



癌基因与抑癌基因对肿瘤免疫微环境的调控作用*

谭舒祎 张 建**

(山东大学药学院免疫药理学研究所, 济南 250012)

摘要 众所周知, 原癌基因及抑癌基因在细胞周期调控、增殖和凋亡等过程中发挥特定的功能, 而癌症的发生发展与这些基因的异常改变密切相关, 并且不同基因的改变会导致同种及不同癌症患者之间产生巨大的表型差异。近年来, 免疫疗法的兴起为临床癌症患者带来了较好的治疗效果, 但大部分患者仍面临着低应答以及耐药等问题。针对免疫疗法疗效较差的原因, 研究人员进行了广泛研究。最终发现, 原癌基因及抑癌基因异常表达对肿瘤免疫微环境的调控作用是导致免疫疗法无法达到预期疗效的重要因素之一。因此, 探究不同基因改变对肿瘤微环境的影响可以更好地解决临床治疗过程中出现的问题, 为患者提供更加精准的治疗方案。本文主要总结了几种常见原癌基因及抑癌基因突变对肿瘤微环境中抑制性免疫细胞、抗肿瘤免疫效应细胞以及肿瘤相关成纤维细胞的影响, 阐明了肿瘤细胞中基因改变对肿瘤免疫微环境的调控和重塑作用, 并针对肿瘤中基因改变的干预手段与免疫疗法联用的巨大潜力进行了分析, 以期癌症精准免疫治疗提供理论基础及发展策略。

关键词 肿瘤微环境, 肿瘤免疫, 癌基因, 抑癌基因

中图分类号 R392

DOI: 10.3724/j.pibb.2025.0317

CSTR: 32369.14.pibb.20250317

癌症是威胁人类生命健康的重要疾病之一^[1]。国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)的最新全球癌症统计数据表明, 2022年, 有近2 000万例癌症新发病例, 癌症死亡数达970万例, 并且这一数值还在持续增长, 预计至2050年新发癌症病例将达到3 500万例^[2]。因此, 探究癌症发生的具体机制以及针对不同癌症的异质性进行预防和早期治疗已成为医药领域研究的重要方向。

基因组的不稳定性及其发生的突变是癌症发生的根本原因^[3]。在正常细胞分裂过程中, 基因突变不断积累, 最终导致原癌基因(oncogenes)激活、抑癌基因(tumor suppressor genes, TSGs)失活, 细胞调控网络发生改变, 随即出现异常的增殖及迁移, 并通过直接或间接的方式对周围细胞产生影响, 导致癌症的进一步发展及转移^[4-5]。大部分癌症都是由于基因突变诱发的, 因此, 将癌症中不同基因改变与相关表型联系起来, 同时探究其分子机制, 可以加深对癌症生物学的理解, 并为设计基因靶向和个性化治疗提供理论基础。

目前针对以上问题的研究主要集中于原癌基因及抑癌基因发生突变后对肿瘤细胞自身生物学行为的影响, 包括凋亡减少、增殖及迁移能力增强、代谢重编程以及耐药性产生等。越来越多的证据表明, 这些基因改变所导致的促肿瘤作用并不仅限于癌细胞本身, 它们对肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)的重塑作用也为癌症的发生发展奠定了基础^[6]。本综述聚焦多种原癌基因及抑癌基因, 阐述其改变对肿瘤免疫微环境的重塑作用, 以及TME的异质性对抗肿瘤免疫和免疫治疗的影响, 以期癌症精准免疫治疗提供理论基础及发展策略。

1 原癌基因与肿瘤免疫微环境

众所周知, 原癌基因的异常活化是诱发癌症的一大因素。原癌基因是一类存在于正常细胞基因组

* 国家自然科学基金(82471763)资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 0531-88383781, E-mail: zhangji65@sdu.edu.cn

收稿日期: 2025-07-07, 接受日期: 2025-09-08

内的癌症相关基因。在生理状态下, 这些基因通常处于低表达或不表达状态; 而在特定条件下, 如病毒感染、接触化学致癌物或受到辐射时, 原癌基因可能被异常激活, 转变成具有致癌能力的癌基因, 最终促使细胞发生恶性病变^[7]。常见的原癌基因包括表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, *EGFR*)、人类表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, *HER2*)、Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物 (Kirsten rats arcomaviral oncogene homolog, *KRAS*)、V-Raf 鼠肉瘤病毒癌基因同源物 B (V-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B, *BRAF*)、髓细胞瘤病毒癌基因同源 (myelocytomatosis viral oncogene homolog, *c-Myc*) 等, 接下来以 *KRAS*、*c-Myc*、*EGFR* 三种原癌基因为例, 详细阐述其对肿瘤免疫微环境的影响。

1.1 *KRAS*突变

*KRAS*是恶性肿瘤中最常发生突变的原癌基因之一^[8]。该基因编码的蛋白质属于RAS超家族蛋白, 具有GTP酶活性。在正常细胞中, *KRAS*蛋白在激活和失活状态之间发生动态的相互转换^[9]。当与鸟嘌呤核苷二磷酸 (guanosine diphosphate, GDP) 结合时, *KRAS*处于失活状态; 当其与鸟嘌呤核苷三磷酸 (guanosine triphosphate, GTP) 结合时则处于激活状态, 并且可以激活下游多个信号通路, 包括PI3K-AKT-mTOR信号通路、RAF-MEK-ERK信号通路、RAL-GEF信号通路等。野生型*KRAS*与GDP和GTP的结合受到上游信号的调控, 但当其发生突变时, 例如第12位甘氨酸被半胱氨酸取代 (G12C)^[10]、第12位甘氨酸被天冬氨酸取代 (G12D)^[11]、第13位甘氨酸被半胱氨酸取代 (G13D)^[12], *KRAS*会保持与GTP的结合状态并发挥酪氨酸激酶活性, 持续激活下游信号通路, 使细胞出现异常增殖和迁移, 同时启动大量免疫调节效应因子的表达, 影响肿瘤免疫微环境 (图1)。

1.1.1 *KRAS*突变促进免疫抑制性细胞的浸润及功能

髓源性抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs) 是一群具有免疫抑制及促肿瘤作用的髓系细胞亚群, 这类细胞的聚集与预后不良和疾病发展进程呈显著正相关^[13]。在结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 中, *KRAS*^{G12D}突变会下调干扰素调节因子2 (interferon regulatory factor 2,

IRF2) 的表达。IRF2作为转录因子可以直接与C-X-C基序趋化因子配体3 (C-X-C motif chemokine ligand 3, CXCL3) 启动子区域的IRF2结合元件结合并抑制CXCL3的表达^[14], 而CXCL3可以通过与C-X-C基序趋化因子受体2 (C-X-C motif chemokine receptor 2, CXCR2) 结合来募集和调控免疫细胞功能^[15]。所以, *KRAS*^{G12D}突变肿瘤可以通过*KRAS*-IRF2-CXCL3-CXCR2轴将MDSCs募集到TME中。此外, *KRAS*突变还可以通过*KRAS*-PPAR δ -CCL2-CCR2轴招募MDSCs。在*KRAS*^{G12D}突变的胰腺上皮细胞中, 过氧化物酶体增殖物激活受体 δ (peroxisome proliferators-activated receptors δ , PPAR δ) 的表达出现上调, 活化的PPAR δ 诱导肿瘤细胞释放C-C基序趋化因子配体2 (C-C motif chemokine ligand 2, CCL2)^[16]。CCL2能够与MDSCs和巨噬细胞上表达的C-C基序趋化因子受体2 (C-C motif chemokine receptor 2, CCR2) 相互作用, 促进免疫抑制性TME形成并加速疾病进展^[17]。在非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 中也观察到相似的现象, *KRAS*^{G12C}突变诱导了多种髓系细胞调节因子和趋化因子包括白介素-8 (interleukin-8, IL-8)、CXCL8、CCL2和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) 等的分泌^[18]。

除募集MDSCs外, *KRAS*对肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAMs) 和调节性T细胞 (regulatory T cells, Tregs) 的影响也被广泛报道。“别吃我 (Don't eat me)” CD47分子通常在多种肿瘤细胞表面过表达, 通过与巨噬细胞表面的信号调节蛋白 α (signal regulatory protein alpha, SIRP α) 相互作用抑制巨噬细胞的吞噬功能^[19]。最近有研究发现, *KRAS*突变会通过激活PI3K-AKT-STAT3信号通路抑制miR-34a的表达, 进而解除miR-34a对CD47的转录后抑制作用, 最终导致巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬减少^[20]。此外, *KRAS*^{G12D}突变会激活MEK/ERK信号通路, 使胰腺癌细胞分泌更多的IL-10和TGF- β , 介导CD4⁺T细胞向Treg细胞的转化^[21]。

1.1.2 *KRAS*突变促进抗肿瘤效应细胞凋亡和功能耗竭

在促进免疫抑制性细胞亚群浸润的同时, 在非小细胞肺癌中, *KRAS*^{G12D}突变还会通过下调高迁移率族蛋白A2 (high mobility group A2, HMGA2)

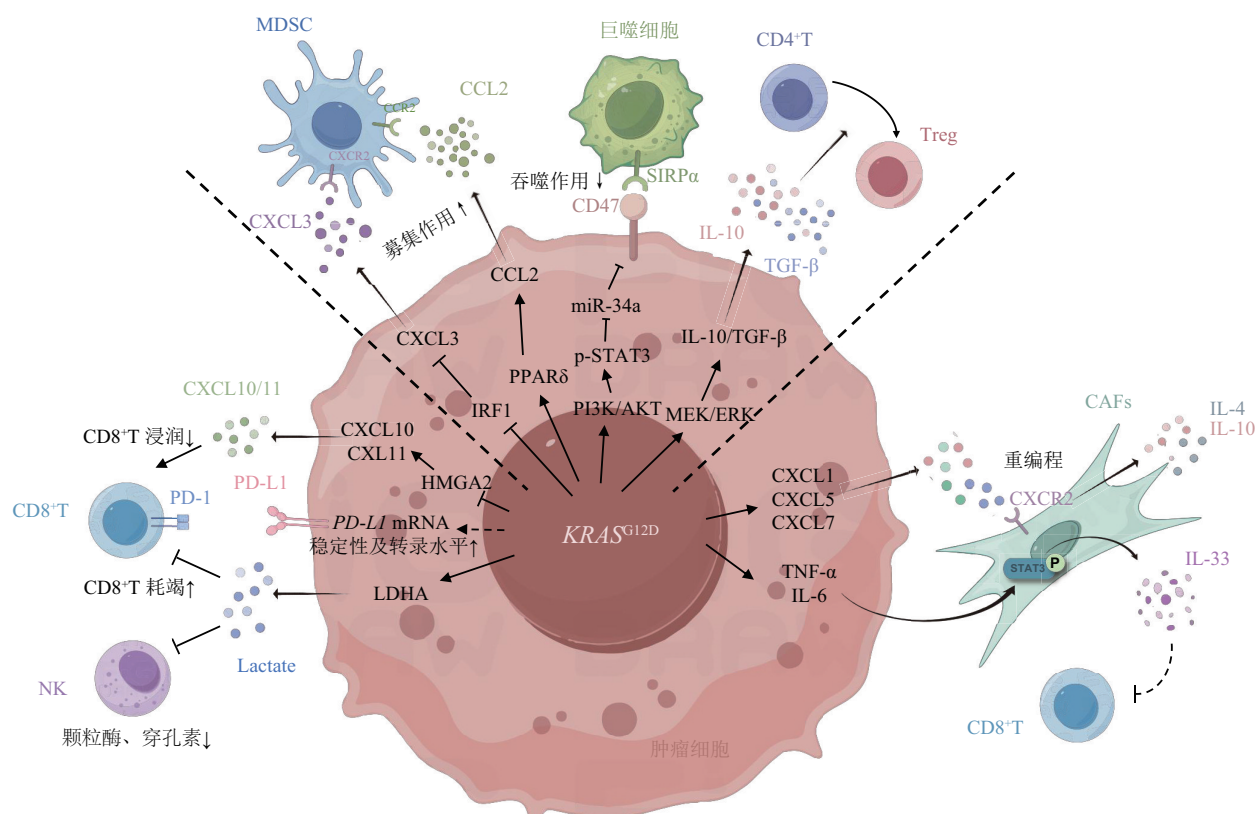


Fig. 1 KRAS mutations and tumor immune microenvironment

图1 KRAS基因突变与肿瘤免疫微环境

MDSC: 髓源性抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cells); CXCL3: C-X-C基序趋化因子配体3 (C-X-C motif chemokine ligand 3); CXCR2: C-X-C基序趋化因子受体2 (C-X-C motif chemokine receptor 2); IRF1: 干扰素调节因子1 (interferon regulatory factor 1); CCL2: C-C基序趋化因子配体2 (C-C motif chemokine ligand 2); CCR2: C-C基序趋化因子受体2 (C-C motif chemokine receptor 2); PPAR δ : 过氧化物酶体增殖物激活受体 δ (peroxisome proliferators-activated receptors δ); Macrophage: 巨噬细胞; SIRP α : 信号调节蛋白 α (signal regulatory protein alpha, SIRP α); Treg: 调节性T细胞 (regulatory T cells); IL-10: 白介素-10 (interleukin-10); TGF- β : 转化生长因子 β (transforming growth factor β); PD-1: 程序性死亡受体1 (programmed death receptor 1); PD-L1: 程序性死亡受体配体1 (programmed death ligand 1); HMGA2: 高迁移率族蛋白A2 (high mobility group A2); LDHA: 乳酸脱氢酶A (lactate dehydrogenase A); Lactate: 乳酸; NK: 自然杀伤细胞 (natural killer cell); CAF: 肿瘤相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblasts); TNF- α : 肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α)。

