

# 肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

## 肿瘤免疫治疗小分子靶点的研究进展

刘烈, 袁梦, 史健

引用本文:

刘烈, 袁梦, 史健. 肿瘤免疫治疗小分子靶点的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2019, 46(08): 746–749.

LIU Lie, YUAN Meng, SHI Jian. Research Advances on Small Molecule Targets for Tumor Immunotherapy[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2019, 46(08): 746–749.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0094>

## 您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

### 免疫检查点抑制剂在非小细胞肺癌治疗中面临的问题

Challenges of Immune Checkpoint Inhibitors in Treatment of Non-small Cell Lung Cancer

肿瘤防治研究. 2019, 46(6): 556–560 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1563>

### CDK4/6抑制剂的联合治疗模式

CDK4/6 Inhibitors-based Combinational Therapy for Human Cancers

肿瘤防治研究. 2019, 46(1): 72–75 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.0906>

### 分子影像引导肿瘤免疫治疗新进展

Progress of Molecular Imaging-guided Tumor Immunotherapy

肿瘤防治研究. 2018, 45(1): 47–51 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.0971>

### PD1/PD-L1激活促进癌症发生、发展和转移的研究进展

Novel Findings on Activation of PD1/PD-L1 that Contributes to Cancer Development and Metastasis

肿瘤防治研究. 2017, 44(6): 423–427 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.17.0087>

### T淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白-3在肿瘤免疫中的研究进展

Advances of T cell Immunoglobulin Mucin-3 in Tumor Immunity

肿瘤防治研究. 2017, 44(10): 701–705 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.17.0233>



杂志官网



微信公众号

# 肿瘤免疫治疗小分子靶点的研究进展

刘烈, 袁梦, 史健

Research Advances on Small Molecule Targets for Tumor Immunotherapy

LIU Lie, YUAN Meng, SHI Jian

Department of Oncology, Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China

**Abstract:** After decades of unremitting efforts, tumor immunotherapy has made significant progress. For patients with advanced cancer, significant clinical benefit has been achieved by blocking the T-cell immune checkpoint PD-1 or CTLA-4 receptor, significantly extending patients' survival. However, in the unselected population, the overall efficiency is still less than 20%, so it is necessary to explore new immunotherapeutics and treatment models. Small molecule-based immunotherapeutic methods have significant advantages in pharmacokinetics and drug utility, showing potential in early studies. This article will review the current status of small-molecule immunotherapy for tumors, in order to find more precise targets for immunotherapy.

**Key words:** Tumor immunotherapy; Small-molecule inhibitor; Immunoregulation

**摘 要:** 经过几十年的不懈努力, 肿瘤免疫治疗已取得了重大进展。对于晚期肿瘤患者, 通过阻断T细胞免疫检查点PD-1或CTLA-4受体, 已获得了巨大的临床获益, 显著延长了患者的生存期。然而, 在未经选择的人群中, 总体有效率仍不足20%, 因此需要探索新型的免疫治疗药物及治疗模式。基于小分子的免疫治疗方法, 在药代动力学和药物实用性方面具有显著优势, 在早期研究中显示出了一定潜力。本文将对肿瘤小分子免疫治疗现状进行综述, 旨在寻找更加精准的免疫治疗靶点。

**关键词:** 肿瘤免疫治疗; 小分子抑制剂; 免疫调节

中图分类号: R730.3

文献标识码: A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



## 0 引言

免疫治疗彻底改变了肿瘤治疗的现状, 并引起了肿瘤治疗模式的转变<sup>[1]</sup>。肿瘤免疫治疗在2013年被《科学》杂志评为年度科学突破<sup>[2]</sup>。尤其是免疫检查点抑制剂已经显示出巨大的潜力, 并且自2011年以来, 多种免疫检查点抑制剂已被FDA批准用于肿瘤治疗, 如PD-1抑制剂Nivolumab和Pembrolizumab、CTLA-4抑制剂Ipilimumab、PD-L1抑制剂Durvalumab等<sup>[3]</sup>。由于PD-1/PD-L1抗体在多种肿瘤中观察到一定的疗效且与CTLA-4抗体相比免疫相关不良反应较低, 因此被广泛关注<sup>[4]</sup>。随着研究的不断深入, 小分子免疫治疗逐渐显示出独特的优势。

相比之下, 小分子免疫抑制剂具有以下几个的优点: (1) 口服生物利用度高; (2) 生理屏障的渗透性好, 可穿过细胞膜, 作用于胞内靶点; (3) 小分子药物的成本较低。因此, 小分子

