

## PD-1/PD-L1 信号通路在肿瘤免疫逃逸中的作用及临床意义

李 瑛, 范忠义, 尤文叶, 杨俊兰, 焦顺昌  
解放军总医院 肿瘤内一科, 北京 100853

**摘要:** 随着对肿瘤免疫微环境的认识, 人们发现肿瘤细胞的免疫逃逸是造成肿瘤进展的重要原因。PD-1/PD-L1 信号通路是近年来发现的负性免疫共刺激分子, 在肿瘤免疫逃逸中扮演了重要的角色。本文简要综述了 PD-1/PD-L1 信号通路在肿瘤免疫逃逸中的作用机制及其抗体在肿瘤治疗中的研究进展, 为肿瘤的免疫治疗提供新的思路和方法。

**关键词:** 程序性死亡分子 1; PD-1 配体; 肿瘤; 肿瘤免疫

中图分类号: R 735.7 文献标志码: A 文章编号: 2095-5227(2015)07-0762-04 DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2015.07.032  
网络出版时间: 2015-04-14 10:09 网络出版地址: http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20150414.1009.002.html

### Advances in PD-1/PD-L1 signaling pathway in tumor immune evasion and its clinical significance

LI Ying, FAN Zhongyi, YOU Wenye, YANG Junlan, JIAO Shunchang

Department of Medical Oncology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: JIAO Shunchang. Email: jiaosc@vip.sina.com

**Abstract:** With the deep understanding of tumor immune microenvironment, people find that immune evasion of tumor cells is the main factor of tumor progression. PD-1/PD-L1 signal pathway is a negative immune costimulatory molecule found in recent years which plays an important role in tumor immune evasion. This review briefly summarizes the mechanism of PD-1/PD-L1 signal pathway in tumor immune evasion and research progress of their antibodies in the treatment of tumor, which may provide new ideas and methods for tumor immunotherapy.

**Keywords:** programmed death 1; programmed death 1 ligand; neoplasms; tumor immunity

随着对肿瘤免疫研究的深入, 人们发现肿瘤微环境可以保护肿瘤细胞不被机体免疫系统识别和杀伤, 肿瘤细胞的免疫逃逸在肿瘤发生、发展中扮演了非常重要的角色。机体免疫细胞的激活或抑制是通过正性信号和负性信号来调节, 其中程序性死亡分子 1(programmed death 1, PD-1)/PD-1 配体(PD-1 ligand, PD-L1)便是负性免疫调节信号, 抑制了肿瘤特异性 CD8<sup>+</sup> T 细胞的免疫活性, 介导了免疫逃逸<sup>[1]</sup>。目前, PD-1/PD-L1 信号通路成为肿瘤免疫研究的热点之一, 其阻滞剂抗 PD-1、抗 PD-L1 抗体可以通过阻断负性免疫调节信号, 逆转肿瘤逃逸而杀伤肿瘤。本文对 PD-1/PD-L1 通路在肿瘤免疫逃逸中作用的研究进展及其阻滞剂在肿瘤免疫治疗中的应用进行综述。

#### 1 PD-1/PD-L1 概述

T 细胞介导的细胞免疫在识别和杀伤肿瘤细胞中起着重要的作用, T 细胞通过 T 细胞受体(T cell receptor, TCR)与肿瘤细胞表面的带有特异性抗原的主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)结合, 从而识别

肿瘤细胞<sup>[2-3]</sup>。TCR 和 MHC 分子的相互作用受到一系列免疫检查点的控制, 其中有共刺激信号和共抑制信号, 可以使 T 细胞激活或抑制<sup>[4]</sup>。其中 PD-1 和其配体 PD-L1<sup>[5-7]</sup>通路是抑制性免疫检查点, 它们结合传达共抑制性信号, 可以使 T 细胞的免疫活性受到抑制, 在免疫耐受中发挥重要作用, 同时也是肿瘤细胞免疫逃逸的重要原因。

PD-1(又称 CD279)是一种免疫抑制性受体, 属于 CD28 家族成员的 I 型跨膜蛋白, 程序性细胞死亡分子-1 受体 1992 年由 Ishida 等<sup>[8]</sup>采用消减杂交方法于凋亡的 T 细胞杂交瘤中得到并命名。人 PD-1 基因位于 2q37.35 染色体上, 编码一个约 55 kU 的跨膜糖蛋白。PD-1 在激活的 T 细胞、B 细胞、单核细胞和树突状细胞表面广泛表达, PD-1 结构上与 CTLA-4 有 30% 的同源性, 胞内区存在两个酪氨酸残基, 分别参与构成了 N 端的一个免疫受体酪氨酸抑制基序(immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif, ITIM)和 C 端的一个免疫受体酪氨酸依赖的转换基序(immunoreceptor tyrosin-based switch motif, ITSM);胞外区则是由一个 IgV 样结构域组成, 含有多个糖基化位点并被重度糖基化, 该结构域可以与配体结合, 从而发挥抑制 T 细胞活化的功能。