降低肿瘤细胞分泌的CXCL10/CXCL11水平^[22], 从而抑制T细胞向肿瘤组织的迁移。同时, KRAS突变还会通过调节免疫检查点分子或肿瘤细胞代谢产物等方式损害机体抗肿瘤免疫效应淋巴细胞的功能。

程序性死亡受体1 (programmed death-1, PD-1) 与程序性死亡受体配体1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 的相互作用会抑制CD8⁺T细胞活化、诱导T细胞发生凋亡, 是人类肿瘤产生免疫逃逸的重要机制之一^[23]。研究发现, 在人肺腺癌细胞系和组织中PD-L1的表达与KRAS^{G12D}突变相关。一方面, RAS突变会激活下游MEK-ERK信号通路使锌指蛋白36 (tristetraprolin, TTP) 发生磷

酸化, 导致TTP失去促进mRNA降解的活性, 使肿瘤细胞中PD-L1 mRNA的稳定性增加^[24]; 另一方面, RAS突变会激活下游AKT信号通路, 使PD-L1蛋白的翻译增加^[24]。这两条通路共同导致肿瘤细胞中PD-L1表达上调, 使CD8⁺T细胞发生功能耗竭。乳酸是许多致癌过程中的关键因子之一, 与癌症患者的不良预后密切相关^[25]。有文献表明, KRAS突变的细胞中乳酸脱氢酶A (lactate dehydrogenase A, LDHA) 的表达增加, 导致肿瘤细胞分泌乳酸增多^[26], 进而通过多种途径损害CD8⁺T细胞和NK细胞的增殖能力及抗肿瘤能力。

1.1.3 KRAS突变重编程CAFs发挥促肿瘤作用

肿瘤相关成纤维细胞 (cancer-associated

fibroblasts, CAFs) 是多种原发性和转移性肿瘤微环境的核心成分, 具有高度异质性和可塑性^[27]。除了产生有助于肿瘤基质结构和功能的细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 成分外, CAFs 还会分泌多种生长因子、细胞因子及趋化因子, 介导血管生成、癌细胞侵袭、促肿瘤免疫细胞的募集以及细胞毒性免疫细胞的抑制等过程, 最终以环境依赖的方式直接或间接地调节癌症进展和肿瘤免疫^[28-29]。

KRAS 突变可以通过不同机制发挥对 CAFs 重编程的调控作用。*KRAS*^{G12D} 突变会上调胰腺导管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) 细胞中 CXCR2 配体如 CXCL1、CXCL5、CXCL7 等的表达, 与 CAFs 上的 CXCR2 相互作用, 使 CAFs 重编程为具有低纤维化特征的表型, 低表达 α 平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA) 和 ECM 蛋白, 但高表达免疫抑制细胞因子如 IL-4、IL-10 等^[30]。*KRAS*^{G12D} 突变的肿瘤细胞还会通过分泌肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6 等激活 CAFs 中 JAK1/2-STAT3 通路, 进而驱动 IL-33 的表达, 抑制肿瘤组织中 CD8⁺T 细胞的浸润和活化, 显著增强肿瘤的生长^[31-32]。此外, 当使用小分子抑制剂 MRTX1133 靶向 *KRAS*^{G12D} 突变时, 肿瘤微环境中的 CAFs 会发生重编程并促进 CD8⁺T 细胞介导的抗肿瘤作用, 最终逆转胰腺癌的发展^[33]。

1.2 c-Myc 激活

MYC (也称为 c-Myc) 是另一种比较常见的原癌基因, 属于 Myc 基因家族, 有两个同源基因 *MYCL* (*L-Myc*) 和 *MYCN* (*N-Myc*)^[34], 该家族几乎在 50% 以上的人类癌症中发生失调, 通常与患者的不良预后相关^[35]。*c-Myc* 基因编码的蛋白质是一种具有碱性螺旋-环-螺旋亮氨酸拉链 (basic helix-loop-helix leucine zipper, bHLHZip) 结构的转录因子, 通过此结构域, c-Myc 可与 MYC 相关因子 X (MYC associated factor X, MAX) 蛋白形成异二聚体复合物, 该复合物与特定 DNA 识别序列 E-box 相互作用即可调节下游靶基因的转录^[36]。与因突变或截短而产生活性的原癌基因不同, *c-Myc* 很少发生突变, 通常表现为染色体重排以及转录调控异常导致的过度激活或过表达^[36]。肿瘤细胞中 c-Myc 的异常活化可促进癌症发生发展的多个过程, 还会通过多种方式调节肿瘤微环境中的细胞组成和不同免疫细胞的功能, 如影响主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex,

MHC) 分子、趋化因子和细胞因子的表达等 (图 2)。

1.2.1 c-Myc 异常激活促进免疫抑制性细胞的浸润与功能

c-Myc 异常活化会导致多种免疫抑制细胞浸润及功能增强。在胰腺上皮内肿瘤 (pancreatic intraepithelial neoplasia, PanIN) 中, c-Myc 激活会通过 CCL9 和 CXCL5 分别招募具有促肿瘤效应的 F4/80⁺CD206⁺ 巨噬细胞和 Ly-6B⁺ 中性粒细胞进入肿瘤组织^[37]。在肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 中, c-Myc 和扭曲家族 bHLH 转录因子 1 (twist family bHLH transcription factor 1, Twist1) 协同作用, 诱导 CCL2 和 IL-13 的分泌, 募集并极化 TAMs, 最终导致 HCC 肺转移的发生^[38]。

通过分析还发现, 在 c-Myc 高表达的胃癌 (gastric cancer, GC) 和 NSCLC 的肿瘤组织中, 肿瘤浸润的 CD8⁺T 细胞与效应 Treg (effector Treg, eTreg) 细胞的比例显著低于 c-Myc 低表达的肿瘤^[39]。过表达的 c-Myc 会直接上调糖酵解基因的表达, 导致乳酸分泌增多^[40-41], 而 Tregs 细胞则会通过单羧酸转运蛋白 1 (onocarboxylate transporter 1, MCT1) 主动摄取乳酸, 促进活化 T 细胞核内因子 1 (nuclear factors of activated T cells, NFAT) 易位到细胞核, 从而增强 Treg 细胞的抑制活性和 PD-1 的表达^[39]。

1.2.2 c-Myc 激活抑制效应细胞的抗肿瘤免疫功能

c-Myc 异常活化还会通过抑制 T、B、NK 细胞的浸润和抗肿瘤活性来支持肿瘤细胞的生存。研究表明, c-Myc 激活后, TME 中的 T、B 和 NK 细胞比例迅速下降^[42]。此外, 乳腺癌中 c-Myc 的过表达会破坏 T 细胞的浸润, 导致“非炎性”肿瘤微环境的形成, 最终诱导免疫逃逸^[43]。因此, 探究 c-Myc 如何抑制 T 细胞及 NK 细胞介导的抗肿瘤免疫功能并以此为理论基础开发新的抗肿瘤免疫疗法成为亟待解决的问题。

首先, c-Myc 的激活抑制抗原递呈能力是导致 T 细胞功能损伤的原因之一。T 细胞受体只能识别经过加工并被 MHC 分子呈递的抗原肽, 而肿瘤细胞往往会通过损害抗原加工和提呈的过程来逃避 T 细胞的识别和攻击。研究发现, c-Myc 调控 MHC-I 分子表达的机制与支架附着因子 (scaffold attachment factor B, SAFB) 的苏木化修饰有关。在 B 细胞淋巴瘤 (B cell lymphoma, BCL) 细胞中, c-Myc 通过诱导 SAFB 蛋白 294 位赖氨酸的苏

木化使 *MHC-I* 基因的表达受到抑制, 最终导致肿瘤浸润 T 细胞的丰度和活性降低, 使用苏木化抑制剂则可以完全逆转这一效应^[44]。其次, c-Myc 激活对免疫检查点分子的调控作用可能是造成 T 细胞耗竭的另一重要原因。在小鼠和人类肿瘤中均观察到, c-Myc 通过与 CD47 和 PD-L1 编码基因的启动子区结合, 直接调节 CD47 和 PD-L1 在肿瘤细胞的表达, 而抑制 c-Myc 表达会降低肿瘤细胞中 CD47 和 PD-L1 表达水平, 增强机体抗肿瘤免疫应答^[45]。此外, 在多种人类恶性实体瘤中也观察到 c-Myc 对 PD-L1 的调控作用^[46]。

除了对 T 细胞的抑制作用外, c-Myc 激活还会影响 NK 细胞介导的杀伤作用。在 T 细胞淋巴瘤发生过程中, c-Myc 激活显著降低了 NKp46⁺ NK 和 NKT 细胞的数量, 这可能是由于 c-Myc 通过转录抑制了 JAKs-STAT1/2 信号通路, 使淋巴瘤细胞分泌 I 型干扰素 (type I interferon, IFN-I) 受阻^[47]。

1.2.3 c-Myc 激活诱导 CAFs 重编程

c-Myc 过度激活的肿瘤细胞对肿瘤微环境的调控方式不仅限于与免疫细胞之间的相互作用, 其与 CAFs 之间的分子交互也是支持肿瘤细胞增殖、侵袭转移以及免疫逃逸的重要机制之一。越来越多的研究表明, 肿瘤来源的外泌体对癌症的形成和进展至关重要^[48]。c-Myc 的高水平表达会诱导乳腺癌细胞外泌体中 miR-105 的表达升高, CAFs 摄取这些外泌体后, 其中的 miR-105 可对 CAFs 进行重编程, 使 CAFs 根据代谢环境的变化表现出不同的代谢特征以促进肿瘤细胞生长^[49]。另外, c-Myc 通过胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor, IGF) 促进间质成纤维细胞向 CAFs 转化。在人乳腺上皮细胞中, c-Myc 活化会导致胰岛素样生长因子结合蛋白 6 (insulin-like growth factors binding protein-6, IGFBP-6) 分泌减少和 IGF1、IGF2 分泌增加, 通过与间质成纤维细胞上的胰岛素样生长因子 1 受体 (IGF1 receptor, IGF-1R) 结合促进其侵袭行为并向 CAFs 转化^[50], 有利于肿瘤转移的发生。

1.3 *ErbB-1* (*EGFR*) 突变

EGFR 是一种具有酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinases, RTKs) 活性的膜受体, 作为常见的原癌基因之一, 与多种人类恶性肿瘤的疾病进程之间存在紧密联系, 已成为创新药物研发的热门靶点之一^[51-52]。在生理情况下, EGFR 会在与其特异性配体如表皮生长因子 (epidermal growth factor,

EGF)、转化生长因子 α (transforming growth factor α , TGF- α) 等结合后被激活, 进而调控细胞的增殖和分化等^[53]。当 *EGFR* 基因发生突变或非正常扩增时, 其酪氨酸激酶活性则会发生异常激活, 最终驱动肿瘤的发生。近年来, 免疫检查点抑制剂在癌症治疗中取得了重要进展, 但在 EGFR 异常患者中的临床收益有限^[54-55], 提示 EGFR 信号转导可能介导了免疫抑制性肿瘤微环境的形成 (图 2)。

