

顾家博, 刘建磊, 张春霞, 等. 肠道微生物群改善免疫检查点抑制剂耐药的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(6): 114-119.

Gu JB, Liu JL, Zhang CX, et al. Research progress of gut microbiota in improving resistance against immune checkpoint inhibitors [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(6): 114-119.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.06.016

肠道微生物群改善免疫检查点抑制剂耐药的研究进展

顾家博^{1,3}, 刘建磊¹, 张春霞¹, 金黑鹰¹, 韦平², 孟君², 徐小龙^{2*}

(1.江苏省第二中医院, 南京 210017; 2.连云港市中医院, 江苏 连云港 222004;
3.南京中医药大学, 南京 210029)

【摘要】 免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 疗法是目前最重要的抗肿瘤治疗方法, 但免疫治疗耐药现象严重影响着治疗效果。本文拟对免疫检查点抑制剂耐药相关机制和肠道微生物群与免疫检查点抑制剂耐药机制间的关系作一综述, 以期通过改善肠道微生物群提高治疗敏感性缓解免疫治疗耐药现象, 为解决免疫检查点抑制剂耐药探索出有效方法。

【关键词】 免疫检查点抑制剂; 肠道微生物群; 耐药

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2023) 06-0114-06

Research progress of gut microbiota in improving resistance against immune checkpoint inhibitors

GU Jiabo^{1,3}, LIU Jianlei¹, ZHANG Chunxia¹, JIN Heiying¹, WEI Ping², MENG Jun², XU Xiaolong^{2*}

(1. Jiangsu Provincial Second Chinese Medicine Hospital, Nanjing 210017, China.
2. Lianyungang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lianyungang 222004.
3. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029)

【Abstract】 Immune checkpoint inhibitors is currently the most important anti-tumor therapy, but immunotherapy resistance affects the therapeutic effect. This article reviews the related mechanisms of immune checkpoint inhibitor resistance and the mechanisms of the relationship between gut microbiota and immune checkpoint inhibitor resistance. By improving gut microbiota to increase treatment sensitivity and alleviate immunotherapy resistance, an effective method has been explored to address immune checkpoint inhibitor resistance.

【Keywords】 immune checkpoint inhibitors; gut microbiota; drug resistance

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

在肿瘤免疫治疗领域中, 免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 因在治疗黑色素瘤、非小细胞肺癌、霍奇金淋巴瘤、胃癌和肝细胞癌

等^[1-9]疾病中表现出广泛的生物活性和持久的抗肿瘤作用, 使之成为目前最重要的抗肿瘤治疗方法之一^[10]。ICIs 靶向作用于 T 淋巴细胞、抗原呈递细胞

【基金项目】 江苏省中医药管理局面上项目 (MS2021030)。

【作者简介】 顾家博 (1992—), 男, 在读博士研究生, 主治医师, 研究方向: 炎症性肠病耐药机制。E-mail: gujiabo@njuem.edu.cn

【通信作者】 徐小龙 (1987—), 男, 医学硕士, 主管药师, 研究方向: 生物制剂耐药。E-mail: 673377498@qq.com

和肿瘤细胞上的抑制性受体和配体上,如 CTLA-4、PD-1、LAG-3、TIM-3 及 PD-L1,通过刺激免疫系统达到抗肿瘤效果。ICIs 免疫治疗改变了多种肿瘤的治疗模式,提高了晚期或转移性肿瘤患者的生存率,特别是在治疗晚期黑色素瘤和早期高危风险型黑色素瘤时表现出良好的治疗效果,但仍有一多半患者出现原发性或继发性耐药导致治疗中断^[1]。肠道微生物群作为肿瘤微环境的重要组成部分,通过降低肠道通透性和增加上皮细胞防御机制形成黏膜屏障,帮助肠黏膜免疫系统在宿主体内和防御系统中起关键的平衡作用^[11]。本文拟结合 ICIs 耐药相关机制,研究其耐药机制与肠道微生物群的关系,探究改善肠道微生物群与缓解 ICIs 治疗耐药之间的联系,以期通过改善肠道微生物群在 ICIs 耐药中发挥重要作用,为临床解决治疗耐药探寻新的方法并给予一定理论支撑。

