

DOI: 10.13376/j.cbls/2021090

文章编号: 1004-0374(2021)07-0833-11

## MHC分子与肿瘤免疫及治疗的研究进展

胡晓<sup>1</sup>, 姜龙<sup>2</sup>, 王宝宝<sup>1</sup>, 王钦富<sup>1</sup>, 吴海歌<sup>1</sup>, 窦少华<sup>1</sup>,  
唐乾<sup>1</sup>, 姜南<sup>1</sup>, 付常振<sup>1</sup>, 金行<sup>1</sup>, 高凤山<sup>1\*</sup>

(1 大连大学生命科学与技术学院, 大连 116622; 2 河北省涿鹿县医院, 涿鹿 075600)

**摘要:** 恶性肿瘤是危害人类生命健康的重大疾病, 主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) I类分子和II类分子与肿瘤的发生、发展关系密切, 近年来越来越受到人们的关注。MHC I类分子和II类分子的表达和调控影响着肿瘤细胞的增殖, 并能够诱导肿瘤免疫, 从而在一定程度上可抑制肿瘤细胞的增殖。根据肿瘤免疫中涉及的MHC分子参与的抗原递呈及T细胞受体识别等机理, 在临床上可以为肿瘤治疗提供新的手段。因此, 了解MHC分子与肿瘤免疫及治疗的最新研究进展非常必要。现从MHC分子的结构和功能、在肿瘤细胞中的表达及调控、与肿瘤免疫的关系及其在肿瘤免疫及治疗领域的应用等4个方面进行介绍, 以期为肿瘤的免疫治疗等相关研究提供有意义的参考。

**关键词:** 主要组织相容性复合体; 表达; 调控; 肿瘤免疫; 免疫治疗

**中图分类号:** Q75; R730.5      **文献标志码:** A

## Research progress of MHC molecules in tumor immunity and immunotherapy

HU Xiao<sup>1</sup>, JIANG Long<sup>2</sup>, WANG Bao-Bao<sup>1</sup>, WANG Qin-Fu<sup>1</sup>, WU Hai-Ge<sup>1</sup>, DOU Shao-Hua<sup>1</sup>, TANG Qian<sup>1</sup>,  
JIANG Nan<sup>1</sup>, FU Chang-Zhen<sup>1</sup>, JIN Hang<sup>1</sup>, GAO Feng-Shan<sup>1\*</sup>

(1 College of Life Science and Technology, Dalian University, Dalian 116622, China;

2 Zhuolu County Hospital in Hebei Province, Zhuolu 075600, China)

**Abstract:** Malignant tumor is a major disease endangering human life and health. The major histocompatibility complex (MHC) class I molecules and class II molecules are closely related to the occurrence and development of tumors, which is paid more and more attentions in recent years. The expression and regulation of MHC class I molecules and class II molecules can interfere the proliferation of tumor cells and induce tumor immunity so that they can inhibit the growth of tumor cells. According to the theory of antigen presentation and T cell receptor (TCR) recognition associated to MHC molecules in tumor immunity, new treatments should be discovered and acquired clinically. Therefore, it is very necessary to learn about the research progress of MHC molecules in tumor immune and immunotherapy. In this review, we will summarize the structure and function of MHC molecules, the expression and regulation of MHC molecules in tumor cells, the relationship to tumor immunity and the application of MHC molecules in the field of tumor immunity and therapy, which will provide a meaningful reference for tumor immunity and therapy in future.

**Key words:** major histocompatibility complex; expression; regulation; tumor immunity; immunotherapy

恶性肿瘤的治疗是世界性医学难题, 世界卫生组织国际癌症研究机构 (International Agency for Research on Cancer, IARC) 发布的全球最新癌症数据显示, 2020 年全球有 996 万人死于恶性肿瘤, 同时有新发肿瘤病例 1 929 万例<sup>[1]</sup>。多种治疗肿瘤的方法正在积极开展, 但肿瘤治疗效果欠佳、疾病进

展速度快、患者死亡率高问题始终存在。19 世纪末, 外科医生 William B. Coley 将链球菌用于治疗

收稿日期: 2021-01-06; 修回日期: 2021-02-09

基金项目: 大连大学创新团队项目(XLJ202005)

\*通信作者: E-mail: gfsh0626@126.com

无法进行手术的肿瘤患者, 开启了肿瘤免疫治疗的先河<sup>[2]</sup>。随着肿瘤学和免疫学的发展, 肿瘤免疫治疗逐渐成为治疗肿瘤的主流方法。免疫系统的核心职能是负责识别自我、排除非我以维持机体的正常生理活动和对抗疾病的能力, 此功能在很大程度上是由主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)分子主导的<sup>[3]</sup>。将MHC分子运用于肿瘤诊治是免疫治疗领域的热点, 深入研究MHC分子与肿瘤的关系和作用机制对利用MHC分子进行肿瘤免疫治疗具有深远意义。本文主要针对MHC分子的结构、功能及MHC分子与肿瘤免疫和诊疗相关的前沿进展进行总结, 以期MHC分子与肿瘤免疫治疗相关研究提供参考。

## 1 MHC分子的结构与功能

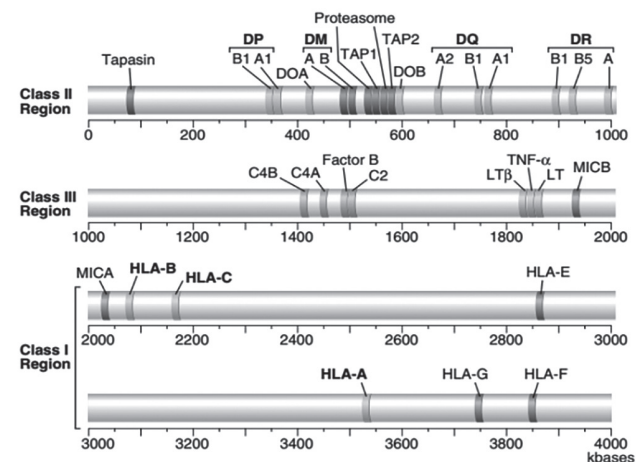
### 1.1 MHC分子的结构

MHC是位于染色体上的多基因家族, 与人类的免疫应答和抗病性能关系密切<sup>[4]</sup>。20世纪30年代, Snell<sup>[5]</sup>率先发现MHC, 自此MHC引起了研究者极大的兴趣。MHC主要分3类, 分别是MHC I、MHC II和MHC III, 其表达产物是细胞表面转膜蛋白, 被称作MHC抗原, 能结合源自宿主和病原体的蛋白质片段。1958年, Dausset<sup>[6]</sup>在人体内发现了能够抗人类白细胞抗原的同种抗体, 是研究人MHC的开端。人的MHC也被称为人白细胞抗原(human leucocyte antigens, HLA)基因, 分布在第6号染色体上, 与MHC一样可分为3大类, 分别是HLA I、HLA II和HLA III(图1)。

### 1.2 MHC分子的功能

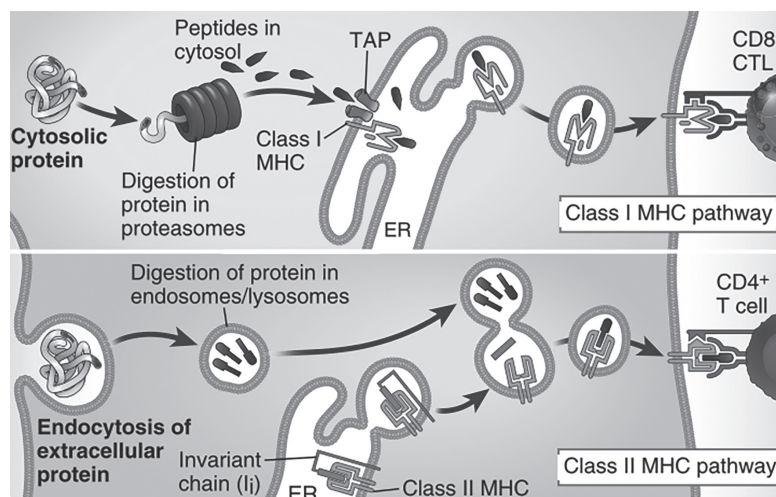
MHC分子的主要功能是结合并递呈抗原肽供

CD8<sup>+</sup>和CD4<sup>+</sup>T细胞识别, CD8<sup>+</sup>和CD4<sup>+</sup>T细胞的抗原受体对MHC分子递呈的抗原肽具有特异性。MHC I类分子主要负责内源性抗原肽的识别和递呈, 在内质网中经蛋白酶体处理的肽与MHC I类分子结合, 形成肽-MHC I类分子复合物, 然后此复合物被递呈到细胞表面, 激活CD8<sup>+</sup>T细胞, 活化的CD8<sup>+</sup>T细胞转化为有活性的细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL), 杀伤靶细胞。MHC II类分子主要参与递呈外源性抗原肽给CD4<sup>+</sup>T细胞, 使CD4<sup>+</sup>辅助性T细胞(helper T cell, Th)活化、增殖并表达相应的淋巴因子, 触发机体启动体液免疫应答(图2)。



