

항암 면역치료의 효능에 영향을 미치는 암의 특징

정의경

JW홀딩스(주)

E-mail: jek@jw-holdings.co.kr

요약문

항암 면역치료는 면역관문 억제제(immune checkpoint inhibitor, ICI), chimeric antigen receptor (CAR)-T 등이 임상적으로 큰 효능을 보이며, 항암치료의 패러다임 변화를 가져왔다. 그러나 현재 임상에서 사용되는 면역치료제는 암환자의 일부에서만 치료효과를 보이며 한계점을 나타내고 있다. 또한 치료비가 비싸고 상당한 독성을 보이며 면역치료제에 대한 예측 바이오마커의 중요성이 부각되고 있다. 암세포에서 면역원성이 있는 신항원(neoantigen)의 생성과 항암 면역 반응의 손상을 유발하는 돌연변이의 발생은 면역치료에 대한 감수성에 영향을 미친다. 또한 종양으로 침투한 면역세포의 종류, 수, 침투 정도 및 활성화 정도는 항암 면역반응에 중요한 영향을 미친다. 이러한 요소들은 장내 미생물의 구성을 포함한 전신 요인 및 혈관, 기질과 함께 종양 미세환경(tumor microenvironment, TME)을 이루는 특징이 된다. 본 리뷰에서는 임상 의사 결정을 위한 전망과 한계점을 분석할 때 필요한, 항암 면역치료의 효능에 영향을 미치는 암의 특징을 정의하고자 한다.

Key Words: anticancer immunotherapy, immune checkpoint inhibitor, CAR-T, neoantigen, tumor micro-environment

본 자료는 The hallmarks of successful anticancer immunotherapy. *Sci. Transl. Med.*, 10(459), eaat7807.의 논문을 한글로 번역, 요약한 자료입니다.

목 차

1. 서론
2. 본론
 - 2.1 악성종양세포의 특징
 - 2.1.1 면역원성

- 2.1.2 면역억제
- 2.1.3 감수성
- 2.2 종양 침투 면역세포의 특징
 - 2.2.1 구성
 - 2.2.2 국소화
 - 2.2.3 기능
- 2.3 종양 기질 및 혈관의 특징
- 2.4 전신 인자의 특징
- 3. 결론
- 4. 참고문헌

1. 서론

지난 10년 동안 여러 면역치료제가 승인되어 임상에서 사용되고 있다. 현재까지 승인된 면역치료제로는 다양한 면역관문 인자 [cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4 (CTLA4), programmed cell death 1 (PD-1), 또는 그 리간드인 PD-L1]를 타겟하는 면역관문 억제제(immune checkpoint inhibitor, ICI)와 CD19를 타겟하는 chimeric antigen receptor (CAR)-T 세포 치료제가 있다 [1-3]. ICI는 흑색종, 비소세포성 폐암(NSCLC), 요로상피세포암, 호지킨 림프종과 같은 다양한 암종에서 지속적인 항암효과를 유도하였다 [4-7]. CD19 CAR-T 또한 치료적 대안이 없던 불응성/재발성 B세포 급성림프구성백혈병(ALL)과 불응성/재발성 미만성거대B세포림프종(DLBCL)에서 높은 반응률을 보였다 [8]. 그 외 면역촉진 단클론항체(mAb), 암의 면역억제 작용을 저해하는 항암제, 암항원을 타겟하는 백신 등 다양한 항암 면역치료제가 현재 임상에서 연구되고 있다 [9]. 그중 상당수는 상위 임상 단계에 있으며, 향후 시판허가를 받는 면역치료제가 증가할 것으로 전망되고 있다.

ICI는 고형암에서 우수하고 지속적인 임상 효능을 보이며 주목받고 있으나, 효능을 나타내는 환자는 ~20%에 불과하다 [4-6]. 또한 경우에 따라, 치료를 중단하거나 적극적인 관리가 필요한 중등도-중증(moderate to severe) 면역독성을 유발한다 [10]. 뿐만 아니라, ICI [Keytruda (pembrolizumab), Opdivo (nivolumab)]는 환자 1인당 한 달 투여 가격이 300만~400만 원대로 1년이면 약 5,000만 원에 달하는 치료비가 발생한다. CD19 CAR-T의 경우, 혈액암에서 ~80%의 완전관해율을 보이는 획기적인 결과를 보였으나 심각한 신경독성 및 사이토카인방출증후군(cytokine release syndrome, CRS)과 같은 생명을 위협하는 중증 이상반응을 유발하였다. 또한 CD19 CAR-T는 미국 기준으로 1회 투여 시 약 5억원의 치료비가 발생한다 [8, 11]. 그 외에 임상 개발 단계의 항암 면역치료제에서도 부작용과 비용은 극복되어야 할 부분으로 남아있다. 부작용을 줄이거나 반응률을 높이기 위해 다양한 병용요법이 연구되고 있다 [12]. 또한 면역치료제의 치료 효과를 예측할 수 있는 바이오마커의 중요성이 부각되고 있다 [13]. 본 리뷰를 통해, 임상 의사 결정을 위한 전망과 한계점을 분석할 때 필요한 항암 면역치료의 효능에 영향을 미치는 암의 특징을 살펴보자.

2. 본론

2.1 악성종양세포의 특징

항암 면역요법의 효과는 다음과 같은 암세포의 특징에 크게 좌우된다; (i) 항암 면역반응을 유발할 수 있는 면역원성, (ii) 면역억제 종양 미세환경(tumor microenvironment, TME), (iii) 면역반응에 대한 감수성.

2.1.1 면역원성

암세포에 대한 적응 면역반응은 주로 신항원(neoantigen)에 의해 유발된다. 신항원은 종양 특이적인 비동의 돌연변이(nonsynonymous DNA mutation)와 같은 체세포 돌연변이로 인해 발생한다 [14]. 신항원이 풍부하고 종양변이부담(tumor mutational burden, TMB)이 높은 환자의 경우, ICI에 대한 반응률이 높은 경향이 있다 [15-17]. 따라서, 높은 TMB는 ICI에 대한 임상 반응을 예측하는 바이오마커로 제시되고 있다 [18-19]. 마찬가지로, 미소부수체 불안정성(high microsatellite instability, MSI-H)이나 불일치복구 결함(mismatch repair deficiency, MMR-D)과 같은 높은 유전체불안정성을 가진 환자는, 면역원성이 있는 신항원이 생성될 가능성이 높아 ICI에 대한 치료 효과가 우수하다 [20]. 이러한 결과는 MSI-H나 MMR-D 바이오마커를 가진 모든 고형암 환자에 대해 pembrolizumab(항-PD-1 ICI)을 사용할 수 있도록 미국 FDA의 허가를 이끌어냈다. 이는 암발생 부위와 관계없이 바이오마커를 기반으로 모든 고형암에 대해 허가된 첫 사례로서, 항암치료 분야에서 중요한 첫걸음으로 평가되고 있다.

그러나, 경우에 따라서는 항암 면역치료 효능에 신항원의 “양(abundance)”보다는 “질(quality)” —‘자신’과 달라서 성숙한 T세포 수용체(T cell receptor, TCR) 레퍼토리에 인식될 가능성—이 중요한 것으로 보고되고 있다 [21-22]. 실제로 자기-항원과 동질성이 높은 신항원을 인지한 T세포 클론은 흉선 내에서 음성선택(negative selection)에 의해 제거될 가능성이 높다 [23]. 또한 화학요법과 방사선요법에 의해 유발된 적응 면역반응은 병원균 모방(pathogen mimicry) 기전과 관련 있다. 이 경우, 암세포는 치료에 반응하여 보조제(adjuvant)로 작용할 수 있는 내부 인자 [자가포식(autophagy) 활성화와 관련 있는 adenosine 5'-triphosphate (ATP), 소포체 스트레스(endoplasmic reticulum stress)와 관련 있는 calreticulin (CALR), Toll-like receptor 3 (TLR3)나 cyclic GMP-AMP synthase (CGAS) 기전과 관련 있는 type I interferon (IFN)]를 방출한다 [24]. 비임상과 임상 연구를 통해, 이러한 기전의 활성화가 항암 면역반응에 중요함을 확인하였다 [25-27]. 실제로, 흑색종 환자 조직에서 자가포식 기전의 저해는 항-CTLA4에 대한 내성과 관련 있음을 확인하였다 [28]. 그러나 만성 I형(및 II형) IFN 기전 활성화를 나타내는 바이오마커의 증가는 ICI에 대한 제한된 반응률과 관련 있었다 [29]. I형 IFN 반응의 항바이러스 효과를 고려한다면, 이 기전이 항암바이러스(Oncolytic virus) 치료제의 효과를 저해할 것임을 짐작할 수 있다 [30]. 따라서, 항암 면역치료에 대한 예측 바이오마커의 발굴에 있어서 다음의 2가지 사항이 고려되어야 할 것이다; (i) 특정 신호기전의 급성/만성 활성화는 항암 면역반응에 반대되는 영향을 미칠 수 있다 (ii) 특정 신호기전은 특정 면역요법의 효과에 이질성을 나타낼 수 있다.

