PD-L1 antibody immune therapy. This article will give an overview of the PD-1/PD-L1 signaling pathway and discuss the role of PD-1/PD-L1 in immune treatment of tumors.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cancer; PD-1/PD-L1; Exhausted T cells; Combined therapy

Dai ZY, Guan QL. Role of PD-1/PD-L1 in immune treatment of tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(14): 1231-1239 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1231.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i14.1231>

摘要

免疫治疗因其显著的疗效, 已成为肿瘤

背景资料

程序性死亡受体1(programmed cell death-1, PD-1)通过与其相应的受体结合, 诱导T细胞衰竭, 甚至凋亡, 使肿瘤细胞免受免疫监视, 发生免疫逃逸现象, 阻断PD-1/PD-L1信号通路成为免疫治疗肿瘤的关键。

同行评议者

李晓武, 教授, 主任医师, 第三军医大学西南医院肝胆外科研究所

■ 研发前沿

阻断PD-1/PD-L1信号通路是免疫治疗肿瘤的关键, 如何重新激活衰竭T细胞, 改善T细胞增殖能力, 应作为研究的重点. PD-1与其他多种免疫位点抑制剂联合治疗代表了癌症治疗的新方向.

治疗领域的研究热点. 程序性死亡受体1(programmed cell death-1, PD-1)存在两个配体, PD-L1(B7-H1)和PD-L2(B7-DC)可与T细胞表面受体PD-1结合, 在免疫应答反应中起重要的负调节作用. 由于PD-1与其配体结合可导致T细胞的活化、增殖被抑制, 甚至诱导T细胞的凋亡, 使肿瘤细胞躲避免疫监视, 发生免疫逃逸现象. 肿瘤细胞能够持续高表达PD-L1, 降低机体免疫应答能力. 通过阻断PD-1/PD-L1信号通路, 可重新激活衰竭T细胞, 增强免疫应答反应, 加强对肿瘤的控制. 抑制多种免疫位点的疗效明显优于单一的PD-1或PD-L1抗体免疫治疗. 本文将从PD-1/PD-L1信号通路出发, 陈述其机制, 研究进展以及在肿瘤免疫联合治疗现状等方面进行综述.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肿瘤; PD-1/PD-L1; 衰竭T细胞; 联合治疗

核心提要: 程序性死亡受体1(programmed cell death-1, PD-1)与其配体结合诱导T细胞的凋亡, 使肿瘤细胞发生免疫逃逸现象. 通过阻断PD-1/PD-L1信号通路, 可重新激活T细胞, 增强免疫应答反应, 加强对肿瘤的控制. 同时抑制多种免疫位点的多重阻断疗效明显优于单一的PD-1或PD-L1抗体免疫治疗.

戴滋瀛, 关泉林. PD-1/PD-L1在肿瘤治疗中的进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(14): 1231-1239 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1231.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i14.1231>

0 引言

免疫治疗已成为肿瘤治疗中发展最为迅速、最具前景的研究领域之一. 程序性死亡受体1(programmed cell death-1, PD-1)最初来源于T细胞的杂交瘤细胞, 受体位于T细胞和初级B细胞表面, 对免疫细胞的分化和凋亡具有重要作用. PD-1有两个配体, 分别是PD-L1(B7-H1)和PD-L2(B7-DC), 属于B7家族蛋白. PD-L1在众多人类肿瘤组织中均有表达, 通过与其相应的受体结合, 可有效抑制T细胞的活化、增殖以及相关细胞因子的分泌, 阻碍免疫应答反应, 诱导T细胞衰竭, 甚至凋亡^[1,2]. 由于肿瘤细胞可持续高表达PD-L1, 能够使其免受免疫监视, 发生免疫逃逸现象^[1]. 总之, 阻断PD-1/PD-L1信

号通路成为免疫治疗肿瘤的关键, 如何重新激活衰竭T细胞、改善T细胞增殖能力以及增加细胞因子的分泌、正性调节免疫应答反应成为研究的重点^[3]. 最近提出的以PD-1与其他多种免疫位点抑制剂联合治疗, 如PD-1与细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)两种细胞毒性T细胞免疫检测点的联合使用^[4], 抗PD-1或抗PD-L1和4-1BB激动剂、抗CD4联合使用均可以有效地诱导、激活和扩增肿瘤特异性细胞毒性T细胞, 产生持久的临床反应. 对于几种难治性肿瘤能够诱导出显著的抗肿瘤效应, 促进有效的机体肿瘤免疫力的生成及可控的自身免疫毒性, 代表了癌症治疗的新方向^[5-7].

1 PD-1/PD-L1信号通路机制研究

通过临床研究发现, 阻断PD-1/PD-L1信号通路在抑制某些肿瘤(例如黑色素瘤等)具有显著的疗效, 且部分已投入临床治疗中. 但大多数患者并没有形成持久的免疫应答, 出现癌症的进展及恶化^[5-7], 患者的客观缓解率(objective response rate, ORR)和总生存期(overall survival, OS)并没有显著改善.

在癌症进展期, 由于抗原持续性的刺激, 可导致T细胞进入效应功能受损状态, 转化为衰竭T细胞(exhausted T cells, T_{EX}), 其表现为抑制性受体高度表达, 其中程序性死亡受体1(programmed cell death-1, PD-1或CD279)作用最为明显^[1,8]. PD-1受体通过与其配体PD-L1结合可抑制T细胞的活化增殖和细胞因子的分泌, 负性调控免疫应答, 最终诱导T细胞的凋亡, 进而影响了效应T细胞(effector T cells, T_{EFF})对肿瘤的最优控制. 阻断PD-1/PD-L1信号通路可以重新激活肿瘤患者体内的T_{EX}, 改善T_{EX}的效应功能, 增强对肿瘤的控制和杀伤^[1]. 研究^[9-11]发现经过阻断PD-1/PD-L1信号通路重新激活的T_{EX}细胞中1080个基因表达上调, 1686个基因表达下调, 其中就包括一些与新陈代谢相关基因在转录途径和细胞层面的改变. 许多与T细胞效应功能相关基因在经过PD-L1处理后表达同样出现上调, 其他相关基因包括趋化因子Cxc19, 白介素2受体(interleukin receptor, IL-2R)和IL-7R表达上调; 肿瘤坏死因子受体超家族(tumor necrosis factor superfamily, Tnfrsf9)和Cd200r2表达下调. 在抗PD-L1处理的T_{EX}中鉴