PD-1 有两种结合配体, PD-L1 和 PD-L2, 两者的表达有所不同<sup>[9-10]</sup>, PD-L2 表达比较局限, 主要表达在活化的巨噬细胞、树突状细胞和少数肿瘤上<sup>[11]</sup>。PD-L1 则在活化的 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞、树突状细胞和肿瘤细胞广泛表达, 同时在机体一些免疫屏蔽部位如胎盘、眼及其上皮、

收稿日期: 2015-03-17

基金项目: 总后卫生部保健项目(BWS11J010)

Supported by the Health Care Project of Health Ministry of General Logistic Department of PLA(BWS11J010)

作者简介: 李瑛, 女, 在职博士, 副主任医师。Email: liying3012015@163.com

通信作者: 焦顺昌, 男, 博士, 主任医师, 教授, 博士生导师。Email: jiaosc@vip.sina.com

肌肉, 肝和血管内皮等组织表达。因此PD-L1在体内的作用要远远超过PD-L2<sup>[9]</sup>。

PD-L1又名CD274, 属于B7家族的成员命名为B7同源1(B7-H1)。PD-L1蛋白含有IgV样区、IgC样区、跨膜区和细胞质尾区, 其中细胞质尾区与细胞内的信号转导相关, IgV区和IgC区则参与细胞间的信号转导。研究发现, TNF、IFN $\gamma$ 、IL-4、粒细胞刺激因子和IL-10等多种细胞因子可以上调PD-L1在不同细胞中的表达<sup>[12-13]</sup>。

## 2 PD-1/PD-L1信号通路的作用

研究发现, PI3K-AKT、RAS信号通路转导在PD-1/PD-L1信号通路中发挥重要作用<sup>[11]</sup>。PD-1与PD-L1结合促使PD-1的ITSM结构域中的酪氨酸发生磷酸化, 进而引起下游蛋白激酶Syk和PI3K的去磷酸化, 抑制下游AKT、ERK等通路的活化, 最终抑制T细胞活化所需基因及细胞因子的转录和翻译, 发挥负向调控T细胞活性的作用。在生理条件下, PD-1/PD-L1信号通路主要发挥生理屏障的作用, 如眼、胎盘、脑等部位, 最大程度降低这些组织周围的免疫反应, 避免发生自身免疫性疾病。

PD-1/PD-L1信号通路的免疫抑制作用对多种免疫失调性疾病的发生、发展具有重要作用, 首先是自身免疫性疾病。动物实验发现, PD-1基因敲除的小鼠可以引发狼疮性肾炎<sup>[14]</sup>、扩张性心肌病<sup>[14]</sup>及免疫脑脊髓膜炎<sup>[15]</sup>。另有研究发现, 阻断PD-1/PD-L1信号通路可使小鼠发生糖尿病的速度加快, 表明PD-1/PD-L1信号通路可能与自身免疫性糖尿病发病有关<sup>[16]</sup>。Prokumina等<sup>[17]</sup>还发现PD-1基因多态性与系统性红斑狼疮的发病相关。Hatachi等<sup>[18]</sup>也发现免疫性关节炎患者中存在PD-1的表达异常, 这都说明PD-1/PD-L1信号通路与自身免疫性疾病的发生、发展有极其重要的作用。另外在人HIV、HBV、HCV感染患者体内发现病毒特异性T细胞过量表达PD-1, 抑制了T细胞的病毒杀伤作用, 造成病毒慢性持续性感染<sup>[19-20]</sup>。此外, PD-1/PD-L1信号通路也和移植免疫排斥反应相关<sup>[21]</sup>。

## 3 PD-L1在肿瘤组织的表达和临床意义

PD-L1在多数癌症组织中过量表达, 包括NSCLC、黑色素瘤、乳腺癌、胶质瘤、淋巴瘤、白血病及各种泌尿系肿瘤、消化道肿瘤、生殖系肿瘤等<sup>[22]</sup>。

PD-L1的表达上调一方面可以由肿瘤的癌基因调控, 通过PI3K-AKT、EGFR、ALK/STAT3等信号通路诱导肿瘤细胞固有表达PD-L1。另外还可通过T细胞对炎症信号的适应性反应而上调。

