

DOI: 10.13376/j.cbls/2023045

文章编号: 1004-0374(2023)03-0367-11

程序性死亡配体PD-L1在肿瘤中调控机制的研究进展

王 岳^{1#}, 全纯涛^{2#}, 吴红雅³, 谢 妮^{2*}

(1 南华大学衡阳医学院, 衡阳 421001; 2 深圳市第二人民医院生物样本库,
深圳 518035; 3 湖北六七二中西医结合骨科医院, 武汉 430000)

摘 要: 肿瘤新发病例逐年增长, 严重影响居民身体健康并带来了沉重的医疗负担。肿瘤免疫治疗近年来异军突起, 目前肿瘤免疫治疗的主要思路是通过抑制剂或对应抗体来干扰 PD-1/PD-L1 轴, 从而解除对 T 细胞免疫状态的抑制, 发挥杀伤肿瘤细胞的功能, 因此以 PD-1/PD-L1 为靶点的免疫调节对抗肿瘤有重要意义。PD-L1 通常在各种恶性肿瘤中表达上调, 最新证据表明存在多种潜在机制或信号通路调控 PD-L1 表达, 基于此开发特异的小分子抑制剂在抑制关键致癌信号通路的同时, 还能抑制 PD-L1 表达, 从而实现免疫检查点抑制剂联合靶向药物疗法的突破, 发挥协同抗肿瘤效应。本文就癌症中 PD-L1 在基因突变、表观遗传修饰、转录和翻译后修饰水平的调控机制展开论述, 为进一步开展联合靶向疗法提供理论基础。

关键词: PD-L1; PD-1; 肿瘤; 调控

中图分类号: R730.3 **文献标志码:** A

Research progress on the regulatory mechanism of PD-L1 expression in tumors

WANG Yue^{1#}, QUAN Chun-Tao^{2#}, WU Hong-Ya³, XIE Ni^{2*}

(1 Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang 421001, China; 2 BioBank, Shenzhen Second People's Hospital, Shenzhen 518035, China; 3 Hubei 672 Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Orthopedic Hospital, Wuhan 430000, China)

Abstract: The incidence of cancer is increasing yearly, which seriously affects the health of residents and brings about a heavy medical burden. Tumor immunotherapy has acquired momentum in recent years. At present, the main idea of tumor immunotherapy is to interfere with the PD-1/PD-L1 axis by inhibitors or corresponding antibodies, to remove the immune-suppressed status of T cells and kill tumor cells. Therefore, it is of great significance to fight against tumors by targeting PD-1/PD-L1 for immune regulation. PD-L1 is typically high-expressed in all malignant tumors, and many potential mechanisms or signaling pathways regulate PD-L1 expression. The immune checkpoint inhibitors, combined with targeted drug therapy, can exert a synergistic anti-tumor effect based on the role of specific small molecule inhibitors to inhibit key signaling pathways and the expression of PD-L1 simultaneously. This article reviews the effects of gene mutations, epigenetic modifications, transcriptional regulation and post-translational modification on PD-L1 in cancer, aiming to provide a theoretical basis for further development of combined targeted therapy.

Key words: PD-L1; PD-1; tumors; regulation

收稿日期: 2022-08-29; 修回日期: 2022-11-14

基金项目: 国家自然科学基金项目(8217081650)

[#]共同第一作者

*通信作者: E-mail: xn100@szu.edu.cn

程序性死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1) 与其配体 PD-L1 (PD-1 ligand) 结合可介导 T 细胞活化共抑制信号, 抑制肿瘤浸润 CD8⁺ T 细胞的杀伤能力, 对人体免疫应答起负调节作用^[1]。在肿瘤微环境中, 干扰素- γ (IFN- γ) 通过上调肿瘤细胞表面 PD-L1 的表达, 从而抑制效应 T 细胞的免疫功能、致癌信号与炎症信号^[2]。由于促炎信号是诱导 PD-L1 的主要生理刺激, 致癌信号可能与炎症信号产生协同作用增强 PD-L1 的表达^[3]。一些致癌基因除了和炎症信号相互作用之外, 还可以直接影响 PD-L1 的表达, 比如受体酪氨酸激酶 (RTKs)、表皮生长因子受体 (EGFR)、间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 可通过多种机制影响 PD-L1 的表达, 还有一些信号分子或者转录因子的激活也能影响 PD-L1 的表达^[4-6]。很多与肿瘤细胞增殖相关的转录因子已被证明调控 PD-L1 的表达, 包括癌基因 MYC、核因子 κ B (NF- κ B)、信号转导及转录激活蛋白 (STATs) 等^[7-9]。针对 PD-1/PD-L1 轴的治疗方法在各种癌症类型中产生了令人印象深刻的临床效果。但是, 在许多患者中观察到了初级耐药和二级耐药现象。因此, 通过肿瘤基因突变或肿瘤抑制基因的敲除, 更好地解析 PD-L1 的遗传、表观遗传、转录、翻译和翻译后调控机制, 可能有助于开发酪氨酸激酶抑制剂 (TKIs) 和 PD-1/PD-L1 轴抑制剂联合疗法^[10]。此外, PD-L1 的糖基化对维持蛋白质的稳定性至关重要, 目前尚不清楚致癌基因是否影响 PD-L1 的糖基化^[11]。PD-1/PD-L1 抑制剂能够特异性地和肿瘤细胞上的 PD-L1 结合来抑制其表达, 从而使功能受抑制的 T 细胞恢复对肿瘤细胞的识别能力, 实现通过自身免疫系统发挥抗癌作用^[12]。PD-L1 的调控机制尚未阐明, 探究其如何在肿瘤细胞表面积累尤为重要, 通过调控 PD-L1 的上游信号通路来发挥抗肿瘤作用是一种非常有前景的治疗新策略。

1 PD-L1/PD-1轴的结构和功能

PD-1 是一种共抑制受体, 主要表达于活化的 T 细胞表面, 可与 PD-L1 和 PD-L2 两种配体结合^[13]。PD-L2 主要在巨噬细胞、树突状细胞和肥大细胞上表达, 而 PD-L1 主要在造血细胞 (包括 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞、树突状细胞和肥大细胞) 和非造血健康组织细胞 (包括血管内皮细胞、角质形成细胞、胰岛细胞、星形胶质细胞、胎盘合体滋养层细胞、角膜上皮细胞和内皮细胞) 上表达。同时, PD-L1 和 PD-L2 都可以在肿瘤细胞和肿瘤间质中表

达, PD-L2 在这些部位的表达可能有助于 PD-1 介导的 T 细胞抑制^[14]。PD-L1/L2 与活化的 T 细胞上的 PD-1 结合可通过降低 T 细胞的免疫应答, 使肿瘤免疫逃逸。

PD-1 和 PD-L1 均为 I 型 = 跨膜蛋白, 属于免疫球蛋白 (Ig) 超家族。PD-1 由 Ig-V 样胞外区、跨膜区和含有两个酪氨酸信号基序的胞内区组成。PD-L1 含有一个 Ig-V 和 Ig-C 样的胞外区, 一个跨膜区和一个不含细胞信号基序的短胞质尾巴^[15]。PD-L1 和 PD-1 胞外区的相互作用可以诱导 PD-1 的构象发生变化, 导致胞浆免疫受体酪氨酸抑制基序 (ITIM) 和免疫受体酪氨酸开关基序 (ITSM) 被 Src 家族激酶磷酸化, 这些磷酸化的酪氨酸基序随后招募蛋白酪氨酸磷酸酶 SHP-2 和 SHP-1 来抑制 T 细胞激活信号^[16]。最新研究表明, 虽然传统上认为 PD-1 主要通过 T 细胞受体 (TCR) 抑制 T 细胞激活信号, 但实际上共刺激受体 CD28 才是 PD-1 招募 SHP-2 从而抑制 T 细胞功能的关键靶点^[17]。除了与 PD-1 相互作用外, PD-L1 还可以与 CD80 相互作用, 而 CD80 可能向激活的 T 细胞传递抑制信号^[18]。因此, PD-L1 与 PD-1 的结合以多种方式改变 T 细胞的活性, 抑制 T 细胞增殖和存活。