2.1.2 면역억제

암세포는 다양한 기전을 통해 면역억제 환경을 조성하여 항암 면역치료제의 효능에 영향을 미칠 수 있다. 그중 PD-L1과 같은 세포 표면 인자의 발현을 통해 종양에 침투한 CD8⁺ T 세포와 자연살해(natural killer, NK) 세포를 탈진(exhaustion)시키는 기전이 가장 많이 연구되고 있다 [12]. NSCLC를 포함한 일부 적응증에서는 암세포의 PD-L1 발현이 ICI에 대한 예측 바이오마커가 될 수 있음이 밝혀지고 있다 [5, 31]. 이에 따라, Dako PD-L1 IHC 22C3 PharmDx Assay(암조직 내 PD-L1 발현을 확인할 수 있는 분석법)는 항-PD-1 ICI에 대한 동반진단으로 FDA 승인을 받았다 [32]. 단, PD-L1 발현이 치료의 직접적인 타겟인지 혹은 대리표지자(surrogate biomarker, 약물치료의 효과를 모니터링할 수 있는 바이오마커)로 활용 가능한지는 아직 입증되지 않았다. 또한 암세포의 PD-L1 발현은 항암 면역반응의 주요 인자인 interferon gamma (IFN γ)에 의해 민감하게 유도된다 [33]. 따라서, 치료 전의 PD-L1 발현만이 예측 마커로서 가치가 있을 것이다.

암세포가 국소적인 면역억제 환경을 조성하는 기전의 또 다른 예로 5'-nucleotidase ecto (NT5E, CD73)가 있다. CD73은 세포 밖의 ATP (chemotaxis 효과가 있고 DC를 활성화함)를 adenosine(다양한 기전으로 면역반응을 저해함)으로 전환하는 세포막 단백질이다. 즉, CD73은 면역자극 adrenergic signaling과 면역억제 adenosinergic signaling 사이의 균형을 조절한다 [34]. 실제로 보조적인 면역유발 항암치료를 받는 삼중 음성 유방암 환자에서 CD73의 발현이 높으면 예후가 좋지 않았다 [35]. CD73이 항암 면역요법의 새로운 표적이 될 수 있고 TME 내 adrenergic signaling이 중요함은 비임상 결과에서도 입증되고 있다 [36-37]. 따라서, 암세포가 PD-L1 및 면역관문 분자를 과발현하는 조건에서 CD73의 면역억제에 대한 상대적 기여도를 확인하는 것이 필요할 것이다.

활성 상태의 림프구가 증식하기 위해서는 암세포와 유사한 높은 대사량이 요구된다 [38]. 즉, 암세포와 림프구는 대사 경쟁(metabolic competition)을 하여 TME 내 전반적인 면역 상태에 영향을 미친다 [39]. 대사 경쟁의 대상이 되는 영양소로는 포도당(세포독성 림프구(cytotoxic T lymphocyte, CTL)의 증식 및 항암 효과에 필수적인 영양소)뿐만 아니라, glutamine과 arginine을 포함한 다양한 아미노산이 포함된다. TME 내 대사 경쟁에 영향을 미치는 다양한 인자들도 밝혀지고 있다 [40]. 여기에는 암세포가 방출하는 lactate, IL-10, TGF- β 1 (transforming growth factor beta 1)과 같이 면역억제 환경을 조성하는 대사물질과 cytokine이 포함된다 [41-43]. 그러나 면역억제 환경을 조성하는 cytokine의 주 공급원은 종양 침투 면역세포와 기질세포로 알려져 있다. 이에 대해서는 다음 장에서 자세히 살펴보자.

2.1.3 감수성

암세포의 면역반응에 대한 높은 감수성이 항암 면역치료제의 효능에 중요하다. 따라서, beta 2 microglobulin (B2M, CD8⁺ T 세포의 암세포 인지에 필요한 major histocompatibility complex (MHC) class I 항원제시기구의 주요 구성인자)을 비활성화하는 돌연변이가 있으면 ICI에 대한 감수성이 낮은 경향이 있다 [44-48]. 이와 유사하게, 암세포에서 JAK1, JAK2, APLNR 변이를 포함하여 IFN γ receptor 기전에 영향을 주는 유전적, 후성유전적 변화는 ICI에 대한 내성과 관련 있다 [46, 49-52]. B2M 및

caspase 8 (CASP8, CD8⁺ T세포에 의한 암세포 죽음을 유도하는 인자)에 대한 유전적 결함 또한 NSCLC에서의 일반적인 발암변이(driver mutation)이다 [47, 53]. 즉, CTL의 공격을 회피하는 변이를 획득하는 것은 암의 진행과 관련 있다. 그러나, MHC class I 및 B2M, CASP8의 변이는 흑색종 환자의 높은 변이부담 및 Yervoy (ipilimumab, 항-CTLA4 ICI)에 대한 예측 바이오마커의 높은 수치와도 관련 있는 것으로 알려져 있다 [54-55]. 즉, 종양 스스로 세포에 내재된 종양 억제 및 면역 감시를 회피하며 빠른 속도로 변이를 축적할 것이다. 따라서, ipilimumab에 의해 활성을 되찾은 CD8⁺ T 세포가 어떻게 B2M 또는 CASP8 변이를 가진 암세포를 인지하고 죽이는지는 풀리지 않는 난제다. 이는 많은 CD8⁺ T 세포가 종양 내로 침투한 경우, CTLA4 저해제가 어느 정도의 비특이적인 활성을 가능하게 할 것으로 보인다 [56-57].

2.2 종양 침투 면역세포의 특징

항암 면역치료의 효능에 영향을 미치는 종양 침투 면역세포를 다음과 같은 3가지 측면으로 나누어 살펴보자: (i) 구성, (ii) 국소화, (iii) 기능.

2.2.1 구성

종양으로 침투한 CD8⁺ T 세포, T helper 1 (T_H1)으로 분화된 CD4⁺ T 세포 및 CD103⁺ DC는 항암 면역반응에 중추적인 역할을 하는 것으로 잘 알려져 있다. 이러한 면역세포는 ICI, 항암 바이러스, T 세포 치료제, 방사선치료, 면역 유발 항암제와 같은 다양한 (면역)치료제에 의해 활성화된다 [58-60]. 따라서 종양 내로 침투한 이들 면역세포의 양은 면역치료제의 효능과 관련 있다. 반대로, 면역억제를 유도하는 CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ 조절 T (T_{reg}) 세포 또는 M2 대식세포가 종양 내로 침투한 경우, 다양한 (면역)치료제에 대한 감수성이 감소된다 [61]. 종양-관련 대식세포를 면역촉진 M1형으로 재분화시키면 CTL에 의한 항암 면역반응이 증가한다 [62-63]. NK 세포는 항암 면역반응에서 오랫동안 주목받지 못했다. 최근에 발견된 공동 억제 수용체인 SIGIRR (single Ig and TIR domain containing, IL-1R8)이 지속적으로 활성화되어 있었기 때문일 것이다 [64]. 그러나 NK 세포는 종양 침투 DC를 포함하여 다른 면역세포와 상호작용함으로써 항암 면역작용에 관여하는 것으로 밝혀지고 있다 [65-67]. 종양 내 형질세포와 B 세포계열의 미성숙세포 또한 항암면역반응에서의 역할이 최근 보고되고 있다 [68].

항암면역반응을 활성화하는 면역세포가 종양으로 침투하면 면역억제 세포가 보상적으로 증가됨이 고려되어야 한다. 즉, 한가지 유형의 세포에 대한 절대 정량화로는 항암 면역 효과를 예측하기 어렵다. 예를 들어, T_{reg} 세포에 대한 종양 내 CD8⁺ T 세포의 상대적인 수를 고려하는 것이 각 유형의 세포를 개별적으로 파악하는 것보다 정확성이 높다 [61]. 또한 특정 면역세포를 연구할 때, flow cytometry 결과를 주로 CD45⁺ 세포(모든 면역세포) 혹은 CD3⁺ T 세포와 같이 특정 군집으로 표준화(normalization)한다. 이는 종양 내 실제 이들 세포의 수를 나타내지 못한다. 게다가, 혈액 내 종양 타겟 림프구를 증식시키는 것이 모든 유형의 면역치료제에 대한 치료 효과를 높이는 절대적인 요건 인지는 여전히 명확하지 않다. 그러나 적어도 흑색종 환자를 포함한 일부 조건에서는, 기존 면역을

재활성화하는 것이 pembrolizumab 치료에 대한 효능을 개선시키는 것으로 나타났다 [69].

