

免疫检查点抑制剂相关结肠炎的发病机制

郭宇扬¹, 王嫣琦¹, 白宇¹, 刘丹平^{2*}

¹西安医学院, 陕西 西安

²陕西省人民医院, 陕西 西安

收稿日期: 2022年9月15日; 录用日期: 2022年10月2日; 发布日期: 2022年10月10日

摘要

免疫检查点抑制剂(ICI)的临床应用是恶性肿瘤治疗史上飞跃式的进展, 它显著改善了患者的生存率, 在非小细胞肺癌、胃癌等多种恶性肿瘤中提供了巨大的临床益处。但与此同时, ICI也可通过诱发全身免疫系统的激活而导致免疫相关不良反应(irAE), 本文着重对免疫检查点抑制剂相关结肠炎发病机制的研究进展进行综述, 以期早期预测、识别发生IMC的高危人群, 并据此给予肿瘤患者合理的治疗方案。

关键词

免疫检查点抑制剂, 免疫检查点抑制剂相关结肠炎, 发病机制

Pathogenesis of Immune Checkpoint Inhibitor-Mediated Colitis

Yuyang Guo¹, Yanqi Wang¹, Yu Bai¹, Danping Liu^{2*}

¹Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Sep. 15th, 2022; accepted: Oct. 2nd, 2022; published: Oct. 10th, 2022

Abstract

The clinical application of immune checkpoint inhibitors (ICI) is a leap forward in the history of malignant tumor treatment. It has significantly improved the survival rate of patients and provided great clinical benefits in various malignant tumors such as non-small cell lung cancer and gastric cancer. However, at the same time, ICI can also induce immune-related adverse events (irAE) by inducing the activation of the systemic immune system. This article focuses on the research progress of the pathogenesis of immune checkpoint inhibitor-mediated colitis, in order to

*通讯作者。

predict and identify the occurrence of high-risk groups of IMC, and accordingly provide reasonable treatment plans for tumor patients.

Keywords

Immune Checkpoint Inhibitors, ICI-Mediated Colitis (IMC), Pathogenesis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)的作用机制是与免疫检查点细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4)、程序性细胞死亡受体 1 (programmed cell death-1, PD-1)及肿瘤细胞表达的程序性细胞死亡配体-1 (programmed cell death ligand-1, PD-L1)相结合, 通过阻断细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T-lymphocyte, CTL)表面的共抑制信号通路, 增强细胞毒性 T 淋巴细胞介导的对肿瘤细胞的免疫应答, 促进肿瘤细胞清除。抗 CTLA-4 和抗 PD-1、PD-L1 抗体恢复了免疫系统攻击肿瘤的能力, 但同时引起免疫细胞的全身性激活可诱导潜在的自身反应性 T 淋巴细胞激活, 最后导致免疫细胞的脱靶, 造成自身免疫系统的紊乱。ICI 治疗经常会导致半数以上的患者出现严重的免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAE) [1]。常见的 irAE 主要包括皮炎、皮疹、内分泌疾病、腹泻、结肠炎、肝炎和肺炎[2]。其中, ICI 相关结肠炎(ICI-mediated colitis, IMC)最常需要停止治疗, 且其致死率最高[2] [3]。本文重点讨论了目前关于 IMC 的发病机制。以便能早期预测、识别发生 IMC 的高危人群, 并据此给予肿瘤患者合理的治疗方案。

2. IMC 的发生机制

临床上 IMC 的表现与炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)十分相似, 但二者也存在许多差异。正常结肠粘膜的炎性细胞浸润组成主要为淋巴细胞、浆细胞、嗜酸性粒细胞和组织细胞。IBD 患者的结肠粘膜中主要为浆细胞和中性粒细胞浸润, 而 IMC 患者结肠组织中主要是上皮内淋巴细胞和中性粒细胞浸润[4]。

2.1. 抗微生物免疫

结肠腔内含有大量细菌, 统称为微生物群。在特定环境下, 一些细菌可能会致病。上皮细胞的紧密连接、覆盖在粘膜上的粘液和组织驻留的巨噬细胞是抵御这些肠道病原体的第一道防线。巨噬细胞通过识别外源性病原体相关分子模式来检测这些病原体, 并分泌 TNF- α 、IL-1、IL-6 和 IL-10 等促炎细胞因子 [5]。溃疡性结肠炎(Ulcer colitis, UC)和克罗恩病(Crohn disease, CD)对肠腔内共生细菌的过度反应可导致粘膜炎症。肠腔内一些细菌可诱导 IBD 相关致病性的 Th1/Th17 应答, 而另外一些细菌与 Tregs 细胞和调节性 B 细胞的调节有关, 这可能也适用于 IMC, 目前仍需进一步研究调查[6]。

