

PD-L1 降解途径与肿瘤免疫治疗

李 梦, 朱成钢*

(浙江大学 生命科学学院, 中国浙江 杭州 310012)

摘要: 程序性死亡受体配体 1 (programmed death ligand 1, PD-L1) 是肿瘤免疫检查点阻断治疗中的重要靶点, 其在多种细胞中均有表达。肿瘤细胞可通过高表达 PD-L1 来增强程序性死亡受体 1 (programmed death 1, PD-1) 抑制信号, 从而促进肿瘤免疫逃逸。近年来, 以抗 PD-1/PD-L1 抗体为代表的肿瘤免疫治疗给癌症治疗带来了革命性的变化。然而, 肿瘤免疫治疗仅能对部分患者产生持久的疗效, 多数患者对肿瘤免疫治疗的应答短暂或没有应答。研究发现, PD-L1 的降解对肿瘤免疫治疗应答至关重要。本文综述了 PD-L1 的溶酶体降解途径、蛋白酶体降解途径及 PD-L1 降解与肿瘤免疫治疗的相互作用, 旨在为进一步增强肿瘤免疫治疗的应答率和应答范围提供研究思路。

关键词: 程序性死亡受体配体 1 (PD-L1); 溶酶体降解途径; 蛋白酶体降解途径; 肿瘤免疫治疗

中图分类号: Q513, R730.51

文献标志码: A

文章编号: 1007-7847(2023)06-0506-06

PD-L1 Degradation Pathway and Cancer Immunotherapy

LI Meng, ZHU Chenggang*

(College of Life Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310012, Zhejiang, China)

Abstract: Programmed death ligand 1 (PD-L1) has emerged as an important target in immune checkpoint blockade therapy for cancer. It is expressed in a variety of cells. Its high expression in tumor cells can enhance programmed death 1 (PD-1) inhibitory signals, thus promoting tumor immune escape. In recent years, cancer immunotherapy based on anti-PD-1/PD-L1 antibodies has brought revolutionary changes in cancer treatment. However, cancer immunotherapy produces long-lasting treatment effects only in some people with cancer. For most patients, it has short-term or no effects. Studies have found that the degradation of PD-L1 is critical for treatment response to cancer immunotherapy. Herein, the lysosomal and proteasomal pathways of PD-L1 degradation and the interaction of PD-L1 degradation with cancer immunotherapy are reviewed, aiming to provide new ideas for improving response rate and scope in cancer immunotherapy.

Key words: programmed death ligand 1 (PD-L1); lysosomal degradation pathway; proteasomal degradation pathway; cancer immunotherapy

(Life Science Research, 2023, 27(6): 506-511)

程序性死亡受体配体 1 (programmed death ligand 1, PD-L1), 也称为 B7-H1 或 CD274, 是共抑制性程序性死亡受体 1 (programmed death 1, PD-1) 的第一个功能表征配体, 是一种免疫检查点蛋白质。其转录本由 7 个外显子组成, 包括信号肽、IgV 和 IgC 样结构域、跨膜结构域和胞内结构域, 可在 T 细胞、B 细胞、间充质干细胞、巨噬细胞、树突状

细胞、骨髓来源的肥大细胞中表达^[1]。此外, 各种癌细胞也过表达 PD-L1 以逃避免疫监视, 从而促进自身生长增殖。包括黑色素瘤^[2]、非小细胞肺癌^[3]、胸腺瘤^[4]、卵巢癌^[5]、胃癌^[6]、肝癌^[7]、结直肠癌^[8]在内的多种实体瘤都可通过过表达 PD-L1 形成免疫抑制微环境, 从而逃脱 T 细胞杀伤。

PD-L1 主要位于细胞质膜和内体。通过内体

收稿日期: 2023-02-11; 修回日期: 2023-03-31; 网络首发日期: 2023-04-25

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82151220)

作者简介: 李梦(1999—), 女, 黑龙江齐齐哈尔人, 硕士研究生; *通信作者: 朱成钢(1971—), 男, 浙江杭州人, 博士, 副教授, 主要从事肿瘤生物学研究, E-mail: cgzhu@zju.edu.cn。