2.2.2 국소화

면역세포의 양뿐만 아니라 침투한 면역세포의 국소화(위치)도 면역치료제의 효능에 영향을 미친다. 특히, T 세포 및 다른 면역 세포가 종양의 중심으로 침투하지 못하고 종양 가장자리에 축적되어 있는 면역-배제(immune-excluded) 표현형은 종양 내 면역세포가 풍부하고 중심으로 침투해 있는 "inflamed" 혹은 "hot" 표현형에 비해 일반적으로 예후가 좋지 않다. 마찬가지로, T 세포가 전체적으로 결핍된 면역-결핍(immune-desert) 또는 "cold" 표현형은 면역치료제에 대한 감수성이 낮다 [70]. 또한 종양에 침투한 면역세포의 밀도를 측정하는 "immunoscore" 방법은 암환자의 재발 위험성을 예측하는 예후 바이오마커로 사용될 수 있다. 대장암 환자의 종양 조직에서 면역조직화학염색법으로 면역세포의 침투 정도를 측정하고 이를 재발 여부와의 연관성을 분석하여 밀접한 연관이 있음을 밝혔다 [71]. 질량 세포 분석법(mass cytometry)을 기반으로 한 임상 표본에 대한 영상 기술의 발달은 아직 초기 개발 단계이지만 이 접근법은 동일한 샘플 내에서 높은 해상도로 종양 내 면역세포를 정량적, 공간적, 질적으로 특징지을 수 있어 주목받고 있다 [72]. 향후 질량 세포 분석법이 면역조직화학염색법을 대체할 수 있을지 기대된다.

2.2.3 기능

종양 침투 면역세포의 특징들 또한 항암 면역치료제의 효능에 영향을 미친다. 다양한 epitope에 대해 반응하는 기억 T 세포의 특징(다양한 TCR 레퍼토리, Ki67 양성, CD69 발현, CD45RA에서 CD45RO로의 전환)은 면역치료제에 대한 높은 반응률과 관련 있다 [69, 73-74]. 세포 밖 ATP 분해에 관여하는 CD73의 상위에서 작용하는 효소인 ENTPD1 (ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase 1, CD39)가 T_{reg} 세포에서 발현이 증가하면 면역억제 작용을 하여 치료에 대한 감수성을 감소시켰다 [75-76]. 종양 침투 DC에서IDO1 (indoleamine 2,3-dioxygenase 1)과 arginase 1 (ARG1)의 발현이 증가하면 암성장이 촉진되고 면역치료제에 대한 내성이 증가하는 것으로 밝혀졌다 [77-78]. 또한 종양 침투 세포가 IL-10 및 다양한 공동 억제 수용체를 포함하는 탈진(exhaustion) 마커를 발현하면 면역치료제의 효능이 낮았다 [79].

종양 내 면역억제 인자, 공동억제 수용체 또는 그 리간드는 탈진 면역반응을 나타내지만 이들은 면역치료제에 대한 타겟이 될 수 있다. 따라서, PD-L1 발현이 높을 경우, PD-1에 결합하여 항암 면역반응이 저해될 것으로 예상되지만, atezolizumab(항 PD-L1 ICI)에 대한 요로상피세포암 환자의 반응률이 높았다 [6, 80].

종양 침투 면역세포의 특징에 대해 1차 (면역)치료제 내성과 관련된 타겟을 찾기 위한 연구가 집중되고 있다 [81]. 이에 대한 한가지 장애물은 임상 조직의 이용이 제한적이라는 점이다. 조직 상에서 종단연구 방식(longitudinal manner; 예를 들어, 치료 전/후의 비교)으로 종양 침투를 확인하기란 쉽지 않다. 이를 해결하기 위해, 방사성 표식된 항 PD-L1 항체 등을 활용하여 종단연구, 비침습적 영상으로 환자 내 종양 침투 면역세포를 확인하기 위한 연구가 많이 진행되고 있다 [82]. 이

중 일부는 이미 임상에서 확인되고 있지만(www.clinicaltrials.gov), 적용 가능한 바이오마커가 적고, 공간해상도(spatial resolution)도 낮은 문제점이 있다 [83-84]. 따라서, 동일 환자로부터 연속적으로 조직을 채취하는 것이 어렵더라도, 치료에 따른 종양 내 면역세포의 침투에 대한 이해를 높이기 위해 환자에게 이 접근법의 중요성을 인식시키고 조직을 확보하려는 노력이 필요하다.

2.3 종양 기질 및 혈관의 특징

항암 면역 반응에 있어서 종양 기질과 혈관은 종양 침투 면역세포에 비해 충분히 연구되지 않았다. 그러나, 이 두 가지 요소가 항암 면역치료제의 효능에 상당한 영향을 미칠 수 있음이 밝혀지고 있다 (그림 1).

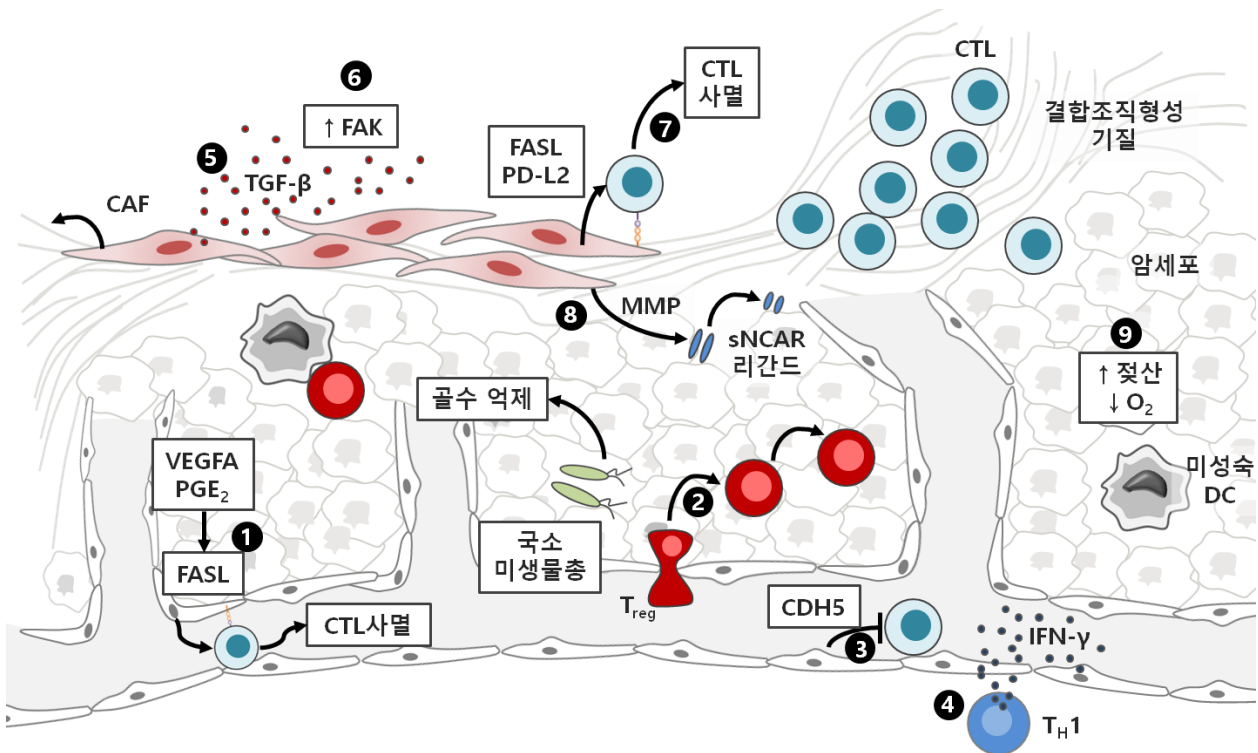


그림 1. 종양 기질 및 혈관에 의한 항암 면역반응 조절

종양 혈관은 vascular endothelial growth factor A (VEGFA) 및 prostaglandin E₂ (PGE₂)의 하위 기전으로 FAS ligand (FASL)을 발현하여 (1) cytotoxic T lymphocyte (CTL)의 사멸을 유도함으로써 CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ T_{reg} 세포의 혈관외유출에 유리하게 작용한다 (2). 또한 내피세포는 cadherin 5 (CDH5)를 발현하여 CTL을 포함한 효과 면역세포의 혈관 투과를 억제한다 (3). CD4⁺ T_{H1} 세포는 IFN-γ를 분비하여 종양 혈관과 상호작용함으로써 혈관을 정상화하고 면역세포를 재프로그래밍한다 (4). Cancer-associated fibroblasts (CAF)는 많은 양의 TGF-β를 분비하여 결합조직형성 기질(desmoplastic stroma)이 형성되도록 한다 (5). 암세포 및 CAF에서의 protein tyrosine kinase 2 (PTK2, FAK) 활성화는 desmoplastic stroma 형성에 관여한다 (6). CAF는 또한 FASL 및 programmed cell death 1 ligand 2 (PD-L2)를 발현하여 종양 특이 T 세포를 사멸시키고 (7), matrix metalloproteinases (MMP)를 분비하여 NK cell-activating receptor (sNCAR) 리간드를 생성시킨다 (8). 저산소증, 젖산의 축적, 국소 미생물총 또한 다양한 기전으로 면역억제 환경에 기여한다 (9).

