

【述评】

◆○○◆○○◆○○◆○○◆○○◆○○◆○○◆○○◆○○◆○○◆○○◆

孟倩丽 吕正

2.1 眼免疫赦免

前房相关免疫偏离 (anterior chamber-associated immune deviation, ACAID) 是指将抗原引入前房后诱发出的一种全身性免疫偏离现象,即抗原物质进入前房后可诱导特异性非补体结合抗体和细胞毒性 T 淋巴细胞的前体细胞,但缺失了介导迟发型超敏反应的 T 细胞和能分泌补体结合

人 PD-1 (CD279) 基因位于染色体 2q37, 是一种 I 型跨膜糖蛋白, 相对分子质量为 55 000, 主要表达于 B 细胞、胸腺细胞、自然杀伤 T 细胞和肿瘤浸润淋巴细胞表面, 其功能包括抑制活化 T 细胞的增殖和细胞因子的产生, 抑制 B 细胞的功能, 以及参与免疫耐受。与 CTLA-4 主要对已活化的 T 细胞产生抑制信号不同, PD-1 与其配体结合后, 可以抑制 CD28 介导的 T 细胞活化、增殖、细胞因子的产生, 并可能导致 T 细胞凋亡^[2]。PD-1 的配体为 B7H1/PD-L1 (CD274) 和 B7DC/PD-L2 (CD273), 两者均属于 B7 / CD28 超家族^[3]。人 PD-L1 基因位于染色体 9p24, 相对分子质量为 33 000。其主要表达于抗原提呈细胞、活化的 T 细胞、非淋巴组织和某些肿瘤中, 主要功能包括结合受体 PD-1、抑制 T 细胞增殖和细胞因子产生。人 PD-L2 基因同样位于染色体 9q24, 相对分子质量为 31 000。PD-L2 的表达较 PD-L1 局限, 主要表达于活化的树突状细胞和巨噬细胞中, 主要功能包括与受体 PD-1 相结合、抑制 T 细胞增殖和细胞因子产生。

所需抗体的 B 细胞。眼组织结构正常及眼免疫微环境平衡是 ACAID 的前提。对 ACAID 细胞和分子机制的深入探讨将对防治自身免疫性眼病及抑制组织排斥具有重要意义。角膜处于相对“赦免状态”,与其他器官相比其移植成功率更高^[7]。有研究证明,角膜内皮细胞可通过 PD-1/PD-L1 相互作用来抑制 Th1 细胞的效应功能和活化,从而达到眼前房的免疫赦免状态^[8]。我们早期研究发现,CD4⁺PD-1⁺T 细胞作为一类免疫调节细胞参与 ACAID 的形成^[9]。之后有研究发现,CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺T 细胞高表达 CTLA-4 和 LAG-3,在诱导 ACAID 中具有重要作用^[10]。由此可见,CTLA-4⁺和 PD-1⁺细胞可能作为一类调节性 T 细胞 (Tregs) 的亚群参与眼免疫赦免的形成机制。

尽管虹膜色素上皮 (IPE) 诱导的调节性 T 细胞表达多种共刺激分子,但研究证明,IPE 细胞和自身应答性 T 细胞均必须表达内源性合成的 B7-1 和 B7-2 分子,同时 T 细胞也必须表达 CTLA-4,IPE 细胞才能通过细胞直接接触的方式将 CD8⁺T 细胞转化为调节性 T 细胞^[11]。后续研究发现,CD8⁺IPE 诱导的 Tregs 可显著抑制效应 T 细胞的活化,例如 T 细胞的增殖和 Th1、Th2 和 Th17 细胞因子的产生。虽然 IPE 诱导的 Tregs 表达多种共刺激分子,但在 Tregs 上仅 PD-L1 可通过 T 细胞与 T 细胞之间的相互作用被传递到目标 Th1 细胞。当 PD-L1 的中和抗体与 IPE 诱导的 Tregs 共培养时,Th1 抑制即被破坏;而敲除 PD-1 后同样会破坏 Tregs 对 IFN- γ 生成的抑制作用。因此可见,暴露于 IPE 的 T 细胞可获得完全的调节能力,通过 PD-1/PD-L1 负性共刺激信号抑制 Th1 效应细胞^[12]。PD-1/PD-L1 对抑制虹膜的免疫炎症性疾病可能具有积极调控作用。