发生和成熟,位于循环内体膜中的 PD-L1 很少可以通过内体回收循环到细胞膜。内体中的 PD-L1 可以在内体成熟时被溶酶体降解,部分也可以通过外泌体分泌到细胞外^[9]。位于细胞质膜上的 PD-L1 主要与特定的 PD-1 结合行使功能。

1 PD-L1 降解途径

1.1 溶酶体降解途径

自噬-溶酶体途径可以降解细胞内成分和细胞器,在维持细胞稳态和自我更新中起重要作用^[10-11]。PD-L1 主要通过亨廷顿蛋白相互作用蛋白 1 相关蛋白(huntingtin interacting protein 1-related, HIP1R)和蛋白激酶 $C\alpha$ /糖原合成酶激酶 3β /小眼畸形相关转录因子(protein kinase $C\alpha$ /glycogen synthase kinase 3β /microphthalmia-associated transcription factor, PKC α /GSK3 β /MITF)途径进行自噬降解^[12-13]。HIP1R 以溶酶体依赖性的方式调控 PD-L1,含有溶酶体分选信号的 HIP1R 通过保守的 C 端与 PD-L1 结合,并通过溶酶体靶向信号途径将 PD-L1 递送到溶酶体中进行降解,这样就没有相应的配体与 PD-1 结合,从而增强 T 细胞对癌细胞的杀伤^[12]。PKC α 可调节 GSK3 β 的活性,活化的 GSK3 β 抑制 MITF 进一步发生磷酸化修饰,从而触发 MITF 核易位。SA-49 是从一系列新的脱发衍生物中筛选出的一种新的 PD-L1 表达调节子,研究显示,其可以激活 PKC α /GSK3 β /MITF 途径介导的溶酶体生物发生,导致 PD-L1 自噬降解^[14]。因此,SA-49 通过激活该途径下调 PD-L1 水平,激活肿瘤免疫微环境,从而提高 T 细胞活性并增强其抗肿瘤作用。

2017 年,Mezzadra 等^[15]将趋化因子样因子超家族成员 4 和 6 (CKLF-like MARVEL transmembrane domain-containing member 4/6, CMTM4/6)鉴定为 PD-L1 调节子,它们可以通过与 PD-L1 结合来稳定 PD-L1 表达水平。其中,CMTM6 主要位于细胞表面,一方面通过与 PD-L1 相互作用保持 PD-L1 的稳定性,另一方面可以通过阻断 STIP1 同源性和包含 U-box 蛋白 1 (STIP1 homologous and U-box containing protein 1, STUB1)和 PD-L1 的相互作用防止 PD-L1 泛素化,从而抑制其降解。进一步的研究证实,CMTM6 不是 PD-L1 成熟所必需的,而是在细胞膜和回收内体处与 PD-L1 共定位。由于细胞质中的 PD-L1 可以通过回收内体转运到膜上进行循环,而其他 PD-L1 则在晚期内体

中被溶酶体降解,因此 CMTM6 通过与细胞表面的 PD-L1 结合并诱导 PD-L1 的高效内吞循环,从而防止 PD-L1 成为溶酶体介导的降解靶标^[16]。

虽然 HIP1R 可诱导 PD-L1 自噬降解,但是癌细胞已有应对策略,比如:通过与 CMTM6 结合,使 CMTM6 和 PD-L1 共定位于质膜和再循环内体(recycling endosome, RE),从而抑制内吞作用的 PD-L1 降解,进而增强 PD-L1 蛋白稳定性,促进肿瘤免疫逃逸^[16];或通过棕榈酰转移酶 DHHC3 诱导 PD-L1 第 272 位胱氨酸棕榈酰化,从而抑制其泛素化和内体分选介导的自噬降解,随后抑制 PD-L1 自噬降解的能力,增强 PD-L1 蛋白稳定性^[17]。此外,糖基化修饰在 PD-L1 稳定性中也起重要作用,通过响应表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF),有活性的表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)会诱导 N-乙酰氨基葡萄糖基转移酶 B3GNT3 表达,表达的 B3GNT3 会介导 PD-L1 糖基化,随后抑制 PD-L1 降解,导致乳腺异种移植肿瘤模型中的免疫抑制^[18]。