1 免疫检查点抑制剂耐药相关机制

1.1 新抗原的低可用性

研究表明,低肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)导致可用的新抗原(neoantigens)较少是 ICIs 原发性耐药的主要原因。免疫系统识别由 TMB 高表达肿瘤分泌出的大量抗原表达异常的蛋白,并将这些异常蛋白识别为肿瘤新抗原,而免疫检查点抑制剂释放的 T 细胞会识别这种肿瘤新抗原,从而起到有效抗肿瘤的目的^[12],同时来源于肿瘤细胞中突变基因产生的新抗原,会激活 CD8⁺T 细胞引起一系列抗肿瘤免疫反应^[13]。由于新抗原具有较高的肿瘤特异性,所以更适合于肿瘤突变负荷低的实体瘤。新抗原免疫疗法和 ICIs 疗法的结合可以通过模拟抗原表位传递和抑制免疫逃逸相关途径,来增强免疫系统识别低免疫原性分子达到抗肿瘤作用^[14]。研究数据表明,微卫星高度不稳定型实体瘤多具有错配修复缺陷基因,会导致大量继发于 DNA 错配修复缺陷而产生的体细胞突变,而这种高肿瘤突变负荷通过抗原特异性效应 T 细胞的发育及浸润,使抗 PD-1 抑制剂等 ICIs 恢复治疗敏感性^[15]。通过研究微卫星高度不稳定胃癌患者的基因组、免疫学和临床疗效的异质性,发现约 70% 的耐药患者, TMB 减少超一半,提示肿瘤突变负荷的表达与抗 PD-1 抑制剂耐药程度相关^[16]。以上研究均表明, TMB 偏低导致可用的新抗原较少是发生原发性耐药可能的机制。

1.2 信号通路异常

异常基因表达诱导细胞信号通路异常也是导致免疫治疗耐药的重要因素,如 PI3K/AKT/mTor 信号通路、IFN- γ 信号通路、WNT/ β -catenin 信号通路和 MAPK 信号通路异常等。

PI3K/AKT/mTor 信号通路是调控细胞自噬的重要途径, mTor 受体是在细胞发育、分化及蛋白质合成等生物过程中重要信号传导机制,促进肿瘤的发生和发展^[17]。肿瘤抑制因子(PTEN)是一种脂质磷酸酶,可以抑制 PI3K 的激活,介导 PI3K/AKT 丧失活性^[18]。在一项关于黑色素瘤基因谱研究的报告中发现, PTEN 的缺失与 IFN- γ 的低表达和 CD8⁺T 细胞浸润减少显著相关^[19], 实验中运用 PI3K 抑制剂疗法,增加了 PTEN 蛋白表达,下调了 AKT 和 STAT3 信号通路的表达,抑制了黑色素瘤小鼠模型肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭、上皮-间质转化和黑色素合成,增强了抗 PD-1/PD-L1 抑制剂或抗 CTLA4 单抗的敏感性,改善了免疫检查点疗法的耐药^[20]。

IFN- γ 信号通路不仅促进 CD8⁺T 细胞激活和 Th1 细胞免疫应答,还通过抗增殖作用,达到促进细胞凋亡及诱导肿瘤细胞主要组织相容复合体上调^[21]。回顾性研究发现对抗 PD-1 和抗 CTLA-4 治疗中临床失应答患者中,多表现为 JAK1/2 和 IFNGR1/2 基因突变的肿瘤^[22],对 ICIs 治疗耐药病例黑色素瘤组织样本进行通路基因测序,发现 IFN- γ 信号通路基因比例明显高于产生应答的组织样本,且缺少如 IFNGR1、IRF1、JAK2 和 IFNGR2 等 IFN- γ 信号通路基因组^[23],提示耐药患者肿瘤中包含更多的基因组缺陷,该缺陷引起的 IFN- γ 信号通路异常是产生治疗耐药的机制之一。

肿瘤细胞中 WNT/ β -catenin 信号通路的激活与 ICIs 耐药有关。在荷瘤小鼠模型中观察到, WNT 抑制剂激活了抗 PD-1 抑制剂抗胶质母细胞瘤作用,使 CD4⁺/CD8⁺T 细胞和 IFN- γ 在胶质母细胞瘤组织中的表达,恢复了抗 PD-1 治疗敏感性,表明 WNT/ β -catenin 信号通路抑制了胶质母细胞瘤细胞的生长和迁移,增加免疫抑制剂疗效^[24]。Ruiz 等^[25]研究发现, β -catenin 的异常激活会损伤肝癌细胞中 CD103⁺树突状细胞募集,抑制了抗肿瘤免疫反应,而这种有功能缺陷的树突状细胞又可以损伤肝中抗原特异性 CD8⁺T 细胞的存在,削弱抗 PD-1 治疗敏感性,阐释了 β -catenin 信号通路的表达与抗 PD-

