

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.04.041

· 专论与综述 ·

肾透明细胞癌中免疫检查点相关的免疫逃逸机制的研究进展*

姚文浩¹ 夏志楠¹ 张大明² 张 诚^{1,3Δ}

(1 哈尔滨医科大学附属第一医院泌尿外科 黑龙江 哈尔滨 150000;

2 哈尔滨医科大学附属第一医院神经外科 黑龙江 哈尔滨 150000; 3 浙江大学医学院附属第四医院泌尿外科 浙江 义乌 322000)

摘要:近年来,免疫治疗在晚期肾透明细胞癌的治疗中异军突起,使人们对于肾癌治疗有了全新的认识。肿瘤免疫治疗药物是通过抑制免疫检查点从而抑制肿瘤细胞免疫逃逸,使免疫细胞可以杀伤肿瘤细胞来发挥治疗作用。因此,了解肾透明细胞癌中免疫检查点相关免疫逃逸机制对于制定有效的治疗策略以及开发新的免疫治疗药物至关重要。本文对目前肾透明细胞癌中主要的免疫检查点(PD-1/PD-L1、CTLA-4、B7-H4、LAG-3、TIM-3 和 HLA-G)相关的免疫逃逸机制进行综述。

关键词:肾透明细胞癌;免疫检查点;免疫逃逸

中图分类号:R737.11 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)04-796-05

Research Progress of Immune Escape Mechanism Related to Immune Checkpoint in Renal Clear Cell Carcinoma*

YAO Wen-hao¹, XIA Zhi-nan¹, ZHANG Da-ming², ZHANG Cheng^{1,3Δ}

(1 Department of Urology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150000, China;

2 Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150000, China;

3 Department of Urology, The Fourth Affiliated Hospital Zhejiang University School of Medicine, Yiwu, Zhejiang, 322000, China)

ABSTRACT: In recent years, immunotherapy has sprung up in the treatment of advanced renal clear cell carcinoma, giving people a new understanding of tumor treatment. The mechanism of these immunotherapy drugs is to inhibit the immune escape of tumor cells by suppressing immune checkpoints, so that the immune cells could kill tumor cells to play a therapeutic role. Therefore, understanding the immune escape mechanism related to immune checkpoints in renal clear cell carcinoma is essential for formulating effective treatment strategies and developing new immunotherapy drugs. This article reviews the immune escape mechanisms related to the main immune checkpoints (PD-1/PD-L1, CTLA-4, B7-H4, LAG-3, TIM-3 and HLA-G) in renal clear cell cancer.

Key words: Renal clear cell carcinoma; Immune checkpoint; Immune escape

Chinese Library Classification (CLC): R737.11 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2022)04-796-05

前言

肾细胞癌(RCC),简称肾癌,是起源于肾小管上皮细胞的恶性肿瘤。肾癌主要的组织学亚型是肾透明细胞癌(ccRCC),约占所有病例的 75-80%^[1]。约有 25%的患者在发现肾癌时已经转移,超过 20%的患者在肾癌根治术后会发生远处转移^[2-4]。传统的放射治疗和细胞毒性化疗在转移性肾癌(mRCC)中疗效甚微^[5],因此治疗也有别于其他肿瘤。自从上世纪 90 年代初以来,对于 mRCC 已有了针对细胞因子的免疫治疗方法。白介素 2(IL-2)和干扰素-α(IFN-α)可以激活 T 细胞、自然杀伤细胞(NK 细胞)和树突状细胞等免疫细胞,诱导其抗肿瘤作用,在过去的近 30 年间被用来治疗 mRCC,但由于其副作用较大,且

仅对一小部分患者有治疗效果^[6,7],所以细胞因子免疫疗法自 2005 年开始逐渐被针对血管内皮生长因子(VEGF)和哺乳动物雷帕霉素靶标(mTOR)的靶向治疗所取代^[8-10]。直到 2015 年纳武单抗(Nivolumab)的出现才将大家的视线重新聚焦在免疫治疗上^[11],并由此开启了全新的肾癌免疫治疗时代。纳武单抗是细胞程序性死亡受体 1(PD-1)检查点抑制剂,它选择性地阻断 T 细胞表面上的受体 PD-1 与肿瘤细胞表面的配体 PD-L1 相结合,从而抑制肿瘤细胞的免疫逃逸^[12,13]。随着对于免疫检查点抑制剂(ICI)的研究不断深入,出现了很多新型 ICI 以及 ICI 和靶向药物的联合应用,取得了显著的治疗效果^[14-17]。目前,ICI 治疗主要是针对抑制肿瘤细胞的免疫逃逸机制。本文综述了目前主要的 ccRCC 中免疫检查点所相关的免疫逃逸机制,希望