2 PD-L1表达调控机制

2.1 基因组改变

在部分肿瘤中, 肿瘤细胞通过基因改变介导 PD-L1 的表达发生变化。比如在经典型霍奇金淋巴瘤中, 由于 9 号染色体上特定区域 (9p24.1) 拷贝数扩增, 而 PD-L1 的编码基因 *CD274* 在这个特定区域之中, 导致 PD-L1 在大部分经典型霍奇金淋巴瘤患者中呈高表达^[19]。在晚期卵巢癌患者中, 通过基因检测发现, 对 PD-1 单抗敏感的患者通常肿瘤突变负荷 (TMB) 较低, 只有 4.31 个突变/Mb; 此外, 这些患者的 PD-L1 基因的 3'-非翻译区 (3'-UTR) 存在突变, 导致 PD-L1 高表达^[20]。这些发现表明: *CD274* 基因组的变化对肿瘤免疫微环境有着重要的影响, 因此这可能成为肿瘤免疫逃逸新的生物标志物。

2.2 表观遗传学调控

在表观遗传学水平, PD-L1 主要受到甲基化和组蛋白乙酰化等修饰的调控。组蛋白 H3K4me3 上的甲基化修饰是一种重要的表观遗传修饰, 可以调控基因的表达水平。H3K4me3 甲基化修饰的存在通常与基因转录的激活相关联。这是因为 H3K4me3

甲基化修饰可以吸引一些转录因子和共激活因子,进而促进基因转录。在胰腺癌中,组蛋白甲基转移酶(MLL1)与 *CD274* 启动子结合,通过催化 H3K4 三甲基化介导 PD-L1 表达上调,敲低 MLL1 能降低 *CD274* 启动子的 H3K4me3 水平,进而抑制肿瘤细胞 PD-L1 的表达。MLL1 抑制剂联合 PD-L1 抑制剂或 PD-1 单抗可以增强抗肿瘤疗效^[21]。相反,组蛋白 H3K27me 的甲基化通常与基因转录抑制相关,其中的关键酶是组蛋白-赖氨酸 N-甲基转移酶(EZH2)。研究表明,通过 IFN- γ 依赖的机制,EZH2 可以上调 *CD274* 启动子上的组蛋白 H3K27me3 水平,并促进干扰素调节因子 1 (IRF1) 的表达,从而抑制 PD-L1 的表达^[22]。除了组蛋白甲基化外,在贲门腺癌(GCA)中发现,患者在接受 PD-1 单抗治疗后,PD-L1 启动子存在高甲基化。DNA 去甲基化药物(AZA)通过使 PD-L1 启动子去甲基化上调 PD-L1 表达,从而增强 GCA 细胞对 PD-1 治疗的敏感性^[23]。发生在 CpG 岛(基因组中 CG 含量高于其他区域的短序列 DNA)上的 DNA 甲基化也能调节 PD-L1 的表达。DNA 甲基转移酶抑制剂(DNMTis)通过抑制 CpG 岛 DNA 甲基化从而促进肿瘤细胞中 PD-L1 的表达,研究表明 DNMTis 可以增强癌细胞中内源性逆转录病毒(ERV)的表达,进而可能激活先天性免疫反应并增强 IFN- γ 刺激的 PD-L1 表达^[24]。组蛋白乙酰化是一种表观遗传修饰,可增强基因转录^[25]。组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂在处理黑色素瘤细胞系后通过上调 *CD274* 基因上游的组蛋白乙酰化水平,进而增强 PD-L1 的表达,同时 HDAC 抑制剂还可以增强 PD-1 检查点抑制剂的疗效,HDAC 抑制剂和 PD-1 单抗联合治疗可能是协同发挥疗效的新策略^[26]。SIRT7 是一种 III 类组蛋白去乙酰化酶,属于 sirtuin 家族^[27]。敲低 SIRT7 可通过促进肌细胞增强因子(MEF2D)的乙酰化,增强其与 PD-L1 启动子的结合能力,并最终上调 PD-L1 的表达;此外,敲低 SIRT7 联合 PD-1/PD-L1 单抗治疗也可显著抑制肝癌进展^[28]。这些发现为 PD-1/PD-L1 单抗治疗与组蛋白去乙酰化酶抑制剂的结合提供了理论依据。

2.3 转录水平调控

2.3.1 炎症信号

PD-L1 表达受多种炎症信号调控,免疫细胞产生的许多细胞因子通常为 PD-L1 的诱导剂,比如 IFN- γ 通常被认为是诱导 PD-L1 表达的主要刺激因子^[29]。在肿瘤微环境中,IFN- γ 诱导的 PD-L1 表达

是促进肿瘤免疫逃逸的关键因素^[30]。IFN- γ 是一种促炎细胞因子,由 T 细胞激活大量产生,也可由 NK 细胞产生。如 IFN- γ 与 II 型干扰素受体 (IFNGR) 结合激活经典的 JAK-STAT 途径,诱导干扰素反应因子 (IRFs) 的表达^[31]。其中,IRF1 已被证明在 IFN- γ 介导的 PD-L1 表达中发挥重要作用^[32],是 IFN- γ 治疗后 JAK-STAT1 通路下游的重要分子^[32]。在肝细胞癌中,研究人员发现 *CD274* 启动子 5' 端的两个元件 (IRE1/2) 是 IRF1 结合位点,参与调节 PD-L1 转录^[33]。大多数情况下,PD-L1 的表达可以被视为局部 IFN- γ 信号和 T 细胞活性的一个重要标志物。然而,PD-L1 在肿瘤细胞和免疫细胞中的表达会受到差异调节。肿瘤相关巨噬细胞 (TAMs) 通过 JAK/STAT3 和 PI3K/AKT 信号转导通路诱导 IFN- γ 在肺癌细胞中表达,进而增强 PD-L1 的表达^[34]。在肉瘤小鼠模型中,用 IFN- γ 抑制剂治疗小鼠后很大程度上消除了肿瘤细胞中 PD-L1 的表达,但仅降低部分 TAMs 中的 PD-L1 表达^[35]。除 IFN- γ 之外,I 型干扰素 IFN- α 和 IFN- β 也可以在黑色素瘤细胞、内皮细胞、单核细胞和树突状细胞中诱导 PD-L1 表达^[36-37]。但是 I 型干扰素在黑色素瘤细胞中对 PD-L2 的影响远大于 PD-L1,存在差异调节。在 IFN 转导的其他信号通路中,阻断 MAK14、CRKL 和 PI3K 等通路能极大地削弱 IFN- γ 介导的 PD-L1 表达^[37]。肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 通过激活 NF- κ B 途径增加 PD-L1 表达^[38]。在肾细胞癌中,TNF- α 通过激活 NF- κ B、NF- κ B 抑制因子 (I κ B) 和 STAT6 与 IL-4 协同增强 PD-L1 表达^[39]。

2.3.2 异常致癌信号

2.3.2.1 MAPK 信号通路

除炎症刺激外,越来越多的研究表明:过度激活的异常致癌信号对 PD-L1 表达调控发挥至关重要的作用。比如丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 通路中某些蛋白的异常激活是导致多种癌症的重要原因,该通路在 40% 的癌症患者中被异常激活^[40]。瑞戈非尼 (Regorafenib) 治疗黑色素瘤可以有效抑制 JAK1/2-STAT1 和 MAPK 信号通路,进而减弱 IFN- γ 诱导的 PD-L1 表达^[41]。在皮下黑色素瘤小鼠模型中,研究人员发现 MAPK 抑制剂联合 PD-1/PD-L1 单抗治疗能够促进巨噬细胞的极化和 IFN- γ 的表达,以及 CD8⁺ 细胞毒性 T 细胞增殖^[42]。上皮细胞黏附分子 (EpCAM) 单抗 EpAb2-6 通过抑制 AKT 和 MAPK 信号通路促进细胞凋亡,降低 PD-L1 表达,增强 CD8⁺ T 细胞的细胞毒性,而 EpAb2-6 联合 PD-L1