HLA基因座内除了HLA I、II、III类基因外, 还有MIC、补体蛋白、细胞因子等基因。另外, 还有许多假基因和暂时认为在免疫反应中没有起作用的基因, 为简化图谱, 在此图中没有示出。

图1 HLA基因在染色体上分布示意图<sup>[7]</sup>



上图: MHC I类分子参与抗原加工和递呈的途径; 下图: MHC II类分子参与抗原加工和递呈的途径。

图2 MHC分子加工和递呈抗原的途径<sup>[7]</sup>

## 2 MHC分子在肿瘤细胞上的表达及调控

### 2.1 MHC I类分子在肿瘤细胞上的表达及调控

#### 2.1.1 NLRC5对肿瘤细胞上MHC I类分子表达的调控

MHC I类分子的表达几乎无处不在,但40%~90%的人类肿瘤细胞会下调或丧失MHC I类分子的表达,使其介导的抗原递呈失调,从而破坏CD8<sup>+</sup>T细胞识别肿瘤抗原的功能,影响它对肿瘤细胞的攻击。当肿瘤细胞内的核转录因子 $\kappa$ B (nuclear transcription factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)、干扰素调节因子(IFN regulatory factor, IRF)和NLRC5 (NOD样受体家族的一种蛋白质)出现表观遗传改变和转录功能失调时,其稳定性会发生改变,进而导致MHC I类分子在肿瘤细胞内的表达量下降,这些失调的内在可逆性提供了恢复MHC I类分子表达的机会<sup>[8]</sup>。Velloso等<sup>[9]</sup>发现NLRC5可作为MHC I类分子激活因子参与结肠癌的发病并影响其预后; Vijayan等<sup>[10]</sup>研究发现NLRC5是MHC I类反式激活因子(CITA),可介导MHC I类分子表达上调; Zhao等<sup>[11]</sup>也通过IFN- $\gamma$ 促进MHC I类分子缺陷型乳腺癌细胞中NLRC5的表达使MHC I类分子的表达量增加,发现有助于提高免疫治疗的效果及抵抗肿瘤发生免疫逃逸。

#### 2.1.2 NF- $\kappa$ B和IFN对肿瘤细胞上MHC I类分子表达的调控

多种蛋白质在抑制NF- $\kappa$ B信号转导中起作用,这些信号可能会导致MHC I类分子表达受阻,可通过多种NF- $\kappa$ B途径的调节剂稳定诱导肿瘤中MHC I类分子的表达;除NF- $\kappa$ B之外,可通过恢复IFN信号来诱导MHC I类分子表达,或者通过IFN相关配体,如IFN $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 来诱导IFN信号转导;另外,刺激模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)可能会诱导I型IFN产生,间接促进MHC I类分子表达。干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING)被激活后,可刺激转录因子RelA和IRF3,从而激活NF- $\kappa$ B和I型IFN,表明STING可诱导MHC I类分子在肿瘤中的表达<sup>[12]</sup>。

#### 2.1.3 STAT3对肿瘤细胞上MHC I类分子表达的调控

信号转导与转录激活因子3(signal transducers and activators of transcription 3, STAT3)可在I型IFN信号转导后被激活,起负反馈调节作用,STAT3与多种免疫反应的抑制相关,包括NF- $\kappa$ B、IFN介导的信号途径的抑制,因此,抑制STAT3可刺激

MHC I类分子在肿瘤细胞中表达。

#### 2.1.4 其他因素对肿瘤细胞上MHC I类分子表达的调控

Burster等<sup>[13]</sup>发现,外源CatG促进了外周血淋巴细胞和人胶质母细胞瘤细胞表面MHC I类分子表达量增加。Wang等<sup>[14]</sup>发现,葡萄球菌核酸酶样结构蛋白1(staphylococcal nuclease domain-containing protein 1, SND1)是新型内质网相关蛋白,并证实SND1可将MHC I类分子的重链降解,从而中断抗原递呈,导致抗肿瘤CD8<sup>+</sup>T细胞的功能受损。Li等<sup>[15]</sup>鉴定出了几种与MHC I相关的长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA),其中之一是RNA2195(LINC02195),沉默LINC02195会降低MHC I类分子的表达量,而LINC02195的高表达和编码MHC I类分子的基因表达上调与头颈鳞状细胞癌患者的病情改善有联系,说明LINC02195可能在调节MHC I类分子的表达中起重要作用。Pulido等<sup>[16]</sup>采用脆性组氨酸三联体(fragile histidine triad, FHIT)基因转染诱导高度致癌的MHC I类分子阴性的肿瘤细胞系,使其恢复了MHC I类分子的表达。研究发现,前蛋白转化酶枯草溶菌素9(proprotein convertase subtilisin kexin type 9, PCSK9)可导致MHC I类分子溶酶体降解以促进肿瘤生长,通过删除小鼠中的PCSK9或者抑制PCSK9可以增强抗PD-1治疗的疗效<sup>[17]</sup>。Dersh等<sup>[18]</sup>发现,SUGT1等基因可作为正调节剂共同调节MHC I类分子和MHC II类分子的表达,胸苷酸合酶和E2H2抑制剂可以增强肿瘤抗原肽的递呈。Sun等<sup>[19]</sup>发现组蛋白脱乙酰基酶抑制剂(HDACi)可上调MHC I类分子的表达。Li等<sup>[20]</sup>发现miR-19的表达导致MHC I的表达普遍下降;相反,miRNA抑制剂对miR-19的抑制上调了MHC I的表达,表明miR-19可负调控MHC I表达。Huang等<sup>[21]</sup>的研究表明,胰腺癌细胞通过自噬介导的MHC I类分子降解抑制了自身的免疫原性。Han等<sup>[22]</sup>研究发现,用IL-17A刺激PTC细胞可有效提高MHC I类分子在体外的表达。总之,MHC I类分子抗原递呈是一个受多种途径调控的复杂过程,可以在药理学上针对多种水平进行靶向调节,以促进肿瘤中MHC I类分子的表达。

## 2.2 MHC II类分子在肿瘤细胞上的表达及调控

### 2.2.1 MHC II类分子在肿瘤细胞上的表达

MHC II类分子主要由树突状细胞、巨噬细胞和B细胞等抗原递呈细胞表达,并且主要将外源性

抗原递呈给 CD4<sup>+</sup> T 细胞, 但 MHC II 类分子也可由癌细胞表达<sup>[23]</sup>, 部分 MHC I 类分子表达缺失的肿瘤细胞会保留 MHC II 类分子的表达, 在黑色素瘤、经典霍奇金淋巴瘤等多种人类肿瘤细胞中发现了 MHC II 类分子和肿瘤细胞相关途径组分的表达。

### 2.2.2 tsMHC II 对肿瘤细胞上 MHC II 类分子表达的调控

Rodig 等<sup>[24]</sup>发现, MHC I 类分子和 MHC II 类分子在肿瘤中被独立调节, 可能对肿瘤免疫治疗具有独立影响, 且肿瘤特异性 MHC II (tsMHC II) 分子的表达量与肿瘤患者的病情改善状况和生存期长短有关系。tsMHC II 分子及其相关途径成分表达上调通常会增强小鼠模型中的肿瘤排斥反应。tsMHC II 分子可稳定表达, 也可被 IFN- $\gamma$  诱导表达, 或组成型表达。tsMHC II 分子对抗 PD-1/ 抗 PD-L1 药物反应的可能性更高, 更容易成为肿瘤诊疗中的生物标志物。总体而言, 增加 tsMHC II 分子的表达或许是增强抗肿瘤免疫反应的一种新机制<sup>[25]</sup>。