1.3.1 *EGFR* 突变促进免疫抑制性细胞的浸润与功能

肿瘤细胞中 *EGFR* 的激活突变会诱导 TAMs 的浸润与 M2 型极化。在 NSCLC 细胞中, *EGFR* 突变通过上调免疫球蛋白样转录物 4 (immunoglobulin-like transcript 4, ILT4) 的表达促进肿瘤细胞分泌 CCL2 和 CCL5, 增加巨噬细胞在 TME 中的募集并向 M2 型极化, 最终导致 T 细胞功能障碍^[56]。在胶质母细胞瘤 (glioblastoma, GBM) 中, EGFR 及其活性突变体 EGFRvIII 会通过 KRAS 上调 CCL2 的表达, 促进 TAMs 的浸润^[57]; 在 NSCLC 细胞中, *EGFR* 突变会激活下游 JAK/STAT3 信号通路, 直接上调 IL-4 的分泌, 促进 TAMs 向 M2 表型极化和耐药产生^[58]。此外, *EGFR* 突变还会同时从转录水平和翻译水平上调 CD47 分子在肿瘤细胞上的表达。在转录调控层面, *EGFR* 的激活突变会活化 NSCLC 细胞中 AKT/NF- κ B 和 ERK/c-Myc 两条信号通路, NF- κ B 和 c-Myc 作为转录因子直接调控 CD47 的表达^[59]; 在翻译后调控层面, *EGFR* 突变会促进 GBM 细胞中活化的酪氨酸蛋白激酶 c-Src 与 CD47 蛋白的结合, 导致 CD47 Y288 发生磷酸化, 抑制 E3 泛素连接酶三基序蛋白 21 (tripartite-motif protein 21, TRIM21) 与 CD47 之间的结合, 从而消除 TRIM21 介导的 CD47 K99/102R 多聚泛素化, 使 CD47 蛋白的降解减少^[60]。在这两种机制的协同作用下, *EGFR* 突变肿瘤细胞将高表达 CD47, 逃避巨噬细胞的吞噬。

另外, *EGFR* 突变可通过多种途径影响 MDSCs。在 GBM 细胞中, *EGFR* 突变会通过促进肿瘤细胞分泌 CXCL1/2/3 调节骨髓中多形核髓源性抑制细胞 (polymorphonuclear myeloid derived suppressor cells, PMN-MDSCs) 的输出, 将 PMN-MDSC 招募至脾脏及肿瘤引流淋巴结等组织, 介导全身免疫抑制微环境的形成^[61]。乳腺癌中 E 钙黏蛋白 (E-cadherin, E-cad) 变体 C-Ecad 会通过激活

EGFR-STAT3 信号直接上调 CXCL8 的转录, 进而促进 MDSCs 尤其是 PMN-MDSCs 的募集 [62]。

Tregs 浸润也会受到 EGFR 突变引起的肿瘤微环境重塑作用的调控。通过对比 EGFR 阳性和阴性脑转移瘤 (brain metastasis, BM) 患者肿瘤浸润免疫细胞的情况发现, EGFR 阳性 BMs 中 CD8⁺T 细胞数量减少、Tregs 数量增加 [63]。在肺腺癌 (lung adenocarcinoma, LUAD) 中, EGFR 突变可通过激活 c-Jun 氨基端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) /c-Jun 信号通路上调 CCL22 的转录增加 Tregs 的募集 [64], 同时诱导肿瘤细胞高表达 MHC-II 分子, 使 CD4⁺T 细胞向 Tregs 分化倾斜 [65]。

1.3.2 EGFR突变损害效应T细胞的抗肿瘤功能

免疫疗法对 EGFR 突变癌症患者的疗效不佳, 这可能与肿瘤浸润 CD8⁺T 细胞功能的抑制有关。首先, EGFR 信号激活通过 PI3K/AKT 通路下调干扰素调节因子 1 (IRF1) 的转录活性, 进而抑制 CXCL10 和 CCL5 等趋化因子的分泌, 最终阻碍 CD8⁺T 细胞向肿瘤微环境的浸润 [64]。其次, EGFR 突变型肿瘤通过分泌 TGF-β、IL-10 等免疫抑制因子, 直接抑制 CD8⁺T 细胞的细胞毒性功能。在

NSCLC 中, EGFR 突变激活下游 ERK1/2-p90RSK 信号, 驱动 TGF-β 的表达, 进而抑制了 CD8⁺T 细胞的浸润、增殖和细胞毒性 [66]。腺苷是另一种介导 EGFR 突变肿瘤免疫抑制的分子。研究发现, EGFR 突变会激活蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC), 促进肿瘤细胞中 CD73 的表达 [67]。CD73 又称胞外 5'-核苷酸酶 (Ecto-5'- nucleotidase, NT5E), 可以催化胞外单磷酸腺苷 (adenosine monophosphate, AMP) 转化为腺苷, 腺苷通过与 CD8⁺T 细胞、NK 细胞上的腺苷 A2A 受体 (adenosine A2A receptor, A2AR) 结合, 抑制效应细胞的增殖及杀伤能力 [68-69]。此外, IL-6 是多效性的炎性细胞因子, 在 EGFR 突变的 NSCLC 微环境中表达升高, 导致 CD8⁺T 细胞的浸润减少, NK 细胞活化性标志物如 Granzyme B、NKG2D 的表达降低, 清除 IL-6 则可以增强 NK 和 T 细胞亚群的激活 [70]。

EGFR 突变还可以通过上调 PD-L1 表达来抑制 T 细胞功能。DCs 是诱导初始 T 细胞增殖分化的主要抗原呈递细胞 (antigen-presenting cell, APCs), 在小鼠 Lewis 肺癌 (Lewis lung carcinoma, LLC)

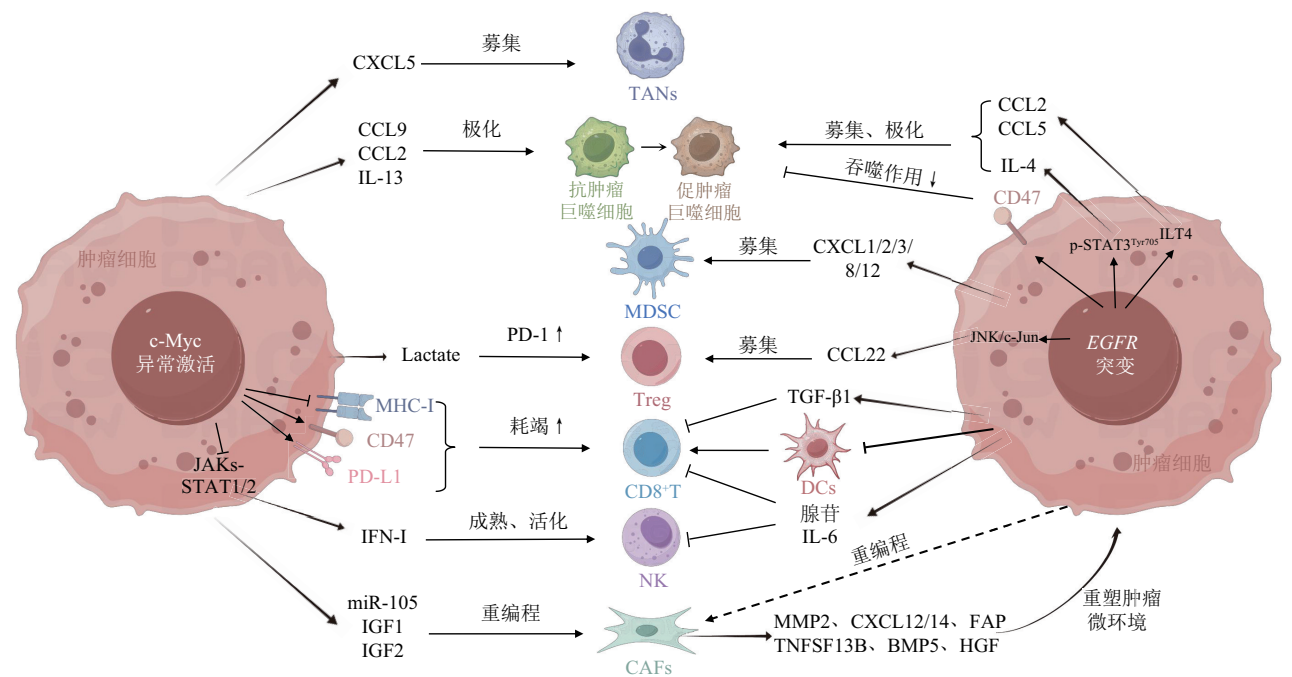


Fig. 2 Effects of *c-Myc* abnormal activation and *EGFR* mutation on tumor immune microenvironment

图2 *c-Myc*基因异常激活和*EGFR*基因突变对肿瘤免疫微环境的影响

TAN: 肿瘤相关中性粒细胞 (tumor-associated neutrophils); MHC-I: 主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex-I); IFN-I: I型干扰素 (type I interferon); IGF: 胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor); MMP2: 基质金属蛋白酶2 (matrix metalloproteinase 2); FAP: 成纤维细胞激活蛋白 (fibroblast activation protein); TNFSF13B: TNF超家族成员13B (tumor necrosis factor ligand superfamily member 13B); BMP5: 骨形态发生蛋白5 (bone morphogenetic protein 5); HGF: 肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor); ILT4: 免疫球蛋白样转录物4 (immunoglobulin-like transcript 4); JNK: c-Jun氨基端激酶 (c-Jun N-terminal kinase)。

模型中, EGFR 19号外显子缺失突变(EGFR exon 19 deletion, EGFR-19 del)的肿瘤细胞会分泌含有EGFR-19 del蛋白的外泌体,使肿瘤和引流淋巴结(lymph node, LN)中DCs呈现MHC-II/CD40/CD80低表达、PD-L1高表达且活化受损的表型,进而抑制CD8⁺T细胞的活化^[71]。在胶质母细胞瘤中,EGFR-ERK通路会通过上调COP9信号小体6(constitutive photomorphogenesis 9 signalosome subunit 6, CSN6)抑制PD-L1蛋白的降解,维持肿瘤细胞上PD-L1蛋白的稳定,导致CD8⁺T细胞浸润减少^[72]。

1.3.3 EGFR突变通过CAFs重塑肿瘤微环境

对EGFR突变肺腺癌的单细胞转录组分析显示,CAFs的总体比例减少,其中瘦素受体(leptin receptor, LEPR)阳性CAFs和肌成纤维细胞(myofibroblastic CAFs, myCAFs)为主要亚型。LEPR是间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)的标志,LEPR⁺CAFs即可视为MSCs样CAFs,这群细胞通过特异性表达基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase 2, MMP2)、CXCL14、CXCL12等重塑肿瘤微环境^[73]。MMP2通过功能失调的DC-T细胞串扰介导肿瘤免疫逃逸^[74];CXCL12可以增加局部血管通透性^[75]、募集CXCR4⁺单核细胞并促进其成为免疫抑制性脂质相关巨噬细胞(lipid-associated macrophage, LAM)亚群^[76]。

2 抑癌基因与肿瘤免疫微环境

抑癌基因又被称为肿瘤抑制基因,在调控细胞周期和DNA复制等方面起关键作用,并且其功能性失活也是肿瘤发生发展的重要事件^[77]。常见的抑癌基因主要有肿瘤蛋白53(tumor protein 53, p53)、视网膜母细胞瘤基因(retinoblastoma, RB1)、磷酸酯酶与张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)、腺瘤性息肉病基因(adenomatous polyposis coli, APC)、乳腺癌易感基因1/2(breast cancer susceptibility gene1/2, BRCA1/2)等,下面主要围绕抑癌基因p53以及PTEN对肿瘤免疫微环境的作用展开讨论。

2.1 p53失调

p53是人类恶性肿瘤中最常出现失调的抑癌基因。作为转录因子,p53发挥多样且复杂的作用,包括应对压力和损伤时诱导细胞周期停滞、介导受损细胞衰老及凋亡、促进DNA损伤修复、维持基因组稳定性^[78-82],以及近年来发现的p53参与代