抑制剂阿特珠单抗 (Atezolizumab) 很大程度上可以消除肿瘤。此外, 与 Atezolizumab 单独治疗相比, 联合治疗的肿瘤中 CD8⁺ T 细胞的浸润增加^[43]。在肺腺癌中, EGF 和 IFN- γ 的刺激可以显著增强 PD-L1 的表达。研究发现, 阻断 MAPK 通路能有效抑制 EGF 和 IFN- γ 对 PD-L1 表达的上调^[44]。这些结果表明, MAPK 通路在肺腺癌中可能是一个有潜力的治疗靶点^[44]。相反, 在小鼠乳腺癌细胞中, MEK 抑制剂 (曲美替尼) 通过抑制 MAPK 信号通路, 从而增强了 IFN- γ 刺激下 PD-L1 和主要组织相容性复合体 (MHC) 的表达^[45]。因此, 目前的实验中 MAPK 调控 PD-L1 表达的结果并不一致, 本课题组猜测前者的实验材料是癌细胞系中, 不涉及免疫环境; 而后者是在体内免疫微环境中进行的, 可能 MAPK 抑制剂处理会影响其他如巨噬细胞、T 细胞的免疫状态, 且 MHC 上调会继发上调 PD-L1 表达, 由此推测不同免疫背景可能会影响 MAPK 阻断的结果。此外, 在多种癌细胞系中, 包括 KYSE30、TE-1、MKN7、SNU-475、OE19 和 BT-549, 当用 MAPK 抑制剂处理癌细胞时, PD-L1 的表达没有明显改变, 由此推测在部分癌症中, MAPK 信号通路不能调控 PD-L1 表达^[46]。

2.3.2.2 JAK-STAT信号通路

Janus 激酶 (JAK) 是一种非受体型酪氨酸激酶, JAK1、JAK3 和 STAT3 突变在成熟 T 细胞淋巴瘤中普遍存在, STAT3 突变 (p.D427H、E616G、p.E616K 和 p.E696K) 能增加 STAT3 的磷酸化和 STAT3 的转录活性, 其中 STAT3-p.E616K 突变体能促进 STAT3 与 PD-L1 启动子结合从而促进 PD-L1 的表达^[47]。在肺癌中发现, 共济失调毛细血管扩张症突变 (ATM) 依赖于 JAK/STAT3 通路上调 PD-L1 的表达, 通过抑制 ATM 或阻断 JAK/STAT3 信号通路能够降低 PD-L1 的表达^[48]。在人结直肠癌细胞 (SW480 和 NCI-H716) 中, 成纤维细胞生长因子 (FGF) 受体 2 (FGFR2) 也通过 JAK/STAT3 通路来诱导 PD-L1 的表达^[49]。在胃癌中, IFN- γ 能够激活 JAK 通路, 进而上调 PD-L1 的表达^[50]。

2.3.2.3 PTEN/PI3K-AKT信号通路

PTEN 是目前为止发现的第一个具有磷酸酶活性的抑癌基因, 也是最常见的抑癌基因之一^[51]。PTEN 缺失在多种癌症中发生, 会导致 RTK/PI3K/AKT 信号过度激活, 进而导致肿瘤发生^[52]。在肺腺癌细胞中, IFN- γ 通过激活 JAK2-STAT1 和 PI3K-AKT 信号通路上调 PD-L1 表达, 而抑制 PI3K 可下

调 IFN- γ 诱导的 PD-L1 表达, PI3K 抑制剂联合 IFN- γ 抑制剂能协同增强抗肿瘤作用^[53]。WSX1 是 IL-27 的受体亚基, 在肝癌组织中高表达, 其通过下调 PI3K δ (一种 PI3K 亚型) 的转录水平, 使蛋白激酶 B (PKB/AKT) 失活, 减少 AKT 对糖原合酶激酶 3 β (GSK3 β) 的抑制; 活化的 GSK3 β 促进 PD-L1 的降解, 从而降低 PD-L1 的表达^[54]。此外, 在头颈癌、黑色素瘤、直肠癌和胃癌中, PI3K 信号通路可能上调 PD-L1 的表达^[55-58]。在人肺腺癌和鳞状细胞癌中, PD-L1 的表达与 mTOR 激活显著相关, AKT-mTOR 通路的激活通过增强 PD-L1 的表达促进免疫逃逸; 利用小鼠肺癌模型研究证实, mTOR 抑制剂联合 PD-1 单抗可抑制肿瘤生长, 促进 CD8⁺ T 细胞浸润, 并减少调节性 T 细胞^[59]。

2.3.2.4 NF- κ B信号通路

NF- κ B 作为转录因子可在转录水平调节肿瘤中 PD-L1 的表达^[60]。视网膜母细胞瘤蛋白 (RB) 是一种常见的抑癌基因, 可与 NF- κ B 家族蛋白 p65 相互作用, RB 磷酸化能抑制 NF- κ B 诱导的 PD-L1 表达^[61]。黏蛋白 1C 亚基 (MUC1-C) 通过招募 MYC 和 p65 与 PD-L1 启动子结合, 从而增强 PD-L1 的转录^[62]。在小鼠乳腺癌中, 活性氧 (ROS) 诱导剂 (紫杉醇、谷胱甘肽合成抑制剂和丁硫氨酸亚砷胍) 通过 p65-PD-L1 途径上调肿瘤相关巨噬细胞 PD-L1 表达^[63]。在人乳头瘤病毒 (HPV) 阳性的宫颈癌细胞中, PD-L1 和干扰素诱导蛋白 16 (IFI16) 异常高表达, IFI16 通过激活 STING-TBK1-NF- κ B 通路促进 PD-L1 的表达^[64]。在胃癌中, 抑制自噬通路可导致 p62/SQSTM1 蛋白的积累和 NF- κ B 信号通路的激活, 从而增强肿瘤细胞 PD-L1 的表达^[65]。

2.3.2.5 MYC信号通路

在大约 70% 的癌症中, 癌基因 MYC 的高表达促进肿瘤的发生^[66]。染色质免疫共沉淀 (ChIP) 分析显示 MYC 可与 PD-L1 启动子结合, 这表明 MYC 可直接在转录水平调控 PD-L1 的表达^[67]。在非小细胞肺癌中, CDK7 抑制剂 (THZ1) 通过抑制 MYC 转录从而下调 PD-L1 的表达, 与 PD-1 单抗联合治疗协同提高抗肿瘤免疫^[68]。然而在肝癌中, MYC 与 PD-L1 呈负相关, 抑制 MYC 可激活 IFN- γ 信号通路中 STAT1 的表达, 进而促进 PD-L1 的表达^[69]。研究还发现, MYC 抑制剂 361 (MYCi361) 能抑制小鼠体内肿瘤生长, 通过上调肿瘤中 PD-L1 表达, 进而促进肿瘤中免疫细胞的浸润, 并增强 PD-1 单抗免疫治疗敏感性^[70]。由此可见, MYC 对 PD-L1