视网膜色素上皮 (RPE) 层位于脉络膜血液供应和神经视网膜感光细胞层之间,在眼后节的免疫赦免中发挥重要作用。研究发现,视网膜 MHC II 类和 PD-L1 的表达上调可使视网膜保护自身免受 CD4⁺T 细胞介导的免疫损伤,并且二者的表达与 IFN- γ 密切相关^[13]。研究发现,当 RPE 细胞暴露于炎症细胞因子中时,可升高 PD-L1 的表达水平,进而诱导具有调节活性的葡萄膜源性 T 细胞浸润,从而促进 T 细胞介导的眼内炎症的自然消退^[14]。此外,RPE 细胞表达 PD-L1 可通过负性共刺激作用抑制 PD-1⁺的 Th22 细胞的产生^[15]。上述这些研究结果均证明了 CTLA-4 和 PD-1/PD-L1 通路在眼免疫赦免机制形成中的重要作用。

2.2 自身免疫性眼病 自身免疫性葡萄膜炎是最具代表性的自身免疫性眼部疾病,多与眼组织抗原被免疫系统识别后产生的自身免疫应答有关。Th1 细胞和 Th17 细胞及其产生的细胞因子常引起葡萄膜的炎症反应,而 Tregs 的数量降低或功能紊乱不能有效抑制免疫反应也是其重要机制。研究发现,黑

素皮质素 5 受体 (MC5r) 和腺苷 2A 受体 (A2Ar) 是诱导实验性自身免疫性葡萄膜视网膜炎 (EAU) 后 Tregs 的必要条件,而阻断 PD-1/PD-L1 通路减弱了 EAU 后 Tregs 对 EAU 的抑制作用。葡萄膜炎患者中由 A2Ar 诱导的 PD-1⁺FoxP3⁺Tregs 与健康对照组相似,但在 MC5r 刺激下 PD-1⁺FoxP3⁺Tregs 数量明显降低^[16]。我们曾经观察发现 PD-1、PD-L1 和 PD-L2 在活动性非感染性葡萄膜炎患者外周血中的表达降低^[17]。这些研究结果提示,PD-1/PD-Ls 通路可能通过调控 Tregs 参与自身免疫性葡萄膜炎。有报道显示,缺乏 CTLA-4 的患者出现自身免疫性脉络膜炎,使用 CTLA-4 类似物后症状缓解^[18]。提示 CTLA-4 可能也参与自身免疫性葡萄膜炎的发病机制。

Vogt-小柳原田病综合征 (VKH 综合征) 和 Behcet 病是我国最常见的两种全葡萄膜炎。除自身免疫应答导致炎症通路激活和固有免疫应答异常引发疾病外,遗传因素在这两类疾病发生中也起着一定作用。VKH 综合征是以双侧肉芽肿性全葡萄膜炎为特征性疾病,常伴有脑膜刺激征、听力障碍、白癜风、毛发变白或脱落等眼外改变。研究已证明,HLA 基因和一些非 HLA 基因 (如 IL23R-C1orf141、ADO-ZNF365-EGR2) 在亚洲人群中与 VKH 综合征的发生密切相关^[19-21]。我们曾研究发现,PD-1.3 (rs11568821) 和 PD-1.6 (rs10204525) 的多态性与中国汉族人对 VKH 综合征的易感性无关,但 PD-1.5 (rs2227981) 可能与 VKH 综合征的眼外改变呈负相关性^[22]。

Behcet 病是一种以复发性葡萄膜炎、口腔溃疡、皮肤损害和生殖器溃疡为特征的自身炎症性疾病。虽然 HLA-B51 与该病发生的相关性已得到广泛证实,但其所占 Behcet 病的整体遗传易感性不足 20%^[23]。有研究分析了 CTLA-4 基因的 4 个单核苷酸多态性 (SNP) (21661A/G、2318C/T、+49G/A 和 CT60G/A) 与国人 (汉族) Behcet 病发生的相关性,但结果并未发现 CTLA-4 基因多态性与 Behcet 病相关^[24]。提示中国汉族人 CTLA-4 和 PD-1 基因的多态性可能与 VKH 综合征和 Behcet 病的发生无直接或密切相关性。