药物与大生物分子药物之间具有互补、协同的作用, 并且正逐渐成为免疫治疗领域的焦点<sup>[5]</sup>。

## 1 小分子免疫检测点抑制剂

### 1.1 CA-170

CA-170是目前临床研发中第一种也是唯一一种可以口服生物利用的小分子免疫检测点抑制剂, 主要用于靶向抑制免疫检查点程序性死亡配体-1 (PD-L1) 和T细胞活化的免疫球蛋白抑制V型结构域 (V-domain immunoglobulin suppressor of T-cell activation, VISTA), 为双靶点抑制剂<sup>[6]</sup>。CA-170可通过抑制PD-L1或VISTA有效诱导免疫T细胞的增殖, 以及细胞因子IFN- $\gamma$  ( $\gamma$ 干扰素) 的产生<sup>[7]</sup>。CA-170每日一次口服给药可显著减少B16/F10黑色素瘤肺转移瘤的数量, 抑制小鼠结肠癌肿瘤模型的生长速度<sup>[7]</sup>。CA-170还显示出比较好的临床安全性, 当大于治疗剂量100倍时仍可耐受<sup>[6]</sup>。

以上研究表明, CA-170具有与PD-1抗体相当的功效。2016年, CA-170成为第一个进入晚期实体瘤和淋巴瘤的I期临床试验的免疫治疗小分子。然而, 关于CA-170的化学结构尚未见相关报道。

收稿日期: 2019-01-22; 修回日期: 2019-05-14

作者单位: 050000 石家庄, 河北医科大学第四医院肿瘤内科

作者简介: 刘烈 (1992-), 男, 硕士, 医师, 主要从事肿瘤学研究

### 1.2 精氨酸酶抑制剂

阻断精氨酸分解代谢途径也被认为是一种潜在的增强肿瘤环境中免疫功能的方法。精氨酸-1, 是一种催化水解精氨酸生成鸟氨酸和尿素的反应酶, 可由骨髓源性抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs) 和肿瘤相关巨噬细胞等免疫抑制性骨髓细胞群所表达。精氨酸是T细胞抗原受体 (T cell receptor, TCR) 中CD3 $\zeta$ 链表达所必需的。因此, 肿瘤微环境中精氨酸酶-1的消耗减弱了肿瘤T细胞效应功能<sup>[8]</sup>。精氨酸酶抑制剂可以通过诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 触发底物转换, 刺激活性氧和氮物质的产生, 促进免疫抑制。因此, 精氨酸酶1和iNOS双重抑制可能会成为将来肿瘤免疫治疗的首选方法<sup>[9]</sup>。NCX-4016是一种阿司匹林类似物, 已被证明可同时抑制精氨酸-1和iNOS, 并可改善体内肿瘤的免疫反应<sup>[10]</sup>。后期有研究发现一种更加有效的化合物水杨酸盐AT-38, 该化合物在体内也显示出抗肿瘤活性<sup>[11]</sup>。但由于其对心血管功能的影响, 迄今为止还没有专门针对这类化合物的免疫疗法的临床开发计划, 有可能会成为将来研究的热点。

### 1.3 干扰素基因刺激蛋白激动剂

干扰素基因刺激蛋白 (stimulator of interferon genes, STING) 是一种免疫刺激性小分子靶标, 主要分布在免疫相关的组织细胞中, 如在胸腺、脾及外周血白细胞中高表达。细胞质内的DNA可与由522个氨基酸组成的环鸟苷酸合成酶 (Cyclic-GMP-AMP synthase, cGAS) 结合后形成cGAMP, 当肿瘤细胞发生坏死时, cGAMP可结合并激活内质网中的STING。STING活化导致转录因子的核转位, 诱导干扰素 (interferon, INF) 和细胞因子的表达, 促进T细胞的聚集和活化, 进而杀伤肿瘤细胞<sup>[12-13]</sup>。STING通路也可以被合成的环二核苷酸 (CDN) 所激活。近年来, 已经开发出了对哺乳动物磷酸二酯酶具有抗性的CDN硫代磷酸酯衍生物来模拟STING的内源性配体cGAMP, 进而激活STING通路, 诱导抗肿瘤效应<sup>[14-15]</sup>。目前, 至少有两种STING激动剂ADU-S100/MIW815和MK1454处于早期临床试验中。但现有STING激动剂的临床应用主要集中在瘤内注射, 这导致了该疗法只能用于合适瘤内注射的实体瘤治疗<sup>[16]</sup>。现在尚不清楚这类STING激动剂全身给药是否安全, 为解决这一问题, 最近, Haag等<sup>[17]</sup>研发出一种共价STING抑制剂, 可有效降低由STING激动剂介导的高细胞炎性因子水平, 为以STING为靶标的肿