表达的调控依赖于癌细胞自身的遗传背景, 不同遗传背景可导致 MYC 调控不同的信号通路, 进而发挥不同的调控作用。

2.3.2.6 细胞周期蛋白依赖性激酶CDKs

细胞周期蛋白依赖性激酶 5 (CDK5) 是一种丝氨酸 - 苏氨酸激酶, 在髓母细胞瘤和许多其他癌症中高表达, 可通过影响 IFN- γ 信号通路来调节 PD-L1 的表达。抑制 CDK5 通过上调干扰素调节因子 2 (IRF2) 和干扰素调节因子 2-结合蛋白 (IRF2BP2) 的表达, 从而下调 PD-L1 表达^[71]。CDK4/6 抑制剂通过阻断斑点型 POZ 蛋白 (SPOP) 磷酸化, 进而上调 PD-L1 表达, CDK4/6 抑制剂联合 PD-1 单抗治疗可以增强抗肿瘤疗效^[72]。在三阴性乳腺癌 (TNBC) 中, 细胞周期蛋白 E (cyclin E)/CDK2 复合物表达较高且是 TNBC 中一个潜在的治疗靶点, 而 SNS-032 是选择性的 CDK2/7/9 抑制剂, 可增加 CD45⁺ 免疫细胞浸润, 并上调癌细胞中 PD-L1 的表达^[73]。在结直肠癌中, 三氟拉嗪 (TFP) 诱导 G₀/G₁ 细胞周期阻滞, 通过下调 CDK2、CDK4、cyclin D1 和 cyclin E, 进而上调 PD-L1 的表达, 以及肿瘤浸润 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞中 PD-1 的表达, 表明 TFP 与免疫检查点抑制剂 (如 PD-L1 单抗或 PD-1 单抗) 联合治疗可能具有协同抗肿瘤作用^[74]。诱导癌细胞衰老是一种新兴的癌症治疗策略, 在各种衰老模型中 CDK16 表达较低, 而 CDK16 在多种癌症中高表达, 抑制 CDK16 可下调 MYC 和 PD-L1 的表达, 增强抑瘤作用^[75]。

2.3.2.7 TLR信号通路

Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 是参与先天性免疫的一类重要蛋白质分子, 也是连接非特异性免疫和特异性免疫的桥梁。在脑胶质瘤中, TLR 激动剂作为免疫调节剂, 通过上调 PD-1/PD-L1 表达, 增强癌细胞对免疫检查点抑制剂 PD-1/PD-L1 单抗的敏感性, 从而协同发挥抗肿瘤作用^[76]。IFN- γ 和 TLR 可促进 PD-L1 在多发性骨髓瘤 (MM) 浆细胞中的表达, 抑制 TLR 通路则可阻断该促进作用^[77]。TLR3 可促进神经母细胞瘤细胞 MHC I 类分子和 PD-L1 的表达, PD-L1 抑制剂和 TLR3 激活剂联合治疗神经母细胞瘤可诱导 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞激活, 因此 PD-L1 抑制剂与 TLR 激活剂的联合治疗可作为人类神经母细胞瘤的一种新的免疫疗法^[78]。

2.4 翻译后修饰

翻译后修饰 (PTM) 通常指蛋白质由 mRNA 翻

译后发生的化学加工过程, 以泛素化、磷酸化、糖基化和棕榈酰化最为常见, 在蛋白质稳定性、活化、定位以及相互作用中起着至关重要的调节作用, 而 PD-L1 的翻译后修饰已成为癌症患者调节免疫抑制的重要机制^[79]。

2.4.1 泛素化修饰

泛素化的主要功能是促进蛋白质降解, 广泛参与各种生理过程^[80]。在基底样乳腺癌细胞中, GSK3 β 可以催化 PD-L1 的 T180/S184 磷酸化, 随后与 E3 泛素连接酶 (β -TrCP) 结合诱导 PD-L1 的泛素化和降解^[81]。趋化因子超家族成员 6 (CMTM6) 是一种广泛表达的蛋白, 其缺失可下调 PD-L1 的表达, 并激活特异性 T 细胞, 增强抗肿瘤反应^[82]。去泛素化酶 (DUBs) 通过去除底物蛋白中的泛素链维持蛋白质稳定性。COP9 信号复合体 5 (CSN5) 可通过去泛素化促进肿瘤坏死因子 (TNF- α) 介导的 PD-L1 的表达^[83]。在非小细胞肺癌中, 胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 3 (IGF2BP3) 基因转录剪接形成的 circIGF2BP3 通过去泛素化和抑制蛋白酶体降解上调 PD-L1 的表达, 为非小细胞肺癌免疫治疗提供了新的可能^[84]。泛素特异性蛋白酶 21 (USP21) 是 PD-L1 的一种新型去泛素化酶, 其过表达显著上调 PD-L1 表达^[85]。

2.4.2 磷酸化修饰

热休克转录因子 1 (heat shock transcription factor 1, HSF1) 是蛋白质毒性应激反应的主要调节因子, HSF1 在 Thr120 位点磷酸化可诱导其与 PD-L1 启动子结合, 上调 PD-L1 的表达^[86]。异常的能量状态可导致癌症的发生, 而能量匮乏能激活 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK), 使 PD-L1 在 Ser283 位点磷酸化, 从而破坏其与趋化因子超家族成员 4 (CMTM4) 的相互作用, 导致 PD-L1 降解, 为癌症免疫治疗提供了新思路^[87]。IL-6 通过激活 JAK1 信号通路促进 PD-L1 在 Tyr112 位点磷酸化, 从而招募寡糖基转移酶 (OST) 催化亚基 STT3A 来催化 PD-L1 糖基化并上调 PD-L1 的表达, IL-6 抑制剂与抗 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白 -3 (anti-Tim-3) 联合治疗可增强 T 细胞杀伤肿瘤的疗效^[88]。二甲双胍可通过激活 AMPK 促进 PD-L1 在 S195 位点的磷酸化, 进而抑制 PD-L1 糖基化, 下调 PD-L1 表达, 二甲双胍和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4) 联合治疗能增强抗肿瘤疗效^[89]。

2.4.3 糖基化修饰

PD-L1 通过 N-连接糖基化维持其蛋白质稳定

性，并与 T 细胞表面 PD-1 受体结合，促进 T 细胞的免疫逃逸^[90]。白藜芦醇(RSV)可抑制 PD-L1 的 N-连接糖基化，从而抑制 PD-L1 的表达和转运^[91]。GSK3 β 与 PD-L1 相互作用，通过 β -TrCP 诱导蛋白酶体降解 PD-L1，而 PD-L1 中 N192、N200 和 N219 位点的糖基化可以阻断 GSK3 β 与其结合，抑制 PD-L1 降解^[82]。在三阴性乳腺癌中，敲低 3-N-乙酰氨基葡萄糖转移酶 3 (B3GNT3) 能抑制 PD-L1 的糖基化，从而下调 PD-L1 的表达，并增强细胞毒性 T 细胞介导的抗肿瘤免疫^[92]。D-甘露糖通过激活 AMPK 使 PD-L1 在 S195 位点磷酸化，进而抑制 PD-L1 糖基化并促进蛋白酶体降解 PD-L1，D-甘露糖和 PD-1 单抗联合治疗显著抑制三阴性乳腺癌生长^[93]。 β -连环蛋白 (β -catenin) 可诱导寡糖基转移酶亚基 STT3A/B 的表达，增强 PD-L1 糖基化和稳定性^[94]。能促进 PD-L1 糖基化和稳定性的还有 FK506 结合蛋白 5 (FKBP5) 的剪接异构体 FKBP5ls 和 sigma-1 受体 (Sig-1R)，其中 Sig-1R 是具有伴侣蛋白活性的一类受体蛋白^[95-96]。

2.4.4 乙酰化修饰

乙酰化修饰通过调节蛋白质的稳定性、酶活性、亚细胞定位，与其他翻译后修饰的相互作用，以及蛋白质-蛋白质和蛋白质-DNA 相互作用等多种机制，影响蛋白质功能^[97]。PD-L1 的 K263 位点易受

乙酰化转移酶 P300 和去乙酰化转移酶 HDAC2 调控，通过乙酰化修饰可以阻断 PD-L1 向核内转移，导致肿瘤中 CD8⁺ T 细胞浸润增加，因此通过靶向 PD-L1 核转位可以提高 PD-1/PD-L1 阻断疗法的疗效^[98]。