除巨噬细胞外, Th17 细胞是抵抗肠道病原体的主要细胞。研究表明, 肠道中某些共生细菌可以促使调节性 T 细胞(Tregs)向 Th17 细胞的分化, 这一现象在 IMC 中非常重要[7]。在动物实验中, 敲除 IL-10 受体(IL-10R)基因可导致正常小鼠发生 Th17 细胞介导的结肠炎, 而在无菌小鼠则不会发生[8]。这表明微

生物群在 IMC 发病中发挥重要作用。因此, 结肠内微生物群定植可引起由 Th1/Th17 介导的 IMC 的免疫应答转变。

粘膜相关恒定 T 细胞(MAIT)也表明了微生物群的重要性。在抗 CTLA-4 抗体和抗 PD-1 抗体联合治疗后发生 IMC 患者的结肠组织活检中发现 MAIT 细胞水平升高, 在无不良事件的患者或 UC 患者中则没有升高[9]。研究表明, MAIT 细胞可在细菌感染时被间接激活, 并对细菌感染的细胞发挥抗菌活性[10]。但这一抗菌活性可导致 IMC 患者对肠道细菌的屏障功能和免疫调节受损。上述细胞类型在 IMC 患者中特异性增加表明微生物群与 IMC 密切相关。

2.2. 细菌菌株

近年来有关于肠道细菌在 IMC 中发挥作用的研究逐年增加。

Abu-Sbeih H 等[11]研究证实了在 826 名患者中抗生素治疗对 IMC 的影响, 尽管抗生素的使用所引起总体 IMC 的发生率较低, 但它会加重 IMC 的临床症状并延长住院时间。与抗需氧菌治疗相比, 抗厌氧菌治疗对 IMC 的影响更大, 有研究认为, 厌氧菌的定植有利于缓解 IMC 的症状[12]。在 IMC 小鼠模型中, 抗 CTLA-4 治疗导致小鼠粪便样本中乳酸菌的相对丰度下降[13], 而有研究通过测定小鼠粪便标本中肠道细菌群落变化发现, 利用活双歧杆菌混合物处理的小鼠不仅显著增加了对照组小鼠肠道双歧杆菌的丰度, 还显著增加了乳酸菌的丰度[12]。据报道, 万古霉素治疗后在组织学和临床上加剧了 IMC 的严重程度, 在万古霉素治疗后, 重新引入革兰氏阳性厌氧菌如双歧杆菌或乳酸杆菌则可使 IMC 在临床和组织学上显著改善[14]。研究表明某些厌氧菌, 如罗伊氏乳杆菌、鼠李糖乳杆菌和短双歧杆菌对 IMC 小鼠临床症状及组织学的改善发挥积极作用[12]。干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ)可诱导破坏人类器官组织的上皮屏障, 而上述菌株对于保护结肠免受 IFN- γ 诱导的上皮屏障破坏具有重要意义。双歧杆菌对于结肠的保护功能由 Tregs 细胞介导, 在 IMC 小鼠模型中, Tregs 细胞的缺失会破坏双歧杆菌的有益作用[12]。这些细菌菌株可诱导结肠固有层 Tregs 细胞的 IL-17R 基因上调, 表明 Tregs 细胞可以通过改变 IL-17, 从而改变 Th17 细胞。到目前为止, IL-17R 在 Tregs 细胞中的激活作用尚不清楚, 但 IL-17R 数目的增加表明 Tregs 细胞对 Th17 细胞产生的细胞因子敏感性增加, 从而使 Tregs 细胞可以调节 Th17 细胞, 因而 Tregs 细胞可以减少结肠组织的 Th17 细胞分化和中性粒细胞浸润[12] [13]。

双歧杆菌治疗后, 除 IL-17R 基因的上调, 有研究表明, IL-10R 基因的上调也可有助于 Tregs 细胞抑制炎症, 除 IL-10 外, 上皮稳态的关键调节因子 IL-22 也可减弱 IMC [12] [15]。另一项研究表明, 在用雷氏乳杆菌处理的小鼠中发现, 3 型固有淋巴样细胞(type 3 innate lymphoid cells, ILC3)的存在与 IMC 的严重程度密切相关[13]。ILC3 细胞可分泌 IL-22, 而产生 IL-22 的 ILC3 细胞可预防小鼠结肠炎[16]。益生菌治疗可增加 ILC3 细胞的数量, 因此可以减轻 IMC 相关的炎症。但有学者认为, ILC3 细胞数目的增加是 IMC 所导致的结果[17]。