### 2.2.3 CIITA 对肿瘤细胞上 MHC II 类分子表达的调控

II 类主要组织相容性复合体反式激活因子 (class II transactivator, CIITA) 是 MHC II 转录的正调节剂<sup>[26]</sup>, MHC II 及其相关机制的表达受 CIITA 的驱动, CIITA 驱动表达 MHC II 类分子的肿瘤细胞可最佳地刺激体内肿瘤特异性的 MHC II 类分子限制性 CD4<sup>+</sup> T 细胞, 从而产生针对肿瘤的特异性和长期保护性免疫力<sup>[27]</sup>。Accolla 等<sup>[28]</sup>通过使用 CIITA 对不同组织学来源的肿瘤细胞进行遗传修饰, 迫使它们稳定表达 MHC II, 使完全相同的肿瘤细胞递呈自身产生的肿瘤抗原, 导致了强烈的肿瘤排斥或肿瘤生长迟缓。van Tuyn 等<sup>[29]</sup>发现黑色素瘤细胞通过分泌 IL-1 $\beta$  信号以及促进 CIITA 的表达, 导致与 MHC II 类分子抗原递呈相关分子的表达。MHC II 类分子可以在 IFN- $\gamma$  驱动的 CIITA 表达水平上进行调节, 但是某些肿瘤细胞的 IFN- $\gamma$  反应不足, 可以通过多种途径对 MHC II 类分子进行调节。细胞表达 MHC II 类分子的调节剂之一是 Forkhead 转录因子 1 (forkhead transcription factor 1, FoxO1), Yang 等<sup>[30]</sup>证实 FoxO1 通过结合 CIITA 基因的启动子区域 (多个 MHC II 的主激活物) 来正调控 MHC II 类分子表达。Yavorski 和 Blanck<sup>[31]</sup>发现结核分枝杆菌感染通过诱导组蛋白 H3 赖氨酸 9 三甲基化 (H3 lysine 9 trimethylation, H3K9me3) 进一步下调 CIITA/MHC II 类分子表达; 由 Rv1198 编码的结核分枝杆

菌抗原 ESAT-6 家族蛋白 EsxL 通过诱导 H3K9me3 引起 CIITA/MHC II 类分子表达下调。

### 2.2.4 其他细胞因子对肿瘤细胞上 MHC II 类分子表达的调控

I 型 IFN、粒细胞 - 巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)、IL-4 和 TNF $\alpha$  等细胞因子可以刺激树突状细胞上调 MHC II 类分子<sup>[32-33]</sup>。相反, IL-10 可下调 pAPC 上 MHC II 类分子的表达<sup>[34]</sup>。

### 2.2.5 信号通路及关键蛋白酶对肿瘤细胞上 MHC II 类分子表达的调控

JAK/STAT 信号途径激活可上调 MHC II 类分子的表达, RAS/MAPK 信号途径激活对 MHC II 类分子的表达具有抑制作用<sup>[35]</sup>。Loi 等<sup>[36]</sup>发现, 在乳腺肿瘤中促分裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 激活对 MHC I 类分子、MHC II 类分子的表达均具有抑制作用, 曲美替尼对促分裂原活化蛋白激酶激酶 (mitogen-activated protein kinase kinase, MEK) 的抑制作用增强了活化 CTL 分泌的 IFN- $\gamma$  介导的细胞表面 MHC I 类分子和 MHC II 类分子的表达, 从而促进免疫介导的细胞毒性。Ebert 等<sup>[37]</sup>发现 MEK 抑制剂可诱导肿瘤细胞内 MHC I 类分子表达上调。Neuwelt 等<sup>[38]</sup>研究发现, MEK 抑制剂和组蛋白脱乙酰基酶 (histone deacetylases, HDACs) 均可增强 MHC II 类分子的表达, 且 MEK 和 HDAC 的联合抑制作用导致 MHC II 类分子的表达高于两种药单独的治疗效果。Chandrasekaran 等<sup>[39]</sup>发现, 磷脂酰肌醇激酶 3 (phosphatidylinositol kinase 3, PI3K) 抑制剂 dactolisib (BEZ235) 和 pictilisib (GDC-0941) 可增强 IFN- $\gamma$  对细胞表面 MHC I 类分子和 MHC II 类分子的诱导作用; 他们还发现 PI3K 信号的药理激活可以抑制 IFN- $\gamma$  对 MHC I 类分子和 MHC II 类分子的诱导。同样, 人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因 (phosphatase and tensin homology deleted on chromosome ten, PTEN) 会减弱 IFN- $\gamma$  对 MHC I 类分子、MHC II 类分子和 STAT1 的诱导。总的来说, 这些发现表明 MHC 分子的表达可以被 PI3K 信号转导通路调节。

### 2.2.6 其他因素对肿瘤细胞上 MHC II 类分子表达的调控

Holling 等<sup>[40]</sup>发现视网膜母细胞瘤抑制蛋白 (retinoblastoma, Rb) 也可调节细胞内 HLA-DR 的表达, 而表观遗传沉默可能也是抑制 MHC II 类分子表达的一种机制。Ghasemi 等<sup>[41]</sup>研究发现, 胃腺癌

细胞可能通过在 IFN 诱导的 MHC II 类分子依赖性抗原递呈中发挥作用, MHC II 类分子表达上调与肿瘤内 IFN- $\gamma$  水平升高密切相关。MHC II 类分子通路蛋白在卵巢癌细胞内的表达量与患者的生存期长短有关, Turner 等<sup>[42]</sup> 发现对卵巢恶性肿瘤患者使用表观遗传修饰剂治疗, 可增加肿瘤细胞上 MHC II 类分子的表达量, 同时抑制肿瘤细胞生长。

### 3 MHC分子与肿瘤免疫

#### 3.1 MHC I类分子与肿瘤免疫

肿瘤细胞对载有肿瘤抗原肽的 MHC I 类分子的表达是细胞毒性 T 淋巴细胞识别和破坏肿瘤细胞的能力的决定因素之一。Yamamoto 等<sup>[43]</sup> 研究发现自噬的抑制恢复了胰腺导管腺瘤细胞表面 MHC I 类分子表达水平, 并导致小鼠模型中抗原递呈的效果改善、抗肿瘤 T 细胞效应增强、肿瘤生长速度减缓, 证明可以通过选择性靶向降解 MHC I 类分子来增强自噬或溶酶体在免疫逃逸中的作用。Yang 等<sup>[44]</sup> 研究发现胶质瘤干细胞中分泌型糖蛋白 (Wnt)/ $\beta$ -连环蛋白 ( $\beta$ -catenin) 信号通路的激活会导致 MHC I 类分子表达下降, 进而使 T 细胞敏感性降低。研究人员利用 CRISPR/Cas9 技术筛选确定了聚梳抑制复合物 2 (polycomb repressive complex 2, PRC2) 参与 MHC I 类分子主导的抗原加工途径的协调转录沉默, 从而促进 T 细胞主导的免疫逃逸现象发生。Burr 等<sup>[45]</sup> 的研究也显示肿瘤细胞共同选择了 PRC2 的进化保守、谱系特异性功能, 以使 MHC I 类分子抗原加工和递呈途径沉默并逃避免疫监视。重要的是, 药理学抑制果蝇 zeste 基因增强子人体同源物 2 (enhancer of zeste homolog 2, EZH2) 和果蝇 zeste 基因增强子人体同源物 1 (enhancer of zeste homolog 1, EZH1) 后, PRC2 介导的 MHC I 类分子主导的抗原加工途径相关基因沉默变为可逆, 从而可重新建立 T 细胞介导的抗肿瘤免疫, 该研究为将 PRC2 抑制剂与免疫疗法结合治疗提供了理论依据。Kriegsman 等<sup>[46]</sup> 发现许多原发性肿瘤经常下调 IRF2 并确定了 IRF2 缺失是导致人和小鼠体内发生免疫逃逸的常见机理。研究还发现, 通常在体细胞组织中沉默的早期胚胎转录因子 DUX4 (double homeobox 4) 在多种实体肿瘤中获得重新表达, 而表达 DUX4 的肿瘤中 MHC I 类分子表达降低。Chew 等<sup>[47]</sup> 的研究也证明 DUX4 会抑制 MHC I 类分子促进肿瘤免疫逃逸。MHC I 类分子向细胞表面递呈内源性抗原肽, 使免疫系统能够识别肿瘤特异性新抗原, 并在肿瘤进一

步发展之前将其消除。然而, 肽-MHC I 类分子亲和力的可变性导致致癌肽的可变递呈, 并可能引起免疫逃逸<sup>[48]</sup>。Zebertavage 等<sup>[49]</sup> 的研究证明了放射疗法中使用辐射的主要作用是通过增强 MHC I 类分子的表达来提高存活的癌细胞对 CD8<sup>+</sup> T 细胞介导的免疫控制的敏感性。Shklovskaya 等<sup>[50]</sup> 开发了基于流式细胞仪的评分办法, 用以量化黑色素瘤细胞上抗原呈递分子 MHC I 类分子和 MHC II 类分子的表达水平, 证明了对肿瘤细胞表面 MHC 分子表达进行评估有助于选择治疗方法。