谢^[82]及铁死亡调控^[83-84]、免疫调节^[85]等新兴作用。研究发现,p53失调通常是在其DNA结合结构域(DNA-binding domain, DBD)发生错义突变,突变后的p53功能会发生3种改变,分别为功能缺失(loss of function, LOF)、显性负效应(dominant negative effect, DNE)和功能获得(gain of function, GOF),这3种改变都会促进癌症的发生发展^[86]。野生型p53(wild type p53, WT p53)在生理条件下具有免疫调节作用,而p53失调在肿瘤免疫逃逸中发挥重要影响(图3)。

2.1.1 p53失调促进免疫抑制细胞亚群的浸润

中性粒细胞是在外周循环中数量最多的一种炎症免疫细胞,与TAMs相似,肿瘤相关中性粒细胞(tumor-associated neutrophils, TANs)也存在不同的极化表型:在肿瘤发生的早期,TANs主要表现为具有抗肿瘤活性的N1型;随着肿瘤的发展,N2型TANs逐渐增多并发挥促肿瘤作用^[87-88]。在乳腺癌小鼠模型中,p53缺失促进了肿瘤细胞表达Wnt配体,与卷曲受体7(frizzled receptor 7, FZD7)和FZD9相互作用诱导TAMs活化,上调IL-1 β 的表达^[89]。IL-1 β 是典型的促炎细胞因子,可以直接驱动中性粒细胞的募集及增殖,导致肿瘤组织中中性粒细胞尤其是未成熟中性粒细胞亚群增多^[90]。在携带Kras^{G12D/+};Trp53^{R172H}的胰腺癌原位小鼠模型中,GOF p53^{R172H}突变会诱导肿瘤细胞分泌CXCL2,进而促进中性粒细胞向肿瘤组织的浸润,并且导致了CD40免疫疗法联合化疗治疗耐药性的产生^[91]。

TAMs和MDSCs的浸润及功能也受到p53状态的影响。在小鼠自发肝癌模型中,p53缺失会促进肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)分泌IL-34,与巨噬细胞上的集落刺激因子1受体(colony stimulating factor 1 receptor, CSF1R)结合后,增强PPAR信号通路活性和CD36的表达。CD36是脂质代谢过程中关键的脂肪酸传感器和调节剂,可以促进巨噬细胞中的脂质积累和脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)代谢,驱动泡沫样TAMs的M2样极化^[92]。在结直肠癌中,携带GOF p53突变的肿瘤细胞会通过分泌含有miR-1246的外泌体对TAMs进行重编程,使其大量分泌IL-10、TGF- β 和CCL2等细胞因子,进一步促进肿瘤免疫抑制^[93]。在胰腺癌和肺癌小鼠模型中,p53缺失通过促进肿瘤细胞CXCL1、CXCL5、M-CSF和单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemoattractant protein 1, MCP1)等细胞因子的分泌,参与MDSCs募集和

巨噬细胞分化等过程, 并诱导小鼠脾脏和引流淋巴结中CTLA-4⁺Treg细胞的数量增加^[94]。

2.1.2 p53失调影响先天免疫与适应性免疫

有研究表明, 环磷酸鸟苷-磷酸腺苷合酶-干扰素基因刺激物 (cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon genes, cGAS-STING) 信号通路在抗肿瘤免疫中发挥着至关重要的作用, 其调控的多种细胞因子尤其是IFN-I具有激活先天免疫并桥接先天免疫和适应性免疫反应的作用^[95-96]。研究表明, 增强肿瘤细胞中cGAS-STING通路是WT p53发挥肿瘤抑制功能的方式之一, 而p53突变则会干扰这一机制, 进而介导免疫逃逸的发生。与WT p53的作用不同, 突变型p53会与cGAS-STING通路中的关键分子TANK结合蛋白激酶1 (TANK binding protein kinase 1, TBK1) 相互作用, 阻止TBK1/STING/IRF3三聚体复合物的形成, 导致IFN-I应答减弱, 肿瘤浸润NK细胞和CD8⁺T细胞减少^[97]。

p53通过调控肿瘤细胞中PD-L1分子的表达来影响T细胞的功能。在恶性胸膜间皮瘤 (malignant pleural mesothelioma, MPM) 中, WT p53过表达会诱导miR-320a、miR-200a和miR-34a上调, 通过直接靶向PD-L1 3'非翻译区

(3' untranslated region, 3'-UTR) 抑制PD-L1的表达^[98], 而p53突变则会阻断这一作用途径。在急性髓系白血病中, WT p53表达的恢复可以驱动肿瘤细胞上MHC-II分子和肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体1/2 (tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand 1/2, TRAIL-R1/2) 的转录, 增强肿瘤细胞对T细胞介导的细胞毒作用的敏感性^[99]。此外, 肿瘤细胞中p53的表达还会影响CD8⁺T细胞的浸润。在胰腺导管腺癌中, p53的错义突变会通过促进纤维化肿瘤微环境的形成, 阻碍CD8⁺T细胞的浸润, 导致肿瘤的快速生长^[100]。

2.1.3 p53失调诱导CAFs重编程

肿瘤中p53基因的失调会导致正常成纤维细胞获得CAFs样特征。在结直肠癌中, p53^{R273H}突变通过增加肿瘤细胞外泌体中miR-21-3p和miR-769-3p的表达, 激活成纤维细胞中的TGF-β/Smad通路, 上调α-SMA、波形蛋白 (vimentin, VIM) 和TGF-β的表达, 并诱导EMT和肺转移的发生^[101]。在p53缺失的结直肠癌中, 肿瘤细胞一方面通过上调外泌体中的miR-1249-5p、miR-6737-5p和miR-6819-5p靶向抑制成纤维细胞中p53表达, 导致成纤维细胞增殖能力增强^[102], 另一方面通过上调miR-5703抑制成纤维细胞中Apelin受体 (Apelin receptor,

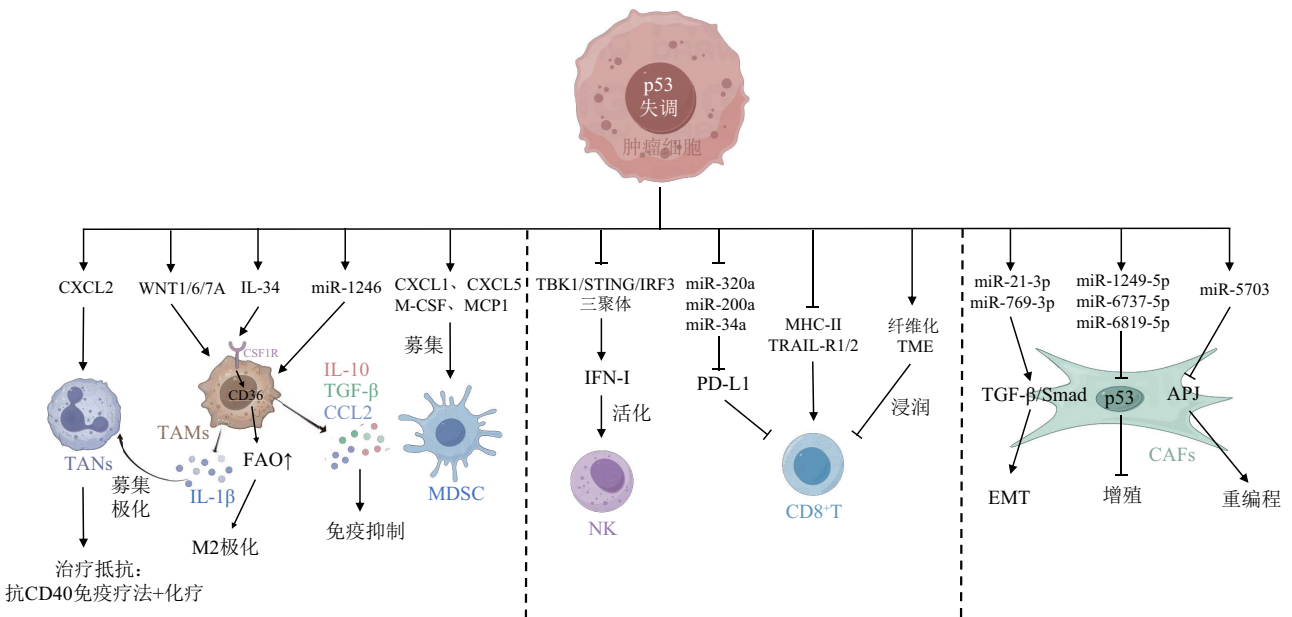


Fig. 3 p53 maladjustment and tumor immune microenvironment
图3 p53基因失调与肿瘤免疫微环境

FAO: 脂肪酸氧化 (fatty acid oxidation); CSF1R: 集落刺激因子1受体 (colony stimulating factor 1 receptor); M-CSF: 巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage colony-stimulating factor); MCP1: 单核细胞趋化蛋白1 (monocyte chemoattractant protein 1); TBK1: TANK结合蛋白激酶1 (TANK binding protein kinase 1); TRAIL: 肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand); APJ: Apelin受体 (Apelin receptor)。

APJ) 的表达, 诱导其表现出 CAFs 样特性^[103]。此外, 结直肠癌细胞中的热休克蛋白 90 (heat shock proteins 90, HSP90) 可以稳定 GOF 突变 p53 蛋白, 帮助其包装成 EVs 并转移至成纤维细胞, 影响成纤维细胞中 p53 基因的信号转导和转录调节, 最终促进其转化为 CAFs^[104], 进而促进肿瘤细胞的生长。

2.2 PTEN失活

PTEN 是人类癌症中最常失活的抑癌基因之一, 其转录以及翻译水平的微小变化都可能对肿瘤的发生发展产生重要影响。PTEN 功能多样, 几乎涉及癌症发生发展的每个环节, 包括维持基因组稳定性、负调控细胞周期、抑制癌症侵袭转移、影响细胞代谢水平^[105-107]等。

2.2.1 PTEN失活增加免疫抑制性细胞亚群的浸润

肿瘤细胞中 *PTEN* 基因失活会通过 PI3K 依赖或非依赖途径影响 TAMs 的浸润及功能。首先, PTEN 缺失会影响 TAMs 极化。肿瘤细胞分泌的 PTEN 蛋白会与巨噬细胞上的含丛蛋白结构域 2 (plexin-domain containing 2, PLXDC2) 结合, 激活 TAMs 中 JAK2-STAT1 信号通路, 将 TAMs 从免疫抑制表型重编程为 M1 表型, 进而激活 CD8⁺T 和 NK 细胞的杀伤活性^[108]。在 GBM 和卵巢癌中, PTEN 失活则促进了 M1 型巨噬细胞向 M2 型转变, 并促进 M2 型巨噬细胞的迁移^[109], 该过程可能与 PTEN 介导的 cGAS-STING 通路的活化降低^[110]及 IL-33 的表达上调相关^[111]。其次, PTEN 缺失与 TAMs 的浸润增强相关。在多形性胶质母细胞瘤中, PTEN 缺失会激活肿瘤细胞中的转录因子 Yes 相关蛋白 1 (Yes-associated protein, YAP1), 增加巨噬细胞趋化因子赖氨酰氧化酶 (lysyl oxidase, LOX) 的分泌。LOX 通过巨噬细胞上的 $\beta 1$ 整合素 ($\beta 1$ integrin, ITGB1) 内化, 激活下游 H₂O₂-富含脯氨酸的酪氨酸激酶 2 (proline-rich tyrosine kinase 2, PYK2) 信号通路, 使免疫抑制型巨噬细胞向肿瘤组织迁移^[112]。此外, PTEN 缺失介导的中性粒细胞浸润与免疫治疗预后不佳密切相关。在肾透明细胞癌中敲除 PTEN 可显著上调多种中性粒细胞趋化因子的表达, 包括 CXCL1、CXCL8 等, 并且数据库分析结果显示中性粒细胞标志物的高表达与患者的不良预后呈正相关^[113], 表明 PTEN 缺失可能通过招募大量中性粒细胞形成抑制性 TME, 促进癌症进展。

在 PTEN 缺失的肿瘤微环境中, MDSCs 和 Tregs 的数量也出现增多。在小鼠前列腺癌模型中, 上皮细胞特异性 PTEN 缺失通过上调炎症因子 Csf1 和 IL-1 β 刺激前列腺组织中 Gr-1⁺CD11b⁺MDSCs 扩增, 在癌变早期促进免疫抑制微环境的形成^[114]。肿瘤细胞 PTEN 缺失还会促进 IL-6 的分泌, 进而促进 MDSCs 在前列腺癌中的募集与激活^[115]。此外, 在肺鳞状细胞癌及前列腺癌肝转移模型中, PTEN 低表达的肿瘤组织通常伴随着 Foxp3⁺Tregs 丰度的升高, 这可能是由 TGF- β /CXCL10 分泌增多或吲哚胺 2,3-双加氧酶 1 (indoleamine 2,3-dioxygenase 1, IDO1) 的表达上调介导的^[116-117]。

