

病毒蛋白调控肿瘤免疫逃逸的研究进展

曾祥海¹, 刘悦¹, 刘桂玲², 黄丹丹²

(1. 赣南医科大学第一临床医学院; 2. 赣南医科大学基础医学院, 江西 赣州 341000)

摘要: 病毒蛋白是病毒基因组在宿主细胞内表达的一类蛋白质, 其中部分病毒蛋白(对肿瘤免疫具有重要调控作用)。免疫逃逸是当前肿瘤治疗面临的瓶颈之一, 病毒蛋白对肿瘤免疫逃逸的复杂调控日益成为研究热点。本文重点阐明病毒蛋白促进肿瘤免疫逃逸及疾病进展的多重机制, 包括干扰先天免疫信号通路、抑制抗原提呈系统、诱导T细胞功能耗竭以及重塑肿瘤免疫微环境。文章进一步总结了针对病毒蛋白的临床干预策略, 涵盖病毒蛋白疫苗、免疫检查点调控及新型联合疗法。上述策略在临床前及早期临床研究中初步展现出一定的应用潜力, 但仍面临微环境异质性、免疫耐受及联合方案优化等挑战。未来应结合微环境特征, 深入解析病毒蛋白调控网络, 开发多靶点联合策略, 以推动精准免疫治疗。

关键词: 病毒蛋白; 肿瘤免疫; 免疫逃逸; 肿瘤微环境; 免疫治疗

中图分类号: R730.3 文献标志码: A 文章编号: 2097-7174(2026)08-0750-07

DOI: 10.3969/j.issn.2097-7174.2026.08.010

Advancements in virus protein-mediated regulation of tumor immune evasion

ZENG Xianghai¹, LIU Yue¹, LIU Guiling², HUANG Dandan²

(1. The First Clinical Medical School of Gannan Medical University; 2. School of Basic Medicine, Gannan Medical University, Ganzhou, Jiangxi 341000)

Abstract: Virus proteins, synthesized within host cells from viral genetic templates, play pivotal roles in modulating tumor immunity. Immune evasion constitutes a major bottleneck restricting the efficacy of current cancer immunotherapies, and the intricate regulatory functions of viral proteins in tumor immune escape have become a growing research focus. This review highlights the mechanisms by which these proteins orchestrate immune evasion and promote tumor progression, including disruption of innate immune signaling pathways, impairment of antigen presentation systems, induction of T-cell exhaustion, and remodeling of the tumor immune microenvironment. It further summarizes current clinical intervention strategies targeting viral proteins, encompassing vaccines based on viral antigens, immune checkpoint modulation, and novel combination therapies. These approaches have shown preliminary promise in preclinical and early-phase clinical studies. However, it still faces challenges such as microenvironmental heterogeneity, immune tolerance, and the need for optimized combination regimens. Future efforts should be made to integrate comprehensive characterization of the tumor microenvironment, deepen the understanding of viral protein regulatory networks, and develop multi-target combination strategies to facilitate precision immunotherapy.

Key words: Virus proteins; Tumor immunology; Immune evasion; Tumor microenvironment; Immunotherapy

病毒蛋白是病毒感染宿主细胞后, 利用宿主细胞转录和翻译系统产生的一类蛋白质, 根据其是否参与病毒颗粒组装, 可分为结构病毒蛋白与非结构

病毒蛋白。这些蛋白不仅是病毒完成复制、组装与传播的关键, 更在调控宿主细胞功能, 尤其是免疫应答过程中扮演着复杂而重要的角色。近年来, 免疫

基金项目: 江西省自然科学基金项目(20242BAB21043)

通信作者: 黄丹丹, 女, 硕士, 讲师, 研究方向: 病原生物学。E-mail: dora002374@gmu.edu.cn

刘桂玲, 女, 博士, 副教授, 研究方向: 肿瘤学。E-mail: lgling1996@gmu.edu.cn

检查点抑制剂与 CAR-T 细胞疗法等已广泛应用于临床,免疫逃逸是当前肿瘤治疗面临的瓶颈之一^[1]。在此背景下,病毒蛋白对肿瘤免疫的双重调控作用日益受到关注。

免疫系统抵御肿瘤的核心机制涉及先天性免疫与适应性免疫的协同作用。先天性免疫作为机体防御的第一道防线,通过模式识别受体(Pattern recognition receptors, PRRs)识别肿瘤细胞或病毒感染所释放的危险信号,迅速启动炎症反应并激活自然杀伤细胞和抗原提呈细胞。适应性免疫则依赖于 T 细胞和 B 细胞的特异性识别,其中细胞毒性 CD8⁺ T 细胞通过识别 MHC I 类分子提呈的肿瘤抗原直接杀伤肿瘤细胞,而 CD4⁺ T 细胞则通过辅助 B 细胞和强化 CD8⁺ T 细胞功能参与免疫应答。然而,在肿瘤演进过程中,上述免疫监视机制常被肿瘤细胞及其微环境所破坏,形成免疫逃逸^[1]。