定出两个重组质粒: 一个参与白细胞活化另一个对应细胞周期活动^[12-14]。经PD-L1抗体治疗后, T_{EX} 显示出一些与 T_{EFF} 相似的功能效应, 但与记忆T细胞(memory T cells, T_{MEM})相似度很低, 说明只有少量的细胞拥有记忆发育的能力, 而绝大多数重新激活的 T_{EX} 在机体内抗原处于长期的高表达状态下很快会再次失活, 失去对肿瘤的控制和杀伤能力, 出现癌症的进展及恶化^[8], 并且即使抗原被清除, 这些重新激活的 T_{EX} 也不能转化为 T_{MEM} 。 T_{EX} 拥有不同于 T_{EFF} 和 T_{MEM} 细胞的表现遗传图谱, 阻断PD-1/PD-L1信号通路并不能重塑这种表现遗传特性, 将 T_{EX} 转变为 T_{EFF} 或 T_{MEM} , 但可以重新排布和衔接 T_{EX} 表现遗传图谱中与效应功能相关通路的转录, 允许 T_{EX} 更有效地转录表现遗传图谱中包含的效应基因的模块, 使 T_{EX} 获得类似 T_{EFF} 的生物学特性, 以此提高 T_{EX} 的效应功能。由此可见, 表现遗传学特性的稳定性是目前限制肿瘤免疫治疗的关键因素之一^[3]。

经过阻断PD-1/PD-L1信号通路后的 T_{EX} 较未经处理的 T_{EX} 在小鼠体内存活时间有明显改善^[15]。阻断PD-1/PD-L1信号通路, 可改变T细胞内某些转录和代谢相关信号通路^[9,10], 编码衰竭特异性增强子可以产生比删除基因编码区更多“可调节”的, 具有特异性效应功能的T细胞的方法^[16]。白介素7(interleukin-7, IL-7)作为一种在免疫细胞的成熟、活化、增殖和免疫调节等一系列过程中均发挥重要作用的物质, 其IL-7R信号传导与转录在阻断PD-1/PD-L1信号通路后显著增加^[3]。接受PD-1/PD-L1抗体治疗组对IL-7反应敏感, 而未接受PD-1/PD-L1抗体治疗组无明显变化^[17,18]。用IL-7和PD-1/PD-L1抗体联合治疗可以增强更多的抗原特异性CD8⁺T细胞的活性, 并且促进 γ -干扰素(interferon γ , IFN- γ)和肿瘤坏死因子- α 的产生^[3], 在T细胞效应期开始时用IL-7治疗可以减缓效应T细胞衰竭的进展速度^[19,20]。因此, 未来可能利用 T_{EX} 细胞特异性表现遗传图谱的基因工程修饰^[8], IL-7、PD-1/PD-L1抗体联合治疗以改善机体免疫活性, 加强抗肿瘤的效果^[3]。

2 PD-1/PD-L1抗体在肿瘤免疫治疗中的现状

在动物肿瘤模型中应用PD-1/PD-L1抗体已经取得了较好的效果, 现该类抗体已被逐渐应用

于多种实体瘤如细胞黑色素瘤、非小细胞肺癌、头颈部鳞状细胞癌、胶质母细胞瘤、膀胱上皮细胞癌、肾细胞癌、前列腺癌、结直肠癌、胰腺癌、胆管癌、肝细胞癌、胃及食道癌、乳腺癌、小细胞肺癌等疾病的临床研究也取得了一定的客观疗效。

2.1 黑色素瘤 根据美国癌症研究协会的两项随机, 开放的主动对照临床试验的结果, 美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准Pembrolizumab用于治疗不可切除或转移性黑色素瘤的患者。在试验PN006中, 给834例患有早期转移性黑色素瘤的患者随机分组, 一组接受Pembrolizumab 10 mg/kg, 直到疾病进展, 另一组每3 wk接受1次Ipilimumab 3 mg/kg, 最多4个疗程。在试验PN002中, 540名患有Ipilimumab耐药性转移性黑色素瘤的患者被随机分组, 一组每3 wk接受1次Pembrolizumab 2或10 mg/kg静脉注射, 另一组接受普通化疗方案。在两个试验中, 接受Pembrolizumab的患者在无进展生存期(progression-free survival, PFS)中显示出具有统计学意义的显著改善^[21]。另一项来自法国皮肤病研究协会的III期临床试验纳入了418例初治的、BRAF野生型的、不可手术切除治疗的黑色素瘤患者, 随机接受Nivolumab单药治疗或联合化疗。经过1年治疗后, Nivolumab组患者获得73%的总生存率, 而联合化疗治疗的患者总生存率为42%, 结果有统计学意义^[22]。来自美国康奈尔大学威尔医学院的一项III期临床试验纳入了405例晚期转移性黑色素瘤患者, 随机接受Nivolumab单药治疗或联合化疗, Nivolumab组ORR达32%, 是对照组的3倍^[23]。这些数据证明无论先前使用何种治疗方案, 使用PD-1/PD-L1抗体治疗晚期黑色素瘤疗效依旧明显。

2.2 非小细胞肺癌 来自德国肺癌研究中心的一项非盲、III期实验随机化将305例未经治疗的晚期NSCLC患者按1:1的比例分组, 接受Pembrolizumab(200 mg/3 wk固定剂量)或基于铂类的化疗。结果显示, 与传统化疗组相比, Pembrolizumab组PFS延长4 mo, 为10.3 mo。两组患者6 mo时无疾病进展的百分比分别为62.1%和50.3%。前6 mo总生存率(overall survival, OS), 前者为80.2%, 后者为72.4%; Pembrolizumab组的ORR也优于传统化疗组