Sigma-1 富集在内质网(endoplasmic reticulum, ER)中,可以与 ER 和高尔基体区室早期形成的糖基-PD-L1 结合并维持 PD-L1 蛋白的稳定性。有研究证明,Sigma-1 调节剂可用于调节癌细胞中的 PD-L1,并通过选择性自噬触发其降解,比如:Sigma-1 受体拮抗剂 IPAG 可以通过抑制 Sigma-1 与糖基-PD-L1 结合,促进乳腺癌和前列腺癌细胞中的 PD-L1 发生自噬降解,破坏其稳定性;另一方面其激动剂 SA4503 会增强 Sigma-1 与糖基-PD-L1 的结合,提高 PD-L1 的细胞表面表达,且 SA4503 与 IPAG 联合处理时激动剂的效应更明显,可以阻断 IPAG 导致的 PD-L1 降解,呈现促进 Sigma-1 与糖基-PD-L1 结合的作用,表现为增强 T 细胞活性^[19]。

总的来说,PD-L1 面临自噬降解,而癌细胞也表现出一些相应的对策来维持其蛋白质稳定性,从而使肿瘤免疫被抑制(图 1)。

1.2 蛋白酶体降解途径

泛素-蛋白酶体系统是细胞内蛋白质降解的主要途径,在调节蛋白质稳定性中起重要作用,其由泛素活化酶(E1)、泛素结合酶(E2)和泛素连接酶(E3)组成,将泛素从 E2 输送到特定底物^[20-22]。基于 Cullin3 的 E3 泛素连接酶与斑点型 POZ 蛋白(speckle-type POZ protein, SPOP)的相互作用复合物 Cullin3-SPOP^[23], β -转导素重复序列包含蛋白

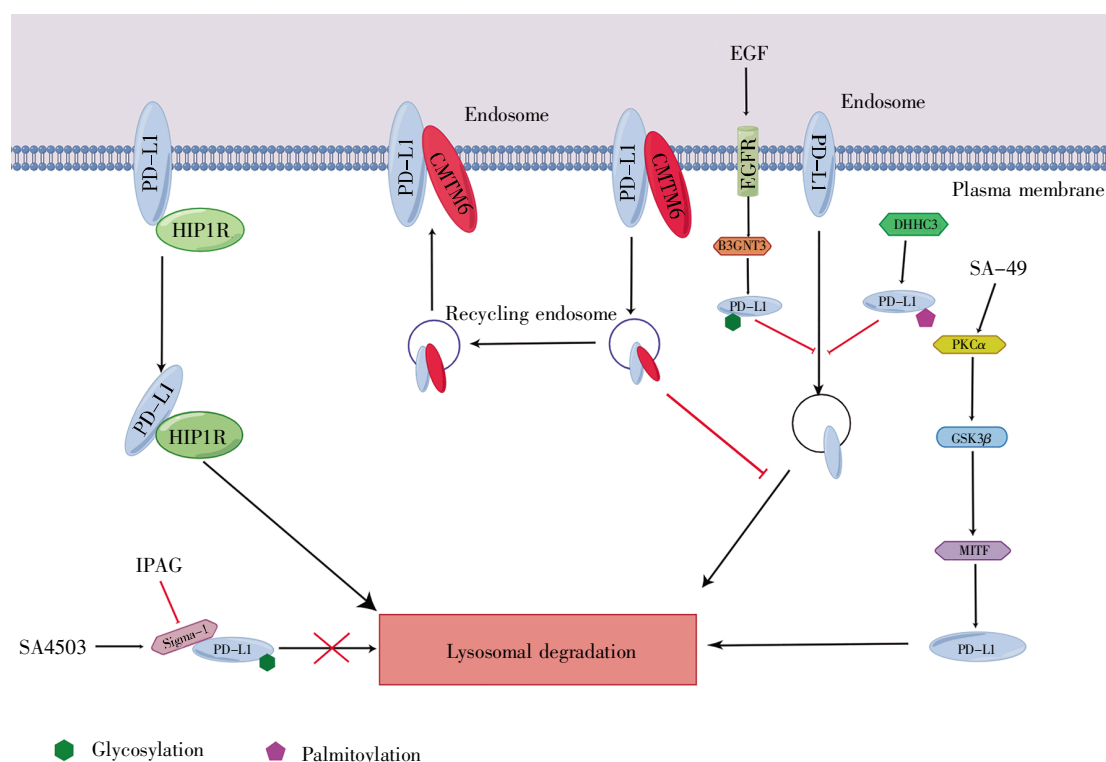


图1 PD-L1 溶酶体降解途径(由 Figdraw 绘制)