#### 3.2 MHC II类分子与肿瘤免疫

相关研究表明, 肿瘤特异性 MHC II 类分子与肿瘤患者的预后改善和小鼠模型中发生肿瘤排斥有关。Qian 等<sup>[51]</sup> 研究发现, Toll 样受体 2 (toll-like receptor 2, TLR2) 激活导致小胶质细胞中 MHC II 类分子表达量下降。TLR2 诱导的小胶质细胞损伤阻碍了 CD4<sup>+</sup> T 细胞数量增加及其功能活化, 促进了小胶质瘤细胞的免疫逃逸。Tarafdar 等<sup>[52]</sup> 的研究显示, MHC II 类分子及 CIITA 在慢性粒细胞白血病 (CML) 与非 CML 干/祖细胞中以 BCR-ABL 酪氨酸激酶非依赖性方式下调。IFN- $\gamma$  刺激导致 CML 干/祖细胞中 CIITA 和 MHC II 类分子上调; 用 JAK1/2 抑制剂鲁索替尼 (ruxolitinib) 处理 CML 干/祖细胞时, CIITA 和 MHC II 类分子的表达水平显著增加。结果表明, 由 CML 细胞和免疫微环境提供的细胞因子驱动 JAK 介导的信号拮抗 MHC II 类分子的表达, 并逃脱宿主的免疫监视。Johnson 等<sup>[53]</sup> 发现 CIITA 的强制表达会增加 T 细胞浸润并使肿瘤对抗 PD-1 治疗更敏感。Oh 和 Lee<sup>[54]</sup> 发现自噬蛋白 Atg5 通过调节树突状细胞中的 CD36 进行抗原吞噬并将抗原递呈给 MHC II 类分子, 因此, Atg5 可能是抗肿瘤治疗的理想靶点。McCaw 等<sup>[55]</sup> 发现 MHC II 类分子在鼠类乳腺肿瘤细胞上的表达促进 CD4<sup>+</sup> T 细胞的局部活化, 间接地帮助 CD8<sup>+</sup> T 细胞活化和扩增, 可延迟 T 细胞衰竭, 与适当的检查点抑制剂结合可促进肿瘤消退。

### 4 MHC分子与肿瘤免疫疗法

从 20 世纪 60 年代起, 肿瘤免疫治疗的发展进入了快车道。在肿瘤治疗领域, 免疫疗法实现了迅猛发展, 但就目前来看, 肿瘤免疫治疗的疗效不确定、免疫相关并发症较多、肿瘤容易转移及复发、医疗花费高、患者的预后不容乐观、长期生存率较低等问题依然没有良好的解决方案, 根治肿瘤之路

依旧任重道远。发现免疫治疗的优化途径是目前临床试验研究的主要方向,目前肿瘤免疫疗法主要有以下几个方面。

#### 4.1 TCR-T细胞疗法

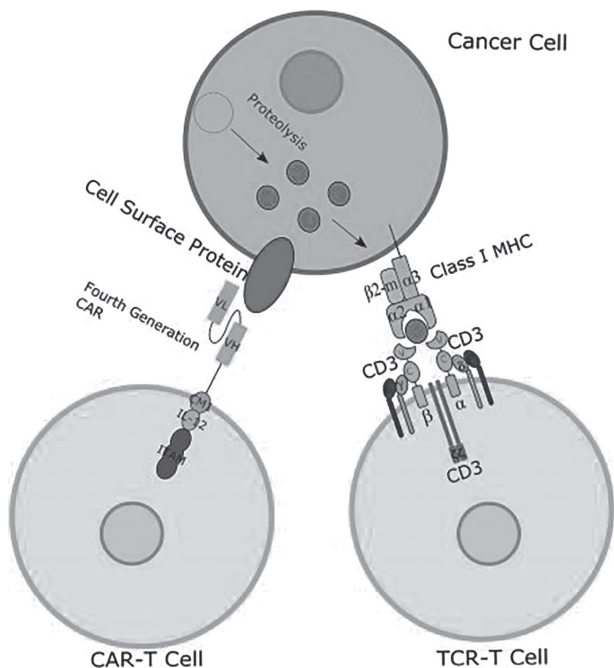
近年来, T 细胞受体 (TCR)-T 细胞疗法在实体瘤治疗中表现出巨大潜力, 主要原因是被 TCR-T 细胞识别的抗原是 MHC 分子递呈的抗原肽, 因此可以靶向作用于更广泛的抗原。由于胸腺的选择和组织驱动的免疫调节作用, 肿瘤患者体内的特异性抗肿瘤 T 细胞的数量通常很少甚至已消耗殆尽。为了解决这一困境, 可对 T 细胞进行遗传改造, 提高其有效性能, 此过程可能涉及引入对肿瘤抗原高度特异性的受体, 如 TCR, 形成 T 细胞受体工程化 T 细胞 (T cell receptor-engineered T cells, TCR-T), 图 3 展示了 TCR-T 细胞的结构<sup>[56]</sup>。将 TCR-T 的过继转移疗法进行适当改进是一种有望治愈肿瘤的方法, 新受体的引入可将 T 细胞的先天杀伤能力定向至肿瘤细胞上的正确靶标<sup>[57]</sup>。

过继性 T 细胞疗法是对 T 细胞进行基因改造, 使其具有肿瘤特异性同时提高其破坏肿瘤细胞的能力。TCR 识别内部抗原, 被修饰后可靶向更大范围内的抗原。TCR 需要 MHC 分子限制, 但新型 TCR 可能具有更广泛的抗原识别能力。此外, 由于 TCR

是肽-MHC 分子的天然受体, 因此, 可以将肿瘤特异性 TCR 引入外周 T 细胞中加以利用。常用方法是对肿瘤细胞进行测序, 鉴定出可靶向的肿瘤特异性突变, 预测这些突变与 MHC 分子的结合能力, 富集更易于递呈给 T 细胞的抗原, 然后通过 T 细胞分析或单细胞测序靶向克隆这些抗原的 TCR<sup>[58]</sup>, 构建 TCR-T 细胞并将其过继转移给患者。TCR-T 潜在的优势在于已证实其对肿瘤具有反应性, 同时可与患者 HLA 型 100% 匹配。目前, 已有研究表明此类治疗的有效性, 一种有希望的 TCR-T 靶标是针对转移性滑膜肉瘤患者的 HLA-A2 靶向 NY-ESO-1/LAGE-1a 衍生肽的 NY-ESO-1c125TCR, 在 50% 的患者中观察到抗肿瘤反应。除此之外, 还可以设计 CAR, 构建包含 CAR 信号域的 TCR 构建体, 它允许通过 MHC 分子对抗原进行细胞内靶向, 同时保持常规 CAR 构建体的有效下游信号转导<sup>[59]</sup>。Poncette 等<sup>[60]</sup>发现, 来自非耐受性非人宿主的肿瘤相关抗原 NY-ESO-1 与 MHC II 类分子限制性 TCR 具有最佳亲和力, 联合使用针对 NY-ESO-1 的 MHC I 类分子和 MHC II 类分子限制性 TCR 可以使过继性 T 细胞治疗更有效。

#### 4.2 细胞因子治疗

2013 年, Vacchelli 等<sup>[61]</sup>提出可利用细胞因子治疗肿瘤。Stifter 等<sup>[62]</sup>为胰腺导管腺癌肿瘤细胞建立新的 IFN- $\gamma$  治疗方案, 在体外恢复了 MHC I 类分子的表达和递呈能力, 减少了共抑制性 PD-1/PD-L1 信号轴, 并允许引发 TAP 依赖型效应 CD8<sup>+</sup> T 细胞。Hu 等<sup>[63]</sup>发现 IL-2 处理可显著上调桥本甲状腺炎和甲状腺乳头状肿瘤组织中 MHC I 类分子的表达并增强抗肿瘤 T 细胞免疫力。Vanderstraeten 等<sup>[64]</sup>研究表明, 肿瘤细胞也可产生 IL-10, IL-10 在肿瘤免疫中发挥双向调节作用。在正向调节方面, Lu 等<sup>[65]</sup>发现在伴随桥本甲状腺炎的乳头状甲状腺癌中 IL-10 表达的升高恢复了 MHC I 类分子的表达; 此外, 在负向调节方面, Campos 等<sup>[66]</sup>发现胃癌中 IL-10 高表达可减少肿瘤细胞中的 MHC I 类分子, 并且会降低 CTL 介导的免疫应答; IL-10 能诱导 MHC II 类分子低表达或不表达, 使抗原刺激后的特异性树突状细胞成熟功能发生障碍, 影响其抗原递呈功能; IL-10 还可通过抑制 Th 细胞、CTL、NK 细胞、巨噬细胞等的功能及抑制肿瘤细胞表面 MHC I 类分子的表达, 使患者体内的免疫反应紊乱, 丧失对 CTL 杀伤的敏感性, 不能诱导 CTL 活化, 也不能产生有效的肿瘤杀伤能力。