2.2.2 PTEN失活损害T细胞功能

在多种肿瘤类型中, PTEN 缺失和 PI3K 通路的异常激活均与 T 细胞浸润减少以及免疫抑制状态的加剧相关^[118]。在黑色素瘤患者中, PTEN 缺失增加了免疫抑制性细胞因子 VEGF 的表达, 导致 T 细胞在肿瘤中的浸润减少, 并同时抑制肿瘤细胞自噬的发生, 保护其免受 T 细胞介导的杀伤^[119]。恢复 PTEN 表达可以诱导前列腺癌细胞发生自噬, 并通过释放损伤相关分子模式 (damage associated molecular patterns, DAMPs) 促进 CD8⁺T 细胞的浸润及杀伤功能^[120]。此外, 在结直肠癌和骨肉瘤中, PTEN 缺失通过 PI3K/AKT/NF- κ B 轴上调肿瘤细胞表面 PD-L1 的表达, 抑制 CD8⁺T 细胞介导的免疫反应^[121-122]。

2.2.3 PTEN失活诱导CAFs重编程

PTEN 失活的肿瘤细胞对 CAFs 发挥重编程作用, 在促进肿瘤进展过程中发挥着关键作用。在前列腺癌小鼠模型中, PTEN 缺失通过诱导骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 2 和 7 的分泌使 CAFs 中 Smad 发生磷酸化, 并激活下游基质细胞衍生因子 1 (stromal cell-derived factor-1, SDF-1) 的合成, 促进血管生成^[123]。值得注意的是, CAFs 与肿瘤细胞 *PTEN* 基因之间的作用并不是单向的。CAFs 衍生的外泌体会靶向抑制肿瘤细胞中 PTEN 的表达, 激活下游 AKT 信号通路, 促进肿瘤细胞的增殖、侵袭及化疗耐药^[124-127]。因此, 在临床治疗过程中, 阻断肿瘤细胞与 CAFs 之间的分子串扰或许可以作为癌症治疗的新方向 (图 4)。

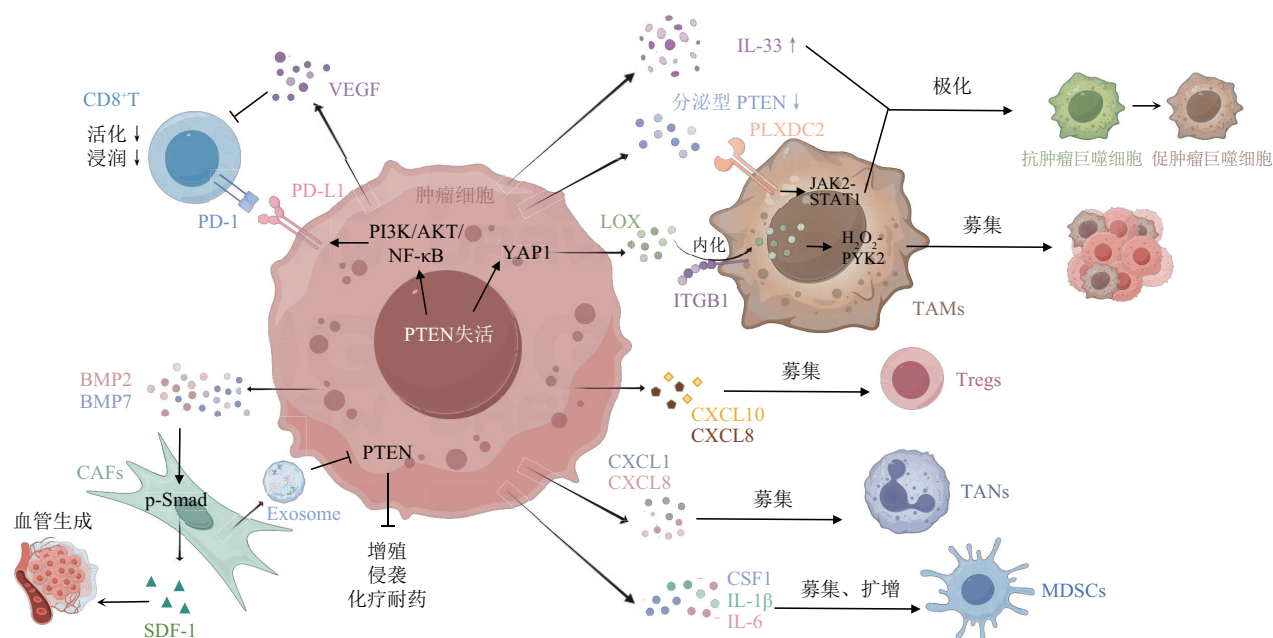


Fig. 4 PTEN inactivation and tumor immune microenvironment

图4 PTEN基因失活与肿瘤免疫微环境

IL-33: 白介素-33 (interleukin-33); LOX: 赖氨酰氧化酶 (lysyl oxidase); ITGB1: $\beta 1$ 整合素 ($\beta 1$ integrin); PYK2: 富含脯氨酸的酪氨酸激酶2 (proline-rich tyrosine kinase 2); VEGF: 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor); BMP: 骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein); SDF-1: 基质细胞衍生因子1 (stromal cell-derived factor-1)。

3 针对肿瘤细胞基因改变的免疫疗法

如上所述, 肿瘤细胞中原癌基因与抑癌基因的异常改变会通过不同机制影响免疫微环境, 进而影响肿瘤的进展、患者的生存期以及临床治疗效果, 提示靶向肿瘤细胞中原癌或抑癌基因失调、逆转肿瘤免疫抑制微环境在开发新型治疗策略过程中的巨大潜力。

3.1 KRAS抑制剂增强免疫治疗

KRAS基因突变诱导的免疫抑制微环境常常介导肿瘤对常规化疗/放疗和免疫疗法的治疗抵抗, 因此KRAS抑制剂与免疫疗法联用的方案具有极大的治疗潜力。在KRAS^{G12C}突变NSCLC和胰腺癌模型中, 使用KRAS抑制剂可以显著减少瘤内浸润的MDSCs, 使M1型巨噬细胞、DCs、CD4⁺T和CD8⁺T细胞数量增多, 恢复抗肿瘤免疫功能。与单药治疗相比, KRAS抑制剂与 α PD-1疗法联合使用会产生更加持久且有效的抗肿瘤效果^[33, 128]。在小鼠原发性胰腺导管腺癌模型中, KRAS抑制剂与CXCR1/2抑制剂、抗LAG3抗体和抗4-1BB抗体同时联合使用可以产生强大的协同作用, 有效延长小

鼠的生存期, 其中近40%的小鼠出现了肿瘤的完全消退^[129]。靶向KRAS突变下游分子如SLC25A22或天冬酰胺^[130]、JAK1/2^[131]等也可以达到同样的效果。

3.2 过表达p53增强免疫治疗

在肝细胞癌中, 与单独使用免疫检查点阻断疗法 (immune checkpoint blockade, ICB) 相比, p53 mRNA纳米药物与 α PD-1抗体联合可以更有效地逆转肿瘤免疫抑制并延缓疾病进程^[132]。使用脂质纳米粒 (lipid nanoparticle, LNP) 递送靶向p53^{E285K}突变的单克隆抗体可以通过增强抗肿瘤免疫作用, 有效抑制肿瘤生长及转移, 是一种针对p53突变癌症患者潜在的精准医学策略^[133]。p53基因突变会使急性髓系白血病细胞中马球样激酶4 (polo like kinase 4, PLK4) 表达增加, 利于形成免疫抑制微环境。PLK4抑制剂CFI-400945单独使用可以有效增强巨噬细胞和T细胞的抗肿瘤作用, 其与抗CD47抗体联合使用会产生协同作用, 使肿瘤负荷更低^[134]。

3.3 干预其他癌基因与免疫治疗

在PTEN缺失乳腺癌中, 使用PI3K β 抑制剂可以激活抗肿瘤免疫功能, 并与免疫疗法协同抑制肿

瘤生长^[135]。通过 mRNA 脂质纳米粒递送^[120]或驱化素 (Chemerin) 给药^[136]等方法可以靶向恢复肿瘤细胞中失活 PTEN 的功能, 并激活机体抗肿瘤免疫, 在改善 T 细胞介导的免疫疗法等方面具有巨大的应用前景。使用拓扑异构酶 I 抑制剂伊立替康活性代谢产物 SN-38 或二甲双胍可以通过激活转录因子叉头盒蛋白 O3 (forkhead box O3, FOXO3) 抑制 c-Myc 和 STAT3 表达, 增强 NK 和 CD8⁺T 细胞的抗肿瘤免疫反应, 恢复肿瘤对 αPD-1 治疗的敏感性^[137]。在 NSCLC 中, EGFR 突变会通过上调 CD47 表达促进肿瘤细胞逃避先天免疫攻击, 因此抗 CD47 抗体与 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂的联合用药显示出更强大的抗肿瘤活性, 具有巨大的临床转化前景^[59]。

4 总结与展望

肿瘤细胞的基因突变显著影响肿瘤免疫微环境, 因此在治疗的同时加入特定的免疫疗法可能带来更好的治疗效果。例如, 将以 NK 细胞为基础的癌症免疫疗法或基于 CAFs 的治疗策略与 c-Myc 抑制剂进行联合的新治疗方案是解决 c-Myc 靶点难成药问题的方法之一, 在使用 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 (epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI) 的同时对其下游特异性靶点进行干预, 或许可达到改善病人生存期及解决 EGFR-TKI 获得性耐药的目的。此外, 将其他肿瘤基因改变作为靶点改善 TME 进而抑制肿瘤进程的研究也层出不穷。例如, 在管腔乳腺癌中, 原癌基因磷脂酰肌醇 4, 5-二磷酸 3 激酶催化亚基 α (phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit α, PIK3CA) 突变会通过 5-脂氧合酶 (5-lipoxygenase, 5-LOX) 依赖性花生四烯酸 (arachidonic acid, AA) 通路募集 MDSCs, 诱导肿瘤免疫逃逸的发生。因此, 靶向 PI3K/5-LOX/LTB4 轴的药物可以与 ICB 治疗产生协同作用, 为难治性晚期管腔乳腺癌患者提供新的治疗方案^[138]。在抑癌基因 BRCA1 失活引起的乳腺癌中, S100A9-CXCL12 信号转导抑制剂与 αPD-1 抗体联用可以有效抑制肿瘤生长^[139]。在原癌基因 BRAF 突变的黑色素瘤中, 靶向血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor A, VEGFA) 和 BRAF 可以刺激 M1 型巨噬细胞和 CD8⁺T 细胞的浸润, 增强肿瘤对 ICB 疗法的敏感性^[140]。总之, 将肿瘤细胞中某些异常表达的基因或其下游分子作为

临床治疗靶点具有可观的发展前景, 这些药物介导的肿瘤免疫微环境重塑作用为提高 ICB 疗法疗效提供了环境基础, 为改善患者对肿瘤总体免疫治疗的反应开拓了新思路。

如今, 研究人员逐渐意识到原癌或抑癌基因在肿瘤免疫研究中的重要价值, 关于这方面问题的机制还在不断被完善, 许多新兴的联合治疗方案被陆续提出。然而, 要使更多的患者受益, 基于肿瘤基因遗传改变的免疫治疗还需要克服许多挑战和障碍, 如癌症的发生通常不是单一基因突变造成的, 那么如何针对不同基因畸变组合采用最优化的治疗策略, 还需要进一步探索和思考。未来, 关于该方向的研究成果具有开阔的应用前景, 为实现人类癌症精准化治疗提供了新的可能性。