病毒蛋白可通过多种机制干预上述过程。某些病毒蛋白可通过干预先天与适应性免疫信号、抑制抗原提呈过程、诱导 T 细胞耗竭及重塑免疫微环境等多重机制,促进肿瘤的免疫逃逸与进展^[2-3]。病毒蛋白也可作为肿瘤特异性抗原,激活机体的特异性 T 细胞免疫应答,或通过工程化改造成为免疫治疗的靶点,为抗肿瘤免疫提供新的方向^[4]。本文旨在综述病毒蛋白调控肿瘤免疫逃逸的分子机制,总结基于病毒蛋白的治疗策略的最新进展,并展望该领域未来的研究方向。

1 先天免疫信号通路的靶向抑制

1.1 病毒蛋白对 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 的影响 模式识别受体是先天免疫系统的关键组分,其功能与炎症、肿瘤等多种疾病密切相关^[5]。TLRs 作为其中研究最深入的一类,通过识别病原体或损伤相关分子模式,激活 NF- κ B 等关键转录因子^[6]。在肿瘤微环境中,TLRs 广泛表达于免疫细胞与肿瘤细胞,通过增强抗原提呈细胞的抗原处理与呈递能力、促进树突状细胞成熟、激活自然杀伤细胞的杀伤功能及上调 MHC 分子及细胞因子表达,发挥抗肿瘤免疫调控作用^[7]。

研究表明,TLRs 是病毒致癌过程中的重要调节因子,不同病毒及其亚型对 TLRs 的表达具有复杂多样的调控作用。TLR7 是一种重要的模式识别受体,主要在先天免疫系统中识别单链 RNA 并激活免疫

反应,但 TLR7 在肿瘤发展中可能扮演重要角色,其具体功能可能取决于肿瘤微环境^[8-9]。HPV16 E7 蛋白通过引起 pRb 通路失调导致 p16 水平升高,使 TLR7 在核膜和细胞核中异常高表达,但在肿瘤细胞质膜上表达下降^[10]。HPV16 E6 和 E7 蛋白能够抑制 TLR9 的转录,并以剂量依赖的方式对 TLR9 启动子活性产生抑制,导致 TLR9 功能丧失,从而干扰宿主的免疫反应^[11]。

病毒对 TLRs 的调控呈现出抑制与利用并存的双重模式:一方面通过抑制 TLR9 等功能性受体逃避免疫监视;另一方面则通过上调异常定位的 TLR7 来促进病毒相关的肿瘤进展。这种矛盾现象提示,TLRs 在病毒相关肿瘤中可能发挥动态甚至相反的作用,其功能取决于病毒类型、感染阶段及亚细胞定位。

1.2 干扰素信号通路劫持 干扰素信号通路在肿瘤免疫中具有关键且复杂的多重机制。它可通过激活树突状细胞、自然杀伤细胞、细胞毒性 T 细胞及巨噬细胞,诱导趋化因子表达,促进效应免疫细胞向肿瘤微环境浸润,增强抗肿瘤免疫应答。此外,IFN- γ 还能提升抗原提呈效率,并诱导肿瘤细胞凋亡。然而,该通路的持续活化可能上调 PD-L1 等免疫检查点分子表达,导致 T 细胞耗竭,并通过诱发慢性炎症募集调节性 T 细胞与 M2 型巨噬细胞等抑制性细胞,从而形成促进肿瘤进展的微环境^[12-13]。

尽管 I 型干扰素合成的最有效刺激物是病毒的核酸,但病毒编码的蛋白质可在多个环节调节干扰素信号通路的应答过程^[14]。研究表明,HPV E7 蛋白能通过抑制干扰素调节因子表达来抑制 IFN- α 活性,进而抑制炎症细胞因子释放与树突状细胞成熟,最终导致 T 淋巴细胞介导的细胞毒性反应被抑制^[15]。HPV E6 和 E7 蛋白通过抑制干扰素表达和信号传导,在细胞免疫反应中发挥重要作用^[16]。HPV18 E7 在转基因小鼠宫颈组织中抑制 IRF-7 表达^[17];而 HPV 18 E6 在宫颈癌细胞系中抑制酪氨酸激酶 2 对 STAT1/2 的磷酸化^[18],最终抑制 I 型干扰素信号通路并促进肿瘤免疫逃逸。