TCR-T 有一条由  $\alpha$  链、 $\beta$  链组成的 TCR 链, 且均包含可变域和恒定域, 以及没有标记的跨膜域和 6 条 CD3 链, 可激活 T 细胞。

图3 TCR-T细胞治疗图<sup>[56]</sup>

### 4.3 CD8<sup>+</sup>T细胞参与的肿瘤免疫治疗

Wang 等<sup>[67]</sup>研究表明化疗治疗的癌细胞以独立于 MHC I 类分子的方式直接激活 CD8<sup>+</sup>T 细胞, 并且激活的 CD8<sup>+</sup>T 细胞表现出虚拟记忆 (VM) 表型, 这些活化的 VM CD8<sup>+</sup>T 细胞可作为治疗 MHC I 类分子表达下调或者缺失的癌症的新策略; Westrich 等<sup>[68]</sup>发现, CXCL14 可通过恢复肿瘤细胞上 MHC I 类分子的表达并促进抗原特异性 CD8<sup>+</sup>T 细胞应答来抑制人乳头瘤病毒 (HPV) 阳性宫颈癌, 从而发挥抗肿瘤免疫力; Murphy 等<sup>[69]</sup>在基于溶瘤病毒的癌症免疫治疗过程中发现, 治疗诱导的 MHC I 类分子配体可形成新的抗肿瘤 CD8<sup>+</sup>T 细胞应答; Fischer 等<sup>[70]</sup>发现, 肽-MHC I 类分子-IgG 类抗体融合蛋白重定向疫苗可以在体内靶向肿瘤细胞并赋予其病毒抗原性, 从而激活疫苗诱导的抗病毒 CD8<sup>+</sup>T 细胞; 在转移性肺模型中, 肽-MHC I 类分子-IgG 类抗体融合蛋白可消除肿瘤细胞并控制肿瘤的生长。Clancy-Thompson 等<sup>[71]</sup>发现, T 细胞启动免疫反应的过程中 TCR 对弱结合肽的识别可能会使肽与 MHC 分子抗原结合槽的相互作用不稳定, 从而扭曲肿瘤特异性 CD8<sup>+</sup>T 细胞的效应功能; Chaoul 等<sup>[72]</sup>发现在 MHC II 类分子表达下降以及 CD4<sup>+</sup>T 细胞帮助的情况下, 可有效募集并激活肿瘤特异性 CD8<sup>+</sup>T 细胞, 从而杀伤肿瘤细胞。

### 4.4 CD4<sup>+</sup>T细胞参与的肿瘤免疫治疗

CD4<sup>+</sup>T 细胞对免疫系统发挥多种功能, tsMHC II 分子可能在刺激 CD4<sup>+</sup>T 细胞亚群中发挥作用。CD4<sup>+</sup>T 细胞能够识别与肿瘤相关的抗原, 在某些情况下, 与 CD8<sup>+</sup>T 细胞相比, 能够识别更多的抗原。值得注意的是, 针对 MHC II 类分子限制性新抗原的选择性压力要比针对 MHC I 类分子的选择压力强, 表明 CD4<sup>+</sup>T 细胞的免疫监测是肿瘤发生和发展中重要的限制因素<sup>[73]</sup>。对抗 PD-1 治疗的反应被认为可以促进 CD8<sup>+</sup>T 细胞毒性 T 细胞反应, 但在几种小鼠模型中表明需要 CD4<sup>+</sup>T 细胞的参与; 另外, CD4<sup>+</sup>T 细胞在某些情况下可直接产生细胞毒性和肿瘤杀伤作用, CD4<sup>+</sup>T 细胞的过继细胞转移性治疗是最新提出的治疗新概念<sup>[74]</sup>。这些采用多种免疫疗法形式产生的数据表明, CD4<sup>+</sup>T 细胞是抗肿瘤免疫活跃且关键的参与者。Kisielow 等<sup>[75]</sup>使用肽-MHC 分子-TCR 识别具有免疫原性的肿瘤新抗原, 此技术可以识别 CD4<sup>+</sup>T 细胞的天然表位, 证明用肿瘤浸润淋巴细胞天然识别的肽进行疫苗接种可以有效地保护小鼠免受肿瘤攻击。总体而言, 增强 CD4<sup>+</sup>T

细胞的活化或许会促进肿瘤免疫治疗出现良好的疗效。

### 4.5 肿瘤抗原免疫筛查及治疗

研究 MHC 分子与多肽结合相关的问题, 有助于发现肿瘤抗原肽, 筛查可能存在的免疫排斥反应, 对快速研发出安全有效的肿瘤疫苗具有重要的意义。随着质谱、测序和生物信息学等技术的发展, 筛选肿瘤抗原的手段也逐渐完善。目前, 通过对抗原肽的直接质谱分析可灵敏且准确地筛查能与特定 MHC 分子结合的多肽, 此方法可以从癌细胞系或肿瘤组织中鉴定出数以万计的肿瘤抗原肽<sup>[76]</sup>。与 MHC 分子相关的新生抗原免疫疗法是癌症治疗中最有希望的方法之一, 使用这种方法可以将癌症疫苗设计为靶向正常组织中未发现的肿瘤特异性突变。新生抗原在实体瘤的免疫治疗中对肿瘤患者病情缓解起主导作用。目前, 通过外显子测序可以识别体细胞的 MHC 突变, RNA 序列数据分析可以验证由变异等位基因产生的 MHC 转录产物, 然后可以利用抗原肽与各种 MHC 等位基因体外结合的大数据集形成的神经网络模型, 运用生物信息学的理论和方法, 估算新生抗原结合 MHC 分子的能力。运用 NetMHC、NetMHCpan、NetMHCstab 等网站可预测新生抗原, 国内研究者还建立了可直接查询新生抗原的网站 (<http://biopharm.zju.edu.cn/tsnadb>)。该网站基于 TCGA 和肿瘤免疫组图谱, 使用 NetMHCpan 预测突变体/野生型肽与 MHC I 类分子之间的结合亲和力, 通过计算突变抗原肽与频率较高的 MHC 等位基因的结合水平, 预测肿瘤患者中潜在的新生抗原, 研究者可从中获取他们认为有价值的新生抗原信息。目前, 与新生抗原等肿瘤抗原相关的研究主要集中在 MHC I 类分子抗原上, 但随着对肿瘤免疫认识的逐渐深入以及临床和实验数据的积累, 研究者们也逐步将目光转移至对 CD4<sup>+</sup>T 细胞和 MHC II 类分子抗原肽的关注。Tran 等<sup>[77]</sup>从 1 位转移性胆管癌患者体内鉴定出能被其自身 TILs 识别的 MHC II 类分子限制性新抗原, 在对这名患者进行新抗原反应性 CD4<sup>+</sup>T 细胞回输治疗后, 该患者的病情得到了缓解。Cai 等<sup>[78]</sup>分析了 147 例肺腺癌患者的下一代测序数据, 并预测了由 MHC I 类分子和 MHC II 类分子提供的新抗原, 最终找到了 18 175 个表达的克隆体细胞突变。他们的研究结果为发现个性化的 MHC II 类分子突变肽作为肺腺癌免疫治疗的候选药物提供了支持。Rappazzo 等<sup>[79]</sup>设计了一个酵母展示库可以确定 MHC II 类分子结

合的肽, 使在预测肽亲和力方面的性能显著提高。Engelhard 等<sup>[80]</sup>研究发现, MHC 分子递呈的磷酸化肽是在肿瘤细胞上表达并且被 CD8<sup>+</sup> T 细胞识别的一类新抗原, 这些肽是肿瘤免疫疗法中有希望的靶标。Duperret 等<sup>[81]</sup>进行了 DNA 疫苗靶向肿瘤新抗原的临床前研究, 发现优化的肿瘤新抗原具有免疫原性, 并主要产生 MHC I 类分子限制的 CD8<sup>+</sup> T 细胞反应, DNA 新抗原疫苗在体内诱导了治疗性抗肿瘤免疫反应, 从免疫小鼠体内扩增的新抗原特异性 T 细胞在体外杀死了肿瘤细胞。Wickstrom 等<sup>[82]</sup>发现刺激肿瘤内适当的炎性环境可能会促进 MHC 分子对新生抗原表位的呈递。