多项对小鼠的研究已经阐明了一些厌氧菌在预防结肠发生 IMC 中发挥重要作用。但目前对于细菌菌株的研究仍有限, 许多来源于其他属种的细菌对 IMC 的作用仍不明。目前益生菌治疗这一方法尚未在罹 IMC 患者中进行实验。目前对于 IMC 的治疗研究较多的是粪便微生物移植(fecal microbiota transplantation, FMT)。研究表明, 在接受 FMT 治疗的患者中, 大多数 IMC 患者结肠镜下可观察到炎症反应迅速减轻, 且在治疗后粪便检查发现粪便中双歧杆菌含量增多[18]。因此我们可以认为, 与小鼠模型所展现出的双歧杆菌的作用一样, 双歧杆菌在人类 IMC 的治疗中同样重要。

2.3. 抗 CTLA-4 与抗 PD-1

目前我国国内的 ICI 治疗主要为抗 PD-1 及抗 PD-L1 治疗。而国内外临床上所报道的 IMC 大多数是

由抗 CTLA-4 药物单药或抗 CTLA-4 药物联合其他免疫检查点抑制剂治疗所致。在抗 CTLA-4、抗 PD-1 药物治疗所致的 IMC 中,其 T 淋巴细胞浸润成分有所不同[19]。在抗 PD-1 治疗的患者中,T 淋巴细胞的黏膜浸润以 CD8⁺ T 淋巴细胞为主,而抗 CTLA-4 治疗后以 CD4⁺ T 淋巴细胞为主[19]。此外,与抗 PD-1 治疗相比,抗 CTLA-4 治疗后,淋巴细胞的上皮浸润以及粘膜中肿瘤坏死因子- α 增加[19]。因此,不同的 ICI 可能所引起的 IMC 的临床表现及组织学特点不同。在结肠镜检查中,抗 PD-1 治疗与抗 CTLA-4 治疗所诱导的 IMC 表现相反[20]。除上述特点以外,不同 ICI 治疗所致 IMC 的发病机制可能也有所不同,研究表明,抗 CTLA-4 单抗治疗后,患者结肠组织中 Th17 细胞数量增加,而抗 PD-1 单抗治疗后,结肠组织中的 Th1 细胞在数量上占优势[21]。

不同 ICI 治疗相关 IMC 之间的功能差异可通过受体在结肠稳态中的作用来假设。在小鼠实验中,PD-1/PD-L1 轴通过抑制 CD4⁺ T 淋巴细胞和 CD8⁺ T 淋巴细胞的扩增来维持包括肠道在内的外周组织对自身抗原的耐受性,因此抗 PD-1 治疗容易发生肠道毒性[22]。有研究表明,PD-L1 在缺乏 PD-1 的情况下仍可作用于 T 淋巴细胞,从而在 PD-1 被阻断后在一定程度上保持功能[23]。临床数据表明,在不同的 ICI 治疗介导的 IMC 中,抗 CTLA-4 单抗治疗相关的 IMC 发病率更高[24]。但不同的 ICI 治疗方案相关的一系列数据均不相同,而目前尚无研究不同治疗方案的差异的文章,因此,相较于 PD-1 单抗治疗,CTLA-4 单抗治疗发生 IMC 的频率更高的具体原因尚不明确。

总而言之,越来越多的证据表明,免疫细胞在 IMC 的发生中发挥着重要作用。如上文所述,Tregs 细胞和 Th17 细胞之间的功能平衡向 Th17 细胞倾斜可导致中性粒细胞浸润增加。此外,在 Th1 细胞依赖的炎症状态下,IFN- γ 破坏了结肠上皮屏障。上皮组织的通透性决定了微生物群和免疫细胞之间的相互作用是否失衡,但目前尚无研究发现诱发失控性炎症反应的潜在致病微生物和/或共生微生物。目前,MAIT 细胞、ILC3 细胞和巨噬细胞的确切作用机制仍未完全明确,而这些细胞在不同人群中发挥的作用不同的原因也尚未被阐明,明确这些发病机制可能会帮助识别易发生免疫相关毒性的患者。