Fig.1 The lysosomal pathways of PD-L1 degradation (drawn by Figdraw)

(β -transducin repeat-containing protein, β -TrCP)^[24]、Ariadne RBR E3 泛素蛋白连接酶 1 (Ariadne RBR E3 ubiquitin-protein ligase 1, ARIH1)^[25]、膜相关 RING-CH8 蛋白(membrane-associated RING-CH 8 protein, MARCH8)^[26]、STUB1^[15]以及跨膜和泛素样结构域包含蛋白 1 (transmembrane and ubiquitin-like domain-containing protein 1, TMUB1)^[27]可以催化 PD-L1 泛素化,并通过蛋白酶体诱导 PD-L1 降解。

尽管已有研究证明在 A375 黑色素瘤细胞中 STUB1 泛素连接酶可以通过诱导 PD-L1 蛋白降解来破坏其稳定性^[15],但是具体机制尚不清楚。相比之下,Zhang 等^[23]详细描述了周期蛋白 D (cyclin D)-周期蛋白依赖性激酶 4 (cyclin-dependent kinase 4, CDK4)/SPOP/Cdh1 途径对 PD-L1 泛素化和降解的机制。在机制上, cyclin D-CDK4 主要诱导 SPOP 第 6 位丝氨酸的磷酸化,进而招募 14-3-3 γ 到磷酸化的 SPOP 上,从而抑制后期促进复合物(anaphase promoting complex/cyclosome, APC/C^{Cdh1})介导的 SPOP 降解,这大大促进了 PD-L1 泛素化以及提高了 SPOP 稳定性;当 SPOP 发生突变导致功能丧失后, PD-L1 蛋白的稳定性增强,从而使肿瘤免疫被抑制。此外, AMP 活化蛋白激

酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)的活化可以诱导 PD-L1 第 195 位丝氨酸磷酸化, 195 位丝氨酸的磷酸化会诱导 PD-L1 异常糖基化和 ER 相关蛋白质降解(ER-associated protein degradation, ERAD)^[28],进而通过 ERAD 途径促进 PD-L1 降解。

虽然 PD-L1 面临泛素化和降解,但癌细胞也表现出了抑制这一过程的能力。近期研究表明, TMUB1 一方面通过与 PD-L1 相互作用,抑制其在内质网上由含有 HECT、UBA 和 WWE 结构域的蛋白质 1 (HECT, UBA and WWE domain-containing protein 1, HUWE1)介导的 K281 的多泛素化;另一方面通过招募 STT3 寡糖转移酶复合催化亚基 A (STT3 oligosaccharyl transferase complex catalytic subunit A, STT3A)增强 PD-L1 N-糖基化和稳定性,从而促进 PD-L1 的成熟和肿瘤免疫逃避^[27]。在肿瘤微环境中,癌细胞可以响应巨噬细胞分泌的肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α),进而激活核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B), NF- κ B 则可以使去泛素酶 COP9 信号体 5 (COP9 signalosome 5, CSN5)的基因转录和表达增加,而 CSN5 可以通过抑制 PD-L1 蛋白的泛素化和降解来稳定 PD-L1 蛋白,从而帮助癌细胞实现免疫逃逸^[29]。

GSK3 β 可以与 PD-L1 相互作用, 并诱导 PD-L1 在第 180 位酪氨酸或第 184 位丝氨酸磷酸化, 而磷酸化的 PD-L1 有助于磷酸化依赖性蛋白酶体 β -TrCP 识别并降解 PD-L1。另一方面, 通过响应 EGF, 活化的 EGFR 可使 GSK3 β 失活, 进而抑制其与 PD-L1 结合, 并促进 PD-L1 糖基化, 这会抑制 β -TrCP 对 PD-L1 的作用, 从而稳定 PD-L1, 增强肿瘤免疫抑制功能^[30]。