参 考 文 献

- [1] Jassim A, Rahrmann E P, Simons B D, *et al.* Cancers make their own luck: theories of cancer origins. *Nat Rev Cancer*, 2023, **23**(10): 710-724
- [2] Bray F, Laversanne M, Sung H, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2024, **74**(3): 229-263
- [3] Lau T Y, Poon R Y C. Whole-genome duplication and genome instability in cancer cells: double the trouble. *Int J Mol Sci*, 2023, **24**(4): 3733
- [4] Qin X, Cardoso Rodriguez F, Sufi J, *et al.* An oncogenic phenoscape of colonic stem cell polarization. *Cell*, 2023, **186**(25): 5554-5568.e18
- [5] Martínez-Jiménez F, Muñíos F, Sentís I, *et al.* A compendium of mutational cancer driver genes. *Nat Rev Cancer*, 2020, **20**(10): 555-572
- [6] Yuan S, Almagro J, Fuchs E. Beyond genetics: driving cancer with the tumour microenvironment behind the wheel. *Nat Rev Cancer*, 2024, **24**(4): 274-286
- [7] Goyns M H, Hancock B W. Importance of oncogene research to the cancer clinician. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 1991, **3**(3): 168-176
- [8] Prior I A, Hood F E, Hartley J L. The frequency of ras mutations in cancer. *Cancer Res*, 2020, **80**(14): 2969-2974
- [9] Parikh K, Banna G, Liu S V, *et al.* Drugging KRAS: current perspectives and state-of-art review. *J Hematol Oncol*, 2022, **15**(1): 152
- [10] Ryan M B, Fecce de la Cruz F, Phat S, *et al.* Vertical pathway inhibition overcomes adaptive feedback resistance to KRAS (G¹²C) inhibition. *Clin Cancer Res*, 2020, **26**(7): 1633-1643
- [11] Zeissig M N, Ashwood L M, Kondrashova O, *et al.* Next batter up! Targeting cancers with KRAS-G12D mutations. *Trends Cancer*, 2023, **9**(11): 955-967
- [12] Tahir R, Renuse S, Udainiya S, *et al.* Mutation-specific and common phosphotyrosine signatures of KRAS G12D and G13D

- alleles. *J Proteome Res*, 2021, **20**(1): 670-683
- [13] Lasser S A, Ozbay Kurt F G, Arkhypov I, *et al.* Myeloid-derived suppressor cells in cancer and cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol*, 2024, **21**(2): 147-164
- [14] Liao W, Overman M J, Boutin A T, *et al.* KRAS-IRF2 axis drives immune suppression and immune therapy resistance in colorectal cancer. *Cancer Cell*, 2019, **35**(4): 559-572.e7
- [15] Bao Y, Tong C, Xiong X. CXCL3: a key player in tumor microenvironment and inflammatory diseases. *Life Sci*, 2024, **348**: 122691
- [16] Liu Y, Deguchi Y, Wei D, *et al.* Rapid acceleration of KRAS-mutant pancreatic carcinogenesis *via* remodeling of tumor immune microenvironment by PPAR δ . *Nat Commun*, 2022, **13**(1): 2665
- [17] Kadamoto S, Izumi K, Mizokami A. Roles of CCL2-CCR2 axis in the tumor microenvironment. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(16): 8530
- [18] Mugarza E, van Maldegem F, Boumelha J, *et al.* Therapeutic KRAS(G¹²C) inhibition drives effective interferon-mediated antitumor immunity in immunogenic lung cancers. *Sci Adv*, 2022, **8**(29): eabm8780
- [19] van Duijn A, Van der Burg S H, Scheeren F A. CD47/SIRP α axis: bridging innate and adaptive immunity. *J Immunother Cancer*, 2022, **10**(7): e004589
- [20] Hu H, Cheng R, Wang Y, *et al.* Oncogenic KRAS signaling drives evasion of innate immune surveillance in lung adenocarcinoma by activating CD47. *J Clin Invest*, 2023, **133**(2): e153470
- [21] Cheng H, Fan K, Luo G, *et al.* Kras(G12D) mutation contributes to regulatory T cell conversion through activation of the MEK/ERK pathway in pancreatic cancer. *Cancer Lett*, 2019, **446**: 103-111
- [22] Liu C, Zheng S, Wang Z, *et al.* KRAS-G12D mutation drives immune suppression and the primary resistance of anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy in non-small cell lung cancer. *Cancer Commun (Lond)*, 2022, **42**(9): 828-847
- [23] Jiang X, Wang J, Deng X, *et al.* Role of the tumor microenvironment in PD-L1/PD-1-mediated tumor immune escape. *Mol Cancer*, 2019, **18**(1): 10
- [24] Coelho M A, de Carné Trécesson S, Rana S, *et al.* Oncogenic RAS signaling promotes tumor immunoresistance by stabilizing PD-L1 mRNA. *Immunity*, 2017, **47**(6): 1083-1099.e6
- [25] Chen S, Xu Y, Zhuo W, *et al.* The emerging role of lactate in tumor microenvironment and its clinical relevance. *Cancer Lett*, 2024, **590**: 216837
- [26] Byun J K, Park M, Yun J W, *et al.* Oncogenic KRAS signaling activates mTORC1 through COUP-TFII-mediated lactate production. *EMBO Rep*, 2019, **20**(6): e47451
- [27] Yang D, Liu J, Qian H, *et al.* Cancer-associated fibroblasts: from basic science to anticancer therapy. *Exp Mol Med*, 2023, **55**(7): 1322-1332
- [28] Caligiuri G, Tuveson D A. Activated fibroblasts in cancer: perspectives and challenges. *Cancer Cell*, 2023, **41**(3): 434-449
- [29] Chen Y, McAndrews K M, Kalluri R. Clinical and therapeutic relevance of cancer-associated fibroblasts. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, **18**(12): 792-804
- [30] Awaji M, Saxena S, Wu L, *et al.* CXCR2 signaling promotes secretory cancer-associated fibroblasts in pancreatic ductal adenocarcinoma. *FASEB J*, 2020, **34**(7): 9405-9418
- [31] Donahue K L, Watkoske H R, Kadiyala P, *et al.* Oncogenic KRAS-dependent stromal interleukin-33 directs the pancreatic microenvironment to promote tumor growth. *Cancer Discov*, 2024, **14**(10): 1964-1989
- [32] Velez-Delgado A, Donahue K L, Brown K L, *et al.* Extrinsic KRAS signaling shapes the pancreatic microenvironment through fibroblast reprogramming. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2022, **13**(6): 1673-1699
- [33] Mahadevan K K, McAndrews K M, LeBleu V S, *et al.* KRAS (G12D) inhibition reprograms the microenvironment of early and advanced pancreatic cancer to promote FAS-mediated killing by CD8⁺ T cells. *Cancer Cell*, 2023, **41**(9): 1606-1620.e8
- [34] Llombart V, Mansour M R. Therapeutic targeting of “undruggable” MYC. *EBioMedicine*, 2022, **75**: 103756
- [35] Dhanasekaran R, Deutzmann A, Mahauad-Fernandez W D, *et al.* The MYC oncogene - the grand orchestrator of cancer growth and immune evasion. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, **19**(1): 23-36
- [36] Karadkhelkar N M, Lin M, Eubanks L M, *et al.* Demystifying the druggability of the MYC family of oncogenes. *J Am Chem Soc*, 2023, **145**(6): 3259-3269
- [37] Sodir N M, Kortlever R M, Barthet V J A, *et al.* MYC instructs and maintains pancreatic adenocarcinoma phenotype. *Cancer Discov*, 2020, **10**(4): 588-607
- [38] Dhanasekaran R, Baylot V, Kim M, *et al.* MYC and Twist1 cooperate to drive metastasis by eliciting crosstalk between cancer and innate immunity. *eLife*, 2020, **9**: e50731
- [39] Kumagai S, Koyama S, Itahashi K, *et al.* Lactic acid promotes PD-1 expression in regulatory T cells in highly glycolytic tumor microenvironments. *Cancer Cell*, 2022, **40**(2): 201-218.e9
- [40] Li M, Yu J, Ju L, *et al.* USP43 stabilizes c-Myc to promote glycolysis and metastasis in bladder cancer. *Cell Death Dis*, 2024, **15**(1): 44
- [41] Cargill K R, Stewart C A, Park E M, *et al.* Targeting MYC-enhanced glycolysis for the treatment of small cell lung cancer. *Cancer Metab*, 2021, **9**(1): 33
- [42] Muthalagu N, Monteverde T, Raffo-Iraolagoitia X, *et al.* Repression of the type I interferon pathway underlies MYC- and KRAS-dependent evasion of NK and B cells in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Discov*, 2020, **10**(6): 872-887
- [43] Wu S Y, Xiao Y, Wei J L, *et al.* MYC suppresses STING-dependent innate immunity by transcriptionally upregulating DNMT1 in triple-negative breast cancer. *J Immunother Cancer*, 2021, **9**(7): e002528
- [44] Demel U M, Böger M, Yousefian S, *et al.* Activated SUMOylation restricts MHC class I antigen presentation to confer immune evasion in cancer. *J Clin Invest*, 2022, **132**(9): e152383
- [45] Casey S C, Tong L, Li Y, *et al.* MYC regulates the antitumor immune response through CD47 and PD-L1. *Science*, 2016, **352**(6282): 227-231
- [46] Liang M Q, Yu F Q, Chen C. C-Myc regulates PD-L1 expression in esophageal squamous cell carcinoma. *Am J Transl Res*, 2020, **12**(2): 379-388