1 治疗耐药之间的联系。

MAPK 信号通路的过度激活也可能与 ICI 治疗耐药有关。在诱导黑色素瘤样本中, MAPK 信号通路抑制了 T 细胞募集及其功能, 抑制 MAPK 信号通路促进 CD8⁺T 细胞的活化和浸润, 并检测到肿瘤抗原表达^[26]。此外, 抗 PD-1 抑制剂和 BRAF、MEK 的短期双重抑制相结合可以增强肿瘤免疫浸润并改善肿瘤消退, 这表明 MAPK 抑制剂作用机制可能介导对抗 PD-1 治疗耐药^[27]。

1.3 肿瘤微环境改变

作为肿瘤细胞依赖的生存场所, 肿瘤微环境具有导致慢性炎症、组织缺氧及免疫抑制的特性, 影响肿瘤的发生发展, 其变化对免疫应答及肿瘤治疗耐药的影响具有十分重要的作用。介导肿瘤微环境恢复正常稳态是提高免疫应答, 增加治疗敏感性以改善耐药的重要方法^[28]。肿瘤微环境介导一系列细胞串扰和细胞到细胞外基质通信。这种相互作用诱导了免疫逃避, 也介导了细胞外基质重塑的可溶性因子释放, 导致了治疗耐药的产生, 同时循环失调的 microRNA 和肿瘤微环境特异性代谢模式也进一步导致了 ICI 耐药。除了信号通路外, 低氧环境、代谢紊乱和异常机械力等特定特征也与治疗耐药有关^[29]。

Briere 等^[30]在接受抗 PD-1 治疗的 Kras^{G12C} 突变小鼠荷瘤模型中, 观察到突变基因主要负责介导免疫抑制, 当联合使用 Kras^{G12C} 抑制剂时则观察到, 肿瘤内骨髓来源的抑制细胞减少和 M1 极化巨噬细胞、树突状细胞、CD4⁺/CD8⁺T 细胞的增加, 且 T 细胞多样性增加, 介导了肿瘤杀伤细胞和免疫抑制逆转后免疫系统识别的肿瘤抗原数量的增加, 获得了适应性肿瘤免疫, 显示出持久的免疫应答能力, 提示修复肿瘤微环境, 可以恢复对 ICI 敏感性达到缓解治疗耐药的目的。有研究通过 ICI 联合使用西达本胺加塞来昔布治疗实体瘤小鼠模型, 观察到免疫抑制调节性 T 细胞、髓源性抑制细胞和肿瘤相关巨噬细胞的数量减少, 上调了 IFN- γ 相关基因表达, 通过改变肿瘤浸润淋巴细胞免疫逃逸, 激活肿瘤微环境中的免疫细胞, 增强了免疫治疗敏感性^[31]。

1.4 表观遗传学机制

表观遗传改变参与了肿瘤微环境的重塑, 促进了肿瘤的生长, 激活了免疫逃逸系统, 染色质重塑通过染色质重塑复合物的突变参与了对 ICI 的耐药。PBAF 是一种染色质调节复合物 (PBRM1、

ARID2 和 BRD7), 可调节肿瘤细胞内 IFN- γ 通路的染色质可及性, 从而提高对 T 细胞介导的细胞毒性的耐药^[32]。研究发现, 基于上皮间质转化信号通路的识别, 发现上皮间质转化、免疫细胞的消耗、CD4⁺/CD8⁺T 细胞的低表达和 ICI 之间的关系, 上皮间质转化的表观调控与 ICI 治疗敏感性有关, 影响 ICI 耐药^[33]。研究通过测序和数据分析评估 ADAMTSL5 基因甲基化状态, 对 ADAMTSL5 基因 RNA 和蛋白质在小鼠模型和肝癌患者样本中的表达进行分析, 得出高甲基化基因体 CpG 岛与 ADAMTSL5 基因高表达有关, 该基因靶向干扰体内外肝癌细胞致瘤特性, 使 EGFR、PDGFR β 、IGF1R β 和 FGFR4 的表达处于较低水平, 而这些表型与 ICI 对肝癌细胞敏感性有关。以上研究均提示表观遗传激活基因介导了对 ICI 的耐药^[34]。