■ 相关报道

近年来许多治疗性抗体得到批准应用, 这些治疗性抗体阻断了黑色素瘤、非小细胞肺癌和肾癌中的PD-1和CTLA-4以及其他临床靶向治疗的免疫检查点, 关于这些检查点途径抑制剂药物的最佳治疗方案仍然存在许多问题。定义能够预测治疗效果和不良反应事件的生物标志物是最近批准的两项PD-L1实验研究所强调的关键任务。

■ 创新盘点

本文系统阐述了PD-1/PD-L1信号通路发生发展机制, 研究进展以及PD-1与其他多种免疫位点抑制剂联合治疗的最新成果。

(44.8% vs 27.8%)。数据表明在晚期NSCLC突变患者的一线治疗中, PD-L1过表达($\geq 50\%$ 的肿瘤细胞)并且无表皮生长因子受体或间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, *ALK*)基因的患者, Pembrolizumab治疗可以达到比标准化疗更长的PFS和OS, 客观反应率更高, 缓解时间更长, 不良反应相对较少^[24]。

关于Pembrolizumab的另一项来自加州大学洛杉矶分校大卫格芬医学院的临床试验招募了495例新诊断和复发的NSCLC患者, 接受Pembrolizumab治疗后, ORR为19.4%(复发患者ORR 18.0%, 初诊患者24.8%), 中位PFS为6.3 mo(复发的患者6.1 mo, 初诊患者12.5 mo)^[25]。

2.3 胃癌 一项关于PD-L1表达的研究^[26]结果显示, 102例胃腺癌组织中PD-L1表达阳性率为42.2%, 而在正常对照组的胃组织中未检测到。而另一项涉及美国以色列等13个癌症研究中心进行的多中心, 非盲的1B期试验研究, 招募39例患有PD-L1阳性复发或转移性胃腺癌或胃食管交界癌的患者。结果显示在晚期胃腺癌中PD-L1表达比例为40%, 患者每2 wk静脉注射一次10 mg/kg Pembrolizumab, 至24 mo或直到癌症进展或不可接受的不良反应发生并每8 wk评估一次疗效。通过调查评估, 13例(33%)患者获得了整体反应, 32例患者中有17例(53%)与其目标病变治疗前大小相比有所减少, 中位反应时间为8 wk, 中位反应持续时间为40 wk。中位PFS为19 mo, 6 mo PFS的患者数占总数的26%, 中位生存期为11.4 mo^[27]。在一项名为KEYNOTE-012的研究中, 共筛选出65例晚期胃癌PD-L1表达阳性患者, 其中39例纳入试验, 并用Pembrolizumab治疗。66.7%的患者(16/39)接受了一次以上的治疗, 总体反应率为22%, 中位随访8.8 mo后, 6 mo PFS为24%, 6 mo的总体生存率为69%。中位反应时间为8 wk, 中位反应持续时间为24 wk^[28]。

2.4 结肠癌 一项来自约翰霍普金斯大学的II期临床试验, 用以评估Pembrolizumab的临床活性。研究人员纳入了41例有或无错配修复缺陷的进行性转移性结肠癌患者。在患有错配修复缺陷型结肠直肠癌的患者, 不符合修复性大肠癌的患者和不结直肠癌的错配修复缺陷型癌症患者中以静脉内注射Pembrolizumab剂量为10 mg每千克体重, 每14 d给药1次。主要终点是免疫相关客观反应率和20 wk免疫相关无进

展生存率。试验结果表明, 在41例晚期癌症患者中有10例直肠癌患者有可检测的基因错配修复缺陷。40%的患者经Pembrolizumab治疗使肿瘤缩小, 包括胃癌, 小肠癌和卵巢癌等具有错配修复缺陷的患者的反应率高达71%。相比之下, Pembrolizumab对具有错配修复功能的患者的反应率为0。由于II-III期结肠直肠癌错配修复功能缺陷发生率约10%-15%, IV期<5%, 因此PD-1抗体免疫治疗在错配修复功能缺陷的结肠癌中得到良好的疗效^[29]。

2.5 转移性肾细胞癌 一项纽约癌症研究中心的I期实验在转移性肾细胞癌(metastatic renal cell carcinoma, MRCC)中测试PD-1抑制剂的疗效, 将先前接受过靶向血管内皮生长因子途径的药物治疗的患者随机分配(盲法比1:1:1), 并分别静脉注射Nivolumab 0.3、2.0或10.0 mg/kg, 每3 wk一次。主要目标是评估通过PFS测量的剂量与应答的关系, 次要终点包括ORR, OS和安全性。181例患者(70%)接受了至少一个疗程以上的全身性治疗, 3个组中位PFS分别为2.7、4.0和4.2 mo; ORR分别为20%、22%和20%; 中位OS为18.2 mo(80%CI, 16.2-24.0 mo)、25.5 mo(80%CI, 19.8-28.8 mo)和24.7 mo(80%CI, 15.3-26.0 mo)^[15]。该临床试验已开展II期和III期临床试验^[30,31], 获得了25 mo OS的疗效, FDA基于这些临床试验结果的批准Nivolumab用于抗血管新生疗法后进展期的RCC患者。另一项由约翰霍普金斯大学医学院主持的多中心I期临床试验中, 将BMS936559(PD-L1抑制剂)用于转移性肾细胞癌的治疗中, ORR为12%、41%的患者病情稳定, 24 wk PFS的患者占53%, 5%的患者发生3级以上不良反应, 诱导持久的肿瘤消退^[32]。

3 PD-1/PD-L1和其他治疗方案的联合治疗

研究^[33]发现, 长时间持续性的抗PD-1或抗PD-L1治疗对肿瘤治疗并不能达到期望的生存率, 主要可能是因为肿瘤免疫治疗涵盖多个信号通路, 存在复杂的相互作用。单一使用PD-1抗体、PD-L1抗体治疗肿瘤未必会收到预期的疗效, 因此联合治疗成为肿瘤免疫治疗的新思路。越来越多的实验表明, 免疫联合治疗法对T细胞介导肿瘤清除的能力有显著增强, 并且在一些情况下较好地控制肿瘤的生长^[34]。