干眼又称角结膜干燥症。免疫系统紊乱导致角膜和结膜微环境失衡可加快干眼进程。干眼炎症/免疫反应的核心是眼表上皮细胞与骨髓免疫细胞之间的动态相互作用。眼表上皮细胞不但在炎症反应中起关键的启动作用,同时也是活化 T 细胞产生的细胞因子的作用靶点^[25]。角膜上皮细胞构成性表达高水平的 PD-L1,其能够直接抑制局部 T 细胞反应,有助于维持角膜的免疫赦免状态^[26],并负性调节角膜中趋化因子的表达^[27]。干眼早期角膜上皮细胞中 PD-L1 的表达下调,导致趋化因子配体和受体的表达升高,促进 CD4⁺T 细胞在眼表的浸润增强,最终加重干眼相关角膜炎症和上皮病变^[27]。除了免疫炎症反应之外,细胞凋亡、性激素水平降低等

也是干眼发生发展的重要因素。深入探讨各种因素的作用机制以及其相互关系,将有助于全面了解干眼的发病机制,为临床诊疗提供理论依据和作用靶点。

2.3 眼部恶性肿瘤 葡萄膜黑色素瘤(UM)虽较为罕见,但恶性程度较高,预后较差。UM内PD-1的高表达与患者生存不良有关,PD-1表达和视神经侵犯是该病独立的预后危险因素。UM细胞系中过表达PD-1可促进肿瘤细胞的增殖,而敲除PD-1后则抑制了细胞的增殖能力^[28]。Yang等^[29]研究发现,在UM的局部微环境中IFN- γ 的存在可以促进PD-L1的表达上调,而PD-L1可能通过抑制IL-2的产生来调节T细胞功能,从而促进肿瘤免疫逃逸。这些研究结果提示,选择性阻断PD-1/PD-L1可能是一种潜在的治疗UM的T细胞免疫治疗策略。

UM易发生血源性播散,进展为转移性葡萄膜黑色素瘤(MUM)。研究证明,单一使用PD-1或PD-L1抗体治疗MUM效果欠佳^[30],突变负荷低、T细胞浸润少、MYC基因过度表达以及PD-L1低表达可能是限制治疗反应的因素^[31-32]。联合使用抗CTLA-4及抗PD-1治疗可能会是MUM患者的有效治疗方案^[33-34]。通过血液标记物可预测接受免疫检查点阻断治疗的MUM患者的存活率。正常的血清乳酸脱氢酶和C反应蛋白水平以及高的相对嗜酸性粒细胞计数有助于确定预后较好的患者^[35]。UM中已获批的免疫疗法的局限性主要体现在基于组织学和起源部位的传统肿瘤分类系统上。超越这些限制的关键可能在于更深入地理解肿瘤细胞突变机制、微环境和与每种肿瘤类型相关的免疫原性的作用,以及推进更多的生物标记物研究^[36]。

结膜黑色素瘤(CM)及结膜鳞状细胞癌(SCC)均属于原发性结膜恶性肿瘤。目前已证明,虽然大多数CM细胞系不表达PD-L1,但INF- γ 刺激可促使其表达上调^[37];而有近半数的SCC表达PD-L1^[38]。这些研究结果提示,阻断PD-1/PD-L1信号通路可能成为CM和SCC的治疗方法。

2.4 代谢病相关眼病 糖尿病视网膜病变(DR)是最常见的糖尿病微血管并发症之一。其中视网膜微血管周细胞(RPCs)的丢失是早期DR的重要标志之一^[39-40]。研究发现,RPCs可通过PD-L1和IL-10的介导抑制早期DR中活化T细胞的增殖反应,而高糖可显著损害RPCs的T细胞抑制活性,从而导致DR的发生^[41]。在严重的增生型DR中,PD-1可通过介导活化诱导的细胞凋亡参与疾病的进展^[42]。由此推测,PD-1/PD-L1信号通路可能参与DR的发生发展。