2 肠道微生物群与免疫检查点抑制剂耐药机制的联系

人类肠道微生物群由 10¹⁴ 种常驻微生物组成, 肠道微生物群在调节免疫、保护胃肠道功能、提供营养物质和新陈代谢中具有重要作用^[35], 并在调节接受 ICI 治疗的患者的免疫反应中发挥关键作用^[36]。

为探究新抗原对 ICI 临床应答情况, 通过研究肿瘤组织及血液中免疫激活模式^[37], 利用 MHC-抗原肽多聚体技术对新抗原特异性 T 细胞的追踪与纯化, 发现抗 CTLA-4 治疗的功效取决于针对某些脆弱拟杆菌抗原特异性的免疫反应, 同时明确肿瘤细胞和肠道微生物群之间的免疫相似性程度, 并将其归结为“肿瘤抗原相似性”(TAS)。类似研究还表明, CD4⁺T 细胞的免疫原性往往与有相似序列的微生物群的性质有关^[38], 微生物群衍生的信号能够将抗原引起的 CD4⁺T 细胞极化为不同的 T 细胞亚群, 从而激活不同的免疫反应。所以肠道微生物群和肿瘤新抗原之间的抗原相似性, 影响了免疫检查点抑制剂的功效, 因此有理由推测, 改善肠道微生物群可以缓解由新抗原免疫应答异常引起的 ICI 耐药^[39]。

作为肿瘤微环境的重要组成部分, 肠道微生物群和改善 ICI 药物疗效间的作用是相互影响且互为因果的。Gong 等^[40]通过口服拟杆菌属或伯克霍尔德氏菌属混合喂养荷瘤小鼠模型, 发现经过添加菌群喂养的小鼠恢复了抗 CTLA-4 治疗的疗效, 考虑与肿瘤引流淋巴结 TH1 细胞免疫应答和树突状

细胞成熟有关^[41]。该研究还发现,抗生素治疗会对影响肉瘤和黑色素瘤小鼠 ICI 治疗效果^[42],运用 *A. muciniphila* 菌和 *E. hirae* 菌共同喂养后,可提高小鼠对 ICI 治疗敏感性,缓解治疗耐药。肠道微生物群是调节内环境稳态、干预抗肿瘤治疗的重要方法,已被证明是介导骨髓细胞浸润肿瘤、促进活性氧产生治疗肿瘤的必需条件^[43]。肠道微生物群对 ICI 药物的免疫治疗影响是由于 ICI 破坏黏液层内部肠上皮内淋巴细胞和肠上皮细胞之间的稳态平衡,诱导不同拟杆菌属的积累,引起 IL-12 依赖性 Th1 细胞免疫反应,有利于宿主激活肿瘤内树突状细胞加工和呈递机制对抗肿瘤^[44]。

基于肠道微生物群与免疫检查点抑制剂耐药机制间的联系,肠道微生物群的调节成为当前抗肿瘤治疗的一种新颖的辅助手段,同时也是监测 ICI 治疗耐药的生物标志物^[45]。监测肠道微生物群组成及菌群丰度的变化,预测 ICI 疗法是否产生临床应答,为及时纠正治疗方案提供客观证据。

3 改善肠道微生物群提高免疫检查点抑制剂疗效的研究

无论是缓解由新抗原异常免疫应答,还是促进树突状细胞成熟或是改变肿瘤内环境,肠道微生物群对肿瘤免疫的影响越来越受到重视。研究肠道微生物群与 ICI 疗效的相关性,为解决耐药问题提供新途径,改善肠道微生物群丰度与组成并联合益生菌临床应用对提高 ICI 的抗肿瘤药理作用,增加治疗敏感性以缓解耐药被寄予厚望^[46]。一些研究揭示了影响 ICI 疗效的肠道微生物群的组成变化。

肠菌移植技术作为改善肠道微生物群的直接有效的方式,已被运用在抗 PD-1 治疗中转移性难治性黑色素瘤患者,取得良好疗效。Baruch 等^[47]通过联合口服肠道微生物群的治疗方式,对粪便样本进行免疫组化分析及 RNA 测序,评估免疫细胞浸润情况和活性表达,发现经过肠菌移植后的肠道黏膜固有层及肿瘤微环境中免疫细胞浸润和基因表达谱均发生有利变化,肠道微生物群中益于免疫治疗的韦荣氏球菌属、瘤胃球菌属丰度提高,双歧杆菌丰度下降,共同调节 T 细胞促进免疫耐受,改善了抗 PD-1 治疗耐药。Davar 等^[48]通过肠镜下肠道微生物群定植,发现可以引起肠道微生物群快速而持久的改变,在接受抗 PD-1 治疗的黑色素瘤产生临床应答的患者,同样表现出微生物群丰度的增加,CD8⁺T 细胞活化增加及 IL-8 髓样细胞低表达,阐明