Parsa在鼠和人的肿瘤细胞中, 发现T细胞异常分泌的IFN- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ 可以诱导肿瘤细胞上的PD-L1高表达<sup>[23]</sup>。PD-L1高表达, 可以通过抑制RAS及PI3K/AKT信号通路, 进而调控细胞周期检查点蛋白和细胞增殖相关蛋白表达, 最终导致T细胞增殖的抑制<sup>[11]</sup>。Dong等<sup>[24]</sup>体外实验和小鼠模型还发现, PD-1/PD-L1信号通路的激活可以诱导特异性CTL凋亡, 使CTL的细胞毒杀伤效应敏感性下降, 促使肿瘤细胞发生免疫逃逸。还有研究报道称PD-L1能通过下调mTOR、AKT、S6和ERK2的磷酸化及上调PTEN, 促

进诱发性Treg的产生、维持, 从而抑制效应性T细胞活性<sup>[25]</sup>。Cao等<sup>[26]</sup>在小鼠皮肤肿瘤中发现, PD-L1可以抑制E-cadherin的表达, 促进肿瘤的上皮细胞与间充质细胞之间的转化, 从而加大了肿瘤的转移扩散能力。体外转染PD-L1的荷瘤小鼠, 很快出现腹水和远处转移, 若将荷瘤小鼠PD-1基因敲除, 肿瘤明显缓解<sup>[27]</sup>。以上均提示PD-1/PD-L1信号通路在肿瘤免疫逃逸过程中扮演了极其重要的角色。

Dong等<sup>[24]</sup>1999年首先在人卵巢癌组织中发现肿瘤细胞的PD-L1的表达, 并和CD8阳性T细胞的浸润程度负相关。在NSCLC、结肠癌、肝癌、乳腺癌均提示PD-L1的表达水平与临床特征和预后相关<sup>[28]</sup>。Ghebeh等<sup>[29]</sup>发现, 乳腺癌细胞PD-L1表达水平与肿瘤病理特征, 如组织分级III级、ER、PR表达阴性相关, 并且随着肿瘤增殖系数Ki-67增加而升高, 而在休眠的肿瘤细胞中下调<sup>[30]</sup>。研究还发现, PD-1/PD-L1通路在增殖速度快、分化差的三阴性乳腺癌中扮演了重要的角色, 20%的三阴性乳腺癌患者表达PD-L1。接受阿霉素化疗的患者, 乳腺癌细胞表面的PD-L1表达可呈现出下调趋势<sup>[31]</sup>;而在紫杉醇和5-Fu类药物化疗后则相反, 可以上调PD-L1表达, 并与免疫耐受相关;提示化疗也可以影响免疫耐受。

## 4 抗PD-1、抗PD-L1抗体在肿瘤治疗中的应用

越来越多的证据表明, PD-1/PD-L1信号通路在肿瘤免疫中起到关键性作用, 同时为肿瘤免疫治疗提供了新的分子靶标, 如果从根源上阻断PD-1/PD-L1信号通路的激活, 便可以增强抗肿瘤免疫治疗效应。抗PD-1和抗PD-L1抗体已经成为肿瘤免疫治疗研究中的热点研究方向<sup>[32]</sup>。

相关抗PD-1治疗药物:Nivolumab(MDX-1106/BMS-936558/ONO-4538)是一个全人源化IgG4单抗, 在黑色素瘤、肾细胞癌、结直肠癌和非小细胞肺癌患者中都观察到了该药物的临床活性。一项来自约翰斯·霍普金斯大学的I期临床研究表明, 双周Nivolumab临床给药, 大约1/3的晚期黑色素瘤和肾细胞癌患者出现完全或部分肿瘤消退<sup>[33]</sup>。其中36% PD-L1阳性表达患者有疗效而阴性表达患者均无效, 提示PD-L1表达可能是抗PD-1治疗的生物预测指标。约12%患者发生3级药物不良事件(Aes), 如腹泻、胸膜炎、肝功能损伤等。Topalian等<sup>[34]</sup>在I期临床试验中发现, 肺鳞癌亚组的Nivolumab客观缓解率可达33%。另一项德法意美等国开展的II期单臂临床试验(编号NCT01721759)得到类似结论, 117例接受过两种以上治疗的晚期肺鳞癌患者接受Nivolumab治疗, 客观缓解率达41%<sup>[35]</sup>。鉴于以上结果近日美国食品药品监督管理局(FDA)快速批准其上市, 用于治疗晚期黑色素瘤患者以及铂类药物化疗后疾病进展的转移性鳞性非小细胞肺癌。其他抗PD-1抗体如MK-3475、CT-011、AMP-224都已进入I期临床评价阶段。