3.1 PD-1/PD-L1抗体和CTLA-4抗体之间的协

同作用 CTLA-4又名CD152, 与其配体B7分子结合后诱导T细胞无效应性, 参与免疫反应的负调节^[35]。

Wolchok的团队研究发现, 用Nivolumab和Ipilimumab联合治疗53例晚期黑色素瘤的患者, 该方案组所有患者的ORR为40%。在65%的患者中观察到临床活动证据。在可接受不良反应水平相关的最大剂量下(nivolumab 1 mg/kg与ipilimumab 3 mg/kg), 客观反应率为53%, 肿瘤体积减少80%以上。由此证明, PD-1/PD-L1抗体和CTLA-4抗体联合治疗在相当比例的患者中可以观察到迅速而深入的肿瘤消退, 必将成为一种可行的易于控制的安全性较高的更快和更深入的肿瘤治疗方案^[36], 恢复和增强针对化疗难治性肿瘤的细胞毒性T细胞应答, 产生持久和具有可耐受的免疫反应, 延长总生存率^[15,36-40]。来自亚利桑那州立大学Lussier等^[41]研究发现, 以转移性骨肉瘤为例, 使用PD-1/PD-L1抗体治疗使PD-1与PD-L1表达下调, 但是CTLA-4和CD80/CD86表达增加。同时, 研究人员发现使用PD-1/PD-L1抗体和抗CTLA-4抗体联合治疗方法(Ipilimumab与Opdivo-IO方案), PFS转移性骨肉瘤小鼠大约为60%。这与单独用PD-L1抗体治疗的小鼠的0%的PFS产生鲜明的对比。此外, 与未处理的小鼠相比, 单独的抗CTLA-4治疗没有显示出有益于减缓转移性骨肉瘤的进展的疗效, 这表明抗体阻断策略的组合之间具有协同效应。与单独抗CTLA4或单独使用PD-L1抗体或对照处理的小鼠相比, 在联合治疗的小鼠中, 第25天时肿瘤浸润型淋巴细胞功能得到增强, 对肿瘤的控制产生较好的疗效^[41]。

3.2 PD-1/PD-L1抗体和4-1BB激动剂协同作用 4-1BB(CD137)属于肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)受体家族, 可被淋巴细胞, 包括T细胞和自然杀伤(natural killer cell, NK)细胞活化诱导, 是最近较为热门的免疫位点协同刺激因子^[42], 4-1BB的刺激性配体(4-1BBL)在抗原呈递细胞上表达, 包括树突细胞(dendritic cells, DC), B细胞和巨噬细胞^[43], 当T细胞或NK细胞识别癌细胞时, 4-1BB出现在其表面, 其作用类似一个“小油门踏板”。在免疫系统激活后, 添加4-1BB激动剂, 锁定4-1BB蛋白, 加强免疫系统对癌细胞的攻击^[44]。

研究发现4-1BB激动剂PD-1抗体联合使

用在ID8小鼠卵巢癌模型和免疫原性较差的B16F10小鼠黑色素瘤细胞高转移模型中表现出了较强的抗肿瘤活性, 影响生存率。在BRAV600E基因驱动黑色素瘤小鼠实验中发现, PD-1/PD-L1抗体和4-1BB激动剂联合治疗方案有效改善了抗肿瘤的免疫应答, 对肿瘤的控制明显^[33,45-48]。4-1BB激动剂和抗PD-1联合治疗的有效性取决于IFN- γ 和CD8⁺ T细胞的数量, 增加了可用性CD8⁺ T细胞上的靶向治疗性抗体分子。抗PD-1或抗PD-L1和4-1BB激动剂联合治疗引起效应T细胞与记忆T细胞的分化, 其中一个原因是4-1BB激活可以诱导表达一种与T细胞效应/记忆分化有关的转录因子(eomesodermin, Eomes)。肿瘤微环境中, 通过增加的CD8⁺调节性T细胞(regulatory cells, Tregs)比率和IFN- γ 和Eomes的基因富集表达可以有效地产生抗原特异性CTL应答, 促进抗肿瘤效果, 表现出持久的系统性抗肿瘤反应。此外, 在C57BL/6小鼠中的联合治疗显示除单独使用的4-1BB激动剂发现的已知不良反应外没有产生新的不良反应。4-1BB激动剂与抗PD-1联合治疗足以在侵袭性肿瘤小鼠模型中引发强大的抗肿瘤效应/记忆T细胞应答, 诱导的效应T细胞和记忆T细胞的分化。由此可见4-1BB激动剂与抗PD-1联合治疗或将成为抗肿瘤的新方向之一^[45,49,50]。

3.3 PD-1/PD-L1抗体和CD4抗体之间的协同作用 CD4⁺CD25⁺ Tregs可能被肿瘤表达的自身抗原所诱导, 与肿瘤免疫耐受的维持和抗肿瘤应答的低下有关, 是公认的免疫治疗失败的主要原因之一, 抑制该细胞亚群可起到增强细胞毒性T淋巴细胞的应答效果^[51-54]。日本东京大学Ueha等^[55]研究表明, 用抗PD-1和抗CD4单克隆抗体联合治疗比单一使用抗PD-L1治疗, 对B16F10黑色素瘤模型中肿瘤的生长有显著地协同抑制, 生存率有所延长且在其他肿瘤类型和小鼠品系均有理想的疗效。动物实验证明单独用PD-1/PD-L1抗体单克隆抗体治疗结肠癌不能抑制肿瘤生长, 而用CD4抗体和PD-1/PD-L1单克隆抗体联合治疗可产生较强的协同抑制作用, 减少CD4⁺细胞数量可以促进淋巴结中的肿瘤特异性CD8⁺ T细胞的增殖和并且可以PD-1⁺CD8⁺ T细胞向肿瘤的浸润^[55]。