重新调控肿瘤微环境可以克服晚期黑色素瘤患者对抗 PD-1 治疗的耐药。

微生物组分析结果表明^[49],双歧杆菌在基于抗 PD-1 治疗肿瘤生长延迟的小鼠中丰度增加,口服双歧杆菌益生菌可以恢复对肠道微生物群失调小鼠的肿瘤耐药,其机制可能是介导了树突状细胞的成熟,提高肿瘤特异性 CD8⁺T 细胞的活性。研究将对 ICI 治疗敏感的肿瘤患者肠道微生物群移植到荷瘤小鼠体内,达到提高抗 PD-1 治疗的抗肿瘤作用。结果显示,ICI 的治疗效果与 *Akkermansia muciniphila* 的相对丰度相关,口服补充 *Akkermansia muciniphila* 的微生物群制剂,可以通过树突状细胞和 IL-12 依赖性方式增加小鼠肿瘤组织中 CCR9⁺CXCR3⁺CD4⁺T 细胞的募集,增加 IFN- γ 的分泌,恢复对 PD-1 受体的阻滞^[50]。作为肿瘤微环境的组成部分,肠道微生物群的优化可以恢复 T 细胞功能,改善由免疫耐受的微生物群引起的代谢变化导致的肿瘤治疗耐药。通过宏基因组学研究分析了经抗 PD-1 治疗耐药患者的粪便样本,与治疗敏感患者粪便样本进行比较发现,富含梭菌及瘤胃球菌的患者更容易对抗 PD-1 抑制剂产生有效临床应答,粪杆菌丰度高的患者具有更长的生存期^[50]。免疫治疗的失败和肿瘤的发生发展,与肠道微生物群的减少及组成失调有直接关系,调节肠道微生物群改善肿瘤微环境可以重新诱导对抗 PD-1 免疫治疗的耐药,部分微生物群可以召集免疫细胞抵抗肿瘤,提高免疫治疗的疗效^[51]。肠道微生物群的多样性和稳定性与肿瘤的生长之间似乎存在一定的相关性,免疫监视和清除可能是它们之间的联系。肠道微生物群丰度的变化对肿瘤的预后具有相关性影响,微生物群丰度越高,预后越好^[52]。

4 小结

免疫检查点抑制剂在肿瘤治疗中广泛运用,已成为不可代替的治疗手段,但原发性或继发性耐药也是不可回避且亟待解决的临床问题,本文通过对 ICI 耐药相关机制的研究,发现新抗原的低可用性、信号通路异常表达、肿瘤微环境改变及表观遗传学等机制,可能导致 ICI 治疗时的免疫耐药。本文探究肠道微生物群在产生治疗耐药中的作用,基于 ICI 耐药相关机制,发现通过改善肠道微生物群可以提高 ICI 治疗敏感性以缓解治疗耐药,为临床解决治疗耐药探寻新的方法并给予一定理论支撑。

参考文献:

- [1] Carlino MS, Larkin J, Long GV. Immune checkpoint inhibitors in melanoma [J]. *Lancet*, 2021, 398(10304): 1002–1014.
- [2] Tang S, Qin C, Hu H, et al. Immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: progress, challenges, and prospects [J]. *Cells*, 2022, 11(3): 320.
- [3] Lee NY, Ferris RL, Psyrri A, et al. Avelumab plus standard-of-care chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(4): 450–462.
- [4] Armengol M, Santos JC, Fernández-Serrano M, et al. Immune-checkpoint inhibitors in B-cell lymphoma [J]. *Cancers*, 2021, 13(2): 214.
- [5] Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(9): 829–841.
- [6] Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, et al. Adjuvant nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(22): 2102–2114.
- [7] Walsh NM, Cerroni L. Merkel cell carcinoma: a review [J]. *J Cutan Pathol*, 2021, 48(3): 411–421.
- [8] Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2021, 398(10294): 27–40.
- [9] Llovet JM, De Baere T, Kulik L, et al. Locoregional therapies in the era of molecular and immune treatments for hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(5): 293–313.
- [10] Vafaei S, Zekiy AO, Khanamir RA, et al. Combination therapy with immune checkpoint inhibitors (ICIs): a new frontier [J]. *Cancer Cell Int*, 2022, 22(1): 2.
- [11] Wastyk HC, Fragiadakis GK, Perelman D, et al. Gut-microbiota-targeted diets modulate human immune status [J]. *Cell*, 2021, 184(16): 4137–4153.
- [12] Jardim DL, Goodman A, de Melo Gagliato D, et al. The challenges of tumor mutational burden as an immunotherapy biomarker [J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(2): 154–173.
- [13] Veldman J, Visser L, Berg AVD, et al. Primary and acquired resistance mechanisms to immune checkpoint inhibition in Hodgkin lymphoma [J]. *Cancer Treat Rev*, 2020, 82: 101931.
- [14] Fang X, Guo Z, Liang J, et al. Neoantigens and their potential applications in tumor immunotherapy [J]. *Oncol Lett*, 2022, 23(3): 88.
- [15] Mandal R, Samstein RM, Lee KW, et al. Genetic diversity of tumors with mismatch repair deficiency influences anti-PD-1 immunotherapy response [J]. *Science*, 2019, 364(6439): 485–491.
- [16] Kwon M, An M, Klemperer SJ, et al. Determinants of response and intrinsic resistance to PD-1 blockade in microsatellite instability-high gastric cancer [J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(9): 2168–2185.
- [17] Zughaibi TA, Suhail M, Tarique M, et al. Targeting PI3K/Akt/mTOR pathway by different flavonoids: a cancer chemopreventive approach [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22): 12455.
- [18] Bai J, Gao Z, Li X, et al. Regulation of PD-1/PD-L1 pathway and resistance to PD-1/PD-L1 blockade [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(66): 110693–110707.
- [19] di Leo L, Bodemeyer V, Bosisio FM, et al. Loss of Ambra1 promotes melanoma growth and invasion [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 2550.
- [20] Chen J, Huang L, Quan J, et al. TRIM14 regulates melanoma malignancy via PTEN/PI3K/AKT and STAT3 pathways [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(9): 13225–13238.
- [21] Garriss CS, Arlauckas SP, Kohler RH, et al. Successful anti-PD-1 cancer immunotherapy requires T cell-dendritic cell crosstalk involving the cytokines IFN- γ and IL-12 [J]. *Immunity*, 2022, 55(9): 1749.
- [22] Shin DS, Zaretsky JM, Escuin-Ordinas H, et al. Primary resistance to PD-1 blockade mediated by JAK1/2 mutations [J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(2): 188–201.
- [23] Gao J, Shi LZ, Zhao H, et al. Loss of IFN- γ pathway genes in tumor cells as a mechanism of resistance to anti-CTLA-4 therapy [J]. *Cell*, 2016, 167(2): 397–404.
- [24] Zhang H, Bi Y, Wei Y, et al. Blocking Wnt/ β -catenin signal amplifies anti-PD-1 therapeutic efficacy by inhibiting tumor growth, migration, and promoting immune infiltration in glioblastomas [J]. *Mol Cancer Ther*, 2021, 20(7): 1305–1315.
- [25] Ruiz de Galarreta M, Bresnahan E, Molina-Sánchez P, et al. β -catenin activation promotes immune escape and resistance to anti-PD-1 therapy in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(8): 1124–1141.
- [26] Brägelmann J, Lorenz C, Borchmann S, et al. MAPK-pathway inhibition mediates inflammatory reprogramming and sensitizes tumors to targeted activation of innate immunity sensor RIG-I [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5505.
- [27] Wang Y, Liu S, Yang Z, et al. Anti-PD-1/L1 lead-in before MAPK inhibitor combination maximizes antitumor immunity and efficacy [J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(10): 1375–1387.
- [28] Khalaf K, Hana D, Chou JT, et al. Aspects of the tumor microenvironment involved in immune resistance and drug resistance [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 656364.
- [29] Pan G, Liu Y, Shang L, et al. EMT-associated microRNAs and their roles in cancer stemness and drug resistance [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021, 41(3): 199–217.
- [30] Briere DM, Li S, Calinisan A, et al. The KRAS^{G12C} inhibitor MRTX849 reconditions the tumor immune microenvironment and sensitizes tumors to checkpoint inhibitor therapy [J]. *Mol Cancer*

