

SerpinB9 与肿瘤关系及其在皮肤肿瘤领域的研究进展

张 珊^{1,2}, 刘兆睿^{1,2}, 刘 洁^{1,2}

中国医学科学院北京协和医院¹ 皮肤科 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心
² 疑难重症及罕见病国家重点实验室, 北京 100730

通信作者: 刘 洁, E-mail: liujie04672@pumch.cn

【摘要】 死亡受体途径和穿孔素/颗粒酶途径是免疫系统杀伤肿瘤细胞的主要机制, SerpinB9 是已知的人体中唯一能够抑制颗粒酶 B (granzyme B, GrB) 水解活性的蛋白。研究表明, 肺癌、前列腺癌等肿瘤细胞可通过表达 SerpinB9 抵抗细胞毒性淋巴细胞通过穿孔素/GrB 介导的杀伤作用。在皮肤肿瘤领域, 恶性黑色素瘤、鳞状细胞癌及皮肤淋巴瘤细胞中均可检测到 SerpinB9 表达, 并通过促进免疫逃逸、抵抗免疫治疗、影响肿瘤微环境等多种途径促进肿瘤进展。此外, 已有研究证实 SerpinB9 抑制剂可抑制恶性黑色素瘤生长, 表明 SerpinB9 可作为潜在的抗肿瘤治疗靶点。本文将对 SerpinB9 在皮肤肿瘤领域的研究现状进行综述。

【关键词】 SerpinB9; 皮肤肿瘤; 肿瘤免疫; 恶性黑色素瘤; 皮肤淋巴瘤
【中图分类号】 R739.5 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2022)05-0852-06
DOI: 10.12290/xhyxzz.2021-0805

Relationship Between SerpinB9 and Tumors and Research Progress of SerpinB9 in Skin Tumors

ZHANG Shan^{1,2}, LIU Zhaorui^{1,2}, LIU Jie^{1,2}

¹Department of Dermatology, National Clinical Research Center for Dermatologic and Immunologic Diseases,
²State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases, Peking Union Medical College Hospital,
Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: LIU Jie, E-mail: liujie04672@pumch.cn

【Abstract】 Death receptor pathway and perforin/granzyme pathway are the main mechanisms for immune system to kill tumor cells. SerpinB9 is the only known human protein that is able to inhibit the proteolytic activity of granzyme B (GrB). Expression of SerpinB9 has been observed in various human tumors, such as lung cancer and prostate cancer, and SerpinB9 can protect tumor cells from cytotoxic lymphocytes-mediated killing through the perforin/GrB pathway. In skin tumors, SerpinB9 expression has been detected in cells of malignant melanoma, cutaneous squamous cell carcinoma, cutaneous lymphomas, in which SerpinB9 contributes to tumor progression by mediating immune escape, resistance to immunotherapy and interference of the tumor microenvironment. In addition, researches have shown that inhibitor of SerpinB9 could retard the growth of melanoma, indicating the potential anti-tumor therapeutic application of SerpinB9 inhibition. The research status of SerpinB9 in skin tumors is reviewed in this paper.

基金项目: 国家自然科学基金 (82173449); 中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金 (2019XK320024)
引用本文: 张珊, 刘兆睿, 刘洁. SerpinB9 与肿瘤关系及其在皮肤肿瘤领域的研究进展 [J]. 协和医学杂志, 2022, 13 (5): 852-857. doi: 10.12290/xhyxzz.2021-0805.

【Key words】SerpinsB9; skin tumor; tumor immunity; melanoma; cutaneous lymphoma

Funding: National Natural Science Foundation of China (82173449); The Non-profit Central Research Institute Fund of Chinese Academy of Medical Sciences (2019XK320024)