췌장선암(Pancreatic Ductal Adenocarcinoma, PDAC), 담도암, 흑색종을 포함한 일부 고형암은 풍부한 암-관련 섬유아세포(cancer-associated fibroblast, CAF)와 세포외기질(extracellular matrix: ECM)이 섬유질과 결합하여 결합조직형성 기질(desmoplastic stroma)을 형성하고 있다 [85]. Desmoplastic stroma는 일반적으로 항암 면역반응뿐만 아니라 화학요법 및 표적치료제에 대해서도 치료 효과를 제한하는 물리적 장벽으로 작용한다. 따라서, desmoplastic stroma를 완화하기 위해 입자 방사선치료, PEGPH20 (PEGylated Recombinant Human Hyaluronidase)과 같은 치료 전략이 개발되고 있다 [86]. PDAC 마우스모델 및 환자에서, 다양한 면역치료제(체외 활성화된 NK 세포, 항 CD40면역조절 항체, GM-CSF를 분비하는 동종이계 췌장세포주)는 TME 내 섬유를 완화하여 PDAC로 면역세포의 침투를 가능하게 하였다 [87-89]. 이와 유사하게, protein tyrosine kinase 2 (FAK, PDAC 내 desmoplastic stroma 형성에 관여)를 항암제로 억제하면 KPC 마우스(유전적 조작 PDAC 모델)의 생존이 증가할 뿐만 아니라 T 세포 치료제 및 ICI에 대한 효능이 증가하였다 [90].

NK 세포는 IFN γ 를 분비하여 흑색종 세포로부터 ECM 단백질인 fibronectin 1 (FN1)의 생성을 촉진하여 ECM을 단단하게 함으로써 전이를 억제한다 [91]. 또한 PDAC 마우스 모델에서 CAF가 감소하면 면역억제 TME가 형성되며 암진행이 촉진됨을 확인하였다. 실제로 CAF 수가 적으면 PDAC 환자의 예후가 좋지 않았다 [92]. 마찬가지로, desmoplastic melanom 환자는 항 PD-1 또는 PD-L1 ICI에 대한 감수성이 높았다. 놀랍게도, desmoplastic melanoma로 PD-L1 양성 세포의 침투가 높으며 따라서 항 PD-1 및 PD-L1 ICI에 대한 반응이 높을 것이다 [93]. PDAC와 달리 desmoplastic melanoma에 PD-L1 양성 세포 침투가 높은 이유는 변이부담(mutational burden)의 차이로 설명할 수 있다. 하지만, desmoplastic 대비 nondesmoplastic melanoma에 PD-L1 양성 세포가 증가하는 것은 다른 인자도 관여함을 시사한다. Desmoplastic stroma가 항암 면역에 미치는 영향을 규명하기 위해서는 더 많은 연구가 필요할 것이다.

CAF는 TGF- β 1을 비롯하여 다른 TGF- β 계열인자에 대한 주요 공급원으로 작용한다 [94]. TGF- β 는 desmoplastic stroma 형성에 관여하며 CAF 및 콜라겐이 풍부한 종양 기질 내로 면역세포가 격리되도록 한다 [95-96]. 즉, TGF- β 는 면역-배제 표현형 형성에 중요하며 그에 따른 면역치료제 내성에 관여한다. TGF- β 를 타겟으로 하는 여러 가지 치료 전략(중화 mAb, 수용체 저해제, 리간드 저해제)은 다양한 암종에서 면역-배제 표현형을 면역-침투 표현형으로 전환하여 ICI에 대한 감수성을 높이는 것으로 밝혀지고 있다 [95-97]. 또한, 전이성 요로상피세포암 환자에게 atezolizumab를 투여한 대규모 임상 2상 시험에서 CAF 내 TGF- β 기전의 활성화를 나타내는 유전적 특징은 면역-배제 종양에서, 안정병변(stable disease, SD) 및 질환 진행(progressive disease, PD) [부분관해(Partial response, PR) 및 완전관해(Complete response, CR)와 반대되는]과 관련 있었다 [95]. 이는 TGF- β 가 면역-배제 종양에 대한 새로운 면역치료제의 유망한 타겟이자 예측 바이오마커가 될 수 있음을 시사한다. 이와 관련하여 다음과 같은 점이 고려되어야 한다; (i) TGF- β 는 비활성형으로 분비되어 활성화되기 위해 ECM으로부터 방출되어야 하고 (ii) 다면발현성(pleiotropic)이기 때문에 RNA sequencing (RNA-seq)으로 TGF β 1 발현을 측정하거나 immunohistochemistry로 세포 밖 TGF- β 양을 측정하는 것으로는 TGF- β 의 기능적인 상태를 확인할 수 없다. 이런 관점에서 SMAD 단백질군의 인산화를 포함하는 TGF- β 신호의 하위 지표가 보다 정확한 정보를 제공할 수 있을 것이다.

CAF는 또한 단백분해효소(metalloproteinase)를 방출하여 MHC class I polypeptide-related

sequence A (MICA) 및 MICB와 같은 NK cell-activating receptor (NCAR) 리간드를 암세포 표면으로부터 분리하여 면역억제 효과를 유도할 수 있다 [98-99]. 또한 CAF는 종양-유래 항원을 획득하여 CD8⁺ T 세포에 교차제시하고 이와 함께 PD-L2 (PD-1 리간드) 및 Fas ligand (FASL)에 의한 사멸 신호를 제시하여 암특이 CD8⁺ T 세포를 TME로부터 제거할 수 있다 [100-101]. 따라서 PD-L2 또는 FASL를 저해하면 흑색종 마우스 모델에서 치료 효과가 나타났다 [100]. 또한 PDAC 환자 내 CAF는 PD-L2를 높이 발현하고 있으며 이는 pembrolizumab에 대한 치료 효과와 관련 있었다 [102]. 그러므로, PD-L2 신호가 PDAC 환자의 면역 치료 효과에 미치는 영향을 명확하게 밝히는 것이 중요할 것이다.

정상 혈관과 달리, 종양 혈관은 체계적이지 않고, 혈관주위세포(pericyte)가 떨어져 나가며 내피세포 간의 결합이 느슨한 것이 특징이다. 이로 인해 미세순환이 저해되고 그에 따른 저산소증(hypoxia)이 발생할 뿐만 아니라 면역세포 침투에 대한 물리적 장벽이 되는 세포간질액 압력(interstitial fluid pressure, IFP)이 증가하게 된다 [103]. 또한 암-관련 혈관을 형성하는 내피세포는 FASL를 발현하여 CD8⁺ T 세포(FAS 발현이 높음)의 종양 침투를 제한하고 T_{reg}(상대적으로 FAS 발현이 낮음)의 축적을 유도한다 [104]. 즉, 내피세포는 prostaglandin E₂ (PGE₂) 및 vascular endothelial growth factor A (VEGFA)의 하위인 FASL을 발현하여 T_{reg}에 의한 면역억제를 촉진한다 [105]. 따라서, PGE₂ 또는 VEGFA 신호기전을 억제하면 CD8⁺ T 세포의 종양으로의 침투를 증가시켜 치료 효과를 높일 수 있다 [104]. 이와 유사하게, 흑색종 및 대장암 마우스 모델에서 내피세포의 cadherin 5 (CDH5)를 억제하여 면역세포의 종양 혈관 투과성을 높이면 CD8⁺ T 세포의 종양으로의 이동이 증가되었으며 ICI와 병용 시 시너지 효과가 나타났다 [106]. 따라서, TME의 면역상태는 국소 혈관에 의해 상당한 영향을 받음을 알 수 있다. CD4⁺ T_{H1} 세포는 혈관 정상화에 주요 역할을 하며, 특히 ICI에 의해 활성화되어 치료에 대한 감수성에 관여하는 것으로 알려져 있다 [107-108]. 또한, 보체 시스템이 T_{H1} cytokine의 하위 기전으로 작용하여 내피세포 정렬에 관여함으로써 면역세포의 혈관외유출(extravasation)을 유도함을 폐암 마우스모델에서 확인하였다 [109]. 즉, 종양 혈관과 면역 침투는 양방향 관계에 있다. 특히 cold 종양에 T 세포 치료제를 투여하는 것과 같이 효과적인 혈관외유출이 치료 효능을 위한 절대적인 요건일 때, 이 같은 점은 새로운 면역치료제 개발에 고려되어야 할 것이다.