3. IMC 的预防及治疗

最近,针对 IMC 肠道靶向免疫抑制剂的使用进行了研究,结果表明整合素拮抗剂维多珠单抗可阻断参与 T 淋巴细胞归巢至肠道的 $\alpha 4\beta 7$ 整合素,从而有利于改善 IMC [25]。将维多珠单抗替代英夫利昔单抗用于治疗激素耐药患者,在 IMC 发病 10 天内用药可带来更好的临床缓解,但其组织学缓解通常在后临床缓解六个月后才出现,这表明仍有改善空间[26]。Uemura M 等人通过联合使用派姆单抗(一种 PD-1 抑制剂)及托珠单抗(IL-6 受体阻滞剂)治疗一例晚期黑色素瘤合并炎症性肠病患者时发现,托珠单抗可以通过阻断 IL-6 来减少 Th17 细胞的分化,从而恢复 Tregs 细胞和 Th17 细胞之间失调的平衡,二者联合使用不仅会产生显著的抗肿瘤效果,同时能够预防/延缓免疫相关不良后果[27]。此外,抗 IL-17 α 单克隆抗体苏金单抗可靶向抑制 Th17 细胞分泌的细胞因子。苏金单抗不影响 ICI 的抗肿瘤作用,并可缓解 ICI 诱导的银屑病[28]。但苏金抗体在乳糜泻中无效,并有可能导致真菌感染[29]。乌司奴单抗是 IL-12 和 IL-23 的 p40 亚基拮抗剂,可诱导并维持 UC 的症状缓解[30]。IFN- γ 在 IMC 中发挥重要作用,诱导促炎反应和上皮损伤。托法替尼可靶向 JAK 信号通路抑制 IFN- γ 的功能,并可缓解 IMC 的症状[30]。据报道,JAK 信号通路对 ICI 治疗后的抗肿瘤反应很关键,因此十分有必要在 IMC 中抑制该通路[31]。

除干扰免疫系统治疗 IMC 外,靶向微生物群也可用于治疗 IMC。研究表明,FMT 对皮质类固醇、英夫利昔单抗和维多珠单抗难治性患者的 IMC 症状有所缓解,且使用益生菌可替代 FMT 治疗[18]。在小鼠 IMC 模型中益生菌治疗有效,并成功用于治疗人类早产儿坏死性小肠结肠炎[32]。FMT 和益生菌可改善肠道菌群,并不影响 ICI 的治疗效果,因此推荐用于 IMC 的治疗。有研究表明,不同肠道微生物群的组成成分可以对抗肿瘤反应可产生积极或消极不同的影响[33]。因此相比较于非特异性的 FMT 治疗,特

异性菌株的 IMC 治疗更适合, 但也有降低免疫系统抗癌活性的风险。

4. 小结与展望

本文提及多种免疫细胞在 IMC 中的作用, 但诱导这些细胞发育的信号以及其与 ICI 治疗之间的关系尚未被阐明。目前研究主要集中于 T 淋巴细胞在 IMC 发病中的作用上, 对于这些不同的 T 淋巴细胞在结肠组织上的保护和抗菌作用仍无更深一步的研究。由于 ICI 在抗肿瘤中卓越的疗效, 未来的使用率会更高, 并将会用于更多类型的癌症。因此, 如何平衡药效及毒性, 以此降低 IMC 的发病率显得尤为重要, 这可影响患者的依从性、生存质量及预后。关于 IMC 发病机制的研究可能会指导 IMC 的预测和治疗, 并为非肠道 irAE 提供新的见解。对 IMC 及非肠道 irAE 的发病机制进行进一步研究, 可早期预测、识别发生 IMC 的高危人群, 并给予合理的治疗方案。