甲状腺相关性眼病(TAO)是一种自身免疫性疾病。有研究发现TAO患者PD-1阳性的CD3⁺CD4⁺T细胞、CD3⁺CD8⁺T细胞和CD19⁺B细胞的频率、绝对计数均明显高于健康对照者,提示PD-1可能参与TAO的发病机制^[43]。而基因多态性的研究却没

有得出非常明确的结论。针对英国高加索人群的研究发现,PD-1基因(PDCD1)+2375 SNP可能与TAO的发生有关,+6799 SNP基因型可能具有较弱的保护作用^[44]。在中国台湾省开展的TAO与CTLA-4的SNP相关性研究提示,CTLA-4的rs733618和rs16840252可能是具有种族特异性的TAO潜在的标记^[45]。但对中国香港地区的研究发现,虽然CTLA-4上3个SNP和AT的重复长度可能与儿童Graves病易感性相关,但与TAO的发生无相关性^[46]。因此,PD-1和CTLA-4在TAO中作用及其机制仍需更多的研究和数据进行探讨和支持。

3 应用CTLA-4及PD-1/PD-L1抑制剂治疗后出现的眼部相关不良反应

免疫检查点抑制剂(ICIs)的应用是近10年来肿瘤治疗中最重要的进展之一,但其在使用过程中出现的不良反应却不容忽视。接受ICIs治疗的患者会发生许多免疫相关不良事件,其中与眼部相关的免疫不良事件较为罕见,所报道的眼部免疫不良事件发生率占总免疫不良事件发生率不足1%^[47]。目前美国药品与食品管理局批准的ICIs共7种,其中包括CTLA-4抑制剂Ipilimumab、PD-1抑制剂Pembrolizumab、Nivolumab、Cymplimab和PD-L1抑制剂Atezolizumab、Avelumab、Durvalumab。应用CTLA-4抑制剂Ipilimumab后,相关眼部不良事件主要有脉络膜新生血管膜、结膜炎、葡萄膜炎^[48-49]。其次是PD-1抑制剂Pembrolizumab,相关眼部不良事件主要有累及瞳孔的动眼神经麻痹、干眼、葡萄膜炎^[50]。有研究报道约10.3%的患者在使用Ipilimumab治疗后出现眼部相关免疫不良事件,其中4.3%为葡萄膜炎,而使用Pembrolizumab治疗后葡萄膜炎发生率为1.0%~1.5%^[51]。Nivolumab相关眼部不良事件主要有外展神经及面神经麻痹、结膜炎、角膜移植免疫排斥反应、干眼、葡萄膜炎^[52],其中有病例报道显示可出现VKH综合征样的葡萄膜炎^[53-54]。近来也有报道提示使用Nivolumab单一治疗可能会导致眼底弥漫性色素减少和原有脉络膜痣的消退^[55]。而使用抗PD-L1抗体治疗的患者可能会出现视神经炎和垂体功能减退,因此使用期间应考虑包括视神经炎在内的神经系统并发症^[56]。目前使用ICIs治疗期间是否需要进行常规眼科检查尚无共识,但对于使用可能导致眼部不良反应的ICIs时,建议对在开始治疗前及在使用过程中出现眼部相关不良事件的患者进行基础眼科检查^[57]。当ICIs治疗后出现眼部炎症时,大多数情况下可选用皮质类固醇作为初始治疗,根据受累部位的不同可选择局部滴眼、局部注射或全身给药^[58]。然而想要更精准地明确ICIs的适应证以及如何更有效地应对或避免使用ICIs后出现的眼部不良反应,仍需大量的观察和研究。

4 展望

大量研究已证明 PD-1 信号通路和 CTLA-4 在眼科多种疾病发生发展中的作用,特别是参与了免疫相关性眼病和 UM 的发病机制。因此,深入探明眼部疾病与 PD-1 通路和 CTLA-4 的相互关系将有助于人们进一步完善有关眼组织生理病理的认识,为此类疾病的治疗提供新的依据和方案。目前与 PD-1 通路和 CTLA-4 相关的 ICIs 治疗肿瘤已取得了令人瞩目的成绩。在不断推进相关免疫检查点研究来为眼部相关疾病的治疗提供新方案的同时,探讨是否有其他眼部相关疾病的发病涉及免疫检查点分子的改变,以及如何规避或减少使用 ICIs 后眼部相关免疫不良事件的发生,可能会是今后研究的热点。