瘤治疗提供了新的思路。

### 1.4 TLR激动剂

Toll样受体 (Toll like receptor, TLR) 是一种I型跨膜蛋白, 是介导天然免疫反应的首要受体, 其在抗原呈递细胞上表达, 可识别大量不同病原体相关分子模式, 快速刺激机体的免疫应答, 被认为是潜在的精准免疫治疗靶标<sup>[18]</sup>。

通常, TLR的内源性配体多来自于病毒、细菌以及多种非经典分子模式, 主要包括双链RNA和多核苷酸: 聚胞苷酸 (poly I:C) (TLR3), 脂多糖 (TLR4) 和未甲基化的CpG寡脱氧核苷酸 (TLR9)。目前相关临床试验已经检测了TLR (TLR3、TLR7、TLR8和TLR9) 的激动剂, 并用作肿瘤相关疫苗佐剂或单一疗法。TLR7和TLR8激动剂主要是通过介导树突细胞和自然杀伤细胞的活化, 抑制调节性T细胞 (regulator t cell, Treg) 的活化来发挥其抗肿瘤作用。咪喹莫特为一种小分子杂环化合物, 被用作TLR7和TLR8的激动剂。咪喹莫特同样为TLR7和TLR8激动剂, 于1997年和2004年被FDA批准用于尖锐湿疣和基底细胞癌的局部治疗<sup>[19]</sup>。

然而, TLR激动剂仍存在一定的局限性, 在全身应用TLR7/8激动剂时, 可能会出现严重不良反应, 可引发致命性的细胞因子风暴, 因此大大限制了它们的临床实用性<sup>[19]</sup>; 同时, 由于TLR配体具有极性高、存在带电物质、水解稳定性差等特点, 现没有任何可供临床评价的口服小分子TLR激动剂。因此, 研发可口服的小分子TLR激动剂十分必要。

### 1.5 NKG2D配体诱导剂

NKG2D是一种II型跨膜糖蛋白, 通过二硫键形成同源二聚体的形式表达于细胞表面, 几乎所有的自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞表面 (包括人类和鼠类) 均表达NKG2D<sup>[20]</sup>。NKG2D的配体主要有组织相容性复合体I类链相关蛋白A/B (major histocompatibility complex class I chain-related protein A/B, MICA/B) 和人巨细胞病毒UL16结合蛋白 (HCMV UL16-binding protein, ULBP)<sup>[21]</sup>, 几乎在人体所有组织来源的肿瘤细胞上有不同程度的表达, 这意味着上调NKG2D配体在肿瘤细胞表面的表达, 可以增强NK细胞对肿瘤细胞的杀伤作用。一些用于肿瘤常规治疗的药物 (如氟尿嘧啶、顺铂、组蛋白去乙酰化酶抑制剂丙戊酸钠、硼替佐米等) 能够上调NKG2D配体在肿瘤细胞表面的表达<sup>[22]</sup>。此外, 马玲娣等<sup>[23]</sup>发现天然产物苦参碱也可上调NKG2D配体的表达。但迄今为止, NKG2D配体诱导剂尚未进入临床试验。NKG2D配

体表达的调控机制复杂, 至今尚未阐明, 仍需要对NK细胞及NKG2D诱导剂进行更多的基础研究, 进一步探索它们之间的内在联系, 对临床研发针对靶点NKG2D配体的药物意义重大。

### 1.6 IDO1抑制剂

吲哚胺-2,3-双加氧酶1 (indoleamine 2,3-dioxygenase 1, IDO1) 是一种肝外单体45 kDa的血红蛋白氧化酶, 它是色氨酸-犬尿氨酸代谢过程中的一种关键双加氧酶<sup>[24]</sup>, 已被证明与肿瘤的免疫逃逸密切相关<sup>[25]</sup>。已经确定Treg可对T细胞的活化、增殖和细胞因子的产生进行负性调节, 从而导致T细胞应答沉默<sup>[26]</sup>。而IDO1介导的Trp分解代谢又可促进调节性T细胞 (Tregs) 的分化<sup>[8]</sup>, 通过激活IDO1, 肿瘤细胞可以有效地逃避宿主的免疫监视。因此, 应用小分子IDO1抑制剂是癌症患者重建免疫原性反应的有效治疗手段<sup>[27]</sup>。