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81872084)

作者简介:姚文浩(1996-),男,硕士研究生,主要研究方向:泌尿系肿瘤,E-mail: yaohao1995@outlook.com

Δ 通讯作者:张诚(1972-),男,博士生导师,教授,主要研究方向:泌尿系肿瘤,

E-mail: zhangcheng13836182568@zju.edu.cn,电话:13836182568

(收稿日期:2021-09-23 接受日期:2021-10-18)

可以为肾癌免疫治疗以及免疫治疗研究提供新的思路。

1 免疫逃逸

免疫系统参与癌症控制理论最早可以追溯到一个多世纪以前。肿瘤免疫学作为一个新兴研究领域,极大的补充和完善了肿瘤学的研究体系^[18]。肿瘤免疫逃逸最早起源于20世纪70年代,Burnet等人提出的肿瘤免疫监视学说。该理论认为免疫系统可以对“非己”的突变细胞发挥监视作用,并可通过细胞免疫机制特异性清除突变细胞,以保持机体内环境稳定。然而,肿瘤细胞在各种因素的作用下逃脱机体免疫系统的监视后,便可在体内迅速分裂增殖,加速肿瘤的恶化^[19,20]。随着研究的深入,2002年Dunn等人提出了肿瘤免疫编辑假说,这是对肿瘤免疫监视的一种完善,来描述免疫系统在肿瘤发展过程中对肿瘤的塑造行为,对免疫系统与肿瘤的相互作用有了更深的认识^[21]。整个免疫编辑假说分为三个阶段:消除,平衡和逃逸。消除(也就是免疫监视)是早期步骤,在这一阶段,先天性(NK细胞)和适应性(CD8⁺T细胞)免疫细胞相互合作,识别和杀伤高免疫原性的肿瘤细胞,当肿瘤细胞被完全清除时,消除就是免疫编辑的一个终点步骤,临床上的隐匿性肿瘤就属于这种情况。然而,在消除阶段没被完全清除的少数癌细胞亚克隆则与免疫系统进入了动态平衡,这一阶段称为平衡阶段,这些存活的细胞持续的增殖和突变,通过塑造肿瘤免疫原性来规避免疫系统的识别和破坏。最终阶段是免疫逃逸,经过免疫编辑的肿瘤细胞会产生多种抵抗免疫的机制,以不受控的方式增殖,最后发展成临床可检测到的肿瘤^[22-25]。而有效的免疫治疗可以抑制肿瘤细胞的免疫逃逸,使之重新回到免疫消除阶段。ccRCC中常见的免疫逃逸机制有免疫检查点信号逃逸途径、抗原呈递能力丧失和免疫细胞迁移受损等多种机制^[26,27]。以下针对免疫检查点信号逃逸途径,介绍ccRCC中6个主要的免疫检查点逃逸机制。

2 免疫检查点相关的免疫逃逸机制

2.1 PD-1/PD-L1

2002年,Iwai等人首次报道PD-1信号通路参与调节肿瘤免疫。研究发现,PD-L1过度表达会削弱T细胞的杀伤能力,并显著增强肿瘤的发生和侵袭性^[28]。PD-1是一种主要表达在T细胞表面的I型跨膜糖蛋白,其在膜内有两个酪氨酸残基:免疫受体酪氨酸抑制基序(ITIM)和免疫受体酪氨酸转换基序(ITSM)。在PD-1与其配体PD-L1结合时,ITSM被磷酸化并招募激活蛋白酪氨酸磷酸酶(PTP),例如SHP2^[29,30]。这些PTP能使多种关键信号激酶去磷酸化,降低转录因子的活性,如活化蛋白1(AP1)、活化T细胞核因子(NFAT)和NF- κ B,从而抑制T细胞的活化、增殖、存活和功能^[31]。