参考文献

- CASTELVECCHI D, GIBNEY E, WARREN M. Laser tricks win physics Nobel[J]. *Nature*, 2018, 562(7725): 20.
- FREEMAN G J, LONG A J, IWAI Y, BOURQUE K, CHERNOVA T, NISHIMURA H, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation[J]. *J Exp Med*, 2000, 192(7): 1027-1034.
- TSENG S, OTSUJI M, GORSKI K, HUANG X, SLANSKY J E, PAI S I, et al. B7-Dc, a new dendritic cell molecule with potent costimulatory properties for T cells[J]. *J Exp Med*, 2001, 193(7): 839-846.
- RUDD C E, TAYLOR A, SCHNEIDER H. CD28 and CTLA-4 coreceptor expression and signal transduction[J]. *Immunol Rev*, 2009, 229(1): 12-26.
- COLLINS A V, BRODIE D W, GILBERT R J, IABONI A, MAN-SO-SANCHO R, WALSE B, et al. The interaction properties of costimulatory molecules revisited[J]. *Immunity*, 2002, 17(2): 201-210.
- WOLCHOK J D, SAENGER Y. The mechanism of anti-CTLA-4 activity and the negative regulation of T-cell activation[J]. *Oncologist*, 2008, 13(S4): 2-9.
- NIEDERKORN J Y. The immune privilege of corneal grafts[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2003, 22(2): 167-171.
- SUGITA S, USUI Y, HORIE S, FUTAGAMI Y, YAMADA Y, MA J, et al. Human corneal endothelial cells expressing programmed death-ligand 1 (PD-L1) suppress PD-1⁺ T helper 1 cells by a contact-dependent mechanism[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(1): 263-272.
- MENG Q L, YANG P Z, LI B, ZHOU H Y, HUANG X K, ZHU L X, et al. CD4⁺ PD-1⁺ T cells acting as regulatory cells during the induction of anterior chamber-associated immune deviation[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47(10): 4444-4452.
- ZHU X, YANG P, ZHOU H, LI B, HUANG X, MENG Q, et al. CD4⁺ CD25⁺ Tregs express an increased LAG-3 and CTLA-4 in anterior chamber-associated immune deviation[J]. *Græfes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2007, 245(10): 1549-1557.
- SUGITA S, KEINO H, FUTAGAMI Y, TAKASE H, MOCHIZUKI M, STEIN-STREILEIN J, et al. B7⁺ iris pigment epithelial cells convert T cells into CTLA-4⁺, B7-expressing CD8⁺ regulatory T cells[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47(12): 5376-5384.
- SUGITA S, HORIE S, YAMADA Y, KEINO H, USUI Y, TAKEUCHI M, et al. Suppression of bystander T helper 1 cells by iris pigment epithelium-inducing regulatory T cells via negative costimulatory signals[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(5): 2529-2536.
- CHARLES E, JOSHI S, ASH J D, FOX B A, FARRIS A D, BZIK D J, et al. CD4 T-cell suppression by cells from toxoplasma gondii-infected retinas is mediated by surface protein PD-L1[J]. *Infect Immun*, 2010, 78(8): 3484-3492.
- KE Y, SUN D, JIANG G, KAPLAN H J, SHAO H. PD-L1^{hi} retinal pigment epithelium (RPE) cells elicited by inflammatory cytokines induce regulatory activity in uveitogenic T cells[J]. *J Leukoc Biol*, 2010, 88(6): 1241-1249.
- SUGITA S, KAWAZOE Y, IMAI A, USUI Y, TAKAHASHI M, MOCHIZUKI M. Suppression of IL-22-producing T helper 22 cells by RPE cells via PD-L1/PD-1 interactions[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(10): 6926-6933.
- MUHAMMAD F, WANG D, MONTIETH A, LEE S, PREBLE J, FOSTER C S, et al. PD-1⁺ melanocortin receptor dependent-Treg cells prevent autoimmune disease[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 16941.
