

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.16.007
文章编号: 1005-8982 (2019) 16-0038-06

综述

靶向 CD73 在肿瘤联合治疗中的研究进展 *

张曙光, 朱沛姚, 刘文科, 董思远, 张林

(中国医科大学附属第一医院 胸外科, 辽宁 沈阳 110001)

摘要: 肿瘤微环境中一个重要的改变就是嘌呤代谢的改变, 缺氧限制了能量转化, 导致细胞外三磷酸腺苷及后续腺苷的聚集, 腺苷与腺苷受体结合后, 抑制了免疫细胞浸润和激活。腺苷产生径路的各个分子高表达与多种肿瘤的不良预后密切相关。在腺苷产生径路中, 最关键的就是 CD73, 其是肿瘤治疗的潜在靶点, 靶向 CD73 的单克隆抗体和小分子抑制剂能够阻断肿瘤的发生、发展和转移。但是单纯阻断 CD73 的作用有限, 靶向 CD73 小分子抑制剂或单克隆抗体联合放化疗、免疫治疗及靶向治疗的协同作用抗肿瘤效果更明显。

关键词: 5'-核苷酸酶; 免疫耐受; 放射治疗; 光化学疗法, 体外

中图分类号: R453.9

文献标识码: A

Advances in research of targeting CD73 in tumor combined therapy*

Shu-guang Zhang, Pei-yao Zhu, Wen-ke Liu, Si-yuan Dong, Lin Zhang

(Department of Thoracic Surgery, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110001, China)

Abstract: An important change in the tumor microenvironment is the change in purine metabolism. Hypoxia limits energy conversion, leading to the accumulation of extracellular ATP and subsequent adenosine. When adenosine binds to adenosine receptor, it inhibits immune cell infiltration and activation. Existing studies have found that the high molecular expression of adenosine as a whole pathway and the poor prognosis of various tumors closely related. In the adenosine production pathway, the most critical is the ecto 5'-nucleotide ribozyme, CD73. CD73 is a potential target for tumor therapy, and monoclonal antibodies and small molecule inhibitors against CD73 can block tumorigenesis, progression and metastasis. However, the anti-tumor effect of blocking CD73 alone is limited. At present, the researches on targeting CD73 combined with chemotherapy, radiotherapy, immunotherapy and targeted therapy, have found that the synergistic effect of the combination of drugs increased therapeutic potential. In this review, we conclude current research progress in the combination of targeting CD73 and other anti-tumor methods in the treatment of cancer.

Keywords: 5'-nucleotidase; immune tolerance; radiotherapy; photochemotherapy

肿瘤微环境适宜肿瘤的生长, 在代谢方面最重要的是嘌呤代谢的改变, 缺氧导致细胞外三磷酸腺苷及腺苷的聚集。在腺苷产生径路中, 最关键的就是 CD73, 其能将细胞外的一磷酸腺苷 (adenosine monophosphate, AMP) 水解为腺苷, 腺苷与细胞表面

的 4 种受体结合, 最终促进肿瘤的发生、发展^[1]。靶向 CD73 阻滞剂能够控制肿瘤的发生、发展, 其联合放化疗、免疫治疗及靶向治疗的协同作用抗肿瘤效果更为明显。本文旨在将该领域的研究进展作一综述。

收稿日期: 2019-02-25

* 基金项目: 辽宁省教育厅科学技术研究项目 (No: LK201614)

1 CD73 在肿瘤中的作用及靶向 CD73 抑制药物现状

肿瘤微环境的特点是缺氧、低 pH 值、低葡萄糖及低其他营养物质。这种情况下, 为有利于肿瘤细胞的生长, 肿瘤调整了代谢机制, 其中嘌呤代谢的调整是通过过表达 CD73 实现的, CD73 将 AMP 水解, 肿瘤局部环境产生大量腺苷^[2]。肿瘤微环境中除了肿瘤细胞外, 还包括巨噬细胞、中性粒细胞、肥大细胞、骨髓来源的抑制性细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)、树突状细胞、NK 细胞、T 细胞及 B 细胞等免疫细胞, 另外还有细胞因子、血管和基质, 肿瘤微环境的不同组分协同作用使肿瘤得以生存和发展^[3]。细胞外的腺苷能与多种免疫细胞表面的腺苷受体结合, 诱发免疫抑制, 从而促进肿瘤的发生、发展。CD73 是腺苷生成的关键酶, 在过去几年里, 多项研究发现 CD73 高表达与多种肿瘤的不良预后相关, 是肿瘤潜在的治疗靶点^[4-5]。