PD-L1是PD-1的配体,在多种不同类型的细胞表面均有表达,如T细胞、树突状细胞、巨噬细胞、血管内皮细胞、胰岛细胞等。PD-L1在T细胞耐受中起着重要作用,作为一种天然的分子“刹车”来调节T细胞过度激活的反应,有助于保护自身组织免受自身免疫反应的影响。然而,肿瘤细胞也可以利用PD-L1作为分子“屏障”来减弱CTL介导的细胞毒性以逃避免疫监视^[32]。相比之下,PD-L2的表达非常低,并且表达模式更

为受限,主要是在树突状细胞、巨噬细胞和B细胞群上。因此迄今为止,PD-L2在癌症免疫治疗中的作用靶点较少^[33]。除了T细胞以外,在其他免疫细胞类型中也表达PD-1,如NK细胞和肿瘤相关巨噬细胞^[34,35]。PD-1的表达与这些细胞的功能抑制有关,并且抗PD-1/PD-L1治疗可以增强这些免疫细胞杀伤肿瘤细胞的能力。

最早被FDA批准用于晚期肾癌治疗的免疫检查点抑制剂就是PD-1抗体--纳武单抗^[36]。随后在2019年,派姆单抗(Pembrolizumab,抗PD-1抗体)联合阿西替尼(Axitinib, VEGF受体抑制剂)和阿利库单抗(Avelumab,抗PD-L1抗体)联合阿西替尼被FDA批准为晚期肾癌的一线治疗方案。两方案与单用舒尼替尼(Sunitinib, VEGF受体抑制剂)相比,无进展生存期(PFS)和客观应答率(ORR)得到了显著提升,中位PFS分别为15.1/11.1和13.8/7.2个月,ORR分别为59.3%/35.7%和55.2%/25.5%^[14,17]。目前,很多针对于PD-1/PD-L1抑制剂与其他药物联合应用的体外研究及临床试验正在进行中,希望在不久的将来有更多更好的治疗方案可以应用到临床。

2.2 CTLA-4

细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(CTLA-4)表达在活化的T细胞和调节T细胞亚群上,和CD28同属于免疫球蛋白超基因家族。CTLA-4和CD28是重要的T细胞共刺激受体,在抗原呈递细胞(APC)上的配体是B7-1和B7-2^[36]。CTLA-4与配体B7-1/2结合,竞争性破坏T细胞激活和增殖所需的B7-CD28“第二信号”,干扰IL-2产生和IL-2受体表达,并中断活化T细胞的细胞周期进程,从而成为T细胞启动的负调节因子^[37]。CTLA-4的另一个机制是激活CD4⁺CD25⁺调节T细胞(T-reg)^[38]。T-reg是维持机体免疫耐受的重要因素,在正常情况下抑制机体内潜在的自身反应性T细胞的活化与增殖,从而防止自身免疫性疾病的发生。然而T-reg的过度激活则阻断了抗肿瘤免疫反应,使肿瘤细胞免疫逃逸。近年来的大量研究表明,抗CTLA-4单克隆抗体的主要是通过抑制T-reg依赖性免疫抑制机制发挥的抗肿瘤作用^[39-42]。

可见,作为目前最热门的两种ICI靶点,PD-1/PD-L1和CTLA-4/B7,两者介导的免疫逃逸机制是不同的。应用PD-1/PD-L1抑制剂是通过PD-1信号通路阻断机制,使免疫细胞可以正常杀伤肿瘤细胞,恢复失去的抗肿瘤免疫力,属于“免疫正常化治疗”;而CTLA-4抑制剂则是“免疫增强治疗”,即提高机体免疫细胞杀伤作用,激活和增强免疫反应^[43]。由于其作用机制的不同,也为二者联合应用提供了理论依据。2018年,纳武单抗与伊匹单抗(Ipilimumab,抗CTLA-4抗体)联用被FDA批准作为晚期高危肾癌的一线治疗方案。联合免疫治疗与单药舒尼替尼比较,显著提高了患者的总生存率(OS)、PFS和ORR,18个月OS为75%和60%。中位PFS为11.6个月和8.4个月;ORR为42%和27%^[15]。CTLA-4抑制剂的免疫相关不良事件是其无法得到更广泛应用的重要原因,未来可能的研究方向包括着眼于与其他药物联合应用,在增强治疗效果的同时减轻毒副作用,从而开发更多基于类似纳武和伊匹单抗联合策略的免疫治疗方案。