Med J PUMCH, 2022,13(5):852-857

丝氨酸蛋白酶是一类以丝氨酸为活性中心的蛋白水解酶,在胚胎发育、组织重构、细胞分化、血管形成等多种生理过程中均发挥重要作用。丝氨酸蛋白酶抑制剂 (serine proteinase inhibitors, serpins) 超家族是一类大小相似、结构高度保守的蛋白质分子,几乎存在于所有生命体中,目前已发现超过 1000 个家族成员,serpins 可作为自杀性底物与丝氨酸蛋白酶结合,通过形成共价抑制复合物而调节丝氨酸蛋白酶的活性,参与调控体内一系列蛋白水解级联反应,如补体激活、凝血、细胞凋亡等。根据系统进化研究,serpins 被分为 16 个亚家族^[1],其中人类基因组可编码 9 个亚家族 (A~I 族) serpins^[2]。B 族 serpins 被称为卵清蛋白样丝氨酸蛋白酶抑制剂,与其他大多数 serpins 为细胞外蛋白不同,B 族 serpins 缺乏经典的 N 末端信号肽,主要存在于细胞质与细胞核中,保护细胞免受外源性和内源性蛋白酶介导的损伤^[3]。

SerpinsB9 是 B 族 serpins 成员之一,是颗粒酶 B (granzyme B, GrB) 的生理性抑制剂,存在于多种免疫细胞中,参与人体内病毒感染、免疫应答、炎症反应、肿瘤发生等多种过程。已有研究发现 SerpinsB9 与冠状动脉粥样硬化、糖尿病等疾病相关^[4]。近年来,SerpinsB9 在肿瘤发生发展中的作用成为研究热点,并有望成为肿瘤治疗的潜在靶点之一。皮肤恶性肿瘤种类繁多,晚期进展迅速、预后差,尚无有效的治疗手段,研究 SerpinsB9 在皮肤肿瘤发生中的作用并探索其作为治疗靶点的可能性具有重要临床意义。本文将对 SerpinsB9 与肿瘤的关系及其在皮肤肿瘤领域的研究进展进行综述。

1 SerpinsB9 功能

通过死亡受体途径和细胞毒性颗粒诱导细胞凋亡是自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞和细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL) 杀灭靶细胞的主要方式,细胞毒性颗粒内含有可溶解细胞膜的穿孔素及多种颗粒酶,其中 GrB 是诱导靶细胞凋亡的主要效应因子。GrB 是一种外源性丝氨酸蛋白酶,可与靶细胞表面的磷酸甘露糖受体结合并进入细胞,

激活含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 (cysteiny aspartate specific proteinase, caspase)-3、caspase-7 等,导致 DNA 裂解并启动细胞凋亡^[5]。

Sun 等^[6]研究发现,SerpinsB9 是 GrB 的生理性抑制剂,通过与 GrB 结合形成共价复合物而抑制其功能,进而抑制穿孔素/颗粒酶途径介导的细胞凋亡,并发现 SerpinsB9 主要存在于 CTL 及 B 细胞中,推测在免疫应答过程中,淋巴细胞通过产生 SerpinsB9 灭活内源性或外源性 GrB,从而抵抗 GrB 对自身的杀伤作用,其为淋巴细胞的自我保护机制之一。随后的多项研究均证实了这一观点^[7-8]。Bird 等^[9]通过研究进一步证实,SerpinsB9 可特异性抑制 GrB 而不影响 Fas 介导的细胞凋亡,使 CTL 可通过 Fas 途径进行自我清除,从而维持免疫系统的稳态。近年来,一些研究表明 SerpinsB9 同样可与活化的 caspase-8、caspase-10 相互作用,抑制下游 caspase 的激活,进而抑制肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、TNF 相关凋亡诱导配体 (TNF related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)、Fas 等死亡受体途径介导的细胞凋亡^[10-11]。

2 SerpinsB9 分布

SerpinsB9 分布广泛,除在 CTL 中发挥自我保护作用外,在树突状细胞、调节性 T 淋巴细胞、脾边缘区 B 淋巴细胞、肥大细胞等免疫细胞,以及血管内皮细胞、间皮细胞中同样可检测到 SerpinsB9 的表达。通过抑制其在免疫应答过程中可能接触到的内源性或外源性 GrB 而避免了异常自身凋亡,从而发挥抗原交叉提呈、启动免疫反应、保持血管完整性等生理作用^[12-16]。此外,免疫豁免部位的细胞,如胎盘组织的中间滋养细胞、睾丸支持细胞、卵巢颗粒细胞和晶状体细胞也可产生 SerpinsB9 以保护自身免受免疫系统攻击,维持免疫系统稳态^[12]。