最早使用的 CD73 单克隆抗体 MEDI9447, 已经进入 I 期临床试验; 除此之外, 还有多个 CD73 单抗被研发用于抑制 CD73 的酶活性, 并诱导降低 CD73 的表达, 包括美国 Arcus 生命科学公司研发的 CD73 单克隆抗体 AB890 和美国 Vitae 制药公司研发的 CD73 抑制剂^[6-7]。最近 BHATTARAI 等^[8]报道了 CD73 小分子抑制剂家族, 结构上与 $\alpha\beta$ -亚甲基二磷酸腺苷相关。

2 CD73 与化疗

标准的化疗药物作用机制主要包括抑制 DNA 的复制、DNA 化学损伤及抑制 DNA 合成的关键酶和阻止有丝分裂。化疗药物的抗肿瘤作用除了上述机制外, 还依靠几种脱靶效应, 包括通过直接刺激宿主的免疫系统^[9]。例如, 葱环类药物和吉西他滨能增强交叉刺激, 葱环类药物、紫杉醇、环磷酰胺、长春花碱、甲氨蝶呤和丝裂霉素能够刺激树突状细胞活性, 环磷酰胺、紫杉醇能促进 CD4⁺T 细胞活性, 环磷酰胺、氟尿嘧啶、紫杉醇、顺铂及阿糖胞苷能够促进细胞识别和溶解, 环磷酰胺、氟尿嘧啶、紫杉醇、顺铂及氟达拉滨能够阻断抑制性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 的活性, 吉西他滨、氟尿嘧啶、顺铂及多柔比星能够阻断 MDSCs 的活性^[10]。

葱环类药物的抗肿瘤机制主要是细胞毒性, 同时通过激活患者的适应性免疫系统来抗肿瘤, 而后的维持是通过细胞被破坏后释放出大量的三磷酸腺苷

(adenosine triphosphate, ATP) 完成^[11]。当细胞释放 ATP 后, ATP 与树突状细胞上 P2X7 受体结合, 启动一系列反应, 最终产生大量能分泌 γ 干扰素的 CD8⁺T 细胞, 即细胞毒性 T 细胞, 是肿瘤细胞免疫的效应细胞。但是这一过程产生的 ATP, 也会经由 CD73 径路, 转化为免疫抑制剂—腺苷。女性三阴乳腺癌属于高侵袭性乳腺癌, 伴有 CD73 高表达, 对多柔比星耐药。多柔比星使细胞死亡, 释放大量 ATP, 但是大量 ATP 经由 CD73 通路转换为腺苷, 再与腺苷 A2A 受体结合, 反而抑制了抗肿瘤免疫反应, 最终导致肿瘤变为难治性肿瘤。在乳腺癌转移小鼠模型中, 使用 CD73 抑制剂后, 使得 CD8 依赖的抗肿瘤免疫恢复, 而且 CD73 单抗—多柔比星联合用药将小鼠的生存延长了 50%; 该研究同时发现, 应用其他化疗药物, 如奥沙利铂、顺铂、甲氨蝶呤及氟尿嘧啶, 能够使卵巢癌、乳腺癌、胶质瘤、黑色素瘤及白血病细胞的 CD73 表达增加, 由此可推断细胞外核苷酸核酶 CD73 在化疗的免疫抑制及耐药的产生起重要作用, 需要更多的联合用药研究^[12]。

使用紫杉醇处理卵巢癌细胞并耐药后, CD73 的表达明显升高, 并且证实 CD73 的升高与铂类药物耐药相关, 所以 CD73 也许可以作为判断预后的生物学标志物, 后续可以研究 CD73 阻滞剂与铂类联合用药是否具有协同作用。