2.3 B7-H4

B7-H4(也称 B7-S1、B7x 和 VCTN1)是免疫应答的负调节因子,与 CTLA-4 和 B7-1/2 一样,也是免疫调节配体 B7 家族成员^[44]。B7-H4 在肾癌中高表达,并且高表达的患者往往预后不良,其肿瘤分化程度更低、侵袭和转移潜能更高、VEGF 靶向治疗效果更差^[45,46]。B7-H4 与 T 细胞上的受体结合可以阻断细胞周期从而抑制 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞增殖和细胞因子的产生。但 B7-H4 的受体目前还没有明确,其对 T 细胞的抑制机制尚有待进一步明确。除抑制 T 细胞外,B7-H4 也被证明对中性粒细胞介导的先天性免疫反应有负性调节作用。其可以拮抗干细胞生长因子(SCGF)和粒细胞集落刺激因子(G-CSF)等生长因子来抑制中性粒细胞的增殖^[47,48]。在乳腺癌和卵巢癌中,B7-H4 也被证明具有广泛的 N-糖基化,这可能是 B7-H4 的另一种“屏障”机制来避免免疫监视^[49]。在体外和小鼠体内实验中应用 B7-H4 抗体阻断 B7-H4/B7-H4 配体相互作用可恢复抗肿瘤 T 细胞反应^[48,50]。虽然目前 B7-H4 在免疫逃逸中的具体机制尚待深入阐明,但 B7-H4 抗体可能成为潜在的免疫治疗药物。

2.4 LAG-3

淋巴细胞活化基因 3 蛋白(LAG-3)通常表达在活化的 T 细胞和 NK 细胞表面,是免疫球蛋白超家族的成员。LAG-3 基因与 CD4 基因位于同一区域,两者之间有一定的同源性,都可与 APC 上的主要组织相容性复合物-II(MHC-II)结合^[51,52]。LAG-3 与配体 MHC-II 结合后,通过细胞质结构域传递抑制信号。目前,其下游信号转导的具体机制尚不完全清楚。LAG-3 分子中的“KIEELE”基序是高度保守的,缺少该结构域的分子无法对 T 细胞产生抑制作用,这表明该基序可能与 LAG-3 的下游抑制信号有关^[53]。纤维蛋白原样蛋白 1(FGL1)是 LAG-3 的配体,研究表明 FGL1 蛋白与 LAG-3 受体结合后,T 细胞增殖受到抑制,免疫活性也受到影响^[54,55],阻断 FGL1 和 LAG-3 之间的相互作用可以增强 T 淋巴细胞的抗肿瘤作用^[55]。Gal-3 是一种半乳糖结合凝集素,可调节 T 细胞活化和免疫沉淀,在体外可与 LAG-3 相互作用并抑制 CD8⁺ T 细胞分泌 IFN- γ ,表明 Gal-3 也可能是 LAG-3 的配体^[56]。此外,LAG-3 在 T-reg 细胞中也高度表达,在 T-reg 上表达 LAG-3 可诱导 IL-10 和 TGF- β 1 的产生,从而介导免疫抑制和肿瘤免疫逃逸^[57,58]。可见,LAG-3 在肿瘤免疫逃逸中的机制是多样的。目前,有研究表明 PD-1 和 LAG-3 双重阻断可增加体外刺激下 IFN- γ 的释放,提示联合应用可能是治疗 RCC 的一种新的治疗策略,而且针对 LAG-3 与 PD-1 联合的临床试验也正在进行中^[59]。