上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)通过 EMT/ β -catenin/STT3/PD-L1 信号轴诱导 PD-L1 表达, 即 EMT 通过 β 联蛋白(β -catenin)与 T 细胞因子 4 (T cell factor 4, TCF4)的结合复合物诱导 STT3 转录, 上调的 STT3 亚型蛋白质对 PD-L1 进行 N-糖基化修饰, 随后稳定癌症干细胞中的 PD-L1^[31]。在乳腺癌 MDA-MB-231 细胞中, 通过响应顺铂或电离辐射, 活化的共济失调-毛细血管扩张症突变蛋白(ataxia telangiectasia mutated, ATM)通过抑制 PD-L1 蛋白的蛋白酶体依赖性降解来增加 PD-L1 蛋白的稳定性, 从而导致 T 细胞活性降低^[32]。这一发现表明, 针对冷肿瘤, 化疗或放疗或可以与增加癌细胞中 PD-L1 表达、提

高 PD-1/PD-L1 阻断反应率的药物联合使用。

综上所述, PD-L1 面临泛素化和降解, 而癌细胞也表现出通过多种途径抑制这一过程的能力, 从而形成免疫抑制(图 2)。

2 PD-L1 降解与肿瘤免疫治疗

已有研究表明, 在肿瘤治疗过程中靶向药物二甲双胍(metformin)^[28]、姜黄素(curcumin)^[29]、吉非替尼(gefitinib)^[30]、氨氯地平(amlodipine)^[33]、TPP1NP-etoposide (偶联依托泊昔和卡铂的 PD-L1 靶向肽纳米复合物)^[34]可以使 PD-L1 发生降解, 将其再与抗 PD-1、抗淋巴细胞活化基因 3 (lymphocyte activation gene 3, LAG-3)、抗 T 细胞免疫球蛋白和 ITIM 结构域蛋白(T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domain, TIGIT)、抗细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA4)或抗 T 淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白 3 (T cell immunoglobulin domain and mucin domain-3, Tim3)抗体联合使用, 可有效改善肿瘤免疫治疗效果。而 PD-L1 自噬降解的特异性抗 PD-L1 抗体 H1A 与顺铂组合更是可显著增加 T 细胞的抗肿