对胶质瘤细胞系和小鼠的胶质瘤组织使用免疫抑制剂甲氨蝶呤处理后, CD73 的表达明显增加; 同样体内实验发现, 从胶质瘤组织中提取出来的淋巴细胞 CD73 表达升高。这就说明 CD73—腺苷在胶质瘤免疫抑制中起了作用, 如果能靶向 CD73/腺苷联合甲氨蝶呤也许会取得更好效果^[13]。

用氟尿嘧啶诱导结肠癌细胞耐药后, CD73 表达升高, 当用 RNA 干扰技术降低 CD73 表达后, 这些细胞恢复对氟尿嘧啶的敏感性, 并且降低细胞的侵袭和转移; 同时发现 CD73 诱导的转移和耐药, 伴随着丝裂原活化蛋白激酶/细胞外调节蛋白激酶通路的激活, 所以除了 CD73, 该通路有许也有可能成为结肠癌治疗新靶点^[14]。

CD73 高表达的多重耐药肿瘤细胞中, ATP 结合盒式蛋白转运子的表达增加, 这就解释了为什么 CD73 可以介导肿瘤细胞的耐药^[15]。KIM 等^[16]进一步将该机制做了解释, CD73 增加后, 细胞外腺苷增加, 腺苷通过与细胞表面 A2A 受体结合, 使药物流出转运子 P 转运

糖蛋白降低,从而阻止药物进入中枢神经系统。

以上文献表明 CD73 阻滞剂联合化疗能够得到更好的协同作用^[15-16];但也有其他研究发现并不是所有联合用药都可以起到协同作用的,例如在三阴乳腺癌中,CD73 抑制剂联合紫杉醇,并没有协同抗肿瘤作用^[12];所以需要更多的研究来发现在不同的肿瘤中 CD73 阻滞剂和不同的化疗药物联合能否起到协同作用。

3 CD73 与放疗

肿瘤放疗是快速增殖的肿瘤细胞较正常生长的细胞对电离辐射更加敏感,射线可以直接作用于细胞,造成 DNA 损伤,从而导致肿瘤死亡和组织损伤,也可以通过产生对细胞有害的自由基间接杀伤肿瘤细胞。放疗在杀伤肿瘤细胞的同时,也对免疫系统产生影响,放疗能够诱发成熟自然杀伤细胞 NK 细胞、T 细胞及 B 细胞的凋亡,同时抑制骨髓单核细胞和粒细胞的骨髓前体干细胞,从而影响机体对肿瘤的免疫反应。而分割放疗有出人意料的结果,能使几种免疫细胞群激活,这种免疫细胞群的激活是通过死亡的肿瘤细胞释放大量的 ATP,从而激活 P2 受体来实现的。这种免疫增强作用包括几方面:淋巴细胞进入肿瘤微环境的能力增强,肿瘤抗原增加和抗原提呈能力的增强,从而使免疫系统杀伤肿瘤细胞的能力增加;且这种作用有异位效应,通过适应性免疫使远处转移的病灶缩小^[17-18]。

但是放疗后细胞释放的 ATP 也会被水解为 AMP,被 CD73 快速转换为腺苷,而且高剂量放疗后由 ATP 转化的腺苷能够抑制抗肿瘤免疫反应^[19]。放疗后的肿瘤,当应用靶向 CD73 阻滞剂后,可以发现 Treg 减少,免疫浸润、CD8⁺T 细胞和树突状细胞都增加;同时该研究发现,靶向阻断 CD73 与抗细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4, CTLA4) 联合放疗能够提高放疗疗效,并使肿瘤彻底消失^[20]。

放疗所带来的电离辐射损伤会使肿瘤微环境缺氧加重,缺氧造成的炎症损伤会使成纤维细胞活性增加,而其活性的增加可能会导致肿瘤的复发和转移。事实上,放疗后组织缺氧会使缺氧诱导因子 1 增加,进而上调促进肿瘤逃逸的基因,CD73 就是其中之一;胸部放疗后,肺组织的 CD73 表达明显增加,并导致肺纤维化,所以靶向阻断 CD73 可增加肺部肿瘤放疗敏感性,减少肺部毒性^[21]。CD73 与放疗的关系尚有