3 SerpinsB9 与肿瘤发生发展及预后的关系

CTL 的杀伤作用是机体实现抗肿瘤免疫的主要途径,而肿瘤细胞可通过多种途径逃脱免疫监视以

促进肿瘤细胞增殖与转移,如下调主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC)-I 类分子的表达、产生凋亡抑制蛋白 c-FLIP 进而抑制死亡受体途径介导的细胞凋亡等^[5,17]。近年来, SerpinB9 在肿瘤发生发展中的作用成为研究的热点。Medema 等^[5]在人和小鼠的乳腺癌细胞、宫颈癌细胞、结肠癌细胞中均检测到 SerpinB9 表达,而在正常乳腺上皮细胞、宫颈上皮细胞、结肠上皮细胞中未发现 SerpinB9 表达,且 SerpinB9 高表达可显著抑制 CTL 通过穿孔素/颗粒酶途径介导的肿瘤细胞凋亡,表明 SerpinB9 的表达是肿瘤细胞抵抗 CTL 介导的细胞凋亡从而实现免疫逃逸的机制之一,而 SerpinB9 的表达水平可用于评估 CTL 介导的肿瘤免疫治疗可行性。

Rousalova 等^[18]研究证实非小细胞肺癌细胞和组织表达 SerpinB9,且可抑制 GrB 的活性。Soriano 等^[19]研究发现,与正常支气管上皮细胞相比,肺癌细胞中 SerpinB9 表达升高,而肿瘤相关 CD8⁺T 细胞中 GrB 的表达水平下调;且在非小细胞肺癌中,随着肿瘤进展 SerpinB9 的表达逐渐上升,表明 SerpinB9 表达升高与预后不良相关。Zhou 等^[20]在肝癌细胞中发现了类似结果,肝癌细胞中 SerpinB9 的表达水平显著高于正常肝组织, SerpinB9 的表达水平与肿瘤分化程度、TNM 分期、肿瘤体积呈正相关,且是肝细胞癌患者预后的独立预测因子, SerpinB9 高表达组患者的生存时间显著短于 SerpinB9 低表达组。Vycital 等^[21]发现结直肠癌患者的肿瘤组织和正常结肠组织中均可检测到 SerpinB9 的表达,且正常结肠组织中 SerpinB9 表达升高的患者总生存期更长,推测该结果体现了抗肿瘤免疫反应与肿瘤细胞的相互作用对预后的影响,但其具体机制仍需进一步研究。Ray 等^[22]发现早期前列腺癌细胞中 SerpinB9 表达升高,并可抑制 NK 细胞释放的 GrB 介导的细胞凋亡,表明 SerpinB9 表达上调可能是促进早期前列腺癌进展的机制之一。

除实体肿瘤外,一些血液系统肿瘤细胞同样也表达 SerpinB9。Fritsch 等^[23]发现淋巴细胞白血病、急性髓系白血病的肿瘤细胞表达 SerpinB9,且 SerpinB9 表达水平与 GrB 活性呈负相关。随着 SerpinB9 表达水平升高,其对 GrB 的抑制程度增加,肿瘤细胞的凋亡水平降低,推测 SerpinB9 可通过抑制 GrB 减少肿瘤细胞凋亡,进而促进肿瘤免疫逃逸。Chen 等^[24]研究发现在对硼替佐米抵抗的复发难治性多发性骨髓瘤患者中,其骨髓单个核细胞的 SerpinB9

表达水平显著高于多发性骨髓瘤的新诊初治患者,功能富集分析提示 SerpinB9 参与调节细胞凋亡、程序性细胞死亡和免疫应答等过程,推测 SerpinB9 有望成为复发难治性多发性骨髓瘤的潜在治疗靶点和生物标志物。

4 SerpinB9 与皮肤肿瘤

4.1 SerpinB9 与恶性黑色素瘤

4.1.1 促进恶性黑色素瘤细胞免疫逃逸

在皮肤肿瘤领域关于 SerpinB9 的研究中,恶性黑色素瘤是报道最多、研究较为广泛的疾病。Medema 等^[5]发现在恶性黑色素瘤细胞中可检测到 SerpinB9 表达, SerpinB9 通过灭活 GrB 抵抗 CTL 对肿瘤细胞的杀伤作用,而在正常黑色素细胞中 SerpinB9 表达阴性,表明恶性黑色素瘤细胞可能通过表达 SerpinB9 逃脱免疫系统的攻击与杀伤作用。