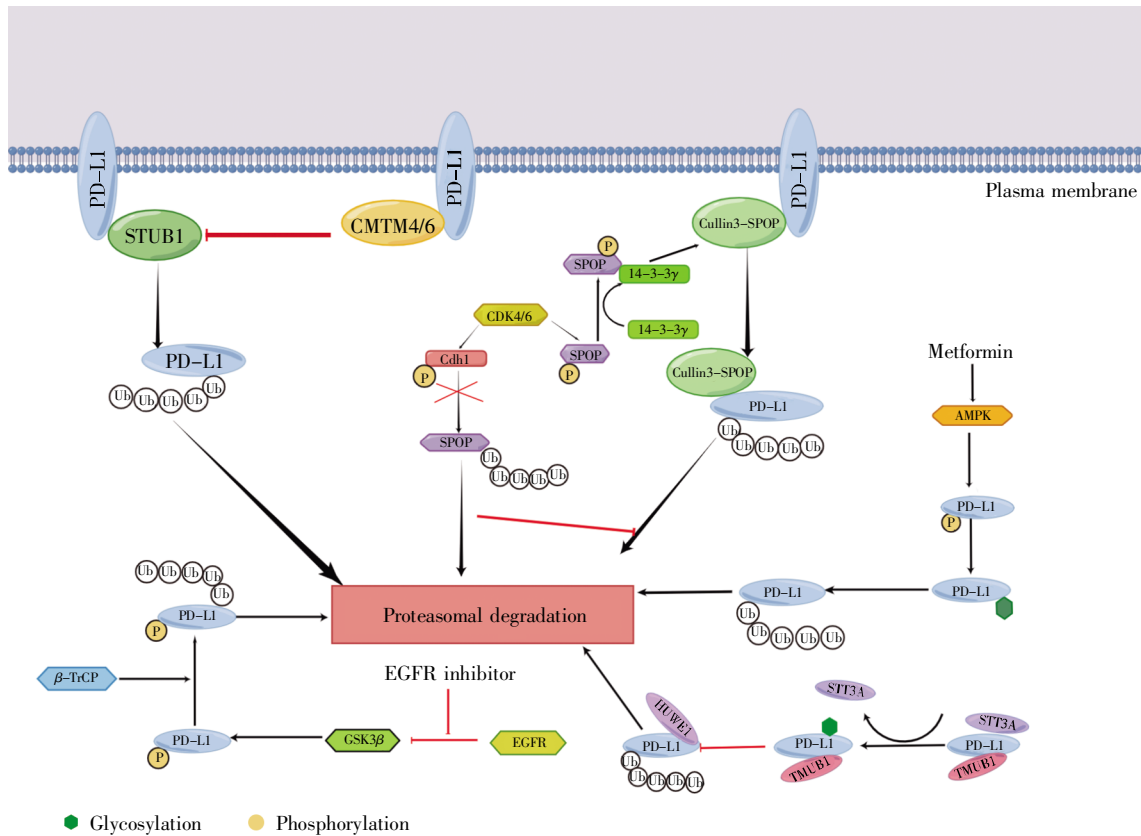


图 2 PD-L1 蛋白酶体降解途径(由 Figdraw 绘制)

Fig.2 The proteasomal pathways of PD-L1 degradation (drawn by Figdraw)

瘤活性^[35]。另有研究报道, 氨基地平可以触发再循环内体的选择性自噬, 从而导致再循环内体上高度富集的 PD-L1 的降解, 其与抗 PD-L1 抗体联合使用, 可协同增强肿瘤免疫治疗的疗效^[33]。靶向蛋白质糖基化是增强免疫治疗的潜在策略, 特异性抗糖基化 PD-L1 (glycosylated PD-L1, gPD-L1) 抗体可靶向 gPD-L1, 促进 PD-L1 的内化和降解。已有研究证明, 抗 gPD-L1 抗体 STM108 与单甲基澳瑞他汀 E (MMAE) 偶联可有效增强乳腺癌模型的抗肿瘤活性^[18]。此外, CDK4/6 或哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂分别通过破坏 CDK4/6/Cullin3 复合物结合作用、mTORC1/p70S6K/β-TrCP 途径介导的 PD-L1 泛素化降解来增加 PD-L1 蛋白水平^[23-24]。而 CDK4/6 抑制剂与 PD-1/PD-L1 阻断剂联合使用或可有效增强冷肿瘤免疫治疗疗效。因此, 靶向 PD-L1 调控因子的抑制剂与 PD-1/PD-L1 阻断剂联合使用为肿瘤治疗提供了一种策略。综上所述, 合理的联合治疗可有效增强肿瘤患者对免疫阻断治疗的响应率。

3 结语与展望

由于 PD-L1 在许多恶性肿瘤中异常表达, 越来越多的证据表明 PD-L1 可能是恶性肿瘤的治疗靶点^[36]。当前, PD-L1 已成为药物开发的重要靶标, 并且已经有多种针对它的获批药物和临床试验, 但是各种临床反应率和不良反应使许多患者无法从中受益^[37-38]。而研究 PD-L1 降解途径有助于开发靶向这一通路的小分子药物, 或者理性构建靶点抑制剂与 PD-1/PD-L1 抗体联用, 这种组合疗法可使“冷”肿瘤升温, 从而达到增加免疫治疗药物响应的效果。一些特异性药物或这些药物与 PD-1/PD-L1 调节因子的组合可以有效增强抗肿瘤免疫治疗, 具有非常大的应用前景, 其中包括可以对 PD-L1 进行各种修饰的蛋白质。PD-L1 修饰对维持自身稳定性极其重要, 目前很多糖基化、棕榈酰化、泛素化、磷酸化的研究已经证实其通过调控多种降解途径影响 PD-L1 表达, 而 PD-L1 上有多个甲基化位点, 现阶段很少有相关的研究报道。因此, PD-L1 甲基化修饰具有巨大研究价值, 本实验室正开展相关研究, 以期为提高 PD-1/PD-L1 阻断在癌症免疫治疗中的效率和使应用答范围提供一种新的思路。

利益冲突: 所有作者均声明没有利益冲突。

参考文献(References):