2.4.5 棕榈酰化修饰

棕榈酰化是一种常见的翻译后脂质修饰，可影响蛋白质的定位、积累、分泌和功能^[99]。棕榈酰转移酶 ZDHHC3 是 PD-L1 棕榈酰化所需的主要乙酰转移酶，棕榈酰化可通过阻断 PD-L1 的泛素化并抑制其在溶酶体中的降解，从而上调其表达，抑制 ZDHHC3 能增强抗肿瘤免疫反应^[100]。

综上，PD-L1 表达调控相关因素总结见表 1 和图 1。

3 靶向PD-L1的小分子药物

近年来，针对 PD-1/PD-L1 的免疫检查点抑制剂在抗癌治疗中取得了显著的疗效，但抑制剂本身存在局限性，因此基于 PD-1/PD-L1 信号通路的小分子抑制剂逐渐被挖掘^[101]。CA-170 是目前临床试验中唯一针对 PD-L1 和 VISTA 蛋白 (免疫激活的重要负检查点调节因子) 的小分子调节剂^[102]，其并不阻断 PD-L1 和 PD-1 受体的结合，但能与 PD-L1 结合并抑制 PD-L1 信号转导^[103]。PD-L1

表1 PD-L1表达调控相关因素

调控阶段	调控基因	PD-L1表达变化	癌症实例	参考文献
CD274基因组变化	基因扩增或易位	上调	经典型霍奇金淋巴瘤、卵巢癌	[13-14]
	H3K4me3	上调	胰腺癌	[15]
	H3K27me3	下调	肝细胞癌	[16]
	CD274启动子CpG岛上DNA的甲基化	下调	黑色素瘤	[19]
转录调控	组蛋白去乙酰化	下调	黑色素瘤、肝细胞癌	[22,24]
	IFN- γ 、IFN- α 、IFN- β	上调	黑色素瘤、肝细胞癌、肺癌	[32-34]
	MAPK	上调	黑色素瘤、肺腺癌、乳腺癌	[36,39-40]
	JAK STATA	上调	肺癌、直肠癌、胃癌	[43-45]
	PTEN	下调	三阴性乳腺癌	[47]
	PI3K	上调	肺癌、黑色素瘤、直肠癌、胃癌	[48-53]
	NF- κ B	上调	视网膜母细胞瘤、乳腺癌、宫颈癌、胃癌	[56-57,59-60]
	MYC	上调	肺癌、黑色素瘤、肝细胞癌	[63-65]
	CDK5	上调	髓母细胞瘤	[66]
	泛素化	下调	非小细胞肺癌	[71]
翻译后修饰	Y112磷酸化	上调	肝细胞癌	[74]
	S195磷酸化	下调	乳腺癌	[75]
	糖基化	上调	三阴性乳腺癌	[79-80]
	棕榈酰化	上调	乳腺癌、结肠癌	[81,83]

的其他小分子抑制剂包括 BMS-103、BMS-142、BMS-202、BMS-1001 和 BMS-1166, 已被证实可干扰 PD-1 和 PD-L1 之间的相互作用^[104]。临床前研究也证实, 这些化合物激活抗肿瘤免疫反应并具有抗肿瘤活性^[105-106]。靶向 PD-L1 的小分子药物总结见表 2。

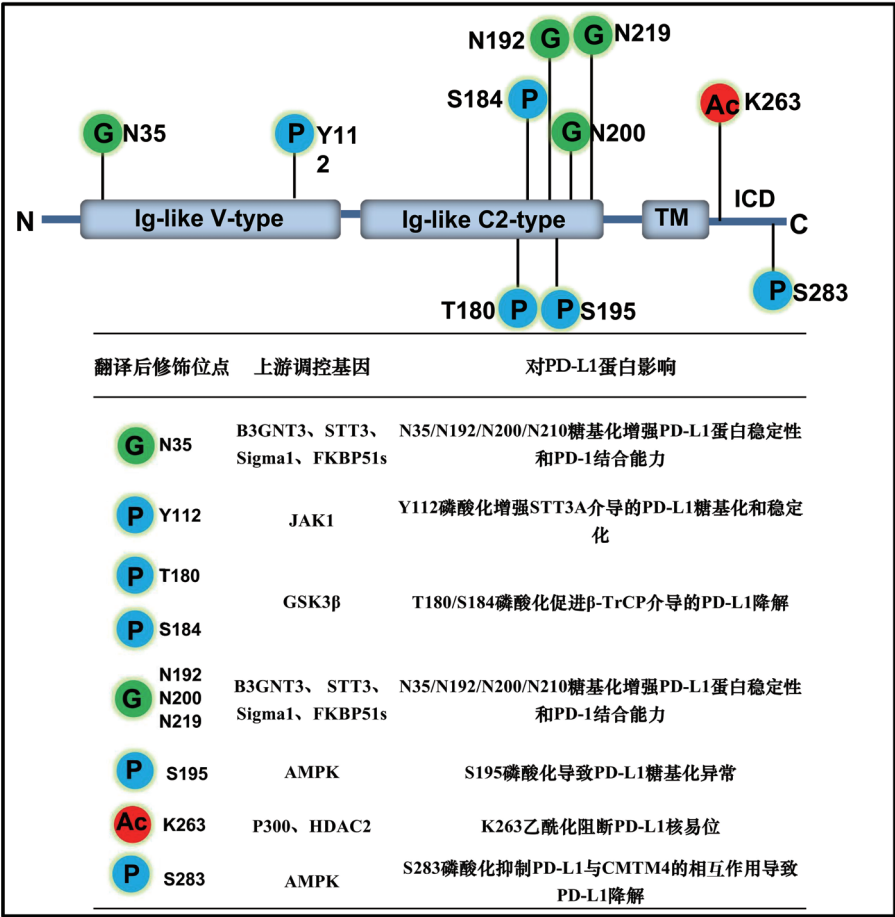


图1 PD-L1翻译后修饰模式图

表2 靶向PD-L1的小分子药物

药物	靶点	癌症实例	药物对PD-L1的影响	参考文献
CA-170、BMS-202、BMS-1001和BMS-1166	PD-L1	多种癌症	CA-170与PD-L1结合抑制PD-1信号转导；BMS化合物阻断PD-1和PD-L1之间的相互作用	[102-106]
Verticillin A	MIL1	胰腺癌	减少CD274 (PD-L1)启动子区域H3K4me3, 下调PD-L1转录	[21]
GSK126和DZNep	EZH2	肝癌	抑制H3K27me3和干扰素刺激基因, 上调PD-L1转录	[22]
LBH589	HDAC	黑色素瘤	诱导PD-L1启动子区组蛋白乙酰化, 上调PD-L1转录	[26]
瑞戈非尼	JAK和MAPK	黑色素瘤	抑制IFN-γ诱导的PD-L1表达	[41]
曲美替尼	MAPK	乳腺癌	促进IFN-γ诱导的PD-L1表达	[45]
托法替尼和非特拉替尼	JAK	肺癌和胃癌	抑制STAT3介导的信号通路, 下调PD-L1表达	[48,50]
LY294002	PTEN	肺癌癌细胞	下调PD-L1表达	[53]
紫杉醇	NF-κB	乳腺癌	阻断NF-κB通路, 诱导肿瘤相关巨噬细胞PD-L1表达	[63]
THZ1	CDK7	非小细胞肺癌	下调p38α, 阻断MYC通路, 下调PD-L1表达	[68]
ROSCO	CDK5	髓母细胞瘤	诱导干扰素调节因子IRF2和IRF2BP2的持续表达, 下调PD-L1表达	[71]
帕博西尼	CDK4/6	乳腺癌	介导SPOP磷酸化, 上调PD-L1表达	[72]