TME는 일반적으로 저산소 상태이며 과도한 젖산을 포함하여, 면역억제 효과를 유도하는 다양한 기전이 활성화되어 있다 [41, 110-111]. 또한, 최근 일부 종양(특히 PDAC)에서 TME 내 면역성에 영향을 미치는 미생물 성분이 포함되어 있음이 밝혀졌다. 이런 조건에서, 항생제로 박테리아를 제거하면 CD4⁺ T_{H1} 세포 반응이 활성화되어 CTL의 활성화와 함께 부분관해가 나타났다 [112]. 또한, PDAC 환자에서 Fusobacterium spp.이 있으면 예후가 좋지 않았다 [113]. 장내와 달리 종양 내 미생물의 역할은 이제 막 밝혀지기 시작했으나, 예후 및 예측 마커로서의 가능성이 있다. 종양 내 미생물이 항암 면역치료제에 미치는 영향을 규명하기 위해서는 이에 대한 임상 결과의 축적이 필요할 것이다.

2.4 전신 인자의 특징

항암 면역치료는 전신(순환 및 비순환적) 인자에 의해 조절될 수 있으며 이중 몇몇은 새로운

면역치료제의 타겟으로 연구되고 있다. 또한, 항암 면역 활성화는 순환 인자에 변화를 초래할 수 있으며 이는 새로운 예측 마커로 고려되고 있다.

항암 면역반응은 면역계의 기능에 의존적이며 면역계 결함을 유발하는 전신적인 문제는 환자의 면역치료제에 대한 반응을 제한할 수 있다. Cytomegalovirus 감염이나 이식에 따른 면역억제와 같은 문제뿐만 아니라 암 인식 및 제거와 같이 특정 측면에 영향을 미치는 단일염기다형성(Single Nucleotide Polymorphism, SNP)에 의해서도 면역치료제의 효능이 제한될 수 있다 [114]. 예를 들어, 다양한 pattern recognition receptors (PRR, 암세포가 죽으면서 방출하는 내제 보조제(adjuvant)를 인지)에 영향을 미치는 다형성 기능 상실이 있으면 면역원성 세포사멸 유도제(immunogenic cell death inducer)와 선행 항암화학요법을 시행한 유방암 환자에서 예후가 좋지 않았다 [24]. 또한, 최근 특정 DC 유형에 대한 개별적인 다양성이 밝혀졌다 [115]. 이는 항암 면역 요법의 효능에 영향을 미치는 선천적(유전적), 후천적(환경적) 요인으로 인해 개개인의 면역 활성화에 차이가 있음을 의미한다. 같은 맥락으로, 장내 미생물의 구성은 장내 종양 발생뿐만 아니라 전신 종양의 화학 및 면역 치료에 대한 감수성에도 영향을 미칠 수 있다 [116]. 특히, 특정 박테리아 종의 빈도는 흑색종, 폐암, 난소암을 포함한 고형암 환자에서 (면역)치료제에 대한 감수성과 관련 있었다 [117-121]. 이는 장내 미생물과 그 생성물이 항암 면역반응에 영향을 미침을 보여준다 [122-124]. 정상 마우스의 미생물총은 실험 마우스의 장내 종양 발생에 대한 저항력을 향상시켰다 [125]. 이러한 결과와 함께 다음과 같은 점도 고려되어야 한다; (i) 실험 동물은 스스로의 미생물총으로 인해 암발생에 취약할 수 있으며, 치료에 대한 반응과도 관련 있을 수 있다, (ii) 다른 공급업체 또는 시설로부터 구입한 마우스 간 미생물총의 차이도 고려되어야 한다. 따라서, 마우스 모델에서 장내 미생물총을 균질화하기 위해 표준화된 측정치를 정의하는 것이 이 분야의 발전에 중요할 것이다.

전신 인자는 종양 진행에 따라 또는 치료 과정에서 변할 수 있으며 이에 따라 암발생 및 면역요법에 대한 감수성에 영향을 미친다. 예를 들어, 진행 중인 종양은 조혈과정에 영향을 주어 주로 미성숙 표현형의 면역억제 활성을 가진 골수유래억제세포(myeloid derived suppressor cell, MDSC)가 축적되도록 한다 [126]. MDSC는 악성 병변에 침투하여 국소 면역억제를 유도하고 이들이 혈액 내에 풍부하면 일반적으로 예후가 나쁘고 면역치료제에 대한 감수성을 제한하는 것으로 알려져 있다 [126-127]. 이와 유사하게, 혈액 내 CD73의 수치는 흑색종을 포함한 고형암 환자에서 증가되어 있으며, 이 경우 nivolumab(항 PD-1 ICI)에 대한 감수성이 낮으며 생존율이 감소하였다 [128]. 마찬가지로, 흑색종 환자에서 Ipilimumab과 fotemustine 투여 이후 혈액 내 NCAR 리간드가 발견되고 수술 후 난소암 환자의 복수에서도 수용성 NCAR 리간드가 발견되었다 [129-130]. 비임상 결과, 수용성 NCAR 리간드를 중화하는 mAb를 처리하면 흑색종, 전립선암을 포함한 종양에서 항암효과가 나타났다 [99, 131]. 혈소판-유래 단백질분해효소는 암세포로부터 NCAR 리간드를 분리하며, 건강군에 비해 암 환자의 혈소판에서 이러한 분해 활성이 높게 나타났다 [132]. 즉, 암환자의 전신에서는 다양한 면역억제 경로가 나타난다. 치료 또는 예측 목적을 위해 이러한 전신 경로를 조절하거나 모니터링할 수 있기 위해서는 보다 많은 연구가 필요하다.

말초혈액 내에는 항암 면역반응에 대한 예측 마커가 될 수 있는 지표가 있다. 예를 들어, 흑색종 환자에서 pembrolizumab 투여 전/후의 말초 혈액을 면역학적으로 분석하여, 혈액 내 치료에 의해 활성화된 CD8⁺ T 세포와 종양 부담(burden) 간에 불균형이 있으면 치료에 대한 감수성이 낮음

을 확인하였다 [69]. 또한, 흑색종 환자에서 혈액 내 FAS⁺CD4⁺ 또는 PD-L1⁺CD4⁺ T 세포의 비율은 ipilimumab에 대한 반응과 음성 상관관계가 있으며, 예후와 관련 있었다. 반대로, 혈액 내 CD8⁺ T 세포에서 CD137의 발현은 ipilimumab과 nivolumab를 투여받은 흑색종 환자에서 무병생존기간 (disease-free survival, DFS)의 향상과 관련 있었다 [133]. 또한, 위장관 기질 종양(gastrointestinal stromal tumor, GIST) 환자에서 혈액 내 NK 세포의 세포 표면 표현형과 자극에 따른 IFN- γ 분비는 면역자극 항암제인 imatinib에 대한 감수성과 관련 있었다 [134-135]. 이러한 결과들은 혈액 내 특정 면역인자가 TME의 면역적 특성을 대표할 수 있을 것임을 시사한다. 혈액 내 IL-15를 포함한 cytokine과 수용성 PD-L1을 포함한 수용성 면역조절자에 대해 유사한 결과가 보고되고 있다 [136-137]. 그러나 혈액 내 면역조절자의 바이오마커로서의 가치는 감염과 같은 암과 무관한 요인에 의해 제한될 수 있다. 이는 종양-특이 바이오마커를 기반으로 한 새로운 분석법을 개발할 때 주의 깊게 고려되어야 할 것이다.