很多未知,CD73 在肿瘤放疗耐受中到底起到多少作用,CD73 阻滞剂对放疗敏感性有何影响,仍需大量研究来阐明。

4 CD73 与免疫治疗

目前肿瘤的免疫治疗主要是免疫调控点抑制剂的应用,包括抗程序性死亡分子 1 (programmed death-1, PD-1)、抗 PD-1 配体 (programmed death-1 ligand, PD-L1) 和抗 CTLA4,但是单纯应用免疫调控点抑制剂并不能将肿瘤彻底清除。所以很多研究尝试免疫调控点抑制剂与其他治疗方法联合应用,在结肠癌、前列腺癌和乳腺癌模型中,CD73 单抗能显著增强抗 CTLA4 和抗 PD-1 的活性^[22]。

腺苷 -A2A 受体通路能够上调 CD8⁺T 细胞和 Treg 的 PD-1 表达;同时阻滞 PD-1 和 A2A 受体,协同提高 CD8⁺T 细胞活性,抑制肿瘤生长^[23]。在黑色素瘤模型中,同时阻滞 CD73 和 A2A 受体,并应用抗 CTLA4 单抗,能协同抑制肿瘤生长^[24]。在人工接种和自发生长的黑色素瘤和乳腺癌模型中,如果肿瘤为 CD73 高表达,联合应用 CD73 单抗和 PD-1 单抗能够降低肿瘤的转移负荷,所以有学者期望能将 CD73 作为肿瘤治疗效果预测的标志物^[25]。细胞外的腺苷 -A2A 受体能够抑制细胞毒性 T 细胞的激活、增殖和细胞因子分泌^[26]。通过动物模型发现 CD73 敲除和输入 T 细胞能够治疗荷瘤小鼠,如果同时阻断 A2A 受体,能够增加 T 细胞的抗癌效力^[27]。这些结果说明,如果降低肿瘤 CD73 的表达,就能够提高免疫治疗的抗癌疗效。CD73 阻滞联合免疫检测点治疗已经有 2 个临床试验在进行,分别是 CD73 阻断联合抗 PD-L1 (NCT02655822) 和 A2A 阻断联合抗 PD-L1 (NCT02503774)。值得注意的是,单纯应用 CD73 抑制剂并不能消除肿瘤微环境中的肿瘤免疫抑制作用,联合应用 CD73 抑制剂和 A2A 受体抑制剂的抗肿瘤效果更好。

5 CD73 与靶向治疗

靶向治疗通过应用小分子抑制剂或单抗,阻滞肿瘤细胞生存和生长所必须的生化通路或突变的蛋白,从而抑制肿瘤的生长或促使其消亡。常用的小分子抑制剂有酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼、吉非替尼和拉帕替尼,生物反应调节剂地尼白介素,蛋白激酶抑制剂硼替佐米;常用的单克隆抗体有阿伦单抗、西妥昔单

抗、吉妥单抗、替伊莫单抗、利妥昔单抗及曲妥珠单抗; 虽然发现这些药物也许与腺苷的代谢通路有关, 但是当阻断 CD73 后是否会对上述药物的作用有影响, 以及影响到什么程度, 仍需深入研究^[28]。

研究乳腺癌 MB-MDA-231 细胞系中, CD73-腺苷-A2A 受体轴与表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 表达的关系发现, 阻断 CD73 能够降低 EGFR 的表达, 这种效应可以通过应用腺苷类似物所逆转, 说明 A2A 受体在调节 EGFR 的表达上起了关键作用; 该研究还发现阻断 CD73 的同时, 可以阻断一部分转录相关因子, 如过氧化物酶体增殖剂激活受体, 促进 EGFR 的表达^[29]。在细胞表面, CD73 与其他糖基磷脂酰肌醇连接分子同时表达, 其中就有酪氨酸激酶 Src 家族成员, 提示 CD73 与 Src 蛋白激酶家族成员在调节细胞信号转导过程中可能有相互作用。在非小细胞肺癌细胞系 H1957 和 HCC827GR 中, 腺苷和 EGFR 有相互作用。通过编码 EGFR 基因的 1 个外显子突变, 导致对吉非替尼耐药。继续检测这 2 个细胞系的 G 蛋白偶联受体, 发现肺癌细胞的 A2A、A2B 和 A3 受体明显高于正常的肺成纤维细胞。当应用 A2A 阻断剂 SCH-58261 和 RNA 干扰降低 A2A 的表达后, 均能抑制肺癌细胞的生长, 说明这个受体下游分子, 有能驱动导致吉非替尼耐药的机制。虽然没有直接评估 EGFR 与 CD73 的关系, 但是由于 CD73-腺苷-A2A 受体轴, 所以推测 CD73 可能参与吉非替尼的耐药。