2.5 TIM-3

T 细胞免疫球蛋白粘蛋白-3(TIM-3)属于 TIM 家族,是一种 I 型跨膜蛋白,主要表达在产生 IFN- γ 的 CD4⁺ T 辅助细胞 1(Th1)和 CD8⁺ T 细胞毒性 1(Tc1)T 细胞上,以及 T-reg 细胞、NK 细胞、巨噬细胞等不同类型的免疫细胞上^[60]。目前研究表明,TIM-3 的表达与肿瘤相关免疫抑制有密切关系,其配体半乳糖凝集素-9(galectin-9)与 TIM-3 的结合可以负性调节 IFN- γ 的分泌并阻止 Th1 反应^[60]。TIM-3 的上调与肿瘤抗原特异性 CD8⁺ T 细胞功能障碍相关^[61]。此外,TIM-3 还可以通过激活 IL-6-STAT3 通路,来抑制 CD4⁺ T 淋巴细胞的激活,促进肿瘤的发生发展^[62]。有研究发现高 TIM-3 表达的肾癌患者的生存

率明显低于 TIM-3 低表达的患者,单因素和多因素分析显示 TIM-3 的表达是 ccRCC 的独立预后因素^[63]。体外应用 TIM-3 抗体抑制 TIM-3 途径可以逆转 T 细胞衰竭,恢复抗肿瘤免疫^[64],表明 TIM-3 抗体有望成为新的免疫治疗药物,而目前围绕 TIM-3 抗体的多个抗肿瘤临床试验正在招募中,相关试验的治疗效果令人期待。

2.6 HLA-G

人类白细胞抗原-G(HLA-G)属于非经典的 I 类 HLA 分子,可以以膜锚定结构或分泌分子的形式存在,主要功能是保护胎儿不受母体免疫系统的破坏,在母体-胎儿耐受性中起作用^[65]。在正常生理条件下,HLA-G 在成人组织中几乎不表达,而在很多肿瘤细胞中都表达 HLA-G,无论是在细胞表面还是以可溶性形式释放。HLA-G 是不同免疫细胞上抑制受体的配体,其受体包括免疫球蛋白样转录受体 2(ILT-2)、ILT-4 和杀伤性免疫球蛋白样受体 2DL4(KIR2DL4)等,这些受体广泛表达于单核细胞、B 细胞、树突状细胞、NK 细胞和 T 细胞亚群。同前 PD-1 类似,ILT2 和 ILT4 在其胞质尾部均含有 ITIM,通过招募磷酸酶如 SHP1 来抑制细胞反应^[66]。HLA-G 还可以诱导 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞分化为不同的 T-reg 亚群来发挥免疫抑制作用^[64]。因此,HLA-G 能够抑制抗肿瘤反应中的所有因子,并且能够阻断从 APC 激活到 CTL 或 NK 细胞功能完全激活的所有阶段,是一个“全能”免疫检查点。HLA-G 的高表达与包括肾癌在内的各种恶性肿瘤的低生存率、不良预后和不良治疗反应有关^[66,67],并且在小鼠体内实验中 HLA-G 作为肿瘤逃逸机制的作用也已经得到证实,然而基于 HLA-G 免疫检查点抑制剂的治疗作用还需要进一步的研究。

3 展望与小结

ccRCC 在免疫治疗领域的研究正在不断进展,免疫检查点抑制剂在 ccRCC 中已经观察到明显的疗效。近年来免疫检查点抑制剂联合应用或免疫疗法与 VEGF 靶向药物联合应用,已经被各国批准并成为公认的晚期 RCC 的一线治疗方案。对于新免疫检查点的开发以及对于已知免疫检查点的深入研究,将是开发新型免疫治疗药物的重要基础。

参考文献(References)

- [1] Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, et al. Renal cell carcinoma[J]. Nature reviews Disease primers, 2017, 3: 17009
- [2] Wolff I, May M, Hoshcke B, et al. Do we need new high-risk criteria for surgically treated renal cancer patients to improve the outcome of future clinical trials in the adjuvant setting? Results of a comprehensive analysis based on the multicenter CORONA database [J]. European journal of surgical oncology, 2016, 42(5): 744-750
- [3] Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, et al. European association of urology guidelines on renal cell carcinoma: The 2019 update[J]. European urology, 2019, 75(5): 799-810
- [4] Meskawi M, Sun M, Trinh QD, et al. A review of integrated staging systems for renal cell carcinoma [J]. European urology, 2012, 62(2): 303-314
- [5] Choueiri TK, Motzer RJ. Systemic therapy for metastatic renal-cell carcinoma [J]. The New England journal of medicine, 2017, 376(4): 354-366