3. 결론

지난 10년 동안, 항암 면역 활성화의 특징을 구체화하기 위해 수많은 연구들이 진행되어 왔다. 이러한 특징들은 약물에 대한 반응군을 예측하거나 모니터링할 수 있는 마커가 될 수 있다. 연구들이 축적되며 비임상/임상 결과를 새로운 면역요법 또는 의사결정 방법에 접목하는 데 있어서 걸림돌이 되는 몇 가지 장애물이 제시되었다. 첫째, 지금까지 고형암에서 신소성 병변 내에 증가된 유전적, 후생적, 면역학적 이질성 및 악성 병변으로 진행될 가능성에 대해서 거의 고려되지 않았다 [138-139]. 치료 과정 중 복수의 위치와 시점에 TME를 샘플링하면 종양 내 이질성과 진행 단계에 따른 악성 병변의 특징을 파악하여 임상에게 치료에 필요한 피드백을 제공할 수 있을 것이다. 둘째, 지금까지 항암 면역치료 효과를 높이기 위해 암세포 내제적인 관점에서는 많은 연구가 진행되었으나, (i) TME 외 다른 부분에서 나타나는 기전의 역할 및 (ii) 암세포 외적인 효과에 대해서는 크게 주목하지 않았다 [140]. 체내 에너지 대사, 자가포식, 세포 노화, 면역 조절과 같은 과정이 기질, 내피, 면역 침투에 어떻게 작용하는지, 그리고 이것이 항암면역반응 조절에 어떻게 연결되는지 세밀한 연구가 필요할 것이다 [100, 141]. 또한, 면역치료에 반응하여 항암 면역반응이 적절히 조절되었을 때 종양이 완전히 제거될 수 있다는 연구들이 축적되고 있으므로 선천성 및 적응 면역계를 통합적으로 활성화하는 것이 중요할 것이다. 셋째, TME의 전체적인 복잡성을 극복하기에는 현재까지의 기술로는 한계가 있다. 예를 들어, RNA-seq는 TME의 전체적인 전사 프로필을 특성화하는 유망한 기술이지만, 전사체 데이터로는 PD-L1, TGF- β , IL-1 β 와 같은 번역 후 조절되는 단백질의 양은 반영하지 못한다 [94, 142-143]. 면역조직화학적 검사를 통해 세포 내 혹은 막 단백질에 대한 이러한 한계점을 일부 극복할 수 있지만, TME 내 실제로 분비된 인자의 양은 측정할 수 없다. 넷째, 전통적인 치료법(수술, 화학요법, 방사선요법, 표적치료제)과 면역치료제 간의 상호작용이 충분히 밝혀지지 않았다. 안전하고 효과적인 병용요법을 개발하기 위해서는 전통적인 치료법이 어떻게 면역치료제 효능에 영향을 미치는지 심도 높게 연구되어야 할 것이다 [144]. 마지막으로, 장내 미생물총이 면역치료제를 포함한 다양한 치료법에 미치는 영향이 이제 막 연구되기 시작했다. 지난 몇 년 동안의 비임상 및 임상에서

의 발견에 근거하여, 항암 면역반응의 이러한 측면에 주목할 필요가 있다 [145]. 따라서, 임상시험에 참여하는 환자의 미생물총을 모니터링할 뿐만 아니라 비임상 연구를 통해 일치되는 결과를 규명하는 것이 필요할 것이다.

요약하자면, 효과적인 항암면역반응의 특징을 찾는 것은 여전히 몇몇 장애물이 존재하지만 상당히 진보되어 왔으며, 치료나 예측 마커로서의 가능한 인자들이 확인되었다. 본 리뷰에서 설명한 장애물을 고려하는 것이 보다 효능이 향상된 차세대 면역치료제 개발에 기여할 수 있기를 기대한다.

4. 참고문헌

- [1] L. Galluzzi, et al. Classification of current anticancer immunotherapies. *Oncotarget* 5, 12472–12508 (2014).
- [2] S. L. Topalian, et al. Immune checkpoint blockade: A common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell* 27, 450–461 (2015).
- [3] M. Sadelain. CD19 CAR T cells. *Cell* 171, 1471 (2017).
- [4] S. L. Topalian, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N. Engl. J. Med.* 366, 2443–2454 (2012).
- [5] E. B. Garon, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 372, 2018–2028 (2015).
- [6] J. E. Rosenberg, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: A single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 387, 1909–1920 (2016).
- [7] S. M. Ansell, et al. Armand, PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 372, 311–319 (2015).
- [8] C. H. June, et al. CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science* 359, 1361–1365 (2018).
- [9] A. Hoos. Development of immuno-oncology drugs—From CTLA4 to PD1 to the next generations. *Nat. Rev. Drug Discov.* 15, 235–247 (2016).
- [10] C. Boutros, et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 13, 473–486 (2016).
- [11] S. L. Maude, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 378, 439–448 (2018).
- [12] P. Sharma, J. P. Allison. Immune checkpoint targeting in cancer therapy: Toward combination strategies with curative potential. *Cell* 161, 205–214 (2015).
- [13] M. Nishino, et al. Monitoring immune-checkpoint blockade: Response evaluation and biomarker development. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 14, 655–668 (2017).
- [14] T. N. Schumacher, et al. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science* 348, 69–74 (2015).
- [15] E. M. Van Allen, et al. Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma. *Science* 350, 207–211 (2015).
- [16] M. M. Gubin, et al. Checkpoint blockade cancer immunotherapy targets tumour-specific mutant antigens. *Nature* 515, 577–581 (2014).

- [17] N. A. Rizvi, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* 348, 124–128 (2015).
- [18] M. D. Hellmann, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N. Engl. J. Med.* 378, 2093–2104 (2018).
- [19] M. D. Hellmann, et al. Tumor mutational burden and efficacy of nivolumab monotherapy and in combination with ipilimumab in small-cell lung cancer. *Cancer Cell* 33, 853–861.e4 (2018).
- [20] S. Lemery, et al. First FDA approval agnostic of cancer site—When a biomarker defines the indication. *N. Engl. J. Med.* 377, 1409–1412 (2017).
- [21] M. Łuksza, et al. A neoantigen fitness model predicts tumour response to checkpoint blockade immunotherapy. *Nature* 551, 517–520 (2017).
- [22] V. P. Balachandran, et al. Identification of unique neoantigen qualities in long-term survivors of pancreatic cancer. *Nature* 551, 512–516 (2017).
- [23] H. Takaba, et al. The mechanisms of T cell selection in the thymus. *Trends Immunol.* 38, 805–816 (2017).
- [24] L. Galluzzi, et al. Immunogenic cell death in cancer and infectious disease. *Nat. Rev. Immunol.* 17, 97–111 (2017).
- [25] F. McNab, et al. Type I interferons in infectious disease. *Nat. Rev. Immunol.* 15, 87–103 (2015).
- [26] C. Vanpouille-Box, et al. DNA exonuclease Trex1 regulates radiotherapy-induced tumour immunogenicity. *Nat. Commun.* 8, 15618 (2017).
- [27] A. T. Y. Sistigu, et al. Cancer cell-autonomous contribution of type I interferon signaling to the efficacy of chemotherapy. *Nat. Med.* 20, 1301–1309 (2014).
- [28] S. A. Shukla, et al. Cancer-germline antigen expression discriminates clinical outcome to CTLA-4 blockade. *Cell* 173, 624–633.e8 (2018).
- [29] J. L. Benci, et al. Tumor interferon signaling regulates a multigenic resistance program to immune checkpoint blockade. *Cell* 167, 1540–1554.e12 (2016).
- [30] L. Fend, et al. Immune checkpoint blockade, immunogenic chemotherapy or IFN- α blockade boost the local and abscopal effects of oncolytic virotherapy. *Cancer Res.* 77, 4146–4157 (2017).
- [31] R. S. Herbst, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial. *Lancet* 387, 1540–1550 (2016).
- [32] A. R. Hansen, L. L. Siu, PD-L1 testing in cancer: Challenges in companion diagnostic development. *JAMA Oncol.* 2, 15–16 (2016).
- [33] J. Liu, et al. Plasma cells from multiple myeloma patients express B7-H1 (PD-L1) and increase expression after stimulation with IFN- γ and TLR ligands via a MyD88-, TRAF6-, and MEK-dependent pathway. *Blood* 110, 296–304 (2007).
- [34] B. Allard, et al. The ectonucleotidases CD39 and CD73: Novel checkpoint inhibitor targets. *Immunol. Rev.* 276, 121–144 (2017).
- [35] L. Buisseret, et al. Clinical significance of CD73 in triple-negative breast cancer: Multiplex analysis of a phase III clinical trial. *Ann. Oncol.* 29, 1056–1062 (2018).
- [36] A. Young, et al. Co-inhibition of CD73 and A2AR adenosine signaling improves anti-tumor immune responses. *Cancer Cell* 30, 391–403 (2016).
- [37] C. M. Hay, et al. Targeting CD73 in the tumor microenvironment with MEDI9447. *Oncoimmunology* 5, e1208875 (2016).