参考文献

- [1] Postow, M.A., Sidlow, R. and Hellmann, M.D. (2018) Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *The New England Journal of Medicine*, **378**, 158-168. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1703481>
- [2] Khoja, L., Day, D., et al. (2017) Tumour- and Class-Specific Patterns of Immune-Related Adverse Events of Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. *Annals of Oncology*, **28**, 2377-2385. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx286>
- [3] Wang, D.Y., Salem, J.E., Cohen, J.V., et al. (2018) Fatal Toxic Effects Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Oncology*, **4**, 1721-1728. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.3923>
- [4] Bauché, D., Mauze, S., Kochel, C., et al. (2020) Antitumor Efficacy of Combined CTLA4/PD-1 Blockade without Intestinal Inflammation Is Achieved by Elimination of FcγR Interactions. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **8**, e001584. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001584>
- [5] Han, X., Ding, S., Jiang, H., et al. (2021) Roles of Macrophages in the Development and Treatment of Gut Inflammation. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article ID: 625423. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.625423>
- [6] Mishima, Y. and Sartor, R.B. (2020) Manipulating Resident Microbiota to Enhance Regulatory Immune Function to Treat Inflammatory Bowel Diseases. *Journal of Gastroenterology*, **55**, 4-14. <https://doi.org/10.1007/s00535-019-01618-1>
- [7] Omenetti, S. and Pizarro, T.T. (2015) The Treg/Th17 Axis: A Dynamic Balance Regulated by the Gut Microbiome. *Frontiers in Immunology*, **6**, Article No. 639. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00639>
- [8] Chaudhry, A., Samstein, R.M., Treuting, P., et al. (2011) Interleukin-10 Signaling in Regulatory T Cells Is Required for Suppression of Th17 Cell-Mediated Inflammation. *Immunity*, **34**, 566-578. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.03.018>
- [9] Sasson, S.C., Zaunders, J.J., Nahar, K., et al. (2020) Mucosal-Associated Invariant T (MAIT) Cells Are Activated in the Gastrointestinal Tissue of Patients with Combination Ipilimumab and Nivolumab Therapy-Related Colitis in a Pathology Distinct from Ulcerative Colitis. *Clinical & Experimental Immunology*, **202**, 335-352. <https://doi.org/10.1111/cei.13502>
- [10] Belkaid, Y. and Hand, T.W. (2014) Role of the Microbiota in Immunity and Inflammation. *Cell*, **157**, 121-141. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.011>
- [11] Abu-Sbeih, H., Herrera, L.N., Tang, T., et al. (2019) Correction to: Impact of Antibiotic Therapy on the Development and Response to Treatment of Immune Checkpoint Inhibitor-Mediated Diarrhea and Colitis. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **7**, Article No. 352. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0832-5>
- [12] Sun, S., Luo, L., Liang, W., et al. (2020) Bifidobacterium Alters the Gut Microbiota and Modulates the Functional Metabolism of T Regulatory Cells in the Context of Immune Checkpoint Blockade. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **117**, 27509-27515. <https://doi.org/10.1073/pnas.1921223117>
- [13] Wang, T., Zheng, N., Luo, Q., et al. (2019) Probiotics *Lactobacillus reuteri* Abrogates Immune Checkpoint Blockade-Associated Colitis by Inhibiting Group 3 Innate Lymphoid Cells. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article No. 1235. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01235>
- [14] Wang, F., Yin, Q., Chen, L., et al. (2018) Bifidobacterium Can Mitigate Intestinal Immunopathology in the Context of CTLA-4 Blockade. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **115**, 157-161. <https://doi.org/10.1073/pnas.1712901115>