#### 4.6 MHC 分子参与的免疫检查点抑制剂治疗法

免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 是最新、最先进的癌症治疗方法之一, 它们的巨大成功证明了肿瘤特异性 CD8<sup>+</sup> T 细胞在预防和治疗癌症方面的潜力。目前, 它们主要影响针对 PD-1/PD-L1 和 CTLA-4/B7 信号通路的 T 细胞适应性免疫疗法。这些抑制剂可通过重新激活患者自身的适应性免疫系统来对抗癌症, 在许多癌症中均具有良好的效果。Yamamoto 等<sup>[83]</sup>确定了选择性自噬底物受体 /ATG8 互作蛋白之一 NBR1 (neighbor of BRCA1 gene 1) 介导的 MHC I 类分子选择性自噬是促进胰腺导管腺癌肿瘤细胞逃避免疫的新机制, 自噬或溶酶体抑制作用可恢复 MHC I 类分子的表达, 从而在小鼠的移植肿瘤模型中增强抗肿瘤 T 细胞免疫效应并改善对免疫检查点封锁疗法的反应。Friedman 等<sup>[84]</sup>在对子宫内膜癌患者进行 ICI 治疗时, 发现肿瘤细胞内的 MHC I 类分子的表达量是影响免疫疗法治疗效果的重要因素, 子宫内膜癌中 MHC I 类分子表达下降是患者对 ICI 产生耐药性的潜在机制。Luo 等<sup>[85]</sup>发现 DNA 甲基转移酶抑制剂可上调 IFN- $\gamma$  诱导的 MHC I 类分子的表达量, 进一步增大 ICI 在乳腺癌中的治疗潜力。总体来看, MHC I 类分子表达量增加可增强 ICI 治疗肿瘤的疗效。

#### 4.7 MHC 超级型与肿瘤免疫治疗

MHC 分子的多态性决定了 MHC 分子递呈多肽的多样性, 不同的 MHC 型别在人群中的分布限制了基于不同 MHC 型别的多肽疫苗的应用。研究表明, 不同的 MHC 分子可交叉递呈同一条抗原多肽, 根据 MHC 分子的抗原结合槽的表位特异性, 将递呈相同或相近多肽的 MHC 分子归为一类, 称为一个 MHC 超级型<sup>[86]</sup>。Shen 等<sup>[87]</sup>开发了一种名为 superMHC 的方法, 可用于抗原肽对 MHC II 类

分子的三种同种型的结合力预测。Hogan 等<sup>[88]</sup>开发了一种质谱方法, 可用于确定抗原肽是否可被任何给定的 MHC I 类分子加工和递呈, 此项技术突破了 MHC I 类分子的限制性, 从而可以检测 MHC 超级型抗原肽刺激 CTL 反应的能力。利用此方法, 最终有望开发出能用于治疗 and 预防多种肿瘤的多肽疫苗, 且对大多数人来说, 无论其 MHC I 类分子的表型如何, 均可对疫苗中的一种或者多种肽成分产生 CTL 反应。Minami 等<sup>[89]</sup>根据与 HLA-A3 超级型等位基因的结合基序制备了 5 种 Zeste 同源 2 衍生肽, 从功能上筛选了它们从外周血单核细胞诱导肽特异性 CTL 的潜力, 发现 EZH2733-741 肽可以作为有潜力的候选表位肽对 HLA-A3 超型 (+) 前列腺癌患者采用肽免疫疗法进行治疗; 另外, Minami 等<sup>[90]</sup>也鉴定出了 2 种 SART3 衍生肽, 这 2 种肽同样可以作为有潜力的候选表位肽对 HLA-A3 超型 (+) 前列腺癌患者采用肽免疫疗法进行治疗; Matsueda 等<sup>[91]</sup>也鉴定出 2 种 HLA-A3 超型阳性上皮癌患者多肽疫苗的候选肽, 利用此方法可为许多种族的上皮癌患者增大利用基于多肽疫苗治疗肿瘤的机会。

## 5 展望

无论从基础研究还是临床数据来看, 肿瘤的免疫治疗领域仍有许多亟待解决的问题。首先, 由于 MHC 分子的限制性, 涉及 T 细胞识别的免疫治疗方法大多局限于患者本人, 是免疫治疗成本昂贵的原因之一, 导致需要巨额费用的治疗方案难以在肿瘤患者中普及; 其次, 肿瘤细胞容易产生免疫逃逸, 进而向患者体内其他部位转移及复发; 再者, 临床上尚未建立完整的针对肿瘤免疫治疗效果的评价体系。根治肿瘤之路依然漫长, 但可以预见, 随着人们对肿瘤的发生、发展过程的认识不断加深, 肿瘤免疫诊疗必将蓬勃发展。在肿瘤防治中, MHC 分子与免疫治疗相关的研究将会成为新的热点和方向。相信在科研工作者、医务工作者和全人类的共同努力下, 肿瘤免疫治疗领域在未来会有更多新的发现和突破, 肿瘤终将不再困扰人类的健康。

### [参 考 文 献]

- [1] 国际肝病. 世界卫生组织国际癌症研究机构(IARC)发布2020年全球最新癌症数据[EB/OL]. (2021-01-08). [2021-02-05]. [https://www.sohu.com/a/443358070\\_120051436.htm](https://www.sohu.com/a/443358070_120051436.htm)
- [2] McCarthy EF. The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas. *Iowa Orthop J*, 2006, 26: 154-8