对整个肿瘤组织进行RT-PCR分析证明使用PD-1/PD-L1抗体和抗CD4的联合治疗组

应用要点

本文在信号通路相互作用的机制、信号通路抑制剂机制和临床研究、临床肿瘤免疫诊治的规范化、多种治疗手段联合的个体化、规范综合治疗以及联合方案对肿瘤患者治疗效果评估标准等方面均有一定的应用价值。

■名词解释

颗粒酶B: 是细胞毒性淋巴细胞, 自然杀伤细胞和细胞毒性T细胞颗粒中最常见的丝氨酸蛋白酶, 与穿孔素一起分泌以介导靶细胞的凋亡;
4-1BB: 即CD137, 属肿瘤坏死因子受体超家族成员(TNFRSF9), 主要表达于活化的T细胞, 是T细胞协同刺激分子, 其配体为4-1BBL, 二者结合可刺激T细胞(和B细胞)活化和增殖。

与对照组的肿瘤基因的表达水平相比增强了抗肿瘤细胞因子基因 $IFN-\gamma$ 、 TNF , $IFN-\gamma$ 诱导型基因 $Cxcl10$, 促凋亡分子, 穿孔素, 颗粒酶B的表达和编码^[55-57]。用抗CD4和抗PD-1单克隆抗体的联合治疗降低了 $CD8^+$ T细胞中 $CD44^{hi}$ PD-1⁺群体的频率, 并降低了 $CD44^{hi}$ PD-1⁺群体中细胞上PD-1的表达水平。然而, 与单独接受PD-1单克隆抗体的小鼠相比, 接受抗CD4和PD-1单克隆抗体的组合的小鼠中 $CD44^{hi}$ CD137⁺肿瘤反应性T细胞群的数量更多, 这表明抗PD-1单克隆抗体处理实际上不减少血液中肿瘤反应性 $CD8^+$ T细胞的数量, 而是降低这些细胞上PD-1表达的水平, 研究表明抗CD4单克隆抗体与免疫检查点单克隆抗体联合治疗, 尤其是和PD-1/PD-L1单克隆抗体联合治疗方案, 在抗肿瘤方面获得更大的临床疗效, 必将成为肿瘤免疫治疗研究热点之一。^[55]

4 总结

随着对肿瘤机制和信号调控机制研究的重大突破, 尤其包括PD-1/PD-L1抗体、CTLA-4抗体、4-1BB激动剂、CD4抗体等免疫位点调节剂的应用, 在临床控制肿瘤尤其是在实体瘤的治疗中占据了主导地位, PD1/PD-L1抗体与其他多种免疫抗体联合治疗肿瘤的方法逐渐成为主流, 在生存获益及安全性方面都有显著提高。虽然, 免疫抗体联合治疗已经初有成效, 但仍存在很多问题尚待解决。例如信号通路相互作用的机制, 信号通路抑制剂机制和临床研究, 临床肿瘤免疫诊治的规范化, 探讨多种治疗手段联合的个体化, 规范综合治疗以及联合方案对肿瘤患者治疗效果评估标准等方面。PD-1/PD-L1抗体与其他多种免疫位点抑制剂联合方案目前研究的范围还比较局限, 关于这些信号通路及其相关的免疫反应仍有许多需要进一步研究之处, 这些研究结果也将为未来发现新的临床治疗途径提供依据, 使肿瘤患者得到更加安全、有效的治疗。

5 参考文献

- Wherry EJ, Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 486-499 [PMID: 26205583 DOI: 10.1038/nri3862]
- McDermott DF, Atkins MB. PD-1 as a potential target in cancer therapy. *Cancer Med* 2013; 2: 662-673 [PMID: 24403232 DOI: 10.1002/cam4.106]
- Pauken KE, Sammons MA, Odorizzi PM,

- Manne S, Godec J, Khan O, Drake AM, Chen Z, Sen DR, Kurachi M, Barnitz RA, Bartman C, Bengsch B, Huang AC, Schenkel JM, Vahedi G, Haining WN, Berger SL, Wherry EJ. Epigenetic stability of exhausted T cells limits durability of reinvigoration by PD-1 blockade. *Science* 2016; 354: 1160-1165 [PMID: 27789795 DOI: 10.1126/science.aaf2807]
- Mahoney KM, Rennert PD, Freeman GJ. Combination cancer immunotherapy and new immunomodulatory targets. *Nat Rev Drug Discov* 2015; 14: 561-584 [PMID: 26228759 DOI: 10.1038/nrd4591]
- Page DB, Postow MA, Callahan MK, Allison JP, Wolchok JD. Immune modulation in cancer with antibodies. *Annu Rev Med* 2014; 65: 185-202 [PMID: 24188664 DOI: 10.1146/annurev-med-092012-112807]
- Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. *Science* 2015; 348: 56-61 [PMID: 25838373 DOI: 10.1126/science.aaa8172]
- Shin DS, Ribas A. The evolution of checkpoint blockade as a cancer therapy: what's here, what's next? *Curr Opin Immunol* 2015; 33: 23-35 [PMID: 25621841 DOI: 10.1016/j.coi.2015.01.006]
- Sen DR, Kaminski J, Barnitz RA, Kurachi M, Gerdemann U, Yates KB, Tsao HW, Godec J, LaFleur MW, Brown FM, Tonnerre P, Chung RT, Tully DC, Allen TM, Frahm N, Lauer GM, Wherry EJ, Yosef N, Haining WN. The epigenetic landscape of T cell exhaustion. *Science* 2016; 354: 1165-1169 [PMID: 27789799 DOI: 10.1126/science.aae0491]
- Gubin MM, Zhang X, Schuster H, Caron E, Ward JP, Noguchi T, Ivanova Y, Hundal J, Arthur CD, Krebber WJ, Mulder GE, Toebes M, Vesely MD, Lam SS, Korman AJ, Allison JP, Freeman GJ, Sharpe AH, Pearce EL, Schumacher TN, Aebersold R, Rammensee HG, Melief CJ, Mardis ER, Gillanders WE, Artyomov MN, Schreiber RD. Checkpoint blockade cancer immunotherapy targets tumour-specific mutant antigens. *Nature* 2014; 515: 577-581 [PMID: 25428507 DOI: 10.1038/nature13988]
- Bengsch B, Johnson AL, Kurachi M, Odorizzi PM, Pauken KE, Attanasio J, Stelekati E, McLane LM, Paley MA, Delgoffe GM, Wherry EJ. Bioenergetic Insufficiencies Due to Metabolic Alterations Regulated by the Inhibitory Receptor PD-1 Are an Early Driver of $CD8^+$ T Cell Exhaustion. *Immunity* 2016; 45: 358-373 [PMID: 27496729 DOI: 10.1016/j.immuni.2016.07.008]
- Staron MM, Gray SM, Marshall HD, Parish IA, Chen JH, Perry CJ, Cui G, Li MO, Kaech SM. The transcription factor FoxO1 sustains expression of the inhibitory receptor PD-1 and survival of antiviral $CD8^+$ T cells during chronic infection. *Immunity* 2014; 41: 802-814 [PMID: 25464856 DOI: 10.1016/j.immuni.2014.10.013]
- Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, Zhu B, Allison JP, Sharpe AH, Freeman GJ, Ahmed R. Restoring function in exhausted $CD8^+$ T cells during chronic viral infection. *Nature* 2006; 439: 682-687 [PMID: 16382236 DOI: 10.1038/nature04444]
- Patsoukis N, Brown J, Petkova V, Liu F, Li L,