抗PD-L1抗体:MPDL3280A是人源化IgG4抗体, 采用工程化(特殊修饰)以避免产生抗体依赖细胞介导的细胞毒性作用(ADCC效应)。Hodi等I期试验277例患者, 包括黑色素瘤、肾细胞癌、结直肠癌、非小细胞肺癌、膀胱

癌、三阴性乳腺癌等, 客观有效率达到23%, 近42%患者获得24周的无进展生存期<sup>[36]</sup>。药物相关不良反应(AEs)多数为1~2级, 12%患者出现3级AEs, 耐受性良好。研究中包括12例三阴性乳腺癌病人, 客观有效率为33%, 包括1例CR, 2例PR, 提示MPDL3280A可能在三阴性乳腺癌治疗中有一定疗效。另一个PD-L1单抗MDX-1105/BMS-936559, I期临床试验显示, 对黑色素瘤、肾癌和非小细胞肺癌都有一定疗效<sup>[37]</sup>;入组207例患者中客观有效率6%~17%, 中位无进展生存期24周, 此研究中有4例乳腺癌患者均显示无效, 可能与其PD-1/PD-L1表达缺失有关。

## 5 结语

PD-1/PD-L1信号通路在肿瘤免疫治疗的研究中得到广泛认可和重视, 其阻滞剂给肿瘤免疫治疗带来了新的方向和希望。探索如何根据肿瘤微环境的特点, 找到可靠的生物标记物, 使得肿瘤免疫治疗逐步实现个体化, PD-1/PD-L1信号通路给我们提供了新的分子靶标。随着越来越多基础研究和临床研究的展开和深入, 免疫治疗将会成为肿瘤综合治疗的重要组成部分。