在恶性黑色素瘤治疗方面,免疫治疗是近年来的研究热点之一。多项研究表明, SerpinB9 的表达水平与恶性黑色素瘤对免疫治疗的反应相关。在接受特异性主动免疫治疗的转移性恶性黑色素瘤患者中,肿瘤细胞表达 SerpinB9 的患者对免疫治疗反应较差,且预后不良,提示肿瘤细胞表达 SerpinB9 可能为一种重要的免疫逃逸机制,调控 SerpinB9 的表达水平可能是增强免疫治疗疗效的途径之一^[25]。在使用免疫检查点抑制剂抗 CTLA-4 单克隆抗体易普利姆玛 (ipilimumab) 治疗恶性黑色素瘤的临床研究中发现,治疗有效组患者的 SerpinB9 表达水平较无应答组更低, SerpinB9 表达水平升高与患者预后不良显著相关^[26-27]。Jiang 等^[27]进一步研究发现, SerpinB9 高表达与恶性黑色素瘤对免疫检查点抑制剂治疗抵抗相关,而恶性黑色素瘤细胞对免疫检查点抑制剂的治疗反应与 CTL 介导的肿瘤细胞凋亡密切相关。实验表明,敲除 SERPINB9 基因的 B16F10 细胞 (小鼠皮肤黑色素瘤细胞) 对 CTL 介导的细胞杀伤作用更敏感;而 SERPINB9 基因过表达的 B16F10 细胞对 T 细胞介导的细胞杀伤作用表现出抵抗。

4.1.2 通过影响肿瘤微环境促进恶性黑色素瘤发展

SerpinB9 除在肿瘤细胞中表达增高以促进免疫逃逸、免疫治疗抵抗外,还可通过影响肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME),进而促进肿瘤发展。

TME 包括肿瘤细胞周围的免疫细胞、成纤维细胞、血管、信号分子和细胞外基质等, TME 与肿瘤

细胞不断相互作用,进而影响肿瘤的生长、进展、转移、免疫逃逸等生物学行为^[28]。TME 中的髓源性抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cell, MDSC)、肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAM) 及调节性 T (regulatory T, Treg) 细胞等免疫细胞构成了免疫抑制性 TME,促进肿瘤细胞的生长与侵袭。而 TME 中的间质细胞,如肿瘤相关成纤维细胞 (tumor-associated fibroblast, CAF) 可分泌多种细胞因子、趋化因子、基质蛋白等,阻碍效应 T 细胞对肿瘤细胞的杀伤作用,进而促进肿瘤发展^[29-30]。

Luo 等^[31]对葡萄膜黑色素瘤 TME 中的免疫细胞和基质细胞的基因表达进行对比分析,发现了包括 SERPINB9 基因在内的 21 个与预后相关的基因。Jiang 等^[29]研究发现,恶性黑色素瘤 TME 中的 MDSC、TAM、Treg 细胞等抑制性免疫细胞同样表达 SerpinB9,并通过抑制杀伤性淋巴细胞 (CTL、NK 细胞) 分泌的或内源性 GrB 而发挥自我保护作用,进而形成有利于肿瘤生长、转移的 TME,促进肿瘤发展。该团队还通过实验验证在 SERPINB9 基因缺陷的恶性黑色素瘤小鼠中,Treg、MDSC、TAM 的比例及 CAF 的数目较对照组明显减少,提示抑制 SerpinB9 可逆转免疫抑制性 TME,增强宿主的抗肿瘤免疫活性,并通过抑制肿瘤间质细胞的功能阻碍肿瘤的发展。

4.2 SerpinB9 与皮肤鳞状细胞癌

器官移植后继发皮肤鳞状细胞癌是其严重并发症之一,Peters 等^[32]对肾移植患者的循环 T 细胞进行了全基因组甲基化分析,发现肾移植后继发皮肤鳞状细胞癌患者的 T 细胞中 SERPINB9 基因的甲基化水平显著高于非鳞状细胞癌,且外周 T 细胞中 SerpinB9 的表达水平低于对照组。推测 T 细胞中 SERPINB9 基因的表观遗传调控紊乱可能与皮肤鳞状细胞癌的发病相关,但其机制仍需进一步研究,通过表观修饰降低 SERPINB9 基因甲基化水平或许是预防移植后鳞状细胞癌的靶点之一。