这提示,病毒可能利用了干扰素信号本身的双重特性,保留了那些可能促进肿瘤微环境形成的部分,同时精准破坏对其生存构成威胁的抗病毒分支。而这种“选择性破坏”可能正是病毒相关肿瘤中干扰素功能失衡的关键所在。

2 适应性免疫应答的全面破坏

2.1 抗原提呈系统被抑制 抗原提呈是指一个细胞将特定蛋白质片段呈递给另一个细胞的过程,是适应性免疫系统的中心环节。在肿瘤免疫过程中,多种病毒蛋白能抑制机体的抗原提呈功能,从而削弱免疫系统对肿瘤细胞的识别与杀伤能力。人巨细胞病毒(Human cytomegalovirus, HCMV)的部分病毒蛋白具备显著的免疫抑制活性。其中,US2、US3、US6 和 US11 这 4 种病毒蛋白能够降低 MHC I 类分子的表达水平, MHC I 类分子表达量的减少直接导致 HCMV 抗原提呈过程受阻,使 CD8⁺ T 细胞难以识别和杀伤受感染的肿瘤细胞。此外, HCMV 的 UL111A 能够抑制 MHC II 类分子的表达, MHC II 类分子表达受抑制后, CD4⁺ T 细胞对肿瘤细胞的识别和效应功能也随之降低,这种免疫抑制作用还会进一步促进肿瘤相关巨噬细胞的形成,营造更适合肿瘤生存的免疫抑制微环境^[19]。其他病毒也有类似现象, HPV E6 和 E7 蛋白则主要通过降低 MHC I 类分子的表达,减少肿瘤细胞表面可供 CD8⁺ T 细胞识别的抗原表位,从而降低肿瘤细胞被 CD8⁺ T 细胞识别和杀伤的可能性^[15]。不同病毒家族虽结构各异,却都靶向抗原递呈通路。这种趋同进化提示,阻断抗原递呈是病毒实现免疫逃逸的关键策略。

2.2 T 细胞功能耗竭 T 细胞功能耗竭是指在持续的抗原刺激下, T 细胞逐渐丧失正常功能的状态。多种病毒蛋白或肿瘤微环境因素均可导致 T 细胞功能耗竭。在 EBV 感染中, EBV 编码的核抗原 EBNA2 对肿瘤免疫具有多方面影响: (1) EBNA2 通过诱导 microRNA-24(miR-24)表达下调,进而降低诱导性 T 细胞共刺激分子配体的水平,影响 B 细胞淋巴瘤的肿瘤免疫原性; (2) EBNA2 下调 miR-34a 表达并进一步上调 PD-L1 表达,促进肿瘤免疫逃逸,而肿瘤细胞的持续免疫逃逸会使抗原特异性 T 细胞长期处于无效激活状态,最终走向功能耗竭^[20]。而 LMP1 在肿瘤免疫调控中也发挥重要作用,其通过激活 MAPK/ NF- κ B 信号通路上调 PD-L1 表达,诱导 T 细胞耗竭^[21]。与 EBV 阴性经典霍奇金淋巴瘤相比, EBV 阳性经典霍奇金淋巴瘤的微环境免疫抑制特征更为突出,主要体现在肿瘤相关巨噬细胞浸润和 PD-L1 高表达上;且其通过诱导免疫抑制性细胞因子和上调 PD-1,构建免疫抑制微环境,进而驱动肿瘤浸润 T 细胞的功能耗竭^[22]。另外, HIV-1 的辅助蛋白 Nef 和 Vpu 通过下调 CD4⁺ T 细胞内总 CD28 蛋白

水平及其表面表达,阻断其介导的共刺激信号,从而抑制 T 细胞活化,最终导致 T 细胞功能耗竭^[23]。从上述研究中可以看出,病毒并非简单地开启耗竭程序,而是从信号通路、miRNA 调控到共刺激分子等多个层面精细介入。