- [1] WILLIAMS M, LIDKE D S, HARTMANN K, *et al.* PD-L1 expression in mastocytosis[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(9): 2362.
- [2] BLANK C, BROWN I, PETERSON A C, *et al.* PD-L1/B7H-1 inhibits the effector phase of tumor rejection by T cell receptor (TCR) transgenic CD8⁺ T cells[J]. *Cancer Research*, 2004, 64(3): 1140-1145.
- [3] MA Y X, MARINKOVA R, NENKOV M, *et al.* Tumor-intrinsic PD-L1 exerts an oncogenic function through the activation of the Wnt/β-catenin pathway in human non-small cell lung cancer[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(19): 11031.
- [4] KATSUYA Y, FUJITA Y, HORINOCHI H, *et al.* Immunohistochemical status of PD-L1 in thymoma and thymic carcinoma[J]. *Lung Cancer*, 2015, 88(2): 154-159.
- [5] ALWOSAIBAI K, AALMRI S, MASHHOUR M, *et al.* PD-L1 is highly expressed in ovarian cancer and associated with cancer stem cells populations expressing CD44 and other stem cell markers[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23: 13.
- [6] LOTE H, CAFFERKEY C, CHAU I. PD-1 and PD-L1 blockade in gastrointestinal malignancies[J]. *Cancer Treatment Reviews*, 2015, 41(10): 893-903.
- [7] GAO Q, WANG X Y, QIU S J, *et al.* Overexpression of PD-L1 significantly associates with tumor aggressiveness and postoperative recurrence in human hepatocellular carcinoma[J]. *Clinical Cancer Research*, 2009, 15(3): 971-979.
- [8] MASUGI Y, NISHIHARA R, YANG J H, *et al.* Tumor CD274 (PD-L1) expression and T cells in colorectal cancer[J]. *Gut*, 2017, 66(8): 1463-1473.
- [9] YE Z D, XIONG Y D, PENG W, *et al.* Manipulation of PD-L1 endosomal trafficking promotes anticancer immunity[J]. *Advanced Science*, 2023, 10(6): e2206411.
- [10] KAUR J, DEBNATH J. Autophagy at the crossroads of catabolism and anabolism[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2015, 16(8): 461-472.
- [11] GOU Q, JIANG Y D, ZHANG R Y, *et al.* PPARδ is a regulator of autophagy by its phosphorylation[J]. *Oncogene*, 2020, 39(25): 4844-4853.
- [12] WANG H B, YAO H, LI C S, *et al.* HIP1R targets PD-L1 to lysosomal degradation to alter T cell-mediated cytotoxicity[J]. *Nature Chemical Biology*, 2019, 15(1): 42-50.
- [13] ROMERO Y, WISE R, ZOLKIEWSKA A. Proteolytic processing of PD-L1 by ADAM proteases in breast cancer cells[J]. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 2020, 69(1): 43-55.
- [14] ZHANG N, DOU Y Y, LIU L, *et al.* SA-49, a novel aloperine derivative, induces MITF-dependent lysosomal degradation of PD-L1[J]. *EBioMedicine*, 2019, 40: 151-162.
- [15] MEZZADRA R, SUN C, JAE L T, *et al.* Identification of CMTM6 and CMTM4 as PD-L1 protein regulators[J]. *Nature*, 2017, 549(7670): 106-110.
- [16] BURR M L, SPARBIER C E, CHAN Y C, *et al.* CMTM6 maintains the expression of PD-L1 and regulates anti-tumour immunity[J]. *Nature*, 2017, 549(7670): 101-105.
- [17] YAO H, LAN J, LI C S, *et al.* Inhibiting PD-L1 palmitoylation enhances T-cell immune responses against tumours[J]. *Nature Biomedical Engineering*, 2019, 3(4): 306-317.
- [18] LI C W, LIM S O, CHUNG E M, *et al.* Eradication of triple-negative breast cancer cells by targeting glycosylated PD-L1[J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(2): 187-201.e10.