- [6] Chang AJ, Zhao L, Zhu Z, et al. The past, present and future of immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma [J]. *Anticancer research*, 2019, 39(6): 2683-2687
- [7] Sathianathan NJ, Krishna S, Anderson JK, et al. The current status of immunobased therapies for metastatic renal-cell carcinoma [J]. *ImmunoTargets and therapy*, 2017, 6: 83-93
- [8] Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma [J]. *The New England journal of medicine*, 2007, 356(22): 2271-2281
- [9] Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma [J]. *The New England journal of medicine*, 2007, 356(2): 125-134
- [10] Parikh M, Lara PN, Jr. Modern systemic therapy for metastatic renal cell carcinoma of the clear cell type [J]. *Annual review of medicine*, 2018, 69: 209-221
- [11] Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma [J]. *The New England journal of medicine*, 2015, 373(19): 1803-1813
- [12] Kammerer-Jacquet SF, Deleuze A, Saout J, et al. Targeting the PD-1/PD-L1 Pathway in Renal Cell Carcinoma [J]. *International journal of molecular sciences*, 2019, 20(7)
- [13] Hamid O, Carvajal RD. Anti-programmed death-1 and anti-programmed death-ligand 1 antibodies in cancer therapy [J]. *Expert opinion on biological therapy*, 2013, 13(6): 847-861
- [14] Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma [J]. *The New England journal of medicine*, 2019, 380(12): 1116-1127
- [15] Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma [J]. *The New England journal of medicine*, 2018, 378(14): 1277-1290
- [16] Jonasch E. Nccn guidelines updates: Management of metastatic kidney cancer [J]. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, 2019, 17(5.5): 587-589
- [17] Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus Axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma [J]. *The New England journal of medicine*, 2019, 380(12): 1103-1115
- [18] Galon J, Bruni D. Tumor immunology and tumor evolution: Intertwined histories [J]. *Immunity*, 2020, 52(1): 55-81
- [19] Burnet FM. Immunological surveillance in neoplasia [J]. *Transplantation reviews*, 1971, 7: 3-25
- [20] Burnet FM. The concept of immunological surveillance [J]. *Progress in experimental tumor research*, 1970, 13: 1-27
- [21] Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, et al. Cancer immunoediting: From immunosurveillance to tumor escape [J]. *Nature immunology*, 2002, 3(11): 991-998
- [22] Mortezaee K. Immune escape: A critical hallmark in solid tumors [J]. *Life sciences*, 2020, 258: 118-110
- [23] Shankaran V, Ikeda H, Bruce AT, et al. Ifngamma and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity [J]. *Nature*, 2001, 410(6832): 1107-1111
- [24] Matsushita H, Vesely MD, Koboldt DC, et al. Cancer exome analysis reveals a t-cell-dependent mechanism of cancer immunoediting [J]. *Nature*, 2012, 482(7385): 400-404
- [25] Koebel CM, Vermi W, Swann JB, et al. Adaptive immunity maintains occult cancer in an equilibrium state [J]. *Nature*, 2007, 450(7171): 903-907
- [26] Wang X, Lopez R, Luchtel RA, et al. Immune evasion in renal cell carcinoma: Biology, clinical translation, future directions [J]. *Kidney international*, 2021, 99(1): 75-85
- [27] O'Donnell JS, Teng MWL, Smyth MJ. Cancer immunoediting and resistance to t cell-based immunotherapy [J]. *Nature reviews Clinical oncology*, 2019, 16(3): 151-167
- [28] 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]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2002, 99(19): 12293-12297
- [29] Hui E, Cheung J, Zhu J, et al. T cell costimulatory receptor CD28 is a primary target for PD-1-mediated inhibition [J]. *Science (New York, NY)*, 2017, 355(6332): 1428-1433
- [30] Marasco M, Berteotti A, Weyershaeuser J, et al. Molecular mechanism of SHP2 activation by PD-1 stimulation [J]. *Science advances*, 2020, 6(5): e4458
- [31] Wu X, Gu Z, Chen Y, et al. Application of PD-1 blockade in cancer immunotherapy [J]. *Computational and structural biotechnology journal*, 2019, 17: 661-674
- [32] Sharpe AH, Pauken KE. The diverse functions of the PD1 inhibitory pathway [J]. *Nature reviews Immunology*, 2018, 18(3): 153-167
- [33] Rozali EN, Hato SV, Robinson BW, et al. Programmed death ligand 2 in cancer-induced immune suppression [J]. *Clinical & developmental immunology*, 2012, 2012: 656340
- [34] Gordon SR, Maute RL, Dulken BW, et al. PD-1 expression by tumour-associated macrophages inhibits phagocytosis and tumour immunity [J]. *Nature*, 2017, 545(7655): 495-499
- [35] Hsu J, Hodgins JJ, Marathe M, et al. Contribution of NK cells to immunotherapy mediated by PD-1/PD-L1 blockade [J]. *The Journal of clinical investigation*, 2018, 128(10): 4654-4668
- [36] Linsley PS, Brady W, Urnes M, et al. CTLA-4 is a second receptor for the b cell activation antigen B7 [J]. *The Journal of experimental medicine*, 1991, 174(3): 561-569
- [37] Phan GQ, Yang JC, Sherry RM, et al. Cancer regression and autoimmunity induced by cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2003, 100(14): 8372-8377
- [38] Takahashi T, Tagami T, Yamazaki S, et al. Immunologic self-tolerance maintained by CD25 (+)CD4 (+) regulatory T cells constitutively expressing cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 [J]. *The Journal of experimental medicine*, 2000, 192(2): 303-310
- [39] Simpson TR, Li F, Montalvo-Ortiz W, et al. Fc-dependent depletion of tumor-infiltrating regulatory T cells co-defines the efficacy of anti-CTLA-4 therapy against melanoma [J]. *The Journal of experimental medicine*, 2013, 210(9): 1695-1710
- [40] Arce Vargas F, Furness AJS, Litchfield K, et al. Fc effector function contributes to the activity of human anti-CTLA-4 antibodies [J]. *Cancer cell*, 2018, 33(4): 649-663