自2003年首次发现IDO1参与肿瘤发生以来, 已有数千种小分子抑制剂被报道, 但迄今为止, 只有5种化合物正在进行临床试验, 见表1。其中, D1MT主要用于治疗转移性前列腺癌、急性髓性白血病、原发性恶性脑肿瘤、转移性胰腺癌、转移性乳腺癌、转移性黑色素瘤以及非小细胞肺癌, 正在NewLink基因公司进行I/II期临床研究。INCB024360 (epacadostat) 在Incyte公司进行的II/III期临床试验, 用于单一疗法以及和各种抗体结合治疗晚期或转移性癌症。然而, 最近的III期临床试验ECHO301结果显示Epacadostat与Pembrolizumab联合治疗黑色素瘤中与单用Pembrolizumab相比并无显著优势, 直接导致该公司宣布终止了Epacadostat治疗尿路上皮癌、头颈部肿瘤和肾细胞癌等其他四项III期临床试验以及该药物和PD-1抑制剂Nivolumab联合治疗非小细胞肺癌和头颈部鳞状细胞癌的两项III期临床试验<sup>[28]</sup>。GDC-0919为罗氏公司近期收购的小分子IDO抑制剂, 被FDA批准与罗氏公司推出的PD-L1抗体类药物Atezolizumab合用针对实体瘤患者进行的I期临床试验 (NCT02471846), 该临床试验仍在进行中, 暂时没有公开试验数据。最近, 两个第二代/第三代IDO1抑制剂PF-0684003 (EOS-200271) 和BMS-986205 (ONO-7701) 也进入了临床试验阶段。PF-0684003正在进行I期临床试验, 主要用于治疗IV级胶质母细胞瘤或III级间变性胶质瘤患者。BMS-986205正在Bristol-Myers Squibb公司的进行I/II期晚期癌症患者的评估。

IDO1抑制剂仍处于临床试验阶段, 虽然

表1 处于临床研究阶段的IDO1抑制剂

Table1 IDO1 inhibitors used in clinical trials

| Drugs      | IDO1 $IC_{50}$   | $IC_{50}$              | Clinical trials phase |
|------------|------------------|------------------------|-----------------------|
| D1MT       | >100 $\mu$ mol/L | 1.5mmol/L in HeLa      | I / II                |
| INCB024360 | 72nmol/L         | 7.1nmol/L in HeLa      | II / III              |
| GDC-0919   | 13nmol/L         | 750nmol/L in F-REX-293 | I                     |
| PF-0684003 | 410nmol/L        | 70nmol/L in SKOV3      | I                     |
| BMS-886205 | 1.7nmol/L        | 3.4nmol/L in SKOV3     | I / II                |

Note: Data were sourced from ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov)

ECHO-301试验的阴性结果令人有所失望, 但由于IDO1抑制剂可能会增强免疫功能, 现在放弃对其研究还为时尚早。在免疫治疗领域, 进一步探索IDO1抑制剂与其他抗肿瘤药物的最佳联合模式以及敏感瘤种的生物学特征, 对于该制剂未来在肿瘤免疫治疗领域的发展至关重要。

### 1.7 溴结构域抑制剂

CBP/EP300溴结构域抑制剂是小分子免疫治疗的一种新方法。溴结构域可使带有遗传标记的转录因子和蛋白质有选择地结合到乙酰化组蛋白, 从而改变基因染色质的可及性。最近, 小分子CBP/EP300溴结构域抑制剂已经被鉴定出来<sup>[29-31]</sup>。这些抑制剂通过以下两个关键的活性, 来加强NK细胞和T细胞在肿瘤微环境中的免疫应答: (1) CBP/EP300溴结构域抑制剂已被证明可降低FOXP3的乙酰化, 从而增加其降解, 损害Treg细胞功能<sup>[30]</sup>; (2) CBP/EP300溴域抑制剂可上调NKG2D配体MICA在骨髓瘤细胞上的表达, 进而促使骨髓瘤细胞更好地激活NK细胞和CD8<sup>+</sup>T细胞对肿瘤细胞产生强有力的免疫反应<sup>[32]</sup>。因此, CBP/EP300溴结构域抑制剂量不仅可损害肿瘤微环境中Treg细胞功能, 同时还可以通过上调NKG2D配体在肿瘤细胞表面的表达, 增强NK细胞和CD8<sup>+</sup>T细胞对肿瘤细胞的杀伤作用。这对于肿瘤免疫小分子治疗是一项重要进展。