晚期或转移性结肠腺癌患者经过西妥昔单抗治疗后, 在 K-RAS 野生型患者中, CD73 的表达与 PFS、OS 呈负相关, 由此 CD73 可能作为西妥昔单抗疗效的预测分子。但是尚没有研究将靶向阻滞 CD73 和西妥昔单抗联合用药来治疗结肠癌^[30]。

体内外实验均发现 CD73 能够促进肿瘤的血管形成, 在缺氧的环境中, CD73 通过腺苷-A2A 受体路径促进血管内皮生长因子的产生和释放, 同时可以促进血管内皮细胞的迁移和管状结构的形成, 但是这个作用是通过非酶作用促进血管的形成, 而不是通过其酶促作用产生腺苷来完成的^[31]。所以 CD73 通过腺苷依赖和非腺苷依赖的方式来促进肿瘤的发生和发展。但是目前没有 CD73 阻滞和抗血管药物生成靶向药联合用药的相关研究。

转移性结肠癌患者接受亚叶酸 / 氟尿嘧啶 / 奥沙利铂 (FOLFOX) - 贝伐珠单抗方案化疗后, 出现免

疫系统改变, Th17 细胞亚群升高, MDSCs 未发现降低, 这种免疫系统改变预示不良预后; 同时应用 PD-1/PD-L1 或 CD73 阻滞剂后, 能够阻滞由于 MDSCs 所引起的免疫抑制, 从而提高原治疗方案的疗效^[32]。所以将 CD73 阻滞剂与血管靶向药联合应用可能会提高疗效。

6 总结与展望

现有的肿瘤治疗方案是肿瘤的综合治疗, 将手术、化疗、放疗、免疫治疗、靶向治疗及其他治疗进行合理组合, 最终达到最佳的疗效。外科和放疗主要针对肿瘤的局部治疗, 而化疗、免疫治疗和靶向治疗是全身治疗。但是现有治疗方案除了早期肿瘤或有限的几种肿瘤能达到根治外, 大部分都达不到根治。目前联合治疗方案的制定一般是针对与肿瘤生物学发展密切相关的分子而制定的, 所以找到对肿瘤发生和发展的关键分子生物学机制, 并据此制定更佳的治疗方案就至关重要。

肿瘤微环境中免疫抑制细胞聚集使肿瘤免疫治疗效果不佳, 同时也降低了肿瘤化疗和放疗的疗效。肿瘤的放化疗的长期疗效部分依赖于人体对肿瘤免疫能力的恢复。所以免疫治疗联合放化疗的目的不只在降低肿瘤负荷, 更在于对抗机体对肿瘤的免疫耐受, 增强人体对肿瘤的免疫反应。

肿瘤微环境中 CD73 通过其酶或非酶作用, 抑制免疫, 促进血管生成及肿瘤的发生、发展。阻滞 CD73 能够恢复其所致的免疫抑制作用, 并能够抑制肿瘤的生长, 这种作用在结肠腺癌、黑色素瘤和淋巴瘤中作用最为明显。将 CD73 作为治疗靶点, 通过靶向阻滞 CD73, 从而阻滞腺苷的产生, 再与放疗、化疗、免疫治疗和靶向治疗联合应用, 从而产生协同效应。

现在 CD73 靶向抑制剂有小分子抑制剂和单克隆中和抗体, 两者各具优劣势。对于小分子抑制剂, 其能够克服药代动力学和药效动力学障碍, 很快大部分进入到肿瘤微环境, 从而抑制 CD73 的酶催化位点。而对于 CD73 单克隆抗体, 大家目前比较关注非底物竞争性单克隆中和抗体, 其比小分子抑制剂的特异性更强, 半衰期更长, 除了直接针对靶点 CD73 外, 还能通过抗体依赖的细胞毒作用间接杀伤肿瘤细胞; CD73 通过非酶作用促进肿瘤的发展, 小分子抑制剂多针对酶促位点设计, 但单克隆抗体是针对 CD73 整体功能设计, 所以在这点上 CD73 单克隆抗体更具有优势。