- MENG Q L, YANG P Z, GUO H K, ZHANG L, CHEN X, JIANG Z X, et al. Characteristic expression of PD-1 and its ligands mRNAs in patients with noninfectious uveitis[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2016, 9(1): 323-329.
- SHIELDS C L, SAY E A T, MASHAYEKHI A, GARG S J, DUNN J P, SHIELDS J A. Assessment of CTLA-4 deficiency-related autoimmune choroidopathy response to abatacept[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2016, 134(7): 844-846.
- HOU S, DU L, LEI B, PANG C P, ZHANG M, ZHUANG W, et al. Genome-wide association analysis of Vogt-Koyanagi-Harada syndrome identifies two new susceptibility loci at 1p31.2 and 10q21.3[J]. *Nat Genet*, 2014, 46(9): 1007-1011.
- CAO S, CHEE S P, YU H G, SUKAVATCHARIN S, WU L, KIJLSTRA A, et al. Investigation of the association of Vogt-Koyanagi-Harada syndrome with IL23R-C1orf141 in Han Chinese singaporean and ADO-ZNF365-EGR2 in Thai[J]. *Br J Ophthalmol*, 2016, 100(3): 436-442.
- SHI T, LÜ W, ZHANG L, CHEN J, CHEN H. Association of HLA-DR4/HLA-DRB1*04 with Vogt-Koyanagi-Harada disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2014, 4(1): 1-7.
- MENG Q, LIU X, YANG P, HOU S, DU L, ZHOU H, et al. PD-CD1 genes may protect against extraocular manifestations in Chinese Han patients with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome[J]. *Mol Vis*, 2009, 15: 386-392.
- GUL A, HAJER A H, WORTHINGTON J, BARRETT J H, OLLIER W E, SILMAN A J. Evidence for linkage of the HLA-B locus in Behcet's disease, obtained using the transmission disequilibrium test[J]. *Arthritis Rheum*, 2001, 44(1): 239-240.
- DU L, YANG P, HOU S, ZHOU H, KIJLSTRA A. No association of CTLA-4 polymorphisms with susceptibility to Behcet disease[J]. *Br J Ophthalmol*, 2009, 93(10): 1378-1381.
- PFLUGFELDER S C, de PAIVA C S, LI D, STERN M E. Epithelial-immune cell interaction in dry eye[J]. *Cornea*, 2008, 27(Suppl 1): S9-S11.
- SHEN L, JIN Y, FREEMAN G J, SHARPE A H, DANA M R. The function of donor versus recipient programmed death-ligand 1 in corneal allograft survival[J]. *J Immunol*, 2007, 179(6): 3672-3679.
- EL A J, GOYAL S, ZHANG Q, FREEMAN G J, SHARPE A H, DANA R. Regulation of T-cell chemotaxis by programmed death-ligand 1 (PD-L1) in dry eye-associated corneal inflammation[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(7): 3418-3423.
- JIANG Z, YAN Y, DONG J, DUAN L. PD-1 expression on uveal melanoma induces tumor proliferation and predicts poor patient survival[J]. *Int J Biol Markers*, 2020, 35(3): 50-58.
- YANG W, CHEN P W, LI H, ALIZADEH H, NIEDERKORN J Y. PD-L1: PD-1 interaction contributes to the functional suppression of T-Cell responses to human uveal melanoma cells in vitro[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49(6): 2518-2525.
- ALGAZI A P, TSAI K K, SHOUSHARI A N, MUNHOZ R R, EROGLU Z, PIULATS J M, et al. Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD-1 and PD-L1 antibodies[J]. *Cancer*, 2016, 122(21): 3344-3353.
- JAVED A, ARGUELLO D, JOHNSTON C, GATALICA Z, TERAI M, WEIGHT R M, et al. PD-L1 expression in tumor metastasis is different between uveal melanoma and cutaneous melanoma[J]. *Immunotherapy*, 2017, 9(16): 1323-1330.
- JOHNSON D B, BAO R, ANCELL K K, DANIELS A B, WALLACE D, SOSMAN J A, et al. Response to anti-PD-1 in uveal melanoma without high-volume liver metastasis[J]. *J Natl*