- [19] MAHER C M, THOMAS J D, HAAS D A, *et al.* Small-molecule Sigma1 modulator induces autophagic degradation of PD-L1[J]. *Molecular Cancer Research*, 2018, 16(2): 243-255.
- [20] CIECHANOVER A, HELLER H, ELIAS S, *et al.* ATP-dependent conjugation of reticulocyte proteins with the polypeptide required for protein degradation[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*, 1980, 77(3): 1365-1368.
- [21] FINLEY D, CIECHANOVER A, VARSHAVSKY A. Thermolability of ubiquitin-activating enzyme from the mammalian cell cycle mutant ts85[J]. *Cell*, 1984, 37(1): 43-55.
- [22] HERSHKO A, HELLER H, ELIAS S, *et al.* Components of ubiquitin-protein ligase system. Resolution, affinity purification, and role in protein breakdown[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1983, 258(13): 8206-8214.
- [23] ZHANG J F, BU X, WANG H Z, *et al.* Cyclin D-CDK4 kinase destabilizes PD-L1 via cullin 3-SPOP to control cancer immune surveillance[J]. *Nature*, 2018, 553(7686): 91-95.
- [24] DENG L, QIAN G Q, ZHANG S, *et al.* Inhibition of mTOR complex 1/p70 S6 kinase signaling elevates PD-L1 levels in human cancer cells through enhancing protein stabilization accompanied with enhanced β -TrCP degradation[J]. *Oncogene*, 2019, 38(35): 6270-6282.
- [25] WU Y Q, ZHANG C, LIU X L, *et al.* ARIH1 signaling promotes anti-tumor immunity by targeting PD-L1 for proteasomal degradation[J]. *Nature communications*, 2021, 12: 2346.
- [26] QIAN G Q, GUO J P, VALLEGA K A, *et al.* Membrane-associated RING-CH 8 functions as a novel PD-L1 E3 ligase to mediate PD-L1 degradation induced by EGFR inhibitors[J]. *Molecular Cancer Research*, 2021, 19(10): 1622-1634.
- [27] SHI C Y, WANG Y, WU M J, *et al.* Promoting anti-tumor immunity by targeting TMUB1 to modulate PD-L1 polyubiquitination and glycosylation[J]. *Nature Communications*, 2022, 13: 6951.
- [28] CHA J H, YANG W H, XIA W Y, *et al.* Metformin promotes antitumor immunity via endoplasmic-reticulum-associated degradation of PD-L1[J]. *Molecular Cell*, 2018, 71(4): 606-620.e7.
- [29] LIM S O, LI C W, XIA W Y, *et al.* Deubiquitination and stabilization of PD-L1 by CSN5[J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(6): 925-939.
- [30] LI C W, LIM S O, XIA W Y, *et al.* Glycosylation and stabilization of programmed death ligand-1 suppresses T-cell activity[J]. *Nature Communications*, 2016, 7: 12632.
- [31] HSU J M, XIA W Y, HSU Y H, *et al.* STT3-dependent PD-L1 accumulation on cancer stem cells promotes immune evasion[J]. *Nature Communications*, 2018, 9: 1908.
- [32] SUN L L, YANG R Y, LI C W, *et al.* Inhibition of ATR down-regulates PD-L1 and sensitizes tumor cells to T cell-mediated killing[J]. *American Journal of Cancer Research*, 2018, 8(7): 1307-1316.
- [33] LI C S, YAO H, WANG H B, *et al.* Repurposing screen identifies amlodipine as an inducer of PD-L1 degradation and antitumor immunity[J]. *Oncogene*, 2021, 40(6): 1128-1146.
- [34] TAO Z, KUAI X W, WANG G W, *et al.* Combination of chemotherapy and immune checkpoint therapy by the immunonjugates-based nanocomplexes synergistically improves therapeutic efficacy in SCLC[J]. *Drug Delivery*, 2022, 29(1): 571-1581.
- [35] TU X Y, QIN B, ZHANG Y, *et al.* PD-L1 (B7-H1) competes with the RNA exosome to regulate the DNA damage response and can be targeted to sensitize to radiation or chemotherapy[J]. *Molecular cell*, 2019, 74(6): 1215-1226.e4.
- [36] DERMANI F K, SAMADI P, RAHMANI G, *et al.* PD-1/PD-L1 immune checkpoint: potential target for cancer therapy[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2019, 234(2): 1313-1325.
- [37] KENNEDY L B, SALAMA A K S. A review of cancer immunotherapy toxicity[J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2020, 70(2): 86-104.
- [38] DARVIN P, TOOR S M, SASIDHARAN NAIR V, *et al.* Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers[J]. *Experimental & Molecular Medicine*, 2018, 50(12): 1-11.