- Boussiotis VA. Selective effects of PD-1 on Akt and Ras pathways regulate molecular components of the cell cycle and inhibit T cell proliferation. *Sci Signal* 2012; 5: ra46 [PMID: 22740686 DOI: 10.1126/scisignal.2002796]
- 14 Godec J, Tan Y, Liberzon A, Tamayo P, Bhattacharya S, Butte AJ, Mesirov JP, Haining WN. Compendium of Immune Signatures Identifies Conserved and Species-Specific Biology in Response to Inflammation. *Immunity* 2016; 44: 194-206 [PMID: 26795250 DOI: 10.1016/j.immuni.2015.12.006]
 - 15 Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, Powderly JD, Carvajal RD, Sosman JA, Atkins MB, Leming PD, Spigel DR, Antonia SJ, Horn L, Drake CG, Pardoll DM, Chen L, Sharfman WH, Anders RA, Taube JM, McMiller TL, Xu H, Korman AJ, Jure-Kunkel M, Agrawal S, McDonald D, Kollia GD, Gupta A, Wigginton JM, Sznol M. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2443-2454 [PMID: 22658127 DOI: 10.1056/NEJMoa1200690]
 - 16 Canver MC, Smith EC, Sher F, Pinello L, Sanjana NE, Shalem O, Chen DD, Schupp PG, Vinjamur DS, Garcia SP, Luc S, Kurita R, Nakamura Y, Fujiwara Y, Maeda T, Yuan GC, Zhang F, Orkin SH, Bauer DE. BCL11A enhancer dissection by Cas9-mediated in situ saturating mutagenesis. *Nature* 2015; 527: 192-197 [PMID: 26375006 DOI: 10.1038/nature15521]
 - 17 Shin H, Blackburn SD, Blattman JN, Wherry EJ. Viral antigen and extensive division maintain virus-specific CD8 T cells during chronic infection. *J Exp Med* 2007; 204: 941-949 [PMID: 17420267 DOI: 10.1084/jem.20061937]
 - 18 Wherry EJ, Barber DL, Kaech SM, Blattman JN, Ahmed R. Antigen-independent memory CD8 T cells do not develop during chronic viral infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 16004-16009 [PMID: 15505208 DOI: 10.1073/pnas.0407192101]
 - 19 Nanjappa SG, Kim EH, Suresh M. Immunotherapeutic effects of IL-7 during a chronic viral infection in mice. *Blood* 2011; 117: 5123-5132 [PMID: 21436066 DOI: 10.1182/blood-2010-12-323154]
 - 20 Youngblood B, Oestreich KJ, Ha SJ, Duraiswamy J, Akondy RS, West EE, Wei Z, Lu P, Austin JW, Riley JL, Boss JM, Ahmed R. Chronic virus infection enforces demethylation of the locus that encodes PD-1 in antigen-specific CD8(+) T cells. *Immunity* 2011; 35: 400-412 [PMID: 21943489 DOI: 10.1016/j.immuni.2011.06.015]
 - 21 Barone A, Hazarika M, Theoret MR, Mishra-Kalyani P, Chen H, He K, Sridhara R, Subramaniam S, Pfuma E, Wang Y, Li H, Zhao H, Fourie Zirkelbach J, Keegan P, Pazdur R. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Patients with Unresectable or Metastatic Melanoma. *Clin Cancer Res* 2017 Feb 8. [Epub ahead of print] [PMID: 28179454 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0664]
 - 22 Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, Hassel JC, Rutkowski P, McNeil C, Kalinka-Warzechowicz E, Savage KJ, Hernberg MM, Lebbé C, Charles J, Mihalciou C, Chiarion-Sileni V, Mauch C, Cognetti F, Arance A, Schmidt H, Schadendorf D, Gogas H, Lundgren-Eriksson L, Horak C, Sharkey B, Waxman IM, Atkinson V, Ascierto PA. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015; 372: 320-330 [PMID: 25399552 DOI: 10.1056/NEJMoa1412082]
 - 23 Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, Hoeller C, Khushalani NI, Miller WH, Lao CD, Linette GP, Thomas L, Lorigan P, Grossmann KF, Hassel JC, Maio M, Sznol M, Ascierto PA, Mohr P, Chmielowski B, Bryce A, Svane IM, Grob JJ, Krackhardt AM, Horak C, Lambert A, Yang AS, Larkin J. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 375-384 [PMID: 25795410 DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70076-8]
 - 24 Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, Shentu Y, Rangwala R, Brahmer JR. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1823-1833 [PMID: 27718847 DOI: 10.1056/NEJMoa1606774]
 - 25 Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, Patnaik A, Aggarwal C, Gubens M, Horn L, Carcereny E, Ahn MJ, Felip E, Lee JS, Hellmann MD, Hamid O, Goldman JW, Soria JC, Dolled-Filhart M, Rutledge RZ, Zhang J, Luncford JK, Rangwala R, Lubiniecki GM, Roach C, Emancipator K, Gandhi L. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 2018-2028 [PMID: 25891174 DOI: 10.1056/NEJMoa1501824]
 - 26 Sun J, Xu K, Wu C, Wang Y, Hu Y, Zhu Y, Chen Y, Shi Q, Yu G, Zhang X. PD-L1 expression analysis in gastric carcinoma tissue and blocking of tumor-associated PD-L1 signaling by two functional monoclonal antibodies. *Tissue Antigens* 2007; 69: 19-27 [PMID: 17212704 DOI: 10.1111/j.1399-0039.2006.00701.x]
 - 27 Muro K, Chung HC, Shankaran V, Geva R, Catenacci D, Gupta S, Eder JP, Golan T, Le DT, Burtneess B, McRee AJ, Lin CC, Pathiraja K, Luncford J, Emancipator K, Juco J, Koshiji M, Bang YJ. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 717-726 [PMID: 27157491 DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00175-3]
 - 28 Bilgin B, Sendur MA, Bülent Akıncı M, Şener Dede D, Yalçın B. Targeting the PD-1 pathway: a new hope for gastrointestinal cancers. *Curr Med Res Opin* 2017; 33: 749-759 [PMID: 28055269 DOI: 10.1080/03007995.2017.1279132]
 - 29 Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, Skora AD, Luber BS, Azad NS, Laheru D, Biedrzycki B, Donehower RC, Zaheer A, Fisher GA, Crocenzi TS, Lee JJ, Duffy SM, Goldberg RM, de la Chapelle A, Koshiji M, Bhaijee F, Hübner T, Hruban RH, Wood LD, Cuka N, Pardoll DM, Papadopoulos