3 肿瘤免疫微环境的塑造

3.1 免疫抑制性细胞募集 多种病毒蛋白可通过调控趋化因子、细胞因子及相关信号通路,促进免疫抑制性细胞的募集并增强其功能,从而形成免疫抑制性肿瘤微环境,导致免疫逃逸。例如,在 EBV 感染中,其编码的 LMP1 能够上调趋化因子 CCL17 和 CCL22 表达,从而驱动 Tregs 向肿瘤部位浸润^[24]。此外, LMP1 还能够增强 Tregs 功能,抑制 CD4⁺ T 细胞的抗原提呈能力并诱导 IL-10 分泌,导致 T 细胞反应性降低,进一步增强免疫抑制作用^[25]。HPV 的 E6 和 E7 蛋白可通过增强 IL-10 的转录水平,抑制促炎细胞因子产生、树突状细胞分化、抗原提呈以及 Th1 细胞极化,有利于宫颈癌中免疫抑制性微环境的形成^[26]。HTLV 的 HBZ 蛋白可直接激活 TGF- β /Smad 信号通路,增强 Tregs 功能。而该病毒的 Tax 蛋白则通过转录激活 EZH2,以非组蛋白甲基转移酶依赖性的方式,间接增强 HBZ 诱导的 TGF- β 信号传导。Tax 蛋白与 HBZ 蛋白协同作用,显著放大 TGF- β 通路的免疫抑制效应^[27-28]。此外, EBV LMP1 也被证实可通过上调 EZH2 表达,增强活化型 Tregs 的体外稳定性,从而可能影响鼻咽癌的抗肿瘤免疫应答^[29]。

3.2 细胞因子网络调控 病毒蛋白可作用于细胞因子分泌及其信号传导过程,干扰细胞间的正常通讯,构建免疫抑制性细胞因子网络,从而促进免疫逃逸和肿瘤进展。其中, IL-10 和 TGF- β 是多种病毒蛋白共同靶向的重要免疫抑制因子。HTLV 的 Tax 蛋白通过激活 NF- κ B 和 AP-1 等转录因子,显著上调 IL-10 表达,同时其 HBZ 蛋白协同增强 IL-10 分泌,共同形成抑制 T 细胞活化的局部微环境^[27]。此外,在 HPV 感染中,其 E2、E6 和 E7 蛋白能直接与 IL-10 基因启动子结合,增强其转录活性,进而导致其表达水平升高,而升高的 IL-10 水平会进一步形成正反馈,上调 E6/E7 蛋白表达,由此形成一种正反馈环路,持续加剧免疫抑制状态^[26]。此外, HPV E7 蛋白通过激活 TGF- β /Smads 信号通路,不仅抑制抗肿瘤免疫反应,还能够直接刺激肿瘤细胞增殖。研究显示, E7 蛋白的表达水平与 TGF- β ₁ 的含量呈显著正相关,

两者协同作用,共同驱动宫颈癌的发展进程^[30]。

多种肿瘤相关病毒可通过编码特定蛋白,调控 Tregs 等免疫抑制细胞的募集与功能,借助趋化因子、细胞因子及多条关键信号通路,构建免疫抑制肿瘤微环境,最终介导肿瘤免疫逃逸。

4 病毒蛋白激活抗肿瘤免疫的潜力

肿瘤特异性抗原(Tumor-specific antigen, TSA)是一类仅表达于肿瘤细胞而不存在于正常组织的特异性分子,其核心特征包括肿瘤限制性表达、高免疫原性及可诱导特异性T细胞应答。近年来,病毒相关肿瘤中病毒蛋白的TSA特性受到广泛关注。这类蛋白因病毒基因组的肿瘤特异性整合而稳定表达,且与宿主蛋白序列差异显著,可有效规避中枢免疫耐受,成为激活抗肿瘤免疫的理想靶标^[31-32]。

以EBV为例,其编码的BARF1蛋白在EBV阳性肿瘤中特异性表达,是典型的病毒源性TSA。BARF1可通过MHC I类和II类分子递呈多个T细胞表位,诱导特异性T细胞克隆扩增,进而介导对肿瘤细胞的杀伤^[33-34];而EBV编码的LMP1虽然也具有肿瘤限制性表达,但其主要免疫激活机制并非依赖自身表位的直接递呈,而是通过上调B细胞内源性肿瘤相关抗原以及共刺激配体CD70和OX40L表达,间接增强细胞毒性T细胞反应^[34]。因此,LMP1更应被视为一种具有免疫调节功能的病毒蛋白,而非典型的TSA。这种“直接TSA触发—间接微环境重塑”的互补模式,凸显了病毒蛋白在激活抗肿瘤免疫中的独特优势。类似的免疫激活机制也见于其他病毒相关肿瘤,以默克尔细胞多瘤病毒(Merkel cell polyomavirus, MCPyV)为例,其T抗原作为关键的病毒癌蛋白,所包含的特异性T细胞表位已在治疗性疫苗及过继性细胞疗法的临床前和早期临床研究中展现出良好前景^[35]。

病毒蛋白具备肿瘤特异性和高免疫原性,是极具价值的TSA。这类病毒源性TSA不仅能直接通过MHC分子呈递表位、激活特异性T细胞应答,还可通过调控抗原提呈与免疫微环境,间接放大抗肿瘤免疫效应,展现出独特的免疫激活优势。