- [3] 寸海霞, 谢德琼, 王龙, 等. 八眉猪SLA-DQA基因外显子2多态性分析. 中兽医学杂志, 2016, 3: 10-3
- [4] Aust S, Felix S, Auer K, et al. Absence of PD-L1 on tumor cells is associated with reduced MHC I expression and PD-L1 expression increases in recurrent serous ovarian cancer. *Sci Rep*, 2017, 7: 42929
- [5] Snell GD. Methods for the study of histocompatibility genes. *J Genet*, 1948, 49: 87-108
- [6] Dausset J. Iso-leuko-antibodies. *Acta Haematol*, 1958, 20: 156-66
- [7] Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology [M]. Holland: Elsevier, 2018: 126-33
- [8] Cornel AM, Mimpfen IL, Nierkens S. MHC class I downregulation in cancer: underlying mechanisms and potential targets for cancer immunotherapy. *Cancers (Basel)*, 2020, 12: 1760
- [9] Velloso FJ, Trombetta-Lima M, Anschau V, et al. NOD-like receptors: major players (and targets) in the interface between innate immunity and cancer. *Biosci Rep*, 2019, 39: BSR20181709
- [10] Vijayan S, Sidiq T, Yousuf S, et al. Class I transactivator, NLRC5: a central player in the MHC class I pathway and cancer immune surveillance. *Immunogenetics*, 2019, 71: 273-82
- [11] Zhao MZ, Sun Y, Jiang XF, et al. Promotion on NLRC5 upregulating MHC-I expression by IFN- $\gamma$  in MHC-I-deficient breast cancer cells. *Immunol Res*, 2019, 67: 497-504
- [12] Abe T, Barber GN. Cytosolic-DNA-mediated, STING-dependent proinflammatory gene induction necessitates canonical NF- $\kappa$ B activation through TBK1. *J Virol*, 2014, 88: 5328-41
- [13] Burster T, Knippschild U, Molnár F, et al. Cathepsin G and its dichotomous role in modulating levels of MHC class I molecules. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2020, 68: 25
- [14] Wang Y, Wang X, Cui X, et al. Oncoprotein SND1 hijacks nascent MHC-I heavy chain to ER-associated degradation, leading to impaired CD8<sup>+</sup> T cell response in tumor. *Sci Adv*, 2020, 6: eaba5412
- [15] Li H, Xiong HG, Xiao Y, et al. Long non-coding RNA LINC02195 as a regulator of MHC I molecules and favorable prognostic marker for head and neck squamous cell carcinoma. *Front Oncol*, 2020, 10: 615
- [16] Pulido M, Chamorro V, Romero I, et al. Restoration of MHC-I on tumor cells by fhit transfection promotes immune rejection and acts as an individualized immunotherapeutic vaccine. *Cancers (Basel)*, 2020, 12: 1563
- [17] PCSK9 causes MHC class I lysosomal degradation to promote tumor growth. *Cancer Discov*, 2021, 11: 13
- [18] Dersh D, Phelan JD, Gumina ME, et al. Genome-wide screens identify lineage- and tumor-specific genes modulating MHC-I- and MHC-II-restricted immunosurveillance of human lymphomas. *Immunity*, 2021, 54: 116-131.e10
- [19] Sun T, Li Y, Yang W, et al. Histone deacetylase inhibition up-regulates MHC class I to facilitate cytotoxic T lymphocyte-mediated tumor cell killing in glioma cells. *J Cancer*, 2019, 10: 5638-45
- [20] Li J, Lin TY, Chen L, et al. miR-19 regulates the expression of interferon-induced genes and MHC class I genes in human cancer cells. *Int J Med Sci*, 2020, 17: 953-64
- [21] Huang X, Zhang X, Bai X, et al. Eating self for not be eaten: pancreatic cancer suppresses self-immunogenicity by autophagy-mediated MHC-I degradation. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5: 94
- [22] Han LT, Hu JQ, Ma B, et al. IL-17A increases MHC class I expression and promotes T cell activation in papillary thyroid cancer patients with coexistent Hashimoto's thyroiditis. *Diagn Pathol*, 2019, 14: 52
- [23] Daar AS, Fuggle SV, Fabre JW, et al. The detailed distribution of MHC class II antigens in normal human organs. *Transplantation*, 1984, 38: 293-8
- [24] Rodig SJ, Gusenleitner D, Jackson DG, et al. MHC proteins confer differential sensitivity to CTLA-4 and PD-1 blockade in untreated metastatic melanoma. *Sci Transl Med*, 2018, 10: eaar3342
- [25] Roemer MGM, Redd RA, Cader FZ, et al. Major histocompatibility complex class II and programmed death ligand 1 expression predict outcome after programmed death 1 blockade in classic hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*, 2018, 36: 942-50
- [26] Huang XP, Ludke A, Dhingra S, et al. Class II transactivator knockdown limits major histocompatibility complex II expression, diminishes immune rejection, and improves survival of allogeneic bone marrow stem cells in the infarcted heart. *FASEB J*, 2016, 30: 3069-82
- [27] Forlani G, Shallak M, Celesti F, et al. Unveiling the hidden treasury: CIITA-driven MHC class II expression in tumor cells to dig up the relevant repertoire of tumor antigens for optimal stimulation of tumor specific CD4<sup>+</sup> T helper cells. *Cancers (Basel)*, 2020, 12: 3181
- [28] Accolla RS, Ramia E, Tedeschi A, et al. CIITA-driven MHC class II expressing tumor cells as antigen presenting cell performers: toward the construction of an optimal anti-tumor vaccine. *Front Immunol*, 2019, 10: 1806
- [29] van Tuyn J, Jaber-Hijazi F, MacKenzie D, et al. Oncogene-expressing senescent melanocytes up-regulate MHC class II, a candidate melanoma suppressor function. *J Invest Dermatol*, 2017, 137: 2197-207
- [30] Yang JB, Zhao ZB, Liu QZ, et al. FoxO1 is a regulator of MHC-II expression and anti-tumor effect of tumor-associated macrophages. *Oncogene*, 2018, 37: 1192-204
- [31] Yavorski JM and Blanck G. MHC class II associated stomach cancer mutations correlate with lack of subsequent tumor development. *Mol Clin Oncol*, 2017, 7: 1119-21
- [32] Lee J, Tam H, Adler L, et al. The MHC class II antigen presentation pathway in human monocytes differs by subset and is regulated by cytokines. *PLoS One*, 2017, 12: e0183594
- [33] Hervas-Stubbs S, Perez-Gracia JL, Rouzaut A, et al. Direct effects of type I interferons on cells of the immune system. *Clin Cancer Res*, 2011, 17: 2619-27

- [34] Mittal SK and Roche PA. Suppression of antigen presentation by IL-10. *Curr Opin Immunol*, 2015, 34: 22-7
- [35] Axelrod ML, Cook RS, Johnson DB, et al. Biological consequences of MHC-II expression by tumor cells in cancer. *Clin Cancer Res*, 2019, 25: 2392-402
- [36] Loi S, Dushyanthen S, Beavis PA, et al. RAS/MAPK activation is associated with reduced tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancer: therapeutic cooperation between MEK and PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors. *Clin Cancer Res*, 2016, 22: 1499-509
- [37] Ebert PJR, Cheung J, Yang Y, et al. MAP kinase inhibition promotes T cell and anti-tumor activity in combination with PD-L1 checkpoint blockade. *Immunity*, 2016, 44: 609-21
- [38] Neuwelt AJ, Kimball AK, Johnson AM, et al. Cancer cell-intrinsic expression of MHC II in lung cancer cell lines is actively restricted by MEK/ERK signaling and epigenetic mechanisms. *J Immunother Cancer*, 2020, 8: e000441
- [39] Chandrasekaran S, Sasaki M, Scharer CD, et al. Phosphoinositide 3-kinase signaling can modulate MHC class I and II expression. *Mol Cancer Res*, 2019, 17: 2395-409
- [40] Holling TM, Bergevoet MW, Wilson L, et al. A role for EZH2 in silencing of IFN- $\gamma$  inducible MHC2TA transcription in uveal melanoma. *J Immunol*, 2007, 179: 5317-25
- [41] Ghasemi F, Tessier TM, Gameiro SF, et al. High MHC-II expression in Epstein-Barr virus-associated gastric cancers suggests that tumor cells serve an important role in antigen presentation. *Sci Rep*, 2020, 10: 14786
- [42] Turner TB, Meza-Perez S, Londono A, et al. Epigenetic modifiers upregulate MHC II and impede ovarian cancer tumor growth. *Oncotarget*, 2017, 8: 44159-70
- [43] Yamamoto K, Venida A, Yano J, et al. Autophagy promotes immune evasion of pancreatic cancer by degrading MHC-I. *Nature*, 2020, 581: 100-5
- [44] Yang W, Li Y, Gao R, et al. MHC class I dysfunction of glioma stem cells escapes from CTL-mediated immune response via activation of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway. *Oncogene*, 2020, 39: 1098-111
- [45] Burr ML, Sparbier CE, Chan KL, et al. An evolutionarily conserved function of polycomb silences the MHC class I antigen presentation pathway and enables immune evasion in cancer. *Cancer Cell*, 2019, 36: 385-401.e8
- [46] Kriegsman BA, Vangala P, Chen BJ, et al. Frequent loss of IRF2 in cancers leads to immune evasion through decreased MHC class I antigen presentation and increased PD-L1 expression. *J Immunol*, 2019, 203: 1999-2010
- [47] Chew GL, Campbell AE, De Neef E, et al. DUX4 suppresses MHC class I to promote cancer immune evasion and resistance to checkpoint blockade. *Dev Cell*, 2019, 50: 658-71.e7
- [48] Beauchemin L, Slifker M, Rossell D, et al. Characterizing MHC-I genotype predictive power for oncogenic mutation probability in cancer patients. *Methods Mol Biol*, 2020, 2131: 185-98
- [49] Zebertavage LK, Alice A, Crittenden MR, et al. Transcriptional upregulation of NLRC5 by radiation drives STING- and interferon-independent MHC-I expression on cancer cells and T cell cytotoxicity. *Sci Rep*, 2020, 10: 7376
- [50] Shklovskaya E, Lee JH, Lim SY, et al. Tumor MHC expression guides first-line immunotherapy selection in melanoma. *Cancers (Basel)*, 2020, 12: 3374
- [51] Qian J, Luo F, Yang J, et al. TLR2 promotes glioma immune evasion by downregulating MHC class II molecules in microglia. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6: 1220-33
- [52] Tarafdar A, Hopcroft LE, Gallipoli P, et al. CML cells actively evade host immune surveillance through cytokine-mediated downregulation of MHC-II expression. *Blood*, 2017, 129: 199-208
- [53] Johnson AM, Bullock BL, Neuwelt AJ, et al. Cancer cell-intrinsic expression of MHC class II regulates the immune microenvironment and response to anti-PD-1 therapy in lung adenocarcinoma. *J Immunol*, 2020, 204: 2295-307
- [54] Oh DS, Lee HK. Autophagy protein ATG5 regulates CD36 expression and anti-tumor MHC class II antigen presentation in dendritic cells. *Autophagy*, 2019, 15: 2091-106
- [55] McCaw TR, Li M, Starenki D, et al. The expression of MHC class II molecules on murine breast tumors delays T-cell exhaustion, expands the T-cell repertoire, and slows tumor growth. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68: 175-88
- [56] Zhang J, Wang L. The emerging world of TCR-T cell trials against cancer: a systematic review. *Technol Cancer Res Treat*, 2019, 18: 1533033819831068
- [57] Crowther MD, Svane IM, Met O. T-cell gene therapy in cancer immunotherapy: why it is no longer just CARs on the road. *Cells*, 2020, 9: 1588
- [58] Shitaoka K, Hamana H, Kishi H, et al. Identification of tumoricidal TCRs from tumor-infiltrating lymphocytes by single-cell analysis. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6: 378-88
- [59] Walseng E, Koksall H, Sektioglu IM, et al. A TCR-based chimeric antigen receptor. *Sci Rep*, 2017, 7: 10713
- [60] Poncette L, Chen X, Lorenz FK, et al. Effective NY-ESO-1-specific MHC II-restricted T cell receptors from antigen-negative hosts enhance tumor regression. *J Clin Invest*, 2019, 129: 324-35
- [61] Vacchelli E, Prada N, Kepp O, et al. Current trends of anticancer immunochemotherapy. *Oncoimmunology*, 2013, 2: e25396
- [62] Stifter K, Krieger J, Ruths L, et al. IFN- $\gamma$  treatment protocol for MHC-I<sup>lo</sup>/PD-L1<sup>+</sup> pancreatic tumor cells selectively restores their TAP-mediated presentation competence and CD8 T-cell priming potential. *J Immunother Cancer*, 2020, 8: e000692
- [63] Hu JQ, Lei BW, Wen D, et al. IL-2 enhanced MHC class I expression in papillary thyroid cancer with Hashimoto's thyroiditis overcomes immune escape *in vitro*. *J Cancer*, 2020, 11: 4250-60
- [64] Vanderstraeten A, Luyten C, Verbist G, et al. Mapping the immunosuppressive environment in uterine tumors: implications for immunotherapy. *Cancer Immunol*