- Compr Canc Netw*, 2019, 17(2):114-117.
- [33] BENDER C, ENK A, GUTZMER R, HASSEL J C. Anti-PD-1 antibodies in metastatic uveal melanoma; a treatment option? [J]. *Cancer Med*, 2017, 6(7):1581-1586.
- [34] AFZAL M Z, MABAERA R, SHIRAI K. Metastatic uveal melanoma showing durable response to anti-CTLA-4 and anti-PD-1 combination therapy after experiencing progression on anti-PD-1 therapy alone [J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1):1-8.
- [35] HEPPT M V, HEINZERLING L, KÄHLER K C, FORSCHNER A, KIRCHBERGER M C, LOQUAI C, et al. Prognostic factors and outcomes in metastatic uveal melanoma treated with programmed cell death-1 or combined PD-1/cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 inhibition [J]. *Eur J Cancer*, 2017, 82:56-65.
- [36] TSAI K K, ALGAZI A P. Are PD-1 antibodies safe for use in metastatic uveal melanoma? [J]. *Melanoma Manag*, 2017, 4(2):79-82.
- [37] CAO J, BROUWER N J, RICHARDS K E, MARINKOVIC M, van DUINEN S, HURKMANS D, et al. PD-L1/PD-1 expression and tumor-infiltrating lymphocytes in conjunctival melanoma [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(33):54722-54734.
- [38] NAGARAJAN P, EL-HADAD C, GRUSCHKUS S K, NING J, HUDGENS C W, SAGIV O, et al. PD-L1/PD1 expression, composition of tumor-associated immune infiltrate, and HPV status in conjunctival squamous cell carcinoma [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60(6):2388-2398.
- [39] EJAZ S, CHEKAROVA I, ELJAZ A, SOUHAIL A, LIM C W. Importance of pericytes and mechanisms of pericyte loss during diabetes retinopathy [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2008, 10(1):53-63.
- [40] HAMMES H P. Pericytes and the pathogenesis of diabetic retinopathy [J]. *Horm Metab Res*, 2005, 37 Suppl 1:39-43.
- [41] TU Z, LI Y, SMITH D S, SHEIBANI N, HUANG S, KERN T, et al. Retinal pericytes inhibit activated T cell proliferation [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(12):9005-9010.
- [42] FANG M, MENG Q, GUO H, WANG L, ZHAO Z, ZHANG L, et al. Programmed Death 1 (PD-1) is involved in the development of proliferative diabetic retinopathy by mediating activation-induced apoptosis [J]. *Mol Vis*, 2015, 21:901-910.
- [43] PYZIK A, GRYWALSKA E, MATYJASZEK-MATUSZEK B, SMOLEŃ A, PYZIK D, ROLIŃSKI J. Frequencies of PD-1+ positive T CD3+ CD4+ , T CD3+ CD8+ and B CD19+ lymphocytes in female patients with Graves' disease and healthy controls-preliminary study [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 448:28-33.
- [44] NEWBY P R, ROBERTS-DAVIES E L, BRAND O J, HEWARD J M, FRANKLYN J A, GOUGH S C L, et al. Tag SNP screening of the PDCD1 gene for association with Graves' disease [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2007, 67(1):125-128.
- [45] CHEN D, CHU Y, WEN Y, LIN W, HOUR A, WANG W. Investigation of the correlation between Graves' Ophthalmopathy and CTLA4 gene polymorphism [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(11):1842.
- [46] CHONG K K, CHLANG S W, WONG G W, TAM P O, NG T K, HU Y J, et al. Association of CTLA-4 and IL-13 gene polymorphisms with Graves' disease and ophthalmopathy in Chinese children [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49(6):2409-2415.
- [47] ANTOUN J, TITAH C, COCHEREAU I. Ocular and orbital side-effects of checkpoint inhibitors [J]. *Curr Opin Oncol*, 2016, 28(4):288-294.