同行评价

本文研究内容十分新颖, 对于了解PD-1/PD-L1在肿瘤免疫逃逸方面的相关机制及其在肿瘤临床免疫治疗中的应用情况具有十分重要的指导价值。

- N, Kinzler KW, Zhou S, Cornish TC, Taube JM, Anders RA, Eshleman JR, Vogelstein B, Diaz LA. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372: 2509-2520 [PMID: 26028255 DOI: 10.1056/NEJMoa1500596]
- 30 Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Redman BG, Kuzel TM, Harrison MR, Vaishampayan UN, Drabkin HA, George S, Logan TF, Margolin KA, Plimack ER, Lambert AM, Waxman IM, Hammers HJ. Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1430-1437 [PMID: 25452452 DOI: 10.1200/JCO.2014.59.0703]
 - 31 Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, Sosman JA, Procopio G, Plimack ER, Castellano D, Choueiri TK, Gurney H, Donskov F, Bono P, Wagstaff J, Gauler TC, Ueda T, Tomita Y, Schutz FA, Kollmannsberger C, Larkin J, Ravaud A, Simon JS, Xu LA, Waxman IM, Sharma P. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373: 1803-1813 [PMID: 26406148 DOI: 10.1056/NEJMoa1510665]
 - 32 Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P, Drake CG, Camacho LH, Kauh J, Odunsi K, Pitot HC, Hamid O, Bhatia S, Martins R, Eaton K, Chen S, Salay TM, Alaparthi S, Grosso JF, Korman AJ, Parker SM, Agrawal S, Goldberg SM, Pardoll DM, Gupta A, Wigginton JM. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2455-2465 [PMID: 22658128 DOI: 10.1056/NEJMoa1200694]
 - 33 Homet Moreno B, Mok S, Comin-Anduix B, Hu-Lieskovan S, Ribas A. Combined treatment with dabrafenib and trametinib with immunostimulating antibodies for BRAF mutant melanoma. *Oncimmunology* 2016; 5: e1052212 [PMID: 27622011 DOI: 10.1080/2162402X.2015.1052212]
 - 34 Ma YF, Chen C, Li D, Liu M, Lv ZW, Ji Y, Xu J. Targeting of interleukin (IL)-17A inhibits PDL1 expression in tumor cells and induces anticancer immunity in an estrogen receptor-negative murine model of breast cancer. *Oncotarget* 2017; 8: 7614-7624 [PMID: 27935862 DOI: 10.18632/oncotarget.13819]
 - 35 Loo K, Daud AI. Inhibitors of Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4 and Programmed Death 1/Programmed Death 1 Ligand for Metastatic Melanoma, Dual Versus Monotherapy-Summary of Advances and Future Directions for Studying These Drugs. *Cancer J* 2017; 23: 3-9 [PMID: 28114249 DOI: 10.1097/PPO.0000000000000238]
 - 36 Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, Segal NH, Ariyan CE, Gordon RA, Reed K, Burke MM, Caldwell A, Kronenberg SA, Agunwamba BU, Zhang X, Lowy I, Inzunza HD, Feely W, Horak CE, Hong Q, Korman AJ, Wigginton JM, Gupta A, Sznol M. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013; 369: 122-133 [PMID: 23724867 DOI: 10.1056/NEJMoa1302369]
 - 37 Topalian SL, Weiner GJ, Pardoll DM. Cancer immunotherapy comes of age. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4828-4836 [PMID: 22042955 DOI: 10.1200/JCO.2011.38.0899]
 - 38 Couzin-Frankel J. Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy. *Science* 2013; 342: 1432-1433 [PMID: 24357284 DOI: 10.1126/science.342.6165.1432]
 - 39 Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, Wolchok JD, Hersey P, Joseph RW, Weber JS, Dronca R, Gangadhar TC, Patnaik A, Zarour H, Joshua AM, Gergich K, Ellassaiss-Schaap J, Algazi A, Mateus C, Boasberg P, Tumei PC, Chmielowski B, Ebbinghaus SW, Li XN, Kang SP, Ribas A. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 2013; 369: 134-144 [PMID: 23724846 DOI: 10.1056/NEJMoa1305133]
 - 40 Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Targeting the PD-1/B7-H1(PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. *Curr Opin Immunol* 2012; 24: 207-212 [PMID: 22236695 DOI: 10.1016/j.coi.2011.12.009]
 - 41 Lussier DM, Johnson JL, Hingorani P, Blattman JN. Combination immunotherapy with α -CTLA-4 and α -PD-L1 antibody blockade prevents immune escape and leads to complete control of metastatic osteosarcoma. *J Immunother Cancer* 2015; 3: 21 [PMID: 25992292 DOI: 10.1186/s40425-015-0067-z]
 - 42 Wang C, Lin GH, McPherson AJ, Watts TH. Immune regulation by 4-1BB and 4-1BBL: complexities and challenges. *Immunol Rev* 2009; 229: 192-215 [PMID: 19426223 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2009.00765.x]
 - 43 Vinay DS, Kwon BS. Immunotherapy of cancer with 4-1BB. *Mol Cancer Ther* 2012; 11: 1062-1070 [PMID: 22532596 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0677]
 - 44 Long AH, Haso WM, Shern JF, Wanhainen KM, Murgai M, Ingaramo M, Smith JP, Walker AJ, Kohler ME, Venkateshwara VR, Kaplan RN, Patterson GH, Fry TJ, Orentas RJ, Mackall CL. 4-1BB costimulation ameliorates T cell exhaustion induced by tonic signaling of chimeric antigen receptors. *Nat Med* 2015; 21: 581-590 [PMID: 25939063 DOI: 10.1038/nm.3838]
 - 45 Chen S, Lee LF, Fisher TS, Jessen B, Elliott M, Evering W, Logronio K, Tu GH, Tsaparikos K, Li X, Wang H, Ying C, Xiong M, VanArsdale T, Lin JC. Combination of 4-1BB agonist and PD-1 antagonist promotes antitumor effector/memory CD8 T cells in a poorly immunogenic tumor model. *Cancer Immunol Res* 2015; 3: 149-160 [PMID: 25387892 DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0118]
 - 46 Dai M, Wei H, Yip YY, Feng Q, He K, Popov V, Hellstrom I, Hellstrom KE. Long-lasting complete regression of established mouse tumors by counteracting Th2 inflammation. *J Immunother* 2013; 36: 248-257 [PMID: 23603859 DOI: 10.1097/CJI.0b013e3182943549]
 - 47 Wei H, Zhao L, Li W, Fan K, Qian W, Hou S, Wang H, Dai M, Hellstrom I, Hellstrom KE, Guo Y. Combinatorial PD-1 blockade and CD137 activation has therapeutic efficacy in murine cancer models and synergizes with cisplatin. *PLoS One* 2013; 8: e84927 [PMID: 24367702 DOI: 10.1371/journal.pone.0084927]
 - 48 Duraiswamy J, Freeman GJ, Coukos G.