5 临床应用与未来研究方向

5.1 病毒蛋白疫苗 病毒蛋白疫苗的研究重心正逐渐从预防性向治疗性转变。基于病毒样颗粒的技术平台虽能模拟天然病毒结构高效递呈抗原,

但针对EBV等特定病毒相关肿瘤,研究者更倾向于靶向病毒潜伏期蛋白的精准疫苗设计^[-36-37]。

EBV相关肿瘤治疗性疫苗策略正呈现出精准化的趋势^[38]。研究者从最初的泛靶向策略逐步转向针对特定潜伏期蛋白的精细设计。基于LMP2的树突状细胞疫苗在临床研究中表现出良好的安全性和免疫原性。其作用机制在于:DC体外负载LMP2抗原并成熟后回输,可有效交叉呈递LMP2表位,激活CD8⁺T细胞,并诱导Th1型免疫应答,从而克服LMP2在肿瘤中低表达和低免疫原性所致的耐受状态^[39]。而重组腺病毒疫苗rAd-LMP2的研究则进一步揭示了特异性CTL的杀伤机制,为疫苗的优化提供了重要理论基础^[40]。当前研究趋势表明,同时靶向多个病毒抗原的多价疫苗可能成为未来的发展方向,这种策略有望通过激发更广泛的免疫应答来应对肿瘤异质性问题^[41]。

5.2 免疫检查点调控 免疫检查点调控策略的核心在于打破病毒相关肿瘤特有的免疫耐受微环境。单纯依赖检查点抑制剂在部分病毒相关肿瘤中的疗效有限,而联合策略通过多靶点、多通路的协同(如联合病毒抗原疫苗)实现更精细的免疫调节,较单一检查点阻断方案展现出更优的疗效和持久性,这正是联合策略的核心优势^[42]。

在HPV相关肿瘤中,将病毒抗原疫苗与检查点抑制剂联用,形成“激活—解除抑制”的双重作用机制,一方面通过疫苗扩增病毒特异性T细胞;另一方面通过免疫检查点抑制剂为这些效应细胞解除抑制^[43]。两者协同作用可显著提升效应细胞对肿瘤细胞的杀伤效能,进而提升肿瘤治疗效果。在MCPyV驱动的Merkel细胞癌中,研究进一步揭示了不同检查点抑制剂之间的协同效应。PD-1抑制剂与CTLA-4抑制剂联合使用,以及它们与细胞治疗的组合,都显示出超越单一疗法的效果^[44]。这些发现提示,病毒相关肿瘤的免疫微环境具有独特性质,需要根据不同的病毒类型和肿瘤类型设计个性化的检查点调控方案。

5.3 新型联合治疗策略 当前的研究正在突破传统治疗模式的界限,涌现出一系列基于新机制、新技术的治疗策略。这些策略的共同特点是深度整合了对病毒癌蛋白功能的直接干预和对免疫系统的精细调控。靶向蛋白降解嵌合体(Proteolysis-targeting chimera, PROTAC)技术在HPV E6蛋白降解中的研究应用,不仅证实了E6蛋白作为治疗靶点

的可行性,更重要的是揭示了蛋白降解疗法与适应性免疫应答之间的内在联系^[45]。这种“直接靶向-间接免疫”的双重效应机制,为理解靶向治疗与免疫治疗的相互作用提供了新视角。工程化T细胞疗法的发展则展现了技术创新的力量。与传统CAR-T相比,靶向LMP2的抗体样T细胞受体工程化T细胞在识别细胞内抗原方面显示出显著优势^[46-47]。这种技术进步不仅扩大了可靶向的抗原范围,更重要的是为应对抗原表达异质性提供了新的解决方案。

针对致癌病毒蛋白的临床干预策略,正向精准化、联合化与个体化不断演进。未来的研究重点在于深入解析不同病毒相关肿瘤的免疫微环境特征,优化联合治疗的时序和剂量方案,开发能够同时靶向多个病毒抗原的新技术平台,建立能够预测治疗反应的生物标志物体系。