## 2 总结与展望

本文强调了一些免疫小分子药物和靶点, 它们显示出了巨大的抗肿瘤潜力。然而, 作为单一疗法, 这些药物并非对所有类型的肿瘤患者有效, 因此, 探索更多潜在的小分子药物和建立联合治疗策略是未来癌症免疫疗法的总趋势。

天然产物是抗肿瘤药物的重要组成部分, 由于其通常具有多种靶点、不良反应少和较少出现耐药性, 人们对天然产物的抗肿瘤活性已经进行了广泛的研究, 但天然产物在肿瘤免疫治疗中的研发几乎没有, 因此有必要对免疫调节活性进行更多的基础和临床研究。

与基于生物学的疗法一样, 这些小分子免疫疗法理论上可以增强抗肿瘤免疫活性, 并且提供了优于生物免疫疗法的固有优势。它们具有广泛的分子靶标, 可以进入肿瘤细胞内及肿瘤微环境中; 小分子与生物制剂相比, 具有良好的剂量控制, 有助于减少生物学治疗中出现的免疫相关不良反应。因此, 我们有理由相信, 小分子治疗方法将会成为单克隆抗体的理想替代治疗, 且在探索肿瘤免疫治疗的过程中, 免疫检查点抑制剂的应用范围必将进一步扩大。用于肿瘤免疫治疗的小分子抑制剂将给人类克服癌症难题带来新的希望。