- Ther, 2021, 20(6): 975–985.
- [31] Chen JS, Chou CH, Wu YH, et al. CC-01 (chidamide plus celecoxib) modifies the tumor immune microenvironment and reduces tumor progression combined with immune checkpoint inhibitor [J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 1100.
- [32] Pan D, Kobayashi A, Jiang P, et al. A major chromatin regulator determines resistance of tumor cells to T cell-mediated killing [J]. Science, 2018, 359(6377): 770–775.
- [33] Taki M, Abiko K, Ukita M, et al. Tumor immune microenvironment during epithelial-mesenchymal transition [J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(17): 4669–4679.
- [34] Arechederra M, Bazai SK, Abdouni A, et al. ADAMTSL5 is an epigenetically activated gene underlying tumorigenesis and drug resistance in hepatocellular carcinoma [J]. J Hepatol, 2021, 74(4): 893–906.
- [35] Waller KMJ, Leong RW, Paramsothy S. An update on fecal microbiota transplantation for the treatment of gastrointestinal diseases [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2022, 37(2): 246–255.
- [36] Wu J, Wang S, Zheng B, et al. Modulation of gut microbiota to enhance effect of checkpoint inhibitor immunotherapy [J]. Front Immunol, 2021, 12: 669150.
- [37] Boesch M, Baty F, Rothschild SI, et al. Tumour neoantigen mimicry by microbial species in cancer immunotherapy [J]. Br J Cancer, 2021, 125(3): 313–323.
- [38] Carrasco Pro S, Lindestam Arlehamn CS, Dhanda SK, et al. Microbiota epitope similarity either dampens or enhances the immunogenicity of disease-associated antigenic epitopes [J]. PLoS One, 2018, 13(5): e0196551.
- [39] Leng Q, Tarbe M, Long Q, et al. Pre-existing heterologous T-cell immunity and neoantigen immunogenicity [J]. Clin Transl Immunology, 2020, 9(3): e01111.
- [40] Gong J, Chehrizi-Raffle A, Placencio-Hickok V, et al. The gut microbiome and response to immune checkpoint inhibitors: preclinical and clinical strategies [J]. Clin Transl Med, 2019, 8(1): 9.
- [41] Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota [J]. Science, 2015, 350(6264): 1079–1084.
- [42] Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors [J]. Science, 2018, 359(6371): 91–97.
- [43] Murtas G, Sacchi S, Tedeschi G, et al. Antimicrobial D-amino acid oxidase-derived peptides specify gut microbiota [J]. Cell Mol Life Sci, 2021, 78(7): 3607–3620.
- [44] Coutzac C, Jouniaux JM, Paci A, et al. Systemic short chain fatty acids limit antitumor effect of CTLA-4 blockade in hosts with cancer [J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 2168.
- [45] Rezasoltani S, Yadegar A, Asadzadeh Aghdaei H, et al. Modulatory effects of gut microbiome in cancer immunotherapy: a novel paradigm for blockade of immune checkpoint inhibitors [J]. Cancer Med, 2021, 10(3): 1141–1154.
- [46] Lee SH, Cho SY, Yoon Y, et al. *Bifidobacterium bifidum* strains synergize with immune checkpoint inhibitors to reduce tumour burden in mice [J]. Nat Microbiol, 2021, 6(3): 277–288.
- [47] Baruch EN, Youngster I, Ben-Betzalel G, et al. Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients [J]. Science, 2021, 371(6529): 602–609.
- [48] Davar D, Dzutsev AK, McCulloch JA, et al. Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients [J]. Science, 2021, 371(6529): 595–602.
- [49] Jin Y, Dong H, Xia L, et al. The diversity of gut microbiome is associated with favorable responses to anti-programmed death 1 immunotherapy in Chinese patients with NSCLC [J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(8): 1378–1389.
- [50] Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients [J]. Science, 2018, 359(6371): 97–103.
- [51] Shui L, Yang X, Li J, et al. Gut microbiome as a potential factor for modulating resistance to cancer immunotherapy [J]. Front Immunol, 2019, 10: 2989.
- [52] Spencer CN, McQuade JL, Gopalakrishnan V, et al. Dietary fiber and probiotics influence the gut microbiome and melanoma immunotherapy response [J]. Science, 2021, 374(6575): 1632–1640.

[收稿日期] 2022-02-28