- Immunother, 2014, 63: 545-57
- [65] Lu ZW, Hu JQ, Liu WL, et al. IL-10 restores MHC class I expression and interferes with immunity in papillary thyroid cancer with hashimoto thyroiditis. *Endocrinology*, 2020, 161: bqaa062
- [66] Martinez-Campos C, Torres-Poveda K, Camorlinga-Ponce M, et al. Polymorphisms in IL-10 and TGF- $\beta$  gene promoter are associated with lower risk to gastric cancer in a Mexican population. *BMC Cancer*, 2019, 19: 453
- [67] Wang X, Waschke BC, Woolaver RA, et al. MHC class I-independent activation of virtual memory CD8 T cells induced by chemotherapeutic agent-treated cancer cells. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18: 723-34
- [68] Westrich JA, Vermeer DW, Silva A, et al. CXCL14 suppresses human papillomavirus-associated head and neck cancer through antigen-specific CD8<sup>+</sup> T-cell responses by upregulating MHC-I expression. *Oncogene*, 2019, 38: 7166-80
- [69] Murphy JP, Kim Y, Clements DR, et al. Therapy-induced MHC I ligands shape neo-antitumor CD8 T cell responses during oncolytic virus-based cancer immunotherapy. *J Proteome Res*, 2019, 18: 2666-75
- [70] Fischer C, Munks MW, Hill AB, et al. Vaccine-induced CD8 T cells are redirected with peptide-MHC class I-IgG antibody fusion proteins to eliminate tumor cells *in vivo*. *MAbs*, 2020, 12: 1834818
- [71] Clancy-Thompson E, Devlin CA, Tyler PM, et al. Altered binding of tumor antigenic peptides to MHC class I affects CD8<sup>+</sup> T cell-effector responses. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6: 1524-36
- [72] Chaoul N, Tang A, Desrues B, et al. Lack of MHC class II molecules favors CD8<sup>+</sup> T-cell infiltration into tumors associated with an increased control of tumor growth. *Oncoimmunology*, 2018, 7: e1404213
- [73] Marty Pyke R, Thompson WK, Salem RM, et al. Evolutionary pressure against MHC class II binding cancer mutations. *Cell*, 2018, 175: 416-28.e13
- [74] Veatch JR, Lee SM, Fitzgibbon M, et al. Tumor-infiltrating BRAFV600E-specific CD4<sup>+</sup> T cells correlated with complete clinical response in melanoma. *J Clin Invest*, 2018, 128: 1563-8
- [75] Kisielow J, Obermair FJ, Kopf M. Author correction: deciphering CD4<sup>+</sup> T cell specificity using novel MHC-TCR chimeric receptors. *Nat Immunol*, 2019, 20: 663
- [76] Chen R, Fulton KM, Twine SM, et al. Identification of MHC peptides using mass spectrometry for neoantigen discovery and cancer vaccine development. *Mass Spectrom Rev*, 2021, 40: 110-25
- [77] Tran E, Turcotte S, Gros A, et al. Cancer immunotherapy based on mutation-specific CD4<sup>+</sup> T cells in a patient with epithelial cancer. *Science*, 2014, 344: 641-5
- [78] Cai W, Zhou D, Wu W, et al. MHC class II restricted neoantigen peptides predicted by clonal mutation analysis in lung adenocarcinoma patients: implications on prognostic immunological biomarker and vaccine design. *BMC Genomics*, 2018, 19: 582
- [79] Rappazzo CG, Huisman BD, Birnbaum ME. Repertoire-scale determination of class II MHC peptide binding via yeast display improves antigen prediction. *Nat Commun*, 2020, 11: 4414
- [80] Engelhard VH, Obeng RC, Cummings KL, et al. MHC-restricted phosphopeptide antigens: preclinical validation and first-in-humans clinical trial in participants with high-risk melanoma. *J Immunother Cancer*, 2020, 8: e000262
- [81] Duperrret EK, Perales-Puchalt A, Stoltz R, et al. A synthetic DNA, multi-neoantigen vaccine drives predominately MHC class I CD8<sup>+</sup> T-cell responses, impacting tumor challenge. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7: 174-82
- [82] Wickstrom SL, Lovgren T, Volkmar M, et al. Cancer neoepitopes for immunotherapy: discordance between tumor-infiltrating T cell reactivity and tumor MHC peptidome display. *Front Immunol*, 2019, 10: 2766
- [83] Yamamoto K, Venida A, Perera RM, et al. Selective autophagy of MHC-I promotes immune evasion of pancreatic cancer. *Autophagy*, 2020, 16: 1524-5
- [84] Friedman LA, Bullock TN, Sloan EA, et al. MHC class I loss in endometrial carcinoma: a potential resistance mechanism to immune checkpoint inhibition. *Mod Pathol*, 2021, 34: 627-36
- [85] Luo N, Sugiura A, Balko JM. Therapeutic potential of DNA methyltransferase inhibitors with immune checkpoint inhibitor therapy in breast cancer. *Cell Stress*, 2018, 2: 69-71
- [86] Reche PA, Reinherz EL. Definition of MHC supertypes through clustering of MHC peptide-binding repertoires. *Methods Mol Biol*, 2007, 409: 163-73
- [87] Shen WJ, Zhang X, Zhang S, et al. The utility of supertype clustering in prediction for class II MHC-peptide binding. *Molecules*, 2018, 23: 3034
- [88] Hogan KT, Sutton JN, Chu KU, et al. Use of selected reaction monitoring mass spectrometry for the detection of specific MHC class I peptide antigens on A3 supertype family members. *Cancer Immunol Immunother*, 2005, 54: 359-71
- [89] Minami T, Minami T, Shimizu N, et al. New polycomb group protein enhancer of zeste homolog (EZH) 2-derived peptide with the potential to induce cancer-reactive cytotoxic T lymphocytes in prostate cancer patients with HLA-A3 supertype alleles. *Int Immunopharmacol*, 2015, 26: 133-8
- [90] Minami T, Matsueda S, Takedatsu H, et al. Identification of SART3-derived peptides having the potential to induce cancer-reactive cytotoxic T lymphocytes from prostate cancer patients with HLA-A3 supertype alleles. *Cancer Immunol Immunother*, 2007, 56: 689-98
- [91] Matsueda S, Takedatsu H, Sasada T, et al. New peptide vaccine candidates for epithelial cancer patients with HLA-A3 supertype alleles. *J Immunother*, 2007, 30: 274-81