- [48] MISEROCCHI E, CIMMINIELLO C, MAZZOLA M, RUSSO V, MODORATI G M. New-onset uveitis during CTLA-4 blockade therapy with ipilimumab in metastatic melanoma patient [J]. *Can J Ophthalmol*, 2015, 50(1):e2-e4.
- [49] MODJTAHEDI B S, MAIBACH H, PARK S. Multifocal bilateral choroidal neovascularization in a patient on ipilimumab for metastatic melanoma [J]. *Cutan Ocul Toxicol*, 2013, 32(4):341-343.
- [50] ABDEL-WAHAB N, SHAH M, SUAREZ-ALMAZOR M E. Adverse events associated with immune checkpoint blockade in patients with cancer; a systematic review of case reports [J]. *PLoS One*, 2016, 11(7):e160221.
- [51] SUN M M, LEVINSON R, FILIPOWICZ A D O, ANESI S, KAPLAN H, WANG W, et al. Uveitis in patients treated with CTLA-4 and PD-1 checkpoint blockade inhibition [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2020, 28(2):217-227.
- [52] DALVIN L A, SHIELDS C L, ORLOFF M, SATO T, SHIELDS J A. Checkpoint inhibitor immune therapy: systemic indications and ophthalmic side effects [J]. *Retina*, 2018, 38(6):1063-1078.
- [53] MATSUO T, YAMASAKI O. Vogt-Koyanagi-Harada disease-like posterior uveitis in the course of nivolumab (anti-PD-1 antibody), interposed by vemurafenib (BRAF inhibitor), for metastatic cutaneous malignant melanoma [J]. *Clin Case Rep*, 2017, 5(5):694-700.
- [54] OBATA S, SAISHIN Y, TERAMURA K, OHJI M. Vogt-Koyanagi-Harada disease-like uveitis during nivolumab (anti-PD-1 antibody) treatment for metastatic cutaneous malignant melanoma [J]. *Case Rep Ophthalmol*, 2019, 10(1):67-74.
- [55] KROHN J, HANKEN G, HERLOFSEN O. Choroidal naevus regression associated with PD-1 inhibitor monotherapy for metastatic cutaneous malignant melanoma [J]. *Acta Ophthalmol*, 2020, 98(2):e262-e264.
- [56] MORI S, KURIMOTO T, UEDA K, ENOMOTO H, SAKAMOTO M, KESHI Y, et al. Optic neuritis possibly induced by anti-PD-L1 antibody treatment in a patient with non-small cell lung carcinoma [J]. *Case Rep Ophthalmol*, 2018, 9(2):348-356.
- [57] BITTON K, MICHOT J, BARREAU E, LAMBOTTE O, HAIGH O, MARABELLE A, et al. Prevalence and clinical patterns of ocular complications associated with anti-PD-1/PD-L1 anti-cancer immunotherapy [J]. *Am J Ophthalmol*, 2019, 202:109-117.
- [58] DAVIS M E, FRANCIS J H. Cancer therapy with checkpoint inhibitors; establishing a role for ophthalmology [J]. *Semin Oncol Nurs*, 2017, 33(4):415-424.

Advance of PD-1 signaling pathways and CTLA-4 in ophthalmology

MENG Qianli^{1,2}, LÜ Zheng^{1,2}

1. Guangdong Eye Institute, Department of Ophthalmology, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China
2. School of Medicine, South China University of Technology, Guangzhou 515100, Guangdong Province, China

[Abstract] In recent decades, immunotherapy has significantly promoted the development of the field of oncology. The immunotherapeutic drugs targeting programmed cell death protein-1 (PD-1) and cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) have become the focus of biopharmaceuticals and tumor therapy. Much progress has also been made in the study on PD-1 and CTLA-4 signaling pathways in ophthalmology. This paper reviewed recent advances in the study of PD-1 and CTLA-4 signaling pathways in the physiological and pathological processes of the eye and the side effects of eye-related diseases after treatment with these inhibitors.

[Key words] programmed cell death protein-1; cytotoxic T-lymphocyte antigen-4; ocular autoimmune diseases; metabolic diseases associated ocular disease; immune checkpoints inhibitors