4.3 SerpinB9 与皮肤淋巴瘤

皮肤淋巴瘤是一组异质性疾病,原发性皮肤淋巴瘤的发生率在结外非霍奇金淋巴瘤中占第 2 位,同时原发结内的淋巴瘤也可出现皮肤受累。已有研究证实,在系统性间变性大细胞淋巴瘤,结外 NK/T 细胞淋巴瘤,鼻型、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤和霍奇金淋巴瘤中均可检测到 SerpinB9 表达阳性的瘤细胞^[33-34]。ten Berge 等^[34]研究发现,在系统性间变性大细胞淋巴瘤患者中,SerpinB9 表达阳性的肿瘤

细胞数目升高是预后不良的标志。Bossard 等^[35]对 48 例结外 NK/T 细胞淋巴瘤,鼻型患者的肿瘤细胞的 SerpinB9 表达水平与预后情况的分析表明,SerpinB9 表达缺失是预后不良的标志,推测由于 NK 细胞固有表达 GrB 和 SerpinB9,SerpinB9 的“丢失”提示肿瘤细胞去分化,因此此类患者进展较快且预后差。

5 SerpinB9 可能成为肿瘤治疗的潜在靶点

基于 SerpinB9 在肿瘤发生发展中的作用,通过抑制 SerpinB9 发挥抗肿瘤作用成为近年来研究的热点。SerpinB9 可抑制 CTL 通过穿孔素/颗粒酶途径介导的肿瘤细胞凋亡,因此 SerpinB9 的表达水平是预测肿瘤细胞对 CTL 介导的杀伤作用的敏感性参数之一^[25]。如前所述,复发难治性多发性骨髓瘤患者的肿瘤细胞中 SerpinB9 表达水平较对照组显著增高,且 SerpinB9 在免疫应答、细胞凋亡等多种生理过程中发挥调控作用,提示 SerpinB9 有望成为复发难治性多发性骨髓瘤的潜在治疗靶点^[24]。

Jiang 等^[29]筛选出了一种 SerpinB9 特异性抑制剂——小分子化合物 3034 (1, 3-苯并恶唑-6-羧酸),并通过实验证实了 1, 3-苯并恶唑-6-羧酸作用于恶性黑色素瘤细胞后可显著提高其凋亡率,降低黑色素瘤的生长速度,且在乳腺癌、肾癌、肺癌小鼠模型中均被证实具有类似的抗肿瘤效果。上述结论表明 SerpinB9 抑制剂具有潜在的抗肿瘤作用,可能成为多种恶性肿瘤治疗的新靶点。

6 小结

综上所述,SerpinB9 已被证实与非小细胞肺癌、肝癌、多发性骨髓瘤等多种恶性肿瘤相关,并通过促进免疫逃逸、影响 TME 等途径促进肿瘤的发生发展。在皮肤肿瘤方面,目前关于 SerpinB9 的研究主要集中于恶性黑色素瘤,而在其他皮肤恶性肿瘤中的表达及作用机制仍需进一步研究探索。目前研究数据显示,SerpinB9 在肿瘤治疗方面具有较大潜力,为恶性黑色素瘤、鳞状细胞癌及皮肤淋巴瘤等难治性皮肤肿瘤的治疗提供了新的思路和方向。