- [47] Swaminathan S, Hansen A S, Hefdal L D, *et al.* MYC functions as a switch for natural killer cell-mediated immune surveillance of lymphoid malignancies. *Nat Commun*, 2020, **11**(1): 2860
- [48] Abad Paskeh M D, Entezari M, Mirzaei S, *et al.* Emerging role of exosomes in cancer progression and tumor microenvironment remodeling. *J Hematol Oncol*, 2022, **15**(1): 83
- [49] Yan W, Wu X, Zhou W, *et al.* Cancer-cell-secreted exosomal miR-105 promotes tumour growth through the MYC-dependent metabolic reprogramming of stromal cells. *Nat Cell Biol*, 2018, **20**(5): 597-609
- [50] De Vincenzo A, Belli S, Franco P, *et al.* Paracrine recruitment and activation of fibroblasts by c-Myc expressing breast epithelial cells through the IGFs/IGF-1R axis. *Int J Cancer*, 2019, **145**(10): 2827-2839
- [51] Kang X, Li R, Li X, *et al.* EGFR mutations and abnormal trafficking in cancers. *Mol Biol Rep*, 2024, **51**(1): 924
- [52] Levantini E, Maroni G, Del Re M, *et al.* EGFR signaling pathway as therapeutic target in human cancers. *Semin Cancer Biol*, 2022, **85**: 253-275
- [53] Sabbah D A, Hajjo R, & Sweidan K. Review on epidermal growth factor receptor (EGFR) structure, signaling pathways, interactions, and recent updates of EGFR inhibitors. *Curr Top Med Chem*, 2020, **20**(10): 815-834
- [54] Attili I, Passaro A, Corvaja C, *et al.* Immune checkpoint inhibitors in EGFR-mutant non-small cell lung cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev*, 2023, **119**: 102602
- [55] Liu K J, Li H R, Tan Q Q, *et al.* Tumor immune microenvironment of NSCLC with EGFR exon 20 insertions may predict efficacy of first-line ICI-combined regimen. *Lung Cancer*, 2024, **195**: 107933
- [56] 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**(7): 3392-3416
- [57] An Z, Knobbe-Thomsen C B, Wan X, *et al.* EGFR cooperates with EGFRvIII to recruit macrophages in glioblastoma. *Cancer Res*, 2018, **78**(24): 6785-6794
- [58] Sun Y, Dong Y, Liu X, *et al.* Blockade of STAT3/IL-4 overcomes EGFR T790M-cis-L792F-induced resistance to osimertinib *via* suppressing M2 macrophages polarization. *EBioMedicine*, 2022, **83**: 104200
- [59] Hu L Y, Zhuang W T, Chen M J, *et al.* EGFR Oncogenic Mutations in NSCLC Impair Macrophage Phagocytosis and Mediate Innate Immune Evasion Through Up-Regulation of CD47. *J Thorac Oncol*, 2024, **19**(8): 1186-1200
- [60] Du L, Su Z, Wang S, *et al.* EGFR-induced and c-src-mediated CD47 phosphorylation inhibits TRIM21-dependent polyubiquitylation and degradation of CD47 to promote tumor immune evasion. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, **10**(27): e2206380
- [61] Yeo A T, Shah R, Aliaziz K, *et al.* Driver mutations dictate the immunologic landscape and response to checkpoint immunotherapy of glioblastoma. *Cancer Immunol Res*, 2023, **11**(5): 629-645
- [62] Zhou J, Xu H, Li X, *et al.* Targeting tumorous Circ-E-Cadherin encoded C-E-Cad inhibits the recruitment and function of breast cancer-associated myeloid-derived suppressor cells. *Pharmacol Res*, 2024, **204**: 107204
- [63] Xiao G, Li L, Tanzhu G, *et al.* Heterogeneity of tumor immune microenvironment of EGFR/ALK-positive tumors versus EGFR/ALK-negative tumors in resected brain metastases from lung adenocarcinoma. *J Immunother Cancer*, 2023, **11**(3): e006243
- [64] Sugiyama E, Togashi Y, Takeuchi Y, *et al.* Blockade of EGFR improves responsiveness to PD-1 blockade in *EGFR*-mutated non-small cell lung cancer. *Sci Immunol*, 2020, **5**(43): eaav3937
- [65] Zhao Y, Tang G, Li J, *et al.* Integrative transcriptome analysis reveals the molecular events underlying impaired T-cell responses in EGFR-mutant lung cancer. *Sci Rep*, 2024, **14**(1): 18366
- [66] Huang H, Zhu X, Yu Y, *et al.* EGFR mutations induce the suppression of CD8⁺ T cell and anti-PD-1 resistance *via* ERK1/2-p90RSK-TGF- β axis in non-small cell lung cancer. *J Transl Med*, 2024, **22**(1): 653
- [67] Tu E, McGlinchey K, Wang J, *et al.* Anti-PD-L1 and anti-CD73 combination therapy promotes T cell response to EGFR-mutated NSCLC. *JCI Insight*, 2022, **7**(3): e142843
- [68] Passarelli A, Aieta M, Sgambato A, *et al.* Targeting immunometabolism mediated by CD73 pathway in EGFR-mutated non-small cell lung cancer: a new hope for overcoming immune resistance. *Front Immunol*, 2020, **11**: 1479
- [69] Xia C, Yin S, To K K W, *et al.* CD39/CD73/A2AR pathway and cancer immunotherapy. *Mol Cancer*, 2023, **22**(1): 44
- [70] Patel S A, Nilsson M B, Yang Y, *et al.* IL6 mediates suppression of T- and NK-cell function in EMT-associated TKI-resistant EGFR-mutant NSCLC. *Clin Cancer Res*, 2023, **29**(7): 1292-1304
- [71] Yu S, Sha H, Qin X, *et al.* EGFR E746-A750 deletion in lung cancer represses antitumor immunity through the exosome-mediated inhibition of dendritic cells. *Oncogene*, 2020, **39**(13): 2643-2657
- [72] Su L, Guo W, Lou L, *et al.* EGFR-ERK pathway regulates CSN6 to contribute to PD-L1 expression in glioblastoma. *Mol Carcinog*, 2020, **59**(5): 520-532
- [73] Yang L, He Y T, Dong S, *et al.* Single-cell transcriptome analysis revealed a suppressive tumor immune microenvironment in EGFR mutant lung adenocarcinoma. *J Immunother Cancer*, 2022, **10**(2): e003534
- [74] Muniz-Bongers L R, McClain C B, Saxena M, *et al.* MMP2 and TLRs modulate immune responses in the tumor microenvironment. *JCI Insight*, 2021, **6**(12): 144913
- [75] Holter J C, Chang C W, Avendano A, *et al.* Fibroblast-derived CXCL12 increases vascular permeability in a 3-D microfluidic model independent of extracellular matrix contractility. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, **10**: 888431
- [76] Timperi E, Gueguen P, Molgora M, *et al.* Lipid-associated macrophages are induced by cancer-associated fibroblasts and mediate immune suppression in breast cancer. *Cancer Res*, 2022, **82**(18): 3291-3306
- [77] Lipsick J. A history of cancer research: tumor suppressor genes. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2020, **12**(2): a035907
- [78] Liu Y, Su Z, Tavana O, *et al.* Understanding the complexity of p53 in a new era of tumor suppression. *Cancer Cell*, 2024, **42**(6):

- 946-967
- [79] Wang Y H, Ho T L F, Hariharan A, *et al.* Rapid recruitment of p53 to DNA damage sites directs DNA repair choice and integrity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, **119**(10): e2113233119
- [80] Janic A, Abad E, Amelio I. Decoding p53 tumor suppression: a crosstalk between genomic stability and epigenetic control. *Cell Death Differ*, 2025, **32**(1): 1-8
- [81] Vaddavalli P L, Schumacher B. The p53 network: cellular and systemic DNA damage responses in cancer and aging. *Trends Genet*, 2022, **38**(6): 598-612
- [82] Mao Y, Jiang P. The crisscross between p53 and metabolism in cancer. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2023, **55**(6): 914-922
- [83] Liu Y, Gu W. p53 in ferroptosis regulation: the new weapon for the old guardian. *Cell Death Differ*, 2022, **29**(5): 895-910
- [84] Dibra D, Xiong S, Moyer S M, *et al.* Mutant p53 protects triple-negative breast adenocarcinomas from ferroptosis *in vivo*. *Sci Adv*, 2024, **10**(7): eadk1835
- [85] Efe G, Rustgi A K, Prives C. p53 at the crossroads of tumor immunity. *Nat Cancer*, 2024, **5**(7): 983-995
- [86] Butera A, Amelio I. Deciphering the significance of p53 mutant proteins. *Trends Cell Biol*, 2025, **35**(3): 258-268
- [87] Hedrick C C, Malanchi I. Neutrophils in cancer: heterogeneous and multifaceted. *Nat Rev Immunol*, 2022, **22**(3): 173-187
- [88] Zhong J, Zong S, Wang J, *et al.* Role of neutrophils on cancer cells and other immune cells in the tumor microenvironment. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2023, **1870**(7): 119493
- [89] Wellenstein M D, Coffelt S B, Duits D E M, *et al.* Loss of p53 triggers WNT-dependent systemic inflammation to drive breast cancer metastasis. *Nature*, 2019, **572**(7770): 538-542
- [90] de Jong M M E, Fokkema C, Papazian N, *et al.* An IL-1 β -driven neutrophil-stromal cell axis fosters a BAFF-rich protumor microenvironment in individuals with multiple myeloma. *Nat Immunol*, 2024, **25**(5): 820-833
- [91] Siolas D, Vucic E, Kurz E, *et al.* Gain-of-function p53(R172H) mutation drives accumulation of neutrophils in pancreatic tumors, promoting resistance to immunotherapy. *Cell Rep*, 2021, **36**(8): 109578
- [92] Nian Z, Dou Y, Shen Y, *et al.* Interleukin-34-orchestrated tumor-associated macrophage reprogramming is required for tumor immune escape driven by p53 inactivation. *Immunity*, 2024, **57**(10): 2344-2361.e7
- [93] Cooks T, Pateras I S, Jenkins L M, *et al.* Mutant p53 cancers reprogram macrophages to tumor supporting macrophages *via* exosomal miR-1246. *Nat Commun*, 2018, **9**(1): 771
- [94] Blagih J, Zani F, Chakravarty P, *et al.* Cancer-specific loss of p53 leads to a modulation of myeloid and T cell responses. *Cell Rep*, 2020, **30**(2): 481-496.e6
- [95] Samson N, Ablasser A. The cGAS-STING pathway and cancer. *Nat Cancer*, 2022, **3**(12): 1452-1463
- [96] Lanng K R B, Lauridsen E L, Jakobsen M R. The balance of STING signaling orchestrates immunity in cancer. *Nat Immunol*, 2024, **25**(7): 1144-1157
- [97] Ghosh M, Saha S, Bettke J, *et al.* Mutant p53 suppresses innate immune signaling to promote tumorigenesis. *Cancer Cell*, 2021, **39**(4): 494-508.e5
- [98] Costa C, Indovina P, Mattioli E, *et al.* P53-regulated miR-320a targets PDL1 and is downregulated in malignant mesothelioma. *Cell Death Dis*, 2020, **11**(9): 748
- [99] Ho J N H G, Schmidt D, Lowinus T, *et al.* Targeting MDM2 enhances antileukemia immunity after allogeneic transplantation *via* MHC-II and TRAIL-R1/2 upregulation. *Blood*, 2022, **140**(10): 1167-1181
- [100] Maddalena M, Mallel G, Nataraj N B, *et al.* TP53 missense mutations in PDAC are associated with enhanced fibrosis and an immunosuppressive microenvironment. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, **118**(23): e2025631118
- [101] Ju Q, Zhao L, Gao J, *et al.* Mutant p53 increases exosome-mediated transfer of miR-21-3p and miR-769-3p to promote pulmonary metastasis. *Chin J Cancer Res*, 2019, **31**(3): 533-546
- [102] Yoshii S, Hayashi Y, Iijima H, *et al.* Exosomal microRNAs derived from colon cancer cells promote tumor progression by suppressing fibroblast TP53 expression. *Cancer Sci*, 2019, **110**(8): 2396-2407
- [103] Saiki H, Hayashi Y, Yoshii S, *et al.* The apelin-apelin receptor signaling pathway in fibroblasts is involved in tumor growth *via* p53 expression of cancer cells. *Int J Oncol*, 2023, **63**(6): 139
- [104] Ma S, McGuire M H, Mangala L S, *et al.* Gain-of-function p53 protein transferred *via* small extracellular vesicles promotes conversion of fibroblasts to a cancer-associated phenotype. *Cell Rep*, 2021, **34**(6): 108726
- [105] Yang J, Yin Y. PTEN in chromatin remodeling. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2020, **10**(2): a036160
- [106] Ashrafizadeh M, Najafi M, Ang H L, *et al.* PTEN, a barrier for proliferation and metastasis of gastric cancer cells: from molecular pathways to targeting and regulation. *Biomedicine*, 2020, **8**(8): 264
- [107] Zhao C, Wang B, Liu E, *et al.* Loss of PTEN expression is associated with PI3K pathway-dependent metabolic reprogramming in hepatocellular carcinoma. *Cell Commun Signal*, 2020, **18**(1): 131
- [108] Zhang C, Ma H M, Wu S, *et al.* Secreted PTEN binds PLXDC2 on macrophages to drive antitumor immunity and tumor suppression. *Dev Cell*, 2024, **59**(23): 3072-3088.e8
- [109] Zhou F, Shi Q, Fan X, *et al.* Diverse macrophages constituted the glioma microenvironment and influenced by PTEN status. *Front Immunol*, 2022, **13**: 841404
- [110] Shakfa N, Li D, Conseil G, *et al.* Cancer cell genotype associated tumor immune microenvironment exhibits differential response to therapeutic STING pathway activation in high-grade serous ovarian cancer. *J Immunother Cancer*, 2023, **11**(4): e006170
- [111] Spear S, Le Saux O, Mirza H B, *et al.* PTEN loss shapes macrophage dynamics in high-grade serous ovarian carcinoma. *Cancer Res*, 2024, **84**(22): 3772-3787
- [112] Chen P, Zhao D, Li J, *et al.* Symbiotic macrophage-glioma cell interactions reveal synthetic lethality in PTEN-null glioma. *Cancer Cell*, 2019, **35**(6): 868-884.e6
- [113] Wu F, Chen J, Yao K, *et al.* The infiltration of neutrophil granulocytes due to loss of PTEN was associated with poor response to immunotherapy in renal cell carcinoma. *J Inflamm*