近年来,非编码 RNA 的研究发现 microRNA (miRNA) 也能调节嘌呤的代谢,在头颈鳞癌研究中,miRNA-422a、miRNA-30a、miRNA-30b 及 miRNA-340 能够抑制 CD73 的表达和活性,所以 miRNA 的类似物也是用于靶向的潜在 CD73 药物^[33-34]。

综上所述,靶向阻滞 CD73,能够增强其他治疗方法的抗肿瘤效果,但是这些研究都局限于临床前期,仅有个别进入 I 期临床^[6-7]。靶向 CD73 联合用药的前景很好,但是靶向 CD73 联合治疗协同抗肿瘤的详细机制,以及可用于何种肿瘤,具体联合治疗方案的制定等仍不明确,所以仍需大量的基础和临床研究来阐明,为肿瘤治疗带来新的思路。

参 考 文 献:

- [1] ALLARD B, BEAVIS P A, DARCY P K, et al. Immunosuppressive activities of adenosine in cancer[J]. *Current Opinion in Pharmacology*, 2016, 29: 7-16.
- [2] ANTONIOLI L, PACHER P, VIZI E S, et al. CD39 and CD73 in immunity and inflammation[J]. *Trends in Molecular Medicine*, 2013, 19(6): 355-367.
- [3] WEBER C E, KUO P C. The tumor microenvironment[J]. *Surg Oncol*, 2012, 21(3): 172-177.
- [4] ALLARD B, LONGHI M S, ROBSON S C, et al. The ectonucleotidases CD39 and CD73: novel checkpoint inhibitor targets[J]. *Immunological Reviews*, 2017, 276(1): 121-144.
- [5] VIJAYAN D, YOUNG A, TENG M W L, et al. Targeting immunosuppressive adenosine in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(12): 709-724.
- [6] YOUNG A, NGIOW S F, BARKAUSKAS D S, et al. Co-inhibition of CD73 and A2AR adenosine signaling improves anti-tumor immune responses[J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(3): 391-403.
- [7] PAOLI M G, AUGIER S, BLEMONT M R, et al. Discovery and characterization of new original blocking antibodies targeting the CD73 immune checkpoint for cancer immunotherapy[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(14): 2344.
- [8] BHATTARAI S, FREUNDLIEB M, PIPPEL J, et al. Alpha, beta-Methylene-ADP (AOPCP) derivatives and analogues: development of potent and selective ecto-5'-nucleotidase (CD73) Inhibitors[J]. *J Med Chem*, 2015, 58(15): 6248-6263.
- [9] BRACCI L, SCHIAVONI G, SISTIGU A, et al. Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy: implications for the design of novel and rationale-based combined treatments against cancer[J]. *Cell Death Differ*, 2014, 21(1): 15-25.
- [10] EMENS L A, MIDDLETON G. The interplay of immunotherapy and chemotherapy: harnessing potential synergies[J]. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3(5): 436-443.
- [11] MICHAUD M, MARTINS I, SUKKURWALA A Q, et al. Autophagy-dependent anticancer immune responses induced by chemotherapeutic agents in mice[J]. *Science*, 2011, 334(6062): 1573-1577.
- [12] LOI S, POMMEY S, HAIBE-KAINS B, et al. CD73 promotes anthracycline resistance and poor prognosis in triple negative breast cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(27): 11091-11096.
- [13] FIGUEIRO F, de OLIVEIRA C P, BERGAMIN L S, et al. Methotrexate up-regulates ecto-5'-nucleotidase/CD73 and reduces the frequency of T lymphocytes in the glioblastoma microenvironment[J]. *Purinergic Signal*, 2016, 12(2): 303-312.
- [14] LIU X, WU X, CHEN Y, et al. Role of CD73 in promoting metastasis and resistance to 5-fluorouracil of colorectal cancer[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(14): 2938.
- [15] QUEZADA C, GARRIDO W, OYARZUN C, et al. 5'-ectonucleotidase mediates multiple-drug resistance in glioblastoma multiforme cells[J]. *J Cell Physiol*, 2013, 228(3): 602-608.
- [16] KIM D G, BYNOE M S. A2A adenosine receptor modulates drug efflux transporter P-glycoprotein at the blood-brain barrier[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(5): 1717-1733.
- [17] MANTOVANI A, ALLAVENA P. The interaction of anticancer therapies with tumor-associated macrophages[J]. *J Exp Med*, 2015, 212(4): 435-445.
- [18] PARK B, YEE C, LEE K M. The effect of radiation on the immune response to cancers[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(1): 927-943.
- [19] VAUPEL P, MULTHOFF G. Adenosine can thwart antitumor immune responses elicited by radiotherapy: therapeutic strategies alleviating protumor ADO activities[J]. *Strahlenther Onkol*, 2016, 192(5): 279-287.
- [20] WENNERBERG E, FORMENTI S, DEMARIA S. Adenosine regulates radiation therapy-induced anti-tumor immunity[J]. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2016, 96(2): S126-S127.
- [21] WIRSDORFER F, de LEVE S, CAPPUCCINI F, et al. Extracellular adenosine production by ecto-5'-nucleotidase (CD73) enhances radiation-induced lung fibrosis[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(10): 3045-3056.
- [22] ALLARD B, POMMEY S, SMYTH M J, et al. Targeting CD73 enhances the antitumor activity of anti-PD-1 and anti-CTLA-4 mAbs[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(20): 5626-5635.
- [23] BEAVIS P A, MILENKOVSKI N, HENDERSON M A, et al. Adenosine receptor 2A blockade increases the efficacy of anti-pd-1 through enhanced antitumor T-cell responses[J]. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3(5): 506-517.
- [24] IANNONE R, MIELE L, MAIOLINO P, et al. Adenosine limits the therapeutic effectiveness of anti-CTLA4 mAb in a mouse melanoma model[J]. *Am J Cancer Res*, 2014, 4(2): 172-181.
- [25] MITTAL D, YOUNG A, STANNARD K, et al. Antimetastatic effects of blocking PD-1 and the adenosine A2A receptor[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(14): 3652-3658.
- [26] BONO M R, FERNANDEZ D, FLORES-SANTIBANEZ F, et al. CD73 and CD39 ectonucleotidases in T cell differentiation:

- Beyond immunosuppression[J]. *FEBS Lett*, 2015, 589(22): 3454-3460.
- [27] JIN D, FAN J, WANG L, et al. CD73 on tumor cells impairs antitumor T-cell responses: a novel mechanism of tumor-induced immune suppression[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(6): 2245-2255.
- [28] VANNEMAN M, DRANOFF G. Combining immunotherapy and targeted therapies in cancer treatment[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 237-251.
- [29] ZHI X, WANG Y, YU J, et al. Potential prognostic biomarker CD73 regulates epidermal growth factor receptor expression in human breast cancer[J]. *IUBMB Life*, 2012, 64(11): 911-920.
- [30] HATCH A J, SIBLEY A B, STARR M D, et al. Blood-based markers of efficacy and resistance to cetuximab treatment in metastatic colorectal cancer: results from CALGB 80203 (Alliance)[J]. *Cancer Med*, 2016, 5(9): 2249-2260.
- [31] KOSZALKA P, PRYSZLAK A, GOLUNSKA M, et al. Inhibition of CD73 stimulates the migration and invasion of B16F10 melanoma cells in vitro, but results in impaired angiogenesis and reduced melanoma growth in vivo[J]. *Oncology Reports*, 2014, 31(2): 819-827.
- [32] LIMAGNE E, EUVRARD R, THIBAUDIN M, et al. Accumulation of MDSC and Th17 cells in patients with metastatic colorectal cancer predicts the efficacy of a FOLFOX-bevacizumab drug treatment regimen[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(18): 5241-5252.
- [33] BONNIN N, ARMANDY E, CARRAS J, et al. miR-422a promotes loco-regional recurrence by targeting NT5E/CD73 in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(28): 44023-44038.
- [34] WANG N, XIANG X, CHEN K, et al. Targeting of NT5E by miR-30b and miR-340 attenuates proliferation, invasion and migration of gallbladder carcinoma[J]. *Biochimie*, 2018, 146: 56-67.

(李科 编辑)