## 参考文献

- Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, et al. Cancer immunoeediting : from immunosurveillance to tumor escape [ J ] . Nat Immunol, 2002, 3 ( 11 ) : 991-998.
- Scott DW, Long C, Jandinski JJ, et al. Role of self MHC carriers in tolerance and the immune response [ J ] . Immunol Rev, 1980, 50 : 275-309.
- Dong C, Nurieva RI, Prasad DV. Immune regulation by novel costimulatory molecules [ J ] . Immunol Res, 2003, 28 ( 1 ) : 39-48.
- Pratama A, Srivastava M, Williams NJ, et al. MicroRNA-146a regulates ICOS-ICOSL signalling to limit accumulation of T follicular helper cells and germinal centres [ J ] . Nat Commun, 2015, 6 : 6436.
- Lussier DM, O' Neill L, Nieves LM, et al. Enhanced T-Cell Immunity to Osteosarcoma Through Antibody Blockade of PD-1/PD-L1 Interactions [ J ] . J Immunother, 2015, 38 ( 3 ) : 96-106.
- Blake SJ, Ching AL, Kenna TJ, et al. Blockade of PD-1/PD-L1 promotes adoptive T-Cell immunotherapy in a tolerogenic environment [ J ] . PLoS One, 2015, 10 ( 3 ) : e0119483.
- Kirkwood JM, Butterfield LH, Tarhini AA, et al. Immunotherapy of cancer in 2012 [ J ] . CA Cancer J Clin, 2012, 62 ( 5 ) : 309-335.
- Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, et al. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death [ J ] . EMBO J, 1992, 11 ( 11 ) : 3887-3895.
- Dong H, Zhu G, Tamada K, et al. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion [ J ] . Nat Med, 1999, 5 ( 12 ) : 1365-1369.
- Latchman Y, Wood CR, Chernova T, et al. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation [ J ] . Nat Immunol, 2001, 2 ( 3 ) : 261-268.
- Taube JM, Klein A, Brahmer JR, et al. Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy [ J ] . Clin Cancer Res, 2014, 20 ( 19 ) : 5064-5074.
- Achleitner A, Clark ME, Bienzle D. T-regulatory cells infected with feline immunodeficiency virus up-regulate programmed death-1 (PD-1) [ J ] . Vet Immunol Immunopathol, 2011, 143 ( 3/4 ) : 307-313.
- Taube JM, Anders RA, Young GD, et al. Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape [ J ] . Sci Transl Med, 2012, 4 ( 127 ) : 127ra37.
- Nishimura H, Nose M, Hiai H, et al. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor [ J ] . Immunity, 1999, 11 ( 2 ) : 141-151.
- Zhang J, Braun MY. PD-1 deletion restores susceptibility to experimental autoimmune encephalomyelitis in miR-155-deficient mice [ J ] . Int Immunol, 2014, 26 ( 7 ) : 407-415.
- Li R, Lee J, Kim MS, et al. PD-L1-driven tolerance protects neurogenin3-induced islet neogenesis to reverse established type 1 diabetes in NOD mice [ J ] . Diabetes, 2015, 64 ( 2 ) : 529-540.
- Prokunina L, Castillejo-Lopez C, Oberg F, et al. A regulatory polymorphism in PDCDI is associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus in humans [ J ] . Nat Genet, 2002, 32 ( 4 ) : 666-669.
- Hatachi S, Iwai Y, Kawano S, et al. CD4+ PD-1+ T cells accumulate as unique anergic cells in rheumatoid arthritis synovial fluid [ J ] . J Rheumatol, 2003, 30 ( 7 ) : 1410-1419.
- Penalzo-MacMaster P, Kamphorst AO, Wieland A, et al. Interplay between regulatory T cells and PD-1 in modulating T cell exhaustion and viral control during chronic LCMV infection [ J ] . J Exp Med, 2014, 211 ( 9 ) : 1905-1918.
- Zdrengeha MT, Johnston SL. Role of PD-L1/PD-1 in the immune response to respiratory viral infections [ J ] . Microbes Infect, 2012, 14 ( 6 ) : 495-499.
- Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity [ J ] . Annu Rev Immunol, 2008, 26 : 677-704.
- Intlekofer AM, Thompson CB. At the bench : preclinical rationale for CTLA-4 and PD-1 blockade as cancer immunotherapy [ J ] . J Leukoc Biol, 2013, 94 ( 1 ) : 25-39.
- Ding H, Wu X, Wu J, et al. Delivering PD-1 inhibitory signal concomitant with blocking ICOS co-stimulation suppresses lupus-like syndrome in autoimmune BXSB mice [ J ] . Clin Immunol, 2006, 118 ( 2/3 ) : 258-267.
- Dong H, Strome SE, Salomao DR, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis : a potential mechanism of immune evasion [ J ] . Nat Med, 2002, 8 ( 8 ) : 793-800.
- Francisco LM, Salinas VH, Brown KE, et al. PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells [ J ] . J Exp Med, 2009, 206 ( 13 ) : 3015-3029.
- Cao Y, Zhang L, Kamimura Y, et al. B7-H1 overexpression regulates epithelial-mesenchymal transition and accelerates carcinogenesis in skin [ J ] . Cancer Res, 2011, 71 ( 4 ) : 1235-1243.
- Curiel TJ, Wei S, Dong HD, et al. Blockade of B7-H1 improves myeloid dendritic cell-mediated antitumor immunity [ J ] . Nat Med, 2003, 9 ( 5 ) : 562-567.
- Velcheti V, Schalper KA, Carvajal DE, et al. Programmed death ligand-1 expression in non-small cell lung cancer [ J ] . Lab Invest, 2014, 94 ( 1 ) : 107-116.
- Ghebeh H, Mohammed S, Al-Omair A, et al. The B7-H1 (PD-L1) T lymphocyte-inhibitory molecule is expressed in breast cancer patients with infiltrating ductal carcinoma : correlation with important high-risk prognostic factors [ J ] . Neoplasia, 2006, 8 ( 3 ) : 190-198.
- Ghebeh H, Tulbah A, Mohammed S, et al. Expression of B7-H1 in breast cancer patients is strongly associated with high proliferative Ki-67-expressing tumor cells [ J ] . Int J Cancer, 2007, 121 ( 4 ) : 751-758.
- Ghebeh H, Lehe C, Barhoush E, et al. Doxorubicin downregulates cell surface B7-H1 expression and upregulates its nuclear expression in breast cancer cells : role of B7-H1 as an anti-apoptotic molecule

- [ J ] . Breast Cancer Res, 2010, 12 ( 4 ) : R48.
- 32 Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, et al. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade [ J ] . Proc Natl Acad Sci U S A, 2002, 99 ( 19 ) : 12293-12297.
- 33 Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 ( MDX-1106 ) in refractory solid tumors : safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates [ J ] . J Clin Oncol, 2010, 28 ( 19 ) : 3167-3175.
- 34 Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of Anti-PD-1 antibody in cancer [ J ] . N Engl J Med, 2012, 366 ( 26 ) : 2443-2454.
- 35 Rizvi NA, Mazières J, Planchard D, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer ( CheckMate 063 ) : a phase 2, single-arm trial [ J ] . Lancet Oncol, 2015, 16 ( 3 ) : 257-265.
- 36 Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients [ J ] . Nature, 2014, 515 ( 7528 ) : 563-567.
- 37 Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer [ J ] . N Engl J Med, 2012, 366 ( 26 ) : 2455-2465.