4 展望

如上所述,在许多癌症中,遗传、表观遗传、转录和翻译后修饰水平的调控均可影响 PD-L1 的表达,而这些改变可以通过外部靶向小分子被特异性阻断或增强,进而调控 PD-L1 的表达。同时,靶向调控 PD-L1 转录的信号通路是否能增强抗 PD-1 抗体的治疗效果,目前也是联合靶向疗法的关注热点。联合用药发挥的协同抗肿瘤效应取决于靶向药物是否完全阻断检查点信号,特别是在 T 细胞与肿瘤细胞紧密接触的部位,而新出现的 PD-L1 分子可能不会被 PD-1 抗体充分占据,从而完全阻断配体结合。因此,调节 PD-L1 表达的小分子药物的开发成为癌症治疗研究的新兴领域。鉴于 PD-L1 存在多种调节机制,需要不断探索在临床上切实有效的免疫治疗新靶点,以及相关调节分子作为生物标记物的可能性和联合靶向疗法的潜能。此外,目前还需要精准的免疫治疗生物标记物来潜在指导临床用药,推进抗 PD-1/PD-L1 免疫组合疗法的临床转化,最终造福肿瘤患者。

[参 考 文 献]

- [1] Smyth MJ, Ngiow SF, Ribas A, et al. Combination cancer immunotherapies tailored to the tumour microenvironment. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13: 143-58
- [2] Gotwals P, Cameron S, Cipolletta D, et al. Prospects for combining targeted and conventional cancer therapy with immunotherapy. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17: 286-301
- [3] Liang J, Wang L, Wang C, et al. Verteporfin inhibits PD-L1 through autophagy and the STAT1-IRF1-TRIM28 signaling axis, exerting antitumor efficacy. *Cancer Immunol Res*, 2020, 8: 952-65
- [4] Raimondi L, Raimondi FM, Di Benedetto L, et al. PD-L1 expression on circulating tumour cells may be predictive of response to regorafenib in patients diagnosed with chemorefractory metastatic colorectal cancer. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 6907
- [5] Chen X, Gao A, Zhang F, et al. ILT4 inhibition prevents TAM- and dysfunctional T cell-mediated immunosuppression and enhances the efficacy of anti-PD-L1 therapy in NSCLC with EGFR activation. *Theranostics*, 2021, 11: 3392-416
- [6] Ma L, Lv J, Dong Y, et al. PD-L1 expression and its regulation in lung adenocarcinoma with ALK translocation. *Interdiscip Sci*, 2019, 11: 266-72
- [7] Hussain SM, Kansal RG, Alvarez MA, et al. Role of TGF- β in pancreatic ductal adenocarcinoma progression and PD-L1 expression. *Cell Oncol (Dordr)*, 2021, 44: 673-87
- [8] Qin W, Zhao B, Wang D, et al. A genetic variant in CD274 is associated with prognosis in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab-based chemotherapy. *Front Oncol*, 2022, 12: 922342
- [9] Zhou C, Che G, Zheng X, et al. Expression and clinical significance of PD-L1 and c-Myc in non-small cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2019, 145: 2663-74
- [10] Guo Y, Song J, Wang Y, et al. Concurrent genetic alterations and other biomarkers predict treatment efficacy of EGFR-TKIs in EGFR-mutant non-small cell lung cancer: a review. *Front Oncol*, 2020, 10: 610923
- [11] Lee HH, Wang YN, Xia W, et al. Removal of N-linked glycosylation enhances PD-L1 detection and predicts anti-PD-1/PD-L1 therapeutic efficacy. *Cancer Cell*, 2019, 36: 168-78.e4
- [12] Ai L, Xu A, Xu J. Roles of PD-1/PD-L1 pathway: signaling, cancer, and beyond. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1248: 33-59
- [13] 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. *EMBO J*, 1992, 11: 3887-95
- [14] Yearley JH, Gibson C, Yu N, et al. PD-L2 expression in human tumors: relevance to anti-PD-1 therapy in cancer. *Clin Cancer Res*, 2017, 23: 3158-67
- [15] Xie F, Xu M, Lu J, et al. The role of exosomal PD-L1 in tumor progression and immunotherapy. *Mol Cancer*, 2019, 18: 146
- [16] Chen D, Barsoumian HB, Yang L, et al. SHP-2 and PD-L1 inhibition combined with radiotherapy enhances systemic antitumor effects in an anti-PD-1-resistant model of non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Res*, 2020, 8: 883-94
- [17] Hui E, Cheung J, Zhu J, et al. T cell costimulatory receptor CD28 is a primary target for PD-1-mediated inhibition. *Science*, 2017, 355: 1428-33
- [18] Zhao Y, Lee CK, Lin CH, et al. PD-L1:CD80 cis-heterodimer triggers the co-stimulatory receptor CD28 while repressing the inhibitory PD-1 and CTLA-4 pathways. *Immunity*, 2019, 51: 1059-73.e9
- [19] Roemer MG, Advani RH, Ligon AH, et al. PD-L1 and PD-L2 genetic alterations define classical hodgkin lymphoma and predict outcome. *J Clin Oncol*, 2016, 34: 2690-7
- [20] Bellone S, Buza N, Choi J, et al. Exceptional response to pembrolizumab in a metastatic, chemotherapy/radiation-resistant ovarian cancer patient harboring a PD-L1-genetic rearrangement. *Clin Cancer Res*, 2018, 24: 3282-91
- [21] Lu C, Paschall AV, Shi H, et al. The MLL1-H3K4me3 axis-mediated PD-L1 expression and pancreatic cancer immune evasion. *J Natl Cancer Inst*, 2017, 109: 283
- [22] Xiao G, Jin LL, Liu CQ, et al. EZH2 negatively regulates PD-L1 expression in hepatocellular carcinoma. *J Immunother Cancer*, 2019, 7: 300
- [23] Zhu T, Hu Z, Wang Z, et al. Epigenetically silenced PD-L1 confers drug resistance to anti-PD1 therapy in gastric cardia adenocarcinoma. *Int Immunopharmacol*, 2020, 82: 106245
- [24] Emran AA, Chatterjee A, Rodger EJ, et al. Targeting DNA