- Therapeutic PD-1 pathway blockade augments with other modalities of immunotherapy T-cell function to prevent immune decline in ovarian cancer. *Cancer Res* 2013; 73: 6900-6912 [PMID: 23975756 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1550]
- 49 Curran MA, Geiger TL, Montalvo W, Kim M, Reiner SL, Al-Shamkhani A, Sun JC, Allison JP. Systemic 4-1BB activation induces a novel T cell phenotype driven by high expression of Eomesodermin. *J Exp Med* 2013; 210: 743-755 [PMID: 23547098 DOI: 10.1084/jem.20121190]
- 50 Iborra S, Ramos M, Arana DM, Lázaro S, Aguilar F, Santos E, López D, Fernández-Malavé E, Del Val M. N-ras couples antigen receptor signaling to Eomesodermin and to functional CD8⁺ T cell memory but not to effector differentiation. *J Exp Med* 2013; 210: 1463-1479 [PMID: 23776078 DOI: 10.1084/jem.20112495]
- 51 Whiteside TL. Disarming suppressor cells to improve immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother* 2012; 61: 283-288 [PMID: 22146892 DOI: 10.1007/s00262-011-1171-7]
- 52 Alizadeh D, Larmonier N. Chemotherapeutic targeting of cancer-induced immunosuppressive cells. *Cancer Res* 2014; 74: 2663-2668 [PMID: 24778417 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0301]
- 53 Camisaschi C, De Filippo A, Beretta V, Vergani B, Villa A, Vergani E, Santinami M, Cabras AD, Arienti F, Triebel F, Rodolfo M, Rivoltini L, Castelli C. Alternative activation of human plasmacytoid DCs in vitro and in melanoma lesions: involvement of LAG-3. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 1893-1902 [PMID: 24441096 DOI: 10.1038/jid.2014.29]
- 54 Matta BM, Castellaneta A, Thomson AW. Tolerogenic plasmacytoid DC. *Eur J Immunol* 2010; 40: 2667-2676 [PMID: 20821731 DOI: 10.1002/eji.201040839]
- 55 Ueha S, Yokochi S, Ishiwata Y, Ogiwara H, Chand K, Nakajima T, Hachiga K, Shichino S, Terashima Y, Toda E, Shand FH, Kakimi K, Ito S, Matsushima K. Robust Antitumor Effects of Combined Anti-CD4-Depleting Antibody and Anti-PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint Antibody Treatment in Mice. *Cancer Immunol Res* 2015; 3: 631-640 [PMID: 25711759 DOI: 10.1158/2326-6066.cir-14-0190]
- 56 Furuta J, Inozume T, Harada K, Shimada S. CD271 on melanoma cell is an IFN- γ -inducible immunosuppressive factor that mediates downregulation of melanoma antigens. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 1369-1377 [PMID: 24226422 DOI: 10.1038/jid.2013.490]
- 57 Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, Roche PC, Lu J, Zhu G, Tamada K, Lennon VA, Celis E, Chen L. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med* 2002; 8: 793-800 [PMID: 12091876 DOI: 10.1038/nm730]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要。文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