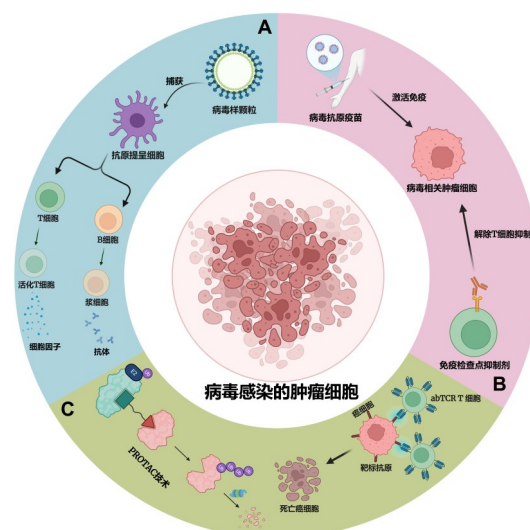
基于病毒蛋白的肿瘤治疗手段见图1。

6 小结与展望

病毒蛋白是病毒相关肿瘤免疫调控的核心节点,其功能呈现鲜明的双重性,是病毒-宿主-肿瘤动态互作的关键体现:(1)这类蛋白通过多维度机制介导肿瘤免疫逃逸。先天免疫层面:靶向抑制TLR、干扰素等核心信号通路,瓦解免疫监视防线;适应性免疫层面:干扰抗原提呈、诱导T细胞耗竭,阻断特异性抗肿瘤应答。同时调控细胞因子与趋化因子网络,募集并活化Tregs等免疫抑制细胞,重塑稳定的免疫抑制微环境,是驱动肿瘤免疫逃逸的关键因素;(2)病毒蛋白具备肿瘤限制性表达、与宿主蛋白高同源性的特征,是天然的病毒源性TSA,能有效规避中枢免疫耐受,为激活特异性抗肿瘤免疫提供了靶点。

当前,靶向病毒蛋白的免疫治疗研究已取得初步突破,病毒蛋白疫苗、免疫检查点联合调控、PROTAC蛋白降解及工程化T细胞疗法等策略,均在临床前及早期临床研究中展现出良好的可行性与应用潜力。但肿瘤免疫微环境的异质性、病毒蛋白的功能可塑性、慢性感染诱导的免疫耐受以及联合治疗缺乏机制导向的精细化设计,抑制临床疗效提升。

未来研究需以解析病毒蛋白介导免疫调控的分子网络为核心,挖掘EZH2、STAT3等关键调控节点。在此基础上,应开发多价疫苗、多靶点工程化免疫细胞等新型策略,并优化递进式联合治疗方案。



A:病毒蛋白疫苗:基于病毒样颗粒或病毒抗原,激活体液与细胞免疫;B:免疫检查点调控:通过“激活-解除抑制”双重机制——病毒疫苗扩增特异性T细胞,联合PD-1/CTLA-4抑制剂解除T细胞抑制,协同增强抗肿瘤免疫;C:新型联合治疗策略:整合直接靶向与免疫调控。PROTAC降解病毒致癌蛋白,实现“直接靶向-间接免疫”双重效应;abTCR T细胞识别细胞内抗原,突破抗原范围限制。

图1 基于病毒蛋白的肿瘤治疗手段

此外,还需构建涵盖病毒、宿主、肿瘤的多维度生物标志物体系,以实现精准分层。同时通过加强跨学科协作推动技术转化,结合病毒预防性与治疗性干预,构建全程防控体系,使病毒蛋白从肿瘤免疫逃逸的“帮凶”转化为病毒相关肿瘤精准免疫治疗的核心靶标。

所有作者均声明不存在利益冲突关系。

参考文献:

- [1] Tufail M, Jiang C H, Li N. Immune evasion in cancer: mechanisms and cutting-edge therapeutic approaches [J]. Sig Transduct Target Ther, 2025, 10(1): 227.
- [2] Moody C A, Laimins L A. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation [J]. Nat Rev Cancer, 2010, 10(8): 550-560.
- [3] Yuan L, Zhong L, Krummenacher C, et al. Epstein-Barr virus-mediated immune evasion in tumor promotion [J]. Trends Immunol, 2025, 46(5): 386-402.
- [4] Malla R, Kamal M A. E6 and E7 oncoproteins: potential targets of cervical cancer [J]. Curr Med Chem, 2021, 28(39): 8163-8181.
- [5] Chen R, Zou J, Chen J, et al. Pattern recognition receptors: function, regulation and therapeutic potential [J]. Sig