- [38] L. Galluzzi, et al. Metabolic targets for cancer therapy. *Nat. Rev. Drug Discov.* 12, 829–846 (2013).
- [39] C. H. Chang, et al. Metabolic competition in the tumor microenvironment is a driver of cancer progression. *Cell* 162, 1229–1241 (2015).
- [40] C.-H. Chang, E. L. Pearce, Emerging concepts of T cell metabolism as a target of immunotherapy. *Nat. Immunol.* 17, 364–368 (2016).
- [41] A. Brand, et al. LDHA-associated lactic acid production blunts tumor immunosurveillance by T and NK cells. *Cell Metab.* 24, 657–671 (2016).
- [42] W. Ouyang, et al. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. *Annu. Rev. Immunol.* 29, 71–109 (2011).
- [43] M. A. Travis, D. Sheppard, TGF- β activation and function in immunity. *Annu. Rev. Immunol.* 32, 51–82 (2014).
- [44] S. Gettinger, et al. Impaired HLA class I antigen processing and presentation as a mechanism of acquired resistance to immune checkpoint inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov.* 7, 1420–1435 (2017).
- [45] M. Sade-Feldman, et al. Resistance to checkpoint blockade therapy through inactivation of antigen presentation. *Nat. Commun.* 8, 1136 (2017).
- [46] J. M. Zaretsky, et al. Mutations associated with acquired resistance to PD-1 blockade in melanoma. *N. Engl. J. Med.* 375, 819–829 (2016).
- [47] I. Martincorena, et al. Universal patterns of selection in cancer and somatic tissues. *Cell* 171, 1029–1041.e21 (2017).
- [48] D. Chowell, et al. Patient HLA class I genotype influences cancer response to checkpoint blockade immunotherapy. *Science* 359, 582–587 (2018).
- [49] J. Gao, et al. Loss of IFN- γ pathway genes in tumor cells as a mechanism of resistance to anti-CTLA-4 therapy. *Cell* 167, 397–404.e9 (2016).
- [50] D. S. Shin, et al. Primary resistance to PD-1 blockade mediated by JAK1/2 mutations. *Cancer Discov.* 7, 188–201 (2017).
- [51] D. Miao, et al. Genomic correlates of response to immune checkpoint therapies in clear cell renal cell carcinoma. *Science* 359, 801–806 (2018).
- [52] S. J. Patel, et al. Identification of essential genes for cancer immunotherapy. *Nature* 548, 537–542 (2017).
- [53] N. McGranahan, et al. Allele-specific HLA loss and immune escape in lung cancer evolution. *Cell* 171, 1259–1271.e1211 (2017).
- [54] C.-Y. Ock, et al. Genomic landscape associated with potential response to anti-CTLA-4 treatment in cancers. *Nat. Commun.* 8, 1050 (2017).
- [55] S. J. Rodig, et al. MHC proteins confer differential sensitivity to CTLA-4 and PD-1 blockade in untreated metastatic melanoma. *Sci. Transl. Med.* 10, eaar3342 (2018).
- [56] V. Thorsson, The immune landscape of cancer. *Immunity* 48, 812–830.e14 (2018).
- [57] M. P. Velasquez, et al. Redirecting T cells to hematological malignancies with bispecific antibodies. *Blood* 131, 30–38 (2018).
- [58] H. Salmon, et al. Expansion and activation of CD103+ dendritic cell progenitors at the tumor site enhances tumor responses to therapeutic PD-L1 and BRAF inhibition. *Immunity* 44, 924–938 (2016).
- [59] P. Dai, et al. Intratumoral delivery of inactivated modified vaccinia virus Ankara (iMVA) induces systemic antitumor immunity via STING and Batf3-dependent dendritic cells. *Sci. Immunol.* 2, eaal1713 (2017).
- [60] S. Spranger, et al. Tumor-residing Batf3 dendritic cells are required for effector T cell trafficking and adoptive

- T cell therapy. *Cancer Cell* 31, 711–723.e4 (2017).
- [61] W. H. Fridman, et al. The immune contexture in cancer prognosis and treatment. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 14, 717–734 (2017).
- [62] S. Hoves, et al. Rapid activation of tumor-associated macrophages boosts preexisting tumor immunity. *J. Exp. Med.* 215, 859–876 (2018).
- [63] C. J. Perry, et al. Myeloid-targeted immunotherapies act in synergy to induce inflammation and antitumor immunity. *J. Exp. Med.* 215, 877–893 (2018).
- [64] M. Molgora, et al. IL-1R8 is a checkpoint in NK cells regulating anti-tumour and anti-viral activity. *Nature* 551, 110–114 (2017).
- [65] Y. Gao, et al. Tumor immunoevasion by the conversion of effector NK cells into type 1 innate lymphoid cells. *Nat. Immunol.* 18, 1004–1015 (2017).
- [66] Q. Xiao, et al. DKK2 imparts tumor immunity evasion through β -catenin-independent suppression of cytotoxic immune-cell activation. *Nat. Med.* 24, 262–270 (2018).
- [67] J. P. Bottcher, et al. NK cells stimulate recruitment of cDC1 into the tumor microenvironment promoting cancer immune control. *Cell* 172, 1022–1037.e14 (2018).
- [68] S. Shalpour, et al. Immunosuppressive plasma cells impede T-cell-dependent immunogenic chemotherapy. *Nature* 521, 94–98 (2015).
- [69] A. C. Huang, et al. T-cell invigoration to tumour burden ratio associated with anti-PD-1 response. *Nature* 545, 60–65 (2017).
- [70] D. S. Chen, et al. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature* 541, 321–330 (2017).
- [71] J. Galon, et al. Cancer classification using the Immunoscore: A worldwide task force. *J. Transl. Med.* 10, 205 (2012).
- [72] C. Giesen, et al. Highly multiplexed imaging of tumor tissues with subcellular resolution by mass cytometry. *Nat. Methods* 11, 417–422 (2014).
- [73] N. Riaz, et al. Tumor and microenvironment evolution during immunotherapy with nivolumab. *Cell* 171, 934–949.e15 (2017).
- [74] P. B. Subrahmanyam, et al. Distinct predictive biomarker candidates for response to anti-CTLA-4 and anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *J. Immunother. Cancer* 6, 18 (2018).
- [75] T. Maj, et al. Oxidative stress controls regulatory T cell apoptosis and suppressor activity and PD-L1-blockade resistance in tumor. *Nat. Immunol.* 18, 1332–1341 (2017).
- [76] N. Gourdin, et al. Autocrine adenosine regulates tumor polyfunctional CD73+CD4+ effector T cells devoid of immune checkpoints. *Cancer Res.* 78, 3604–3618 (2018).
- [77] G. Mondanelli, et al. A relay pathway between arginine and tryptophan metabolism confers immunosuppressive properties on dendritic cells. *Immunity* 46, 233–244 (2017).
- [78] M. Lecciso, et al. ATP release from chemotherapy-treated dying leukemia cells elicits an immune suppressive effect by increasing regulatory T cells and tolerogenic dendritic cells. *Front. Immunol.* 8, 1918 (2017).
- [79] E. Marcq, et al. Abundant expression of TIM-3, LAG-3, PD-1 and PD-L1 as immunotherapy checkpoint targets in effusions of mesothelioma patients. *Oncotarget* 8, 89722–89735 (2017).
- [80] A. V. Balar, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: A single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 389, 67–76 (2017).
- [81] J. M. Conroy, et al. Analytical validation of a next-generation sequencing assay to monitor immune responses

- in solid tumors. *J. Mol. Diagn.* 20, 95–109 (2018).
- [82] M. Kikuchi, et al. Preclinical immunoPET/CT imaging using Zr-89-labeled anti-PD-L1 monoclonal antibody for assessing radiation-induced PD-L1 upregulation in head and neck cancer and melanoma. *Oncoimmunology* 6, e1329071 (2017).
- [83] M. Yang, et al. Multiplexed PET probes for imaging breast cancer early response to VEGF121/rGel treatment. *Mol. Pharm.* 8, 621–628 (2011).
- [84] W. W. Moses, Fundamental limits of spatial resolution in PET. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A* 648 (suppl. 1), S236–S240 (2011).
- [85] R. Kalluri, The biology and function of fibroblasts in cancer. *Nat. Rev. Cancer* 16, 582–598 (2016).
- [86] A. Bahrami, et al. Targeting stroma in pancreatic cancer: Promises and failures of targeted therapies. *J. Cell. Physiol.* 232, 2931–2937 (2017).
- [87] J. R. M. Van Audenaerde, et al. Interleukin-15 stimulates natural killer cell-mediated killing of both human pancreatic cancer and stellate cells. *Oncotarget* 8, 56968–56979 (2017).
- [88] G. L. Beatty, et al. A phase I study of an agonist CD40 monoclonal antibody (CP-870,893) in combination with gemcitabine in patients with advanced pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin. Cancer Res.* 19, 6286–6295 (2013).
- [89] D. T. Le, et al. Evaluation of ipilimumab in combination with allogeneic pancreatic tumor cells transfected with a GM-CSF gene in previously treated pancreatic cancer. *J. Immunother.* 36, 382–389 (2013).
- [90] H. Jiang, et al. Targeting focal adhesion kinase renders pancreatic cancers responsive to checkpoint immunotherapy. *Nat. Med.* 22, 851–860 (2016).
- [91] A. Glasner, et al. NKp46 receptor-mediated interferon- γ production by natural killer cells increases fibronectin 1 to alter tumor architecture and control metastasis. *Immunity* 48, 107–119.e4 (2018).
- [92] B. C. Özdemir, et al. Depletion of carcinoma-associated fibroblasts and fibrosis induces immunosuppression and accelerates pancreas cancer with reduced survival. *Cancer Cell* 25, 719–734 (2014).
- [93] Z. Eroglu, et al. High response rate to PD-1 blockade in desmoplastic melanomas. *Nature* 553, 347–350 (2018).
- [94] W. Chen, et al. Immunoregulation by members of the TGF β superfamily. *Nat. Rev. Immunol.* 16, 723–740 (2016).
- [95] S. Mariathasan, et al. TGF β attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells. *Nature* 554, 544–548 (2018).
- [96] D. V. F. Tauriello, et al. TGF β drives immune evasion in genetically reconstituted colon cancer metastasis. *Nature* 554, 538–543 (2018).
- [97] R. Ravi, et al. Bifunctional immune checkpoint-targeted antibody-ligand traps that simultaneously disable TGF β enhance the efficacy of cancer immunotherapy. *Nat. Commun.* 9, 741 (2018).
- [98] A. López-Soto, et al. Control of metastasis by NK cells. *Cancer Cell* 32, 135–154 (2017).
- [99] L. Ferrari de Andrade, et al. Antibody-mediated inhibition of MICA and MICB shedding promotes NK cell-driven tumor immunity. *Science* 359, 1537–1542 (2018).
- [100] M. A. Lakins, et al. Cancer-associated fibroblasts induce antigen-specific deletion of CD8 $^{+}$ T cells to protect tumour cells. *Nat. Commun.* 9, 948 (2018).
- [101] L. Galluzzi, et al. Molecular mechanisms of cell death: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ.* 25, 486–541 (2018).
- [102] S. George, et al. PD-L2 amplification and durable disease stabilization in patient with urothelial carcinoma receiving pembrolizumab. *Oncoimmunology* e1460298 (2018).