- [41] Selby MJ, Engelhardt JJ, Quigley M, et al. Anti-CTLA-4 Antibodies of IgG2a Isotype Enhance Antitumor Activity through Reduction of Intratumoral Regulatory T Cells [J]. *Cancer immunology research*, 2013, 1(1): 32-42
- [42] Bulliard Y, Jolicœur R, Windman M, et al. Activating $\text{Fc}\gamma$ receptors contribute to the antitumor activities of immunoregulatory receptor-targeting antibodies [J]. *The Journal of experimental medicine*, 2013, 210(9): 1685-1693
- [43] Sanmamed MF, Chen L. A paradigm shift in cancer immunotherapy: From enhancement to normalization[J]. *Cell*, 2018, 175(2): 313-326
- [44] Sica GL, Choi IH, Zhu G, et al. B7-H4, a molecule of the B7 family, negatively regulates T cell immunity[J]. *Immunity*, 2003, 18(6): 849-861
- [45] Azuma T, Sato Y, Ohno T, et al. Serum soluble B7-H4 is a prognostic marker for patients with non-metastatic clear cell renal cell carcinoma[J]. *PloS one*, 2018, 13(7): e0199719
- [46] Fukuda T, Kamai T, Masuda A, et al. Higher preoperative serum levels of PD-L1 and B7-H4 are associated with invasive and metastatic potential and predictable for poor response to vegf-targeted therapy and unfavorable prognosis of renal cell carcinoma [J]. *Cancer medicine*, 2016, 5(8): 1810-1820
- [47] Zhu G, Augustine MM, Azuma T, et al. B7-H4-deficient mice display augmented neutrophil-mediated innate immunity [J]. *Blood*, 2009, 113(8): 1759-1767
- [48] Yi KH, Chen L. Fine tuning the immune response through B7-H3 and B7-H4[J]. *Immunological reviews*, 2009, 229(1): 145-151
- [49] Salceda S, Tang T, Kmet M, et al. The immunomodulatory protein B7-H4 is overexpressed in breast and ovarian cancers and promotes epithelial cell transformation[J]. *Experimental cell research*, 2005, 306(1): 128-141
- [50] Dangaj D, Lanitis E, Zhao A, et al. Novel recombinant human B7-H4 antibodies overcome tumoral immune escape to potentiate t-cell antitumor responses[J]. *Cancer research*, 2013, 73(15): 4820-4829
- [51] Triebel F, Jitsukawa S, Baixeras E, et al. LAG-3, a novel lymphocyte activation gene closely related to CD4[J]. *The Journal of experimental medicine*, 1990, 171(5): 1393-1405
- [52] Dijkstra JM, Somamoto T, Moore L, et al. Identification and characterization of a second CD4-like gene in teleost fish [J]. *Molecular immunology*, 2006, 43(5): 410-419
- [53] Workman CJ, Dugger KJ, Vignali DA. Cutting edge: Molecular analysis of the negative regulatory function of lymphocyte activation gene-3[J]. *Journal of immunology (Baltimore, Md: 1950)*, 2002, 169(10): 5392-5395
- [54] Visan I. New ligand for LAG-3[J]. *Nature immunology*, 2019, 20(2): 111