- Transduct Target Ther, 2025, 10(1):216.
- [6] Kawai T, Ikegawa M, Ori D, et al. Decoding Toll-like receptors: recent insights and perspectives in innate immunity [J]. Immunity, 2024, 57(4):649-673.
 - [7] Yanai H, Hangai S, Taniguchi T. Damage-associated molecular patterns and Toll-like receptors in the tumor immune microenvironment [J]. Int Immunol, 2021, 33(12):841-846.
 - [8] Zhang Z, Ohto U, Shibata T, et al. Structural analysis reveals that toll-like receptor 7 is a dual receptor for guanosine and single-stranded RNA [J]. Immunity, 2016, 45(4):737-748.
 - [9] Rouanet M, Hanoun N, LulkaHubert, et al. The antitumoral activity of TLR7 ligands is corrupted by the microenvironment of pancreatic tumors [J]. Mol Ther, 2022, 30(4):1553-1563.
 - [10] Barros M R Jr, de Oliveira T H A, de Melo C M L, et al. Viral modulation of TLRs and cytokines and the related immunotherapies for HPV-associated cancers [J]. J Immunol Res, 2018, 2018(1):2912671.
 - [11] Hasan U A, Bates E, Takeshita F, et al. TLR9 expression and function is abolished by the cervical cancer-associated human papillomavirus type 16 [J]. J Immunol, 2007, 178(5):3186-3197.
 - [12] Padmanabhan S, Gaire B, Zou Y, et al. IFN γ -induced PD-L1 expression in ovarian cancer cells is regulated by JAK1, STAT1 and IRF1 signaling [J]. Cell Signal, 2022, 97:110400.
 - [13] Knopf P, Stowbur D, Hoffmann S H L, et al. Acidosis-mediated increase in IFN- γ -induced PD-L1 expression on cancer cells as an immune escape mechanism in solid tumors [J]. Mol Cancer, 2023, 22(1):207.
 - [14] Takaoka A, Yamada T. Regulation of signaling mediated by nucleic acid sensors for innate interferon-mediated responses during viral infection [J]. Int Immunol, 2019, 31(8):477-488.
 - [15] Manzo-Merino J, Del-Toro-Arreola S, Rocha-Zavaleta L, et al. Immunology of cervical cancer [J]. Rev Invest Clin, 2020, 72(4):188-197.
 - [16] Koromilas A E, Li S, Matlashewskil G. Control of interferon signaling in human papillomavirus infection [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2001, 12(2/3):157-170.
 - [17] Um S J, Rhyu J W, Kim E J, et al. Abrogation of IRF-1 response by high-risk HPV E7 protein in vivo [J]. Cancer Lett, 2002, 179(2):205-212.
 - [18] Li S, Labrecque S, Gauzzi M C, et al. The human *Papilloma* virus (HPV)-18 E6 oncoprotein physically associates with Tyk2 and impairs Jak-STAT activation by interferon- α [J]. Oncogene, 1999, 18(42):5727-5737.
 - [19] El Baba R, Herbein G. Immune landscape of CMV infection in cancer patients: from "canonical" diseases toward virus-elicited oncomodulation [J]. Front Immunol, 2021, 12:730765.
 - [20] Leopizzi M, Mundo L, Messina E, et al. Epstein-Barr virus-encoded EBNA2 downregulates ICOSL by inducing miR-24 in B-cell lymphoma [J]. Blood, 2024, 143(5):429-443.
 - [21] Bi X W, Wang H, Zhang W W, et al. PD-L1 is upregulated by EBV-driven LMP1 through NF- κ B pathway and correlates with poor prognosis in natural killer/T-cell lymphoma [J]. J Hematol Oncol, 2016, 9(1):109.
 - [22] Carbone A, Ghoghini A, Carlo-Stella C. Are EBV-related and EBV-unrelated Hodgkin lymphomas different with regard to susceptibility to checkpoint blockade? [J]. Blood, 2018, 132(1):17-22.
 - [23] Pawlak E N, Dirk B S, Jacob R A, et al. The HIV-1 accessory proteins Nef and Vpu downregulate total and cell surface CD28 in CD4⁺ T cells [J]. Retrovirology, 2018, 15(1):6.
 - [24] Jorapur A, Marshall L A, Jacobson S, et al. EBV+ tumors exploit tumor cell-intrinsic and-extrinsic mechanisms to produce regulatory T cell-recruiting chemokines CCL17 and CCL22 [J]. PLoS Pathog, 2022, 18(1):e1010200.
 - [25] Pai S, O'Sullivan B, Abdul-Jabbar I, et al. Nasopharyngeal carcinoma-associated Epstein-Barr virus-encoded onco-gene latent membrane protein 1 potentiates regulatory T-cell function [J]. Immunol Cell Biol, 2007, 85(5):370-377.
 - [26] Berti F C B, Pereira A P L, Cebinelli G C M, et al. The role of interleukin 10 in human *Papilloma* virus infection and progression to cervical carcinoma [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2017, 34:1-13.
 - [27] El Hajj H, Bazarbachi A. Interplay between innate immunity and the viral oncoproteins Tax and HBZ in the pathogenesis and therapeutic response of HTLV-1 associated adult T cell leukemia [J]. Front Immunol, 2022, 13:957535.
 - [28] Zhang X, Yi K, Wang B, et al. EZH2 activates HTLV-1 bZIP factor-mediated TGF- β signaling in adult T-cell leukemia [J]. J Med Virol, 2024, 96(11):e70025.
 - [29] Zhang X N, Huang P C. Cell survival and death program modulated by LMP1: implication in antitumor immunity [J]. Chin J Cancer, 2009, 28(8):831-837.
 - [30] Xu Q, Wang S, Xi L, et al. Effects of human papillomavirus type 16 E7 protein on the growth of cervical carcinoma cells and immuno-escape through the TGF- β 1 sig-