- [103] M. B. Schaaf, et al. Defining the role of the tumor vasculature in antitumor immunity and immunotherapy. *Cell Death Dis.* 9, 115 (2018).
- [104] G. T. Motz, et al. Tumor endothelium FasL establishes a selective immune barrier promoting tolerance in tumors. *Nat. Med.* 20, 607–615 (2014).
- [105] M. Terme, et al. VEGFA-VEGFR pathway blockade inhibits tumor-induced regulatory T-cell proliferation in colorectal cancer. *Cancer Res.* 73, 539–549 (2013).
- [106] Y. Zhao, et al. Targeting vascular endothelial-cadherin in tumor-associated blood vessels promotes T-cell-mediated immunotherapy. *Cancer Res.* 77, 4434–4447 (2017).
- [107] L. Tian, et al. Mutual regulation of tumour vessel normalization and immunostimulatory reprogramming. *Nature* 544, 250–254 (2017).
- [108] X. Zheng, et al. Increased vessel perfusion predicts the efficacy of immune checkpoint blockade. *J. Clin. Invest.* 128, 2104–2115 (2018).
- [109] A. Facciabene, et al. Local endothelial complement activation reverses endothelial quiescence, enabling t-cell homing, and tumor control during t-cell immunotherapy. *Oncoimmunology* 6, e1326442 (2017).
- [110] M. Z. Wu, et al. miR-25/93 mediates hypoxia-induced immunosuppression by repressing cGAS. *Nat. Cell Biol.* 19, 1286–1296 (2017).
- [111] A. Palazon, et al. An HIF-1 α /VEGF-A axis in cytotoxic T cells regulates tumor progression. *Cancer Cell* 32, 669–683.e5 (2017).
- [112] S. Pushalkar, et al. The pancreatic cancer microbiome promotes oncogenesis by induction of innate and adaptive immune suppression. *Cancer Discov.* 8, 403–416 (2018).
- [113] K. Mitsuhashi, et al. Association of *Fusobacterium* species in pancreatic cancer tissues with molecular features and prognosis. *Oncotarget* 6, 7209–7220 (2015).
- [114] P. Brodin, et al. Variation in the human immune system is largely driven by non-heritable influences. *Cell* 160, 37–47 (2015).
- [115] M. Alcántara-Hernández, et al. High-dimensional phenotypic mapping of human dendritic cells reveals interindividual variation and tissue specialization. *Immunity* 47, 1037–1050.e6 (2017).
- [116] L. Zitvogel, et al. Cancer and the gut microbiota: An unexpected link. *Sci. Transl. Med.* 7, 271ps1 (2015).
- [117] V. Gopalakrishnan, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science* 359, 97–103 (2018).
- [118] B. Routy, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* 359, 91–97 (2018).
- [119] R. Daillère, et al. *Enterococcus hirae* and *Barnesiella intestinihominis* facilitate cyclophosphamide-induced therapeutic immunomodulatory effects. *Immunity* 45, 931–943 (2016).
- [120] M. Vetizou, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science* 350, 1079–1084 (2015).
- [121] K. Dubin, et al. Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis. *Nat. Commun.* 7, 10391 (2016).
- [122] S. Viaud, et al. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. *Science* 342, 971–976 (2013).
- [123] N. Iida, et al. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment. *Science* 342, 967–970 (2013).

- [124] A. Sivan, et al. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science* 350, 1084–1089 (2015).
- [125] S. P. Rosshart, et al. Wild mouse gut microbiota promotes host fitness and improves disease resistance. *Cell* 171, 1015–1028.e13 (2017).
- [126] F. Veglia, et al. Myeloid-derived suppressor cells coming of age. *Nat. Immunol.* 19, 108–119 (2018).
- [127] S. Kitano, et al. Computational algorithm-driven evaluation of monocytic myeloid-derived suppressor cell frequency for prediction of clinical outcomes. *Cancer Immunol. Res.* 2, 812–821 (2014).
- [128] S. Morello, et al. Soluble CD73 as biomarker in patients with metastatic melanoma patients treated with nivolumab. *J. Transl. Med.* 15, 244 (2017).
- [129] C. Maccalli, et al. Immunological markers and clinical outcome of advanced melanoma patients receiving ipilimumab plus fotemustine in the NIBIT-M1 study. *Oncoimmunology* 5, e1071007 (2016).
- [130] M. Vyas, et al. Soluble NKG2D ligands in the ovarian cancer microenvironment are associated with an adverse clinical outcome and decreased memory effector T cells independent of NKG2D downregulation. *Oncoimmunology* 6, e1339854 (2017).
- [131] S. Lu, et al. Nonblocking monoclonal antibody targeting soluble MIC revamps endogenous innate and adaptive antitumor responses and eliminates primary and metastatic tumors. *Clin. Cancer Res.* 21, 4819–4830 (2015).
- [132] S. Maurer, et al. Platelet-mediated shedding of NKG2D ligands impairs NK cell immune-surveillance of tumor cells. *Oncoimmunology* 7, e1364827 (2018).
- [133] N. Jacquelot, et al. Predictors of responses to immune checkpoint blockade in advanced melanoma. *Nat. Commun.* 8, 592 (2017).
- [134] C. Ménard, et al. Natural killer cell IFN- γ levels predict long-term survival with imatinib mesylate therapy in gastrointestinal stromal tumor-bearing patients. *Cancer Res.* 69, 3563–3569 (2009).
- [135] N. F. Delahaye, et al. Alternatively spliced NKp30 isoforms affect the prognosis of gastrointestinal stromal tumors. *Nat. Med.* 17, 700–707 (2011).
- [136] R. Tallero, et al. IL-15, TIM-3 and NK cells subsets predict responsiveness to anti-CTLA-4 treatment in melanoma patients. *Oncoimmunology* 6, e1261242 (2017).
- [137] J. Zhou, et al. Soluble PD-L1 as a biomarker in malignant melanoma treated with checkpoint blockade. *Cancer Immunol. Res.* 5, 480–492 (2017).
- [138] C. Abbosh, et al. Phylogenetic ctDNA analysis depicts early-stage lung cancer evolution. *Nature* 545, 446–451 (2017).
- [139] M. Jamal-Hanjani, et al. Tracking the evolution of non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 376, 2109–2121 (2017).
- [140] M. D. Rybstein, et al. The autophagic network and cancer. *Nat. Cell Biol.* 20, 243–251 (2018).
- [141] G. R. Bantug, et al. The spectrum of T cell metabolism in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.* 18, 19–34 (2018).
- [142] R. Mezzadra, et al. Identification of CMTM6 and CMTM4 as PD-L1 protein regulators. *Nature* 549, 106–110 (2017).
- [143] L. Zitvogel, et al. Inflammasomes in carcinogenesis and anticancer immune responses. *Nat. Immunol.* 13, 343–351 (2012).
- [144] D. Mathios, et al. Anti-PD-1 antitumor immunity is enhanced by local and abrogated by systemic chem-

otherapy in GBM. Sci. Transl. Med. 8, 370ra180 (2016).

[145] L. Zitvogel, et al. The microbiome in cancer immunotherapy: Diagnostic tools and therapeutic strategies. Science 359, 1366–1370 (2018).

The views and opinions expressed by its writers do not necessarily reflect those of the Biological Research Information Center.

정의경(2019). 항암 면역치료의 효능에 영향을 미치는 암의 특징. BRIC View 2019-R20
Available from <http://www.ibric.org/myboard/read.php?Board=report&id=3297> (Aug 06, 2019)

Email: member@ibric.org