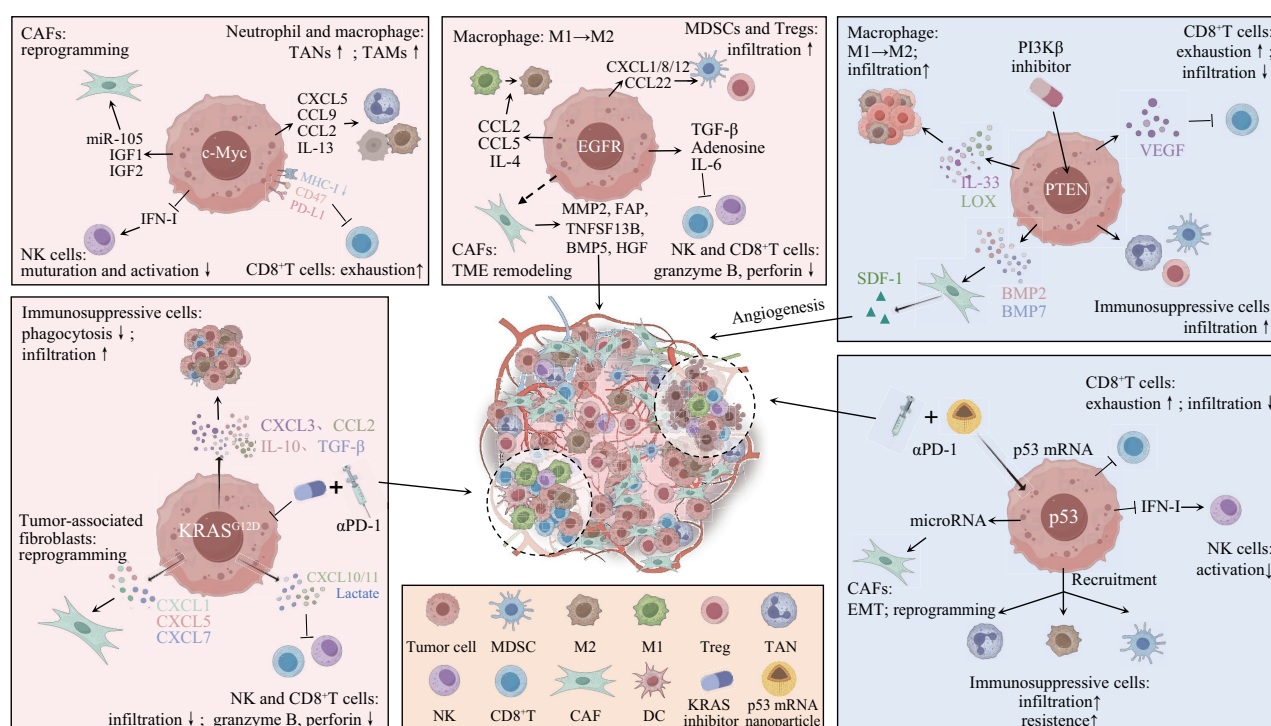
- Res, 2022, **15**: 6553-6567
- [114] Garcia A J, Ruscetti M, Arenzana T L, *et al.* Pten null prostate epithelium promotes localized myeloid-derived suppressor cell expansion and immune suppression during tumor initiation and progression. *Mol Cell Biol*, 2014, **34**(11): 2017-2028
- [115] Zhao D, Cai L, Lu X, *et al.* Chromatin regulator CHD1 remodels the immunosuppressive tumor microenvironment in PTEN-deficient prostate cancer. *Cancer Discov*, 2020, **10**(9): 1374-1387
- [116] Exposito F, Redrado M, Houry M, *et al.* PTEN loss confers resistance to anti-PD-1 therapy in non-small cell lung cancer by increasing tumor infiltration of regulatory T cells. *Cancer Res*, 2023, **83**(15): 2513-2526
- [117] Vidotto T, Saggiaro F P, Jamaspishvili T, *et al.* PTEN-deficient prostate cancer is associated with an immunosuppressive tumor microenvironment mediated by increased expression of IDO1 and infiltrating FoxP3⁺ T regulatory cells. *Prostate*, 2019, **79**(9): 969-979
- [118] Lin Z, Huang L, Li S L, *et al.* PTEN loss correlates with T cell exclusion across human cancers. *BMC Cancer*, 2021, **21**(1): 429
- [119] Peng W, Chen J Q, Liu C, *et al.* Loss of PTEN promotes resistance to T cell-mediated immunotherapy. *Cancer Discov*, 2016, **6**(2): 202-216
- [120] Lin Y X, Wang Y, Ding J, *et al.* Reactivation of the tumor suppressor PTEN by mRNA nanoparticles enhances antitumor immunity in preclinical models. *Sci Transl Med*, 2021, **13**(599): eaba9772
- [121] Wu Y, Xiao Y, Ding Y, *et al.* Colorectal cancer cell-derived exosomal miRNA-372-5p induces immune escape from colorectal cancer *via* PTEN/AKT/NF- κ B/PD-L1 pathway. *Int Immunopharmacol*, 2024, **143**(Pt 1): 113261
- [122] Wu W, Jing D, Meng Z, *et al.* FGD1 promotes tumor progression and regulates tumor immune response in osteosarcoma *via* inhibiting PTEN activity. *Theranostics*, 2020, **10**(6): 2859-2871
- [123] Yang S, Pham L K, Liao C P, *et al.* A novel bone morphogenetic protein signaling in heterotypic cell interactions in prostate cancer. *Cancer Res*, 2008, **68**(1): 198-205
- [124] Ghofrani-Shahpar M, Pakravan K, Razmara E, *et al.* Cancer-associated fibroblasts drive colorectal cancer cell progression through exosomal miR-20a-5p-mediated targeting of PTEN and stimulating interleukin-6 production. *BMC Cancer*, 2024, **24**(1): 400
- [125] Sun L, Ke M, Yin M, *et al.* Extracellular vesicle-encapsulated microRNA-296-3p from cancer-associated fibroblasts promotes ovarian cancer development through regulation of the PTEN/AKT and SOCS6/STAT3 pathways. *Cancer Sci*, 2024, **115**(1): 155-169
- [126] Richards K E, Xiao W, Hill R, *et al.* Cancer-associated fibroblasts confer gemcitabine resistance to pancreatic cancer cells through PTEN-targeting miRNAs in exosomes. *Cancers*, 2022, **14**(11): 2812
- [127] Shi L, Zhu W, Huang Y, *et al.* Cancer-associated fibroblast-derived exosomal microRNA-20a suppresses the PTEN/PI3K-AKT pathway to promote the progression and chemoresistance of non-small cell lung cancer. *Clin Transl Med*, 2022, **12**(7): e989
- [128] Briere D M, Li S, Calinisan A, *et al.* The KRAS(G¹²C) inhibitor MRTX849 reconditions the tumor immune microenvironment and sensitizes tumors to checkpoint inhibitor therapy. *Mol Cancer Ther*, 2021, **20**(6): 975-985
- [129] Liu Y, Han J, Hsu W H, *et al.* Combined KRAS inhibition and immune therapy generates durable complete responses in an autochthonous PDAC model. *Cancer Discov*, 2025, **15**(1): 162-178
- [130] Zhou Q, Peng Y, Ji F, *et al.* Targeting of SLC25A22 boosts the immunotherapeutic response in KRAS-mutant colorectal cancer. *Nat Commun*, 2023, **14**(1): 4677
- [131] Mohrherr J, Haber M, Breitenacker K, *et al.* JAK-STAT inhibition impairs K-RAS-driven lung adenocarcinoma progression. *Int J Cancer*, 2019, **145**(12): 3376-3388
- [132] Xiao Y, Chen J, Zhou H, *et al.* Combining p53 mRNA nanotherapy with immune checkpoint blockade reprograms the immune microenvironment for effective cancer therapy. *Nat Commun*, 2022, **13**(1): 758
- [133] Chai D, Wang J, Fan C, *et al.* Remodeling of anti-tumor immunity with antibodies targeting a p53 mutant. *J Hematol Oncol*, 2024, **17**(1): 45
- [134] Man C H, Lam W, Dang C C, *et al.* Inhibition of PLK4 remodels histone methylation and activates the immune response *via* the cGAS-STING pathway in TP53-mutated AML. *Blood*, 2023, **142**(23): 2002-2015
- [135] Bergholz J S, Wang Q, Wang Q, *et al.* PI3K β controls immune evasion in PTEN-deficient breast tumours. *Nature*, 2023, **617**(7959): 139-146
- [136] Rennier K, Shin W J, Krug E, *et al.* Chemerin reactivates PTEN and suppresses PD-L1 in tumor cells *via* modulation of a novel CMKLR1-mediated signaling cascade. *Clin Cancer Res*, 2020, **26**(18): 5019-5035
- [137] Chung Y M, Khan P P, Wang H, *et al.* Sensitizing tumors to anti-PD-1 therapy by promoting NK and CD8⁺ T cells *via* pharmacological activation of FOXO3. *J Immunother Cancer*, 2021, **9**(12): e002772
- [138] Li X, Chen G, Wang F, *et al.* Oncogenic PIK3CA recruits myeloid-derived suppressor cells to shape the immunosuppressive tumour microenvironment in luminal breast cancer through the 5-lipoxygenase-dependent arachidonic acid pathway. *Clin Transl Med*, 2023, **13**(11): e1483
- [139] Li J, Shu X, Xu J, *et al.* S100A9-CXCL12 activation in BRCA1-mutant breast cancer promotes an immunosuppressive microenvironment associated with resistance to immunotherapy. *Nat Commun*, 2022, **13**(1): 1481
- [140] Comunanza V, Gigliotti C, Lamba S, *et al.* Dual VEGFA/BRAF targeting boosts PD-1 blockade in melanoma through GM-CSF-mediated infiltration of M1 macrophages. *Mol Oncol*, 2023, **17**(8): 1474-1491

Regulatory Effects of Oncogenes and Tumor Suppressor Genes on Tumor Immune Microenvironment*

TAN Shu-Yi, ZHANG Jian**

(Institute of Immunopharmaceutical Sciences, School of Pharmaceutical Sciences, Shandong University, Jinan 250012, China)

Graphical abstract



Abstract In recent years, immunotherapy has become an excellent option for cancer patients, but most patients still face problems such as low response or drug resistance. Therefore, researchers conducted extensive studies on the reasons for the poor efficacy of immunotherapy. Eventually, it was found that the regulatory effect of abnormal expression of oncogenes and tumor suppressor genes on the tumor immune microenvironment is one of the important factors leading to the failure of immunotherapy to achieve the expected efficacy. It is well known that cancer is a kind of disease caused by the interaction between environmental and genetic factors, and the occurrence of cancer is mainly related to genetic alteration. Physiologically, the balance between oncogenes and tumor suppressor genes is crucial for DNA replication and proliferation regulation. However, under certain

* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (82471763).

** Corresponding author.

Tel: 86-531-88383781, E-mail: zhangj65@sdu.edu.cn

Received: July 7, 2025 Accepted: September 8, 2025

conditions, such as viral infection, chemical carcinogens or radiation, these genes may be mutated and eventually induce cancer. In addition, the combination of different gene mutations can also lead to significant differences among patients. For example, certain gene mutations are associated with the metastasis of cancer cells, while some are associated with the resistance of cancer cells to the attack of immune cells. Therefore, exploring the effects of different genetic alterations on the tumor microenvironment can help us better solve the problems in the process of clinical treatment and provide a theoretical basis for designing gene-targeted and personalized therapies. This review mainly summarizes the effects of common oncogenes and tumor suppressor gene mutations on immunosuppressive cells, anti-tumor immune effector cells and tumor-associated fibroblasts in the tumor microenvironment. Firstly, when the oncogene *KRAS*, *c-Myc* and *EGFR* are abnormally activated, cancer cell will secrete various cytokines and chemokines, thereby recruiting various immunosuppressive cells to the TME and causing exhaustion of CD8⁺ T and NK cells. It can also reprogram CAFs and eventually promote the development of cancer. Furthermore, similar phenomena occur after the inactivation of tumor suppressor genes. For example, cancer cells with inactivated *PTEN* genes will secrete large amounts of IL-33 and LOX to recruit macrophages and induce TAMs. Cancer cells can secrete a variety of microRNAs into the tumor microenvironment after p53 dysregulation. These microRNAs can reprogram CAFs and lead to epithelial-mesenchymal transition. Finally, we summarize the reversing effects of therapeutic interventions targeting mutant oncogenes or tumor suppressor genes (such as KRAS inhibitors, overexpression of p53 by mRNA, PI3K β inhibitors) on the immunosuppressive tumor microenvironment. Some of the results of their synergistic effects in combination with immunotherapy are also listed. Compared with monotherapy, the combination of either KRAS inhibitor or p53 mRNA nanomedicine with α PD-1 therapy resulted in more durable and potent anti-tumor effects. In summary, this review elucidates the regulatory and remodeling effects of genetic alterations in tumor cells on the tumor immune microenvironment, and analyzes the great potential of gene alteration intervention combined with immunotherapy. We hope it can provide theoretical basis and development strategy for precise cancer immunotherapy.

Key words tumor microenvironment, tumor immunology, oncogene, cancer suppressor gene

DOI: 10.3724/j.pibb.2025.0317

CSTR: 32369.14.pibb.20250317