- naling pathway [J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 101 (1) : 132-139.
- [31] Li J, Wang X, Diaz J, et al. Merkel cell polyomavirus large T antigen disrupts host genomic integrity and inhibits cellular proliferation [J]. *J Virol*, 2013, 87 (16) : 9173-9188.
- [32] Kenter G G, Welters M J, Valentijn A R, et al. Vaccination against HPV-16 oncoproteins for vulvar intraepithelial neoplasia [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361 (19) : 1838-1847.
- [33] Kalra M, Gerdemann U, Luu J D, et al. Epstein-Barr Virus (EBV) -derived BARF1 encodes CD4- and CD8-restricted epitopes as targets for T-cell immunotherapy [J]. *Cytotherapy*, 2019, 21 (2) : 212-223.
- [34] Choi I K, Wang Z, Ke Q, et al. Mechanism of EBV inducing anti-tumour immunity and its therapeutic use [J]. *Nature*, 2021, 590 (7844) : 157-162.
- [35] Iyer J G, Afanasiev O K, McClurkan C, et al. Merkel cell polyomavirus-specific CD8⁺ and CD4⁺ T-cell responses identified in Merkel cell carcinomas and blood [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17 (21) : 6671-6680.
- [36] Ruzzi F, Semprini M S, Scalambra L, et al. Virus-like particle (VLP) vaccines for cancer immunotherapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (16) : 12963.
- [37] Caldeira J C, Perrine M, Pericle F, et al. Virus-like particles as an immunogenic platform for cancer vaccines [J]. *Viruses*, 2020, 12 (5) : 488.
- [38] Taylor G S, Jia H, Harrington K, et al. A recombinant modified vaccinia Ankara vaccine encoding Epstein-Barr Virus (EBV) target antigens; a phase I trial in UK patients with EBV-positive cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20 (19) : 5009-5022.
- [39] Zeng Y, Si Y F, Lan G P, et al. LMP2-DC vaccine elicits specific EBV-LMP2 response to effectively improve immunotherapy in patients with nasopharyngeal cancer [J]. *Biomed Environ Sci*, 2020, 33 (11) : 849-856.
- [40] Ge Y, Zhou Z, Wang X, et al. *In vitro* evaluation of the therapeutic effectiveness of EBV-LMP2 recombinant adenovirus vaccine in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Biomedecine Pharmacother*, 2020, 121 : 109626.
- [41] Cui X, Snapper C M. Epstein Barr virus: development of vaccines and immune cell therapy for EBV-associated diseases [J]. *Front Immunol*, 2021, 12 : 734471.
- [42] Qi L, Hu B, Cao C, et al. Viral oncogenesis and immune remodeling: Decoding the therapeutic potential of immune checkpoint inhibitors in virus-associated cancers [J]. *Biomedecine Pharmacother*, 2025, 191 : 118515.
- [43] Szymonowicz K A, Chen J. Biological and clinical aspects of HPV-related cancers [J]. *Cancer Biol Med*, 2020, 17 (4) : 864-878.
- [44] Ohnezeit D, Huang J, Westerkamp U, et al. Merkel cell polyomavirus small tumor antigen contributes to immune evasion by interfering with type I interferon signaling [J]. *PLoS Pathog*, 2024, 20 (8) : e1012426.
- [45] Smalley T B, Nicolaci A A, Tran K C, et al. Targeted degradation of the HPV oncoprotein E6 reduces tumor burden in cervical cancer [J]. *Mol Ther*, 2025, 33 (11) : 5415-5426.
- [46] Cheng J, Hu X, Dai Z, et al. Targeting intracellular LMP2 with costimulatory signal-armed antibody-like TCR T cells [J]. *JCI Insight*, 2025, 10 (10) : e178572.
- [47] Li H, Song W, Wu J, et al. CAR-T cells targeting CD38 and LMP1 exhibit robust antitumour activity against NK/T cell lymphoma [J]. *BMC Med*, 2023, 21 (1) : 330.
- (收稿: 2026-02-05) (修回: 2026-06-20)
(责任编辑: 李萍)