- methylation and EZH2 activity to overcome melanoma resistance to immunotherapy. *Trends Immunol*, 2019, 40: 328-44
- [25] Clayton AL, Hazzalin CA, Mahadevan LC. Enhanced histone acetylation and transcription: a dynamic perspective. *Mol Cell*, 2006, 23: 289-96
- [26] Woods DM, Sodr  AL, Villagra A, et al. HDAC inhibition upregulates PD-1 ligands in melanoma and augments immunotherapy with PD-1 blockade. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3: 1375-85
- [27] Tang M, Tang H, Tu B, et al. SIRT7: a sentinel of genome stability. *Open Biol*, 2021, 11: 210047
- [28] Xiang J, Zhang N, Sun H, et al. Disruption of SIRT7 increases the efficacy of checkpoint inhibitor via MEF2D regulation of programmed cell death 1 ligand 1 in hepatocellular carcinoma cells. *Gastroenterology*, 2020, 158: 664-78.e24
- [29] 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. *Nat Med*, 1999, 5: 1365-9
- [30] Sun C, Mezzadra R, Schumacher TN. Regulation and function of the PD-L1 checkpoint. *Immunity*, 2018, 48: 434-52
- [31] Yao S, Jiang L, Moser EK, et al. Control of pathogenic effector T-cell activities in situ by PD-L1 expression on respiratory inflammatory dendritic cells during respiratory syncytial virus infection. *Mucosal Immunol*, 2015, 8: 746-59
- [32] Moon JW, Kong SK, Kim BS, et al. IFN γ induces PD-L1 overexpression by JAK2/STAT1/IRF-1 signaling in EBV-positive gastric carcinoma. *Sci Rep*, 2017, 7: 17810
- [33] Yan Y, Zheng L, Du Q, et al. Interferon regulatory factor 1 (IRF-1) and IRF-2 regulate PD-L1 expression in hepatocellular carcinoma (HCC) cells. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69: 1891-903
- [34] Zhang X, Zeng Y, Qu Q, et al. PD-L1 induced by IFN- γ from tumor-associated macrophages via the JAK/STAT3 and PI3K/AKT signaling pathways promoted progression of lung cancer. *Int J Clin Oncol*, 2017, 22: 1026-33
- [35] Noguchi T, Ward JP, Gubin MM, et al. Temporally distinct PD-L1 expression by tumor and host cells contributes to immune escape. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5: 106-17
- [36] Eppihimer MJ, Gunn J, Freeman GJ, et al. Expression and regulation of the PD-L1 immunoinhibitory molecule on microvascular endothelial cells. *Microcirculation*, 2002, 9: 133-45
- [37] Garcia-Diaz A, Shin DS, Moreno BH, et al. Interferon receptor signaling Pathways regulating PD-L1 and PD-L2 expression. *Cell Rep*, 2017, 19: 1189-201
- [38] Wang X, Yang L, Huang F, et al. Inflammatory cytokines IL-17 and TNF- α up-regulate PD-L1 expression in human prostate and colon cancer cells. *Immunol Lett*, 2017, 184: 7-14
- [39] Quandt D, Jasinski-Bergner S, M ller U, et al. Synergistic effects of IL-4 and TNF α on the induction of B7-H1 in renal cell carcinoma cells inhibiting allogeneic T cell proliferation. *J Transl Med*, 2014, 12: 151
- [40] Yuan J, Dong X, Yap J, et al. The MAPK and AMPK signalings: interplay and implication in targeted cancer therapy. *J Hematol Oncol*, 2020, 13: 113
- [41] Wu RY, Kong PF, Xia LP, et al. Regorafenib promotes antitumor immunity via inhibiting PD-L1 and IDO1 expression in melanoma. *Clin Cancer Res*, 2019, 25: 4530-41
- [42] Wang Y, Liu S, Yang Z, et al. Anti-PD-1/L1 lead-in before MAPK inhibitor combination maximizes antitumor immunity and efficacy. *Cancer Cell*, 2021, 39: 1375-87.e6
- [43] Chen HN, Liang KH, Lai JK, et al. EpCAM signaling promotes tumor progression and protein stability of PD-L1 through the EGFR pathway. *Cancer Res*, 2020, 80: 5035-50
- [44] Stutvoet TS, Kol A, de Vries EG, et al. MAPK pathway activity plays a key role in PD-L1 expression of lung adenocarcinoma cells. *J Pathol*, 2019, 249: 52-64
- [45] 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
- [46] Mimura K, Kua LF, Shiraishi K, et al. Inhibition of mitogen-activated protein kinase pathway can induce upregulation of human leukocyte antigen class I without PD-L1-upregulation in contrast to interferon- γ treatment. *Cancer Sci*, 2014, 105: 1236-44
- [47] Song TL, Nairism gi ML, Laurensia Y, et al. Oncogenic activation of the STAT3 pathway drives PD-L1 expression in natural killer/T-cell lymphoma. *Blood*, 2018, 132: 1146-58
- [48] Shen M, Xu Z, Xu W, et al. Inhibition of ATM reverses EMT and decreases metastatic potential of cisplatin-resistant lung cancer cells through JAK/STAT3/PD-L1 pathway. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38: 149
- [49] Li P, Huang T, Zou Q, et al. FGFR2 promotes expression of PD-L1 in colorectal cancer via the JAK/STAT3 signaling pathway. *J Immunol*, 2019, 202: 3065-75
- [50] Mimura K, Teh JL, Okayama H, et al. PD-L1 expression is mainly regulated by interferon gamma associated with JAK-STAT pathway in gastric cancer. *Cancer Sci*, 2018, 109: 43-53
- [51] Li J, Yen C, Liaw D, et al. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science*, 1997, 275: 1943-7
- [52] Haddadi N, Lin Y, Travis G, et al. PTEN/PTENP1: 'Regulating the regulator of RTK-dependent PI3K/Akt signalling', new targets for cancer therapy. *Mol Cancer*, 2018, 17: 37
- [53] Gao Y, Yang J, Cai Y, et al. IFN- γ -mediated inhibition of lung cancer correlates with PD-L1 expression and is regulated by PI3K-AKT signaling. *Int J Cancer*, 2018, 143: 931-43
- [54] Wu M, Xia X, Hu J, et al. WSX1 act as a tumor suppressor in hepatocellular carcinoma by downregulating neoplastic PD-L1 expression. *Nat Commun*, 2021, 12: 3500