- [55] Wang J, Sanmamed MF, Datar I, et al. Fibrinogen-like protein 1 is a major immune inhibitory ligand of LAG-3 [J]. *Cell*, 2019, 176(1-2): 334-347
- [56] Kouo T, Huang L, Pucsek AB, et al. Galectin-3 shapes antitumor immune responses by suppressing CD8^+ t cells via LAG-3 and inhibiting expansion of plasmacytoid dendritic cells [J]. *Cancer immunology research*, 2015, 3(4): 412-423
- [57] Chen J, Chen Z. The effect of immune microenvironment on the progression and prognosis of colorectal cancer [J]. *Medical oncology (Northwood, London, England)*, 2014, 31(8): 82
- [58] Gagliani N, Magnani CF, Huber S, et al. Coexpression of CD49b and LAG-3 identifies human and mouse T regulatory type 1 cells [J]. *Nature medicine*, 2013, 19(6): 739-746
- [59] Zelba H, Bedke J, Hennenlotter J, et al. PD-1 and LAG-3 dominate checkpoint receptor-mediated T-cell inhibition in renal cell carcinoma[J]. *Cancer immunology research*, 2019, 7(11): 1891-1899
- [60] Zhuang X, Zhang X, Xia X, et al. Ectopic expression of TIM-3 in lung cancers: A potential independent prognostic factor for patients with nslcl [J]. *American journal of clinical pathology*, 2012, 137(6): 978-985
- [61] Fourcade J, Sun Z, Benallaoua M, et al. Upregulation of TIM-3 and PD-1 expression is associated with tumor antigen-specific CD8^+ T cell dysfunction in melanoma patients[J]. *The Journal of experimental medicine*, 2010, 207(10): 2175-2186
- [62] Huang X, Bai X, Cao Y, et al. Lymphoma endothelium preferentially expresses TIM-3 and facilitates the progression of lymphoma by mediating immune evasion[J]. *The Journal of experimental medicine*, 2010, 207(3): 505-520
- [63] Yuan J, Jiang B, Zhao H, et al. Prognostic implication of TIM-3 in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Neoplasia*, 2014, 61(1): 35-40
- [64] Le Rond S, Azéma C, Krawice-Radanne I, et al. Evidence to support the role of HLA-G5 in allograft acceptance through induction of immunosuppressive/ regulatory T cells [J]. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*, 2006, 176(5): 3266-3276
- [65] Schwich E, Hò GT, LeMaoult J, et al. Soluble HLA-G and HLA-G bearing extracellular vesicles affect ITL-2 positive and ITL-2 negative CD8^+ T cells complementary [J]. *Frontiers in immunology*, 2020, 11: 2046
- [66] Carosella ED, Rouas-Freiss N, Tronik-Le Roux D, et al. HLA-G: An immune checkpoint molecule [J]. *Advances in immunology*, 2015, 127: 33-144
- [67] Rouas-Freiss N, LeMaoult J, Verine J, et al. Intratumor heterogeneity of immune checkpoints in primary renal cell cancer: Focus on HLA-G/ILT2/ILT4[J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(9): e1342023