作者贡献: 张姍和刘兆睿负责查阅文献、撰写及修订论文;刘洁负责设计选题和审校论文。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Irving JA, Pike RN, Lesk AM, et al. Phylogeny of the Serpin Superfamily: Implications of Patterns of Amino Acid Conservation for Structure and Function [J]. *Genome Res*, 2000, 10: 1845-1864.
- [2] Kaiserman D, Bird PI. Control of Granzymes by Serpins [J]. *Cell Death Differ*, 2010, 17: 586-595.
- [3] Silverman GA, Whisstock JC, Askew DJ, et al. Human Clade B Serpins (Ov-serpins) Belong to a Cohort of Evolutionarily Dispersed Intracellular Proteinase Inhibitor Clades That Protect Cells From Promiscuous Proteolysis [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2004, 61: 301-325.
- [4] Wang WJ, Wang J, Ouyang C, et al. Overview of serpin B9 and its roles in cancer (Review) [J]. *Oncol Rep*, 2021, 46: 190.
- [5] Medema JP, de Jong J, Peltenburg LT, et al. Blockade of the Granzyme B/Perforin Pathway Through Overexpression of the Serine Protease Inhibitor PI-9/SPI-6 Constitutes a Mechanism for Immune Escape by Tumors [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98: 11515-11520.
- [6] Sun JR, Bird CH, Sutton V, et al. A Cytosolic Granzyme B Inhibitor Related to the Viral Apoptotic Regulator Cytokine Response Modifier A Is Present in Cytotoxic Lymphocytes [J]. *J Biol Chem*, 1996, 271: 27802-27809.
- [7] Zhang ML, Park SM, Wang Y, et al. Serine Protease Inhibitor 6 Protects Cytotoxic T Cells From Self-inflicted Injury by Ensuring the Integrity of Cytotoxic Granules [J]. *Immunity*, 2006, 24: 451-461.
- [8] Ansari AW, Temblay JN, Alyahya SH, et al. Serine Protease Inhibitor 6 Protects iNKT Cells From Self-inflicted Damage [J]. *J Immunol*, 2010, 185: 877-883.
- [9] Bird CH, Sutton VR, Sun J, et al. Selective Regulation of Apoptosis: the Cytotoxic Lymphocyte Serpin Proteinase Inhibitor 9 Protects Against Granzyme B-mediated Apoptosis Without Perturbing the Fas Cell Death Pathway [J]. *Mol Cell Biol*, 1998, 18: 6387-6398.
- [10] Kummer JA, Micheau O, Schneider P, et al. Ectopic Expression of the Serine Protease Inhibitor PI9 Modulates Death Receptor-mediated Apoptosis [J]. *Cell Death Differ*, 2007, 14: 1486-1496.
- [11] Cunningham TD, Jiang XG, Shapiro DJ. Expression of High Levels of Human Proteinase Inhibitor 9 Blocks Both Perforin/Granzyme and Fas/Fas Ligand-mediated Cytotoxicity [J]. *Cell Immunol*, 2007, 245: 32-41.
- [12] Bladergroen BA, Strik MC, Bovenschen N, et al. The Granzyme B Inhibitor, Protease Inhibitor 9, Is Mainly Expressed by Dendritic Cells and at Immune-privileged Sites [J]. *J Immunol*, 2001, 166: 3218-3225.
- [13] Azzi J, Skartsis N, Mounayar M, et al. Serine Protease Inhibitor 6 Plays a Critical Role in Protecting Murine Granzyme B-producing Regulatory T Cells [J]. *J Immunol*, 2013, 191: 2319-2327.
- [14] Bladergroen BA, Strik MCM, Wolbink AM, et al. The Granzyme B Inhibitor Proteinase Inhibitor 9 (PI9) Is Expressed by Human Mast Cells [J]. *Eur J Immunol*, 2005, 35: 1175-1183.
- [15] Buzza MS, Hirst CE, Bird CH, et al. The Granzyme B Inhibitor, PI-9, Is Present in Endothelial and Mesothelial Cells, Suggesting That It Protects Bystander Cells During Immune Responses [J]. *Cell Immunol*, 2001, 210: 21-29.
- [16] Rizzitelli A, Meuter S, Vega Ramos J, et al. Serpinb9 (Spi6)-deficient Mice Are Impaired in Dendritic Cell-mediated Antigen Cross-presentation [J]. *Immunol Cell Biol*, 2012, 90: 841-851.
- [17] Garrido F. MHC/HLA Class I Loss in Cancer Cells [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1151: 15-78.
- [18] Rousalova I, Krepela E, Prochazka J, et al. Expression of Proteinase Inhibitor-9/serpinB9 in Non-small Cell Lung Carcinoma Cells and Tissues [J]. *Int J Oncol*, 2010, 36: 275-283.
- [19] Soriano C, Mukaro V, Hodge G, et al. Increased Proteinase Inhibitor-9 (PI-9) and Reduced Granzyme B in Lung Cancer: Mechanism for Immune Evasion? [J]. *Lung Cancer*, 2012, 77: 38-45.
- [20] Zhou B, Chen EL, Chen JH, et al. Overexpression of Proteinase Inhibitor 9 Is Associated With Poor Prognosis in Human Hepatocellular Carcinoma and With Proliferation and Apoptosis in HepG2 Cells *in vitro* [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2019, 12: 3719-3727.
- [21] Vycital O, Pitule P, Hosek P, et al. Expression of Serpin B9 as a Prognostic Factor of Colorectal Cancer [J]. *Anticancer Res*, 2019, 39: 6063-6066.
- [22] Ray M, Hostetter DR, Loeb CRK, et al. Inhibition of Granzyme B by PI-9 protects prostate cancer cells from apoptosis [J]. *Prostate*, 2012, 72: 846-855.
- [23] Fritsch K, Finke J, Gröllich C. Suppression of Granzyme B Activity and Caspase-3 Activation in Leukaemia Cells Constitutively Expressing the Protease Inhibitor 9 [J]. *Ann Hematol*, 2013, 92: 1603-1609.
- [24] Chen Y, Quan LN, Jia CM, et al. Proteomics-Based Ap-