- [55] Jiang X, Zhou J, Giobbie-Hurder A, et al. The activation of MAPK in melanoma cells resistant to BRAF inhibition promotes PD-L1 expression that is reversible by MEK and PI3K inhibition. *Clin Cancer Res*, 2013, 19: 598-609
- [56] Koh V, Chakrabarti J, Torvund M, et al. Hedgehog transcriptional effector GLI mediates mTOR-induced PD-L1 expression in gastric cancer organoids. *Cancer Lett*, 2021, 518: 59-71
- [57] Ugai T, Zhao M, Shimizu T, et al. Association of PIK3CA mutation and PTEN loss with expression of CD274 (PD-L1) in colorectal carcinoma. *Oncoimmunology*, 2021, 10: 1956173
- [58] Fiedler M, Schulz D, Piendl G, et al. Buparlisib modulates PD-L1 expression in head and neck squamous cell carcinoma cell lines. *Exp Cell Res*, 2020, 396: 112259
- [59] Lastwika KJ, Wilson W 3rd, Li QK, et al. Control of PD-L1 expression by oncogenic activation of the AKT-mTOR pathway in non-small cell lung cancer. *Cancer Res*, 2016, 76: 227-38
- [60] Antonangeli F, Natalini A, Garassino MC, et al. Regulation of PD-L1 expression by NF- κ B in cancer. *Front Immunol*, 2020, 11: 584626
- [61] Jin X, Ding D, Yan Y, et al. Phosphorylated RB promotes cancer immunity by inhibiting NF- κ B activation and PD-L1 expression. *Mol Cell*, 2019, 73: 22-35.e6
- [62] Maeda T, Hiraki M, Jin C, et al. MUC1-C induces PD-L1 and immune evasion in triple-negative breast cancer. *Cancer Res*, 2018, 78: 205-15
- [63] Roux C, Jafari SM, Shinde R, et al. Reactive oxygen species modulate macrophage immunosuppressive phenotype through the up-regulation of PD-L1. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116: 4326-35
- [64] Cai H, Yan L, Liu N, et al. IFI16 promotes cervical cancer progression by upregulating PD-L1 in immunomicroenvironment through STING-TBK1-NF- κ B pathway. *Biomed Pharmacother*, 2020, 123: 109790
- [65] Wang X, Wu WKK, Gao J, et al. Autophagy inhibition enhances PD-L1 expression in gastric cancer. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38: 140
- [66] Dang CV. MYC on the path to cancer. *Cell*, 2012, 149: 22-35
- [67] Casey SC, Tong L, Li Y, et al. MYC regulates the antitumor immune response through CD47 and PD-L1. *Science*, 2016, 352: 227-31
- [68] Wang J, Zhang R, Lin Z, et al. CDK7 inhibitor THZ1 enhances antiPD-1 therapy efficacy via the p38 α /MYC/PD-L1 signaling in non-small cell lung cancer. *J Hematol Oncol*, 2020, 13: 99
- [69] Zou J, Zhuang M, Yu X, et al. MYC inhibition increases PD-L1 expression induced by IFN- γ in hepatocellular carcinoma cells. *Mol Immunol*, 2018, 101: 203-9
- [70] Han H, Jain AD, Truica MI, et al. Small-molecule MYC inhibitors suppress tumor growth and enhance immunotherapy. *Cancer Cell*, 2019, 36: 483-97.e15
- [71] Dorand RD, Nthale J, Myers JT, et al. Cdk5 disruption attenuates tumor PD-L1 expression and promotes antitumor immunity. *Science*, 2016, 353: 399-403
- [72] Zhang J, Bu X, Wang H, et al. Cyclin D-CDK4 kinase destabilizes PD-L1 via cullin 3-SPOP to control cancer immune surveillance. *Nature*, 2018, 553: 91-5
- [73] Cheung A, Chenoweth AM, Quist J, et al. CDK inhibition primes for anti-PD-L1 treatment in triple-negative breast cancer models. *Cancers*, 2022, 14: 3361
- [74] Xia Y, Jia C, Xue Q, et al. Antipsychotic drug trifluoperazine suppresses colorectal cancer by inducing G0/G1 arrest and apoptosis. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1029
- [75] Jia Q, Xie B, Zhao Z, et al. Lung cancer cells expressing a shortened CDK16 3'UTR escape senescence through impaired miR-485-5p targeting. *Mol Oncol*, 2022, 16: 1347-64
- [76] Xun Y, Yang H, Kaminska B, et al. Toll-like receptors and toll-like receptor-targeted immunotherapy against glioma. *J Hematol Oncol*, 2021, 14: 176
- [77] Liu J, Hamrouni A, Wolowiec D, et al. Plasma cells from multiple myeloma patients express B7-H1 (PD-L1) and increase expression after stimulation with IFN- γ and TLR ligands via a MyD88-, TRAF6-, and MEK-dependent pathway. *Blood*, 2007, 110: 296-304
- [78] Boes M, Meyer-Wentrup F. TLR3 triggering regulates PD-L1 (CD274) expression in human neuroblastoma cells. *Cancer Lett*, 2015, 361: 49-56
- [79] Hsu JM, Li CW, Lai YJ, et al. Posttranslational modifications of PD-L1 and their applications in cancer therapy. *Cancer Res*, 2018, 78: 6349-53
- [80] Popovic D, Vucic D, Dikic I. Ubiquitination in disease pathogenesis and treatment. *Nat Med*, 2014, 20: 1242-53
- [81] Li CW, Lim SO, Xia W, et al. Glycosylation and stabilization of programmed death ligand-1 suppresses T-cell activity. *Nat Commun*, 2016, 7: 12632
- [82] Burr ML, Sparbier CE, Chan YC, et al. CMTM6 maintains the expression of PD-L1 and regulates anti-tumour immunity. *Nature*, 2017, 549: 101-5
- [83] Lim SO, Li CW, Xia W, et al. Deubiquitination and stabilization of PD-L1 by CSN5. *Cancer Cell*, 2016, 30: 925-39
- [84] Liu Z, Wang T, She Y, et al. N⁶-methyladenosine-modified circIGF2BP3 inhibits CD8⁺ T-cell responses to facilitate tumor immune evasion by promoting the deubiquitination of PD-L1 in non-small cell lung cancer. *Mol Cancer*, 2021, 20: 105
- [85] Yang S, Yan H, Wu Y, et al. Deubiquitination and stabilization of PD-L1 by USP21. *Am J Transl Res*, 2021, 13: 12763-74
- [86] Yang T, Ren C, Lu C, et al. Phosphorylation of HSF1 by PIM2 induces PD-L1 expression and promotes tumor growth in breast cancer. *Cancer Res*, 2019, 79: 5233-44
- [87] Dai X, Bu X, Gao Y, et al. Energy status dictates PD-L1 protein abundance and anti-tumor immunity to enable checkpoint blockade. *Mol Cell*, 2021, 81: 2317-31.e6
- [88] Chan LC, Li CW, Xia W, et al. IL-6/JAK1 pathway drives PD-L1 Y112 phosphorylation to promote cancer immune evasion. *J Clin Invest*, 2019, 129: 3324-38
- [89] Cha JH, Yang WH, Xia W, et al. Metformin promotes antitumor immunity via endoplasmic-reticulum-associated

- degradation of PD-L1. *Mol Cell*, 2018, 71: 606-20.e7
- [90] Wang YN, Lee HH, Hsu JL, et al. The impact of PD-L1 N-linked glycosylation on cancer therapy and clinical diagnosis. *J Biomed Sci*, 2020, 27: 77
- [91] Verdura S, Cuyàs E, Cortada E, et al. Resveratrol targets PD-L1 glycosylation and dimerization to enhance antitumor T-cell immunity. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12: 8-34
- [92] Li CW, Lim SO, Chung EM, et al. Eradication of triple-negative breast cancer cells by targeting glycosylated PD-L1. *Cancer Cell*, 2018, 33: 187-201.e10
- [93] Zhang R, Yang Y, Dong W, et al. D-mannose facilitates immunotherapy and radiotherapy of triple-negative breast cancer via degradation of PD-L1. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119: e2114851119
- [94] Ruan Z, Liang M, Lai M, et al. KYA1797K down-regulates PD-L1 in colon cancer stem cells to block immune evasion by suppressing the β -catenin/STT3 signaling pathway. *Int Immunopharmacol*, 2020, 78: 106003
- [95] Maher CM, Thomas JD, Haas DA, et al. Small-molecule signal modulator induces autophagic degradation of PD-L1. *Mol Cancer Res*, 2018, 16: 243-55
- [96] D'Arrigo P, Russo M, Rea A, et al. A regulatory role for the co-chaperone FKBP51s in PD-L1 expression in glioma. *Oncotarget*, 2017, 8: 68291-304
- [97] Baeza J, Smallegan MJ, Denu JM. Mechanisms and dynamics of protein acetylation in mitochondria. *Trends Biochem Sci*, 2016, 41: 231-44
- [98] Gao Y, Nihira NT, Bu X, et al. Acetylation-dependent regulation of PD-L1 nuclear translocation dictates the efficacy of anti-PD-1 immunotherapy. *Nat Cell Biol*, 2020, 22: 1064-75
- [99] Liu Z, Xiao M, Mo Y, et al. Emerging roles of protein palmitoylation and its modifying enzymes in cancer cell signal transduction and cancer therapy. *Int J Biol Sci*, 2022, 18: 3447-57
- [100] Yao H, Lan J, Li C, et al. Inhibiting PD-L1 palmitoylation enhances T-cell immune responses against tumours. *Nat Biomed Eng*, 2019, 3: 306-17
- [101] Wu Q, Jiang L, Li SC, et al. Small molecule inhibitors targeting the PD-1/PD-L1 signaling pathway. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42: 1-9
- [102] Musielak B, Kocik J, Skalniak L, et al. CA-170 - a potent small-molecule PD-L1 inhibitor or not? *Molecules*, 2019, 24: 2804
- [103] Sasikumar PG, Sudarshan NS, Adurthi S, et al. PD-1 derived CA-170 is an oral immune checkpoint inhibitor that exhibits preclinical anti-tumor efficacy. *Commun Biol*, 2021, 4: 699
- [104] Skalniak L, Zak KM, Guzik K, et al. Small-molecule inhibitors of PD-1/PD-L1 immune checkpoint alleviate the PD-L1-induced exhaustion of T-cells. *Oncotarget*, 2017, 8: 72167-81
- [105] Hu Z, Yu P, Du G, et al. PCC0208025 (BMS202), a small molecule inhibitor of PD-L1, produces an antitumor effect in B16-F10 melanoma-bearing mice. *PLoS One*, 2020, 15: e0228339
- [106] Chen FF, Li Z, Ma D, et al. Small-molecule PD-L1 inhibitor BMS1166 abrogates the function of PD-L1 by blocking its ER export. *Oncoimmunology*, 2020, 9: 1831153