- [15] Jinnohara, T., Kanaya, T., Hase, K., *et al.* (2017) IL-22BP Dictates Characteristics of Peyer's Patch Follicle-Associated Epithelium for Antigen Uptake. *Journal of Experimental Medicine*, **214**, 1607-1618. <https://doi.org/10.1084/jem.20160770>
- [16] Park, H.J., Lee, S.W., Van Kaer, L., *et al.* (2021) CD1d-Dependent iNKT Cells Control DSS-Induced Colitis in a Mouse Model of IFN γ -Mediated Hyperinflammation by Increasing IL22-Secreting ILC3 Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 1250. <https://doi.org/10.3390/ijms22031250>
- [17] Mortha, A., Chudnovskiy, A., Hashimoto, D., *et al.* (2014) Microbiota-Dependent Crosstalk between Macrophages and ILC3 Promotes Intestinal Homeostasis. *Science*, **343**, Article ID: 1249288. <https://doi.org/10.1126/science.1249288>
- [18] Fasanello, M.K., Robillard, K.T., Boland, P.M., *et al.* (2020) Use of Fecal Microbial Transplantation for Immune Checkpoint Inhibitor Colitis. *ACG Case Reports Journal*, **7**, e00360. <https://doi.org/10.14309/crj.0000000000000360>
- [19] Coutzac, C., Adam, J., Soularue, E., *et al.* (2017) Colon Immune-Related Adverse Events: Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Blockade Induce Distinct Immunopathological Entities. *Journal of Crohn's and Colitis*, **11**, 1238-1246. <https://doi.org/10.1093/ecco-icc/jjx081>
- [20] Zhou, C.B., Zhou, Y.L. and Fang, J.Y. (2021) Gut Microbiota in Cancer Immune Response and Immunotherapy. *Trends in Cancer*, **7**, 647-660. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2021.01.010>
- [21] Kurki, M., Gilbert, S., Mishina, K., *et al.* (2021) Digital Mental Health Literacy-Program for the First-Year Medical Students' Wellbeing: A One Group Quasi-Experimental Study. *BMC Medical Education*, **21**, Article No. 563. <https://doi.org/10.1186/s12909-021-02990-4>
- [22] Ding, S.M., Lu, A.L., Zhang, W., *et al.* (2018) The Role of Cancer-Associated Fibroblast MRC-5 in Pancreatic Cancer. *Journal of Cancer*, **9**, 614-628. <https://doi.org/10.7150/jca.19614>
- [23] Zhang, S., Wang, L., Li, M., *et al.* (2021) The PD-1/PD-L Pathway in Rheumatic Diseases. *Journal of the Formosan Medical Association*, **120**, 48-59. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.04.004>
- [24] Prakhar, P., Alvarez-DelValle, J., Keller, H., *et al.* (2021) The Small Intestine Epithelium Exempts Foxp3+ Tregs from Their IL-2 Requirement for Homeostasis and Effector Function. *JCI Insight*, **6**, e149656. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.149656>
- [25] Danylesko, I., Bukauskas, A., Paulson, M., *et al.* (2019) Anti- $\alpha 4\beta 7$ Integrin Monoclonal Antibody (Vedolizumab) for the Treatment of Steroid-Resistant Severe Intestinal Acute Graft-versus-Host Disease. *Bone Marrow Transplantation*, **54**, 987-993. <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0364-5>
- [26] Zou, F., Faleck, D., Thomas, A., *et al.* (2021) Efficacy and Safety of Vedolizumab and Infliximab Treatment for Immune-Mediated Diarrhea and Colitis in Patients with Cancer: A Two-Center Observational Study. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, **9**, e003277. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-003277>
- [27] Uemura, M., Trinh, V.A., Haymaker, C., *et al.* (2016) Selective Inhibition of Autoimmune Exacerbation while Preserving the Anti-Tumor Clinical Benefit Using IL-6 Blockade in a Patient with Advanced Melanoma and Crohn's Disease: A Case Report. *Journal of Hematology & Oncology*, **9**, Article No. 81. <https://doi.org/10.1186/s13045-016-0309-7>
- [28] Johnson, D., Patel, A.B., Uemura, M.I., *et al.* (2019) IL17A Blockade Successfully Treated Psoriasiform Dermatologic Toxicity from Immunotherapy. *Cancer Immunology Research*, **7**, 860-865. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-18-0682>
- [29] Eksin, M.A., Erden, A., Güven, S.C., *et al.* (2022) Secukinumab in the Treatment of Psoriatic Arthritis or Ankylosing Spondyloarthritis with Multiple Sclerosis: A Case Series with Literature Review. *Immunotherapy*, **14**, 401-408. <https://doi.org/10.2217/imt-2021-0128>
- [30] Shaffer, S.R., Traboulsi, C., Krugliak Cleveland, N., *et al.* (2021) Combining Cyclosporine with Ustekinumab in Acute Severe Ulcerative Colitis. *ACG Case Reports Journal*, **8**, e00604. <https://doi.org/10.14309/crj.0000000000000604>
- [31] Nguyen, T.T., Ramsay, L., Ahanfeshar-Adams, M., *et al.* (2021) Mutations in the IFN γ -JAK-STAT Pathway Causing Resistance to Immune Checkpoint Inhibitors in Melanoma Increase Sensitivity to Oncolytic Virus Treatment. *Clinical Cancer Research*, **27**, 3432-3442. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-3365>
- [32] Que, J., Van Oerle, R., Albersheim, S., *et al.* (2021) The Effect of Daily Probiotics on the Incidence and Severity of Necrotizing Enterocolitis in Infants with Very Low Birth Weight. *Canadian Journal of Surgery*, **64**, E644-E649. <https://doi.org/10.1503/cjs.016920>
- [33] Routy, B., Le Chatelier, E., Derosa, L., *et al.* (2018) Gut Microbiome Influences Efficacy of PD-1-Based Immunotherapy against Epithelial Tumors. *Science*, **359**, 91-97. <https://doi.org/10.1126/science.aan3706>