- proach Reveals the Involvement of SERPINB9 in Recurrent and Relapsed Multiple Myeloma [J]. J Proteome Res, 2021, 20: 2673-2686.
- [25] van Houdt IS, Oudejans JJ, van den Eertwegh AJM, et al. Expression of the Apoptosis Inhibitor Protease Inhibitor 9 Predicts Clinical Outcome in Vaccinated Patients With Stage III and IV Melanoma [J]. Clin Cancer Res, 2005, 11: 6400-6407.
- [26] Van Allen EM, Miao DN, Schilling B, et al. Genomic Correlates of Response to CTLA-4 Blockade in Metastatic Melanoma [J]. Science, 2015, 350: 207-211.
- [27] Jiang P, Gu SQ, Pan D, et al. Signatures of T cell Dysfunction and Exclusion Predict Cancer Immunotherapy Response [J]. Nat Med, 2018, 24: 1550-1558.
- [28] Jiang XJ, Wang J, Deng XY, et al. Role of the Tumor Microenvironment in PD- L1/PD- 1-mediated Tumor Immune Escape [J]. Mol Cancer, 2019, 18: 10.
- [29] Jiang LW, Wang YJ, Zhao J, et al. Direct Tumor Killing and Immunotherapy through Anti-SerpinB9 Therapy [J]. Cell, 2020, 183: 1219-1233. e18.
- [30] Liu Y, Cao XT. Immunosuppressive Cells in Tumor Immune Escape and Metastasis [J]. J Mol Med (Berl), 2016, 94: 509-522.
- [31] Luo H, Ma C. Identification of Prognostic Genes in Uveal Melanoma Microenvironment [J]. PLoS One, 2020, 15: e0242263.
- [32] Peters FS, Peeters AMA, van den Bosch TPP, et al. Disrupted Regulation of serpinB9 in Circulating T Cells Is Associated With an Increased Risk for Post-transplant Skin Cancer [J]. Clin Exp Immunol, 2019, 197: 341-351.
- [33] Bladergroen BA, Meijer CJLM, ten Berge RL, et al. Expression of the Granzyme B Inhibitor, Protease Inhibitor 9, by Tumor Cells in Patients With non-Hodgkin and Hodgkin Lymphoma; a Novel Protective Mechanism for Tumor Cells to Circumvent the Immune System? [J]. Blood, 2002, 99: 232-237.
- [34] ten Berge RL, Meijer CJLM, Dukers DF, et al. Expression Levels of Apoptosis-related Proteins Predict Clinical Outcome in Anaplastic Large Cell Lymphoma [J]. Blood, 2002, 99: 4540-4546.
- [35] Bossard C, Belhadj K, Reyes F, et al. Expression of the Granzyme B Inhibitor PI9 Predicts Outcome in Nasal NK/T-cell Lymphoma: Results of a Western Series of 48 Patients Treated With First-line Polychemotherapy Within the Grouped'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) Trials [J]. Blood, 2007, 109: 2183-2189.

(收稿: 2021-12-28 录用: 2022-02-24 在线: 2022-08-15)

(本文编辑: 李玉乐)