#### 参考文献:

- [1] Shekarian T, Valsesia-Wittmann S, Caux C, *et al.* Paradigm shift in oncology: targeting the immune system rather than cancer cells[J]. *Mutagenesis*, 2015, 30(2): 205-211.
- [2] Ascierto PA, Munn DH, Palucka AK, *et al.* Highlights and summary of the 28th annual meeting of the Society for Immunotherapy of Cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2014, 2: 15.
- [3] Jardim DL, De MG, Giles FJ, *et al.* Analysis of Drug Development Paradigms for Immune Checkpoint inhibitors[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(8): 1785-1794.
- [4] Lafleur MW, Muroyama Y, Drake CG, *et al.* Inhibitors of the PD-1 Pathway in Tumor Therapy[J]. *J Immunol*, 2018, 200(2): 375-383.
- [5] Zhu HF, Li Y. Small-Molecule Targets in Tumor Immunotherapy[J]. *Nat Prod Bioprospect*, 2018, 8(4): 297-301.
- [6] Sasikumar P, Sudarshan NS, Gowda N, *et al.* Abstract 4861: Oral immune checkpoint antagonists targeting PD-L1/VISTA or PD-L1/Tim3 for cancer therapy[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(14 Suppl): 4861.
- [7] Li K, Tian H. Development of small-molecule immune checkpoint inhibitors of PD-1/PD-L1 as a new therapeutic strategy for tumour immunotherapy[J]. *J Drug Target*, 2018, 27(3): 244-256.
- [8] Fallarino F, Grohmann U, You S, *et al.* The Combined Effects of Tryptophan Starvation and Tryptophan Catabolites Down-Regulate T Cell Receptor  $\zeta$ -Chain and Induce a Regulatory Phenotype in Naive T Cells[J]. *J Immunol*, 2006, 176(11): 6752-6761.
- [9] Adams JL, Smothers J, Srinivasan R, *et al.* Big opportunities for small molecules in immuno-oncology[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14(9): 603-622.
- [10] De Santo C, Serafini P, Marigo I, *et al.* Nitroaspirin corrects immune dysfunction in tumor-bearing hosts and promotes tumor eradication by cancer vaccination[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(11): 4185-4190.
- [11] Molon B, Ugel S, Pozzo FD, *et al.* Chemokine nitration prevents intratumoral infiltration of antigen-specific T cells[J]. *J Exp Med*, 2011, 208(10): 1949-1962.
- [12] Li T, Chen ZJ. The cGAS-cGAMP-STING pathway connects DNA damage to inflammation, senescence, and cancer[J]. *J Exp Med*, 2018, 215(5): 1287-1299.
- [13] Woo SR, Corrales L, Gajewski TF. Innate immune recognition of cancer[J]. *Annu Rev Immunol*, 2015, 33: 445-474.
- [14] Dubensky TW, Kanne DB, Leong ML. Rationale, progress and development of vaccines utilizing STING-activating cyclic dinucleotide adjuvants[J]. *Ther Adv Vaccines*, 2013, 1(4): 131-143.
- [15] Fu J, Kanne DB, Leong M, *et al.* STING agonist formulated cancer vaccines can cure established tumors resistant to PD-1 blockade[J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(283): 283ra52.
- [16] Huck BR, Kötzner L, Urbahns K. Small Molecules Drive Big Improvements in Immuno-oncology Therapies[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2018, 57(16): 4412-4428.
- [17] Haag SM, Gulen MF, Reymond L, *et al.* Targeting STING with covalent small-molecule inhibitors[J]. *Nature*, 2018, 559(7713): 269-273.
- [18] Hennessy EJ, Parker AE, O'Neill LA. Targeting Toll-like receptors: emerging therapeutics?[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9(4): 293-307.
- [19] Weinmann H. Cancer Immunotherapy: Selected Targets and Small-Molecule Modulators[J]. *Chem Med Chem*, 2016, 11(14): 1576.
- [20] Ruck T, Bittner S, Afzali AM, *et al.* The NKG2D-IL-15 signaling pathway contributes to T-cell mediated pathology in inflammatory myopathies[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(41): 43230-43243.
- [21] Bahram S, Inoko H, Shiina T, *et al.* MIC and other NKG2D ligands: from none to too many[J]. *Curr Opin Immunol*, 2005, 17(5): 505-509.
- [22] Porter DL, Levine BL, Kalos M, *et al.* Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells in Chronic Lymphoid Leukemia[J]. *New Engl J Med*, 2011, 365(8): 725-733.
- [23] 马玲娣, 朱志超, 卢绪章, 等. 苦参碱对K562细胞NKG2D配体表达的影响及其机制研究[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(5): 438-442. [Ma LD, Zhu ZC, Lu XZ, *et al.* Up-regulation of NKG2D ligand ULBP2 by matrine in K562 cells and the underlying molecular mechanisms[J]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 2014, 35(5): 438-442.]
- [24] Muller AJ, DuHadaway JB, Donover PS, *et al.* Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase, an immunoregulatory target of the cancer suppression gene Bin1, potentiates cancer chemotherapy[J]. *Nat Med*, 2005, 11(3): 312-319.
- [25] Uyttenhove C, Pilotte L, Théate I, *et al.* Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation by indoleamine 2,3-dioxygenase[J]. *Nat Med*, 2003, 9(10): 1269-1274.
- [26] Selvan SR, Dowling JP, Kelly WK, *et al.* Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO): Biology and Target in Cancer Immunotherapies[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2016, 16(9): 755-764.
- [27] Austin CJ, Rendina LM. Targeting key dioxygenases in tryptophan-kynurenine metabolism for immunomodulation and cancer chemotherapy[J]. *Drug Discov Today*, 2015, 20(5): 609-617.
- [28] Anon. Companies Scaling Back IDO1 Inhibitor Trials[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(7): 0F5.
- [29] Ghosh S, Taylor A, Chin M, *et al.* Regulatory T Cell Modulation by CBP/EP300 Bromodomain Inhibition[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(25): 13014-13027.
- [30] Conery AR, Centore RC, Adrienne N, *et al.* Bromodomain inhibition of the transcriptional coactivators CBP/EP300 as a therapeutic strategy to target the IRF4 network in multiple myeloma[J]. *ELife*, 2016, 5.pii: e19432.
- [31] Romero FA, Murray JM, Lai KW, *et al.* GNE-781, A Highly Advanced Potent and Selective Bromodomain Inhibitor of Cyclic Adenosine Monophosphate Response Element Binding Protein, Binding Protein (CBP)[J]. *J Med Chem*, 2017, 60(22): 9162-9183.
- [32] Abruzzese MP, Bilotta MT, Fionda C, *et al.* Inhibition of bromodomain and extra-terminal (BET) proteins increases NKG2D ligand MICA expression and sensitivity to NK cell-mediated cytotoxicity in multiple myeloma cells: role of cMYC-IRF4-miR-125b interplay[J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1): 134.

[编辑: 尤婷婷; 校对: 周永红]

#### 作者贡献:

刘 烈: 论文起草和修订  
袁 梦: 文献采集  
史 健: 整体思路设计