

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.03.026

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221027.0940.004.html>(2022-10-27)

IFN- γ 在口腔鳞状细胞癌组织中的表达及功能研究进展*

丁天皓¹, 廖成成²综述, 李萍^{1 Δ} , 李小兰²审校

(1. 遵义医科大学附属口腔医院, 贵州遵义 563000; 2. 贵州省高等学校
口腔疾病研究特色重点实验室, 贵州遵义 563000)

[摘要] 干扰素- γ 是调节机体免疫的重要细胞因子, 在肿瘤发生与进展中发挥关键作用。干扰素- γ 在口腔鳞状细胞癌的发展中存在着复杂的作用机制。在肿瘤微环境中, 干扰素- γ 能在不同细胞间进行表达, 从而发挥不同功能并受到明显调控。以往认为干扰素- γ 始终发挥肿瘤抑制作用, 但最新研究发现其可能会促进口腔鳞状细胞癌的进展。该文对目前干扰素- γ 在口腔鳞状细胞癌组织中的表达及功能进行了综述。

[关键词] 干扰素- γ ; 口腔鳞状细胞癌; 免疫调节; 肿瘤微环境; 免疫细胞; 综述

[中图分类号] R739 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)03-0446-05

Research progress on the expression and function of IFN- γ in oral squamous cell carcinoma*

DING Tianhao¹, LIAO Chengcheng², LI Ping^{1 Δ} , LI Xiaolan²

(1. Affiliated Stomatology Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563000, China;
2. Special Key Laboratory of Oral Diseases Research, Higher Education in Guizhou
Province, Zunyi, Guizhou 563000, China)

[Abstract] Interferon- γ (IFN- γ) is an important cytokine that regulates the body's immunity and plays a key role in the occurrence and progression of tumors. IFN- γ has a complex mechanism of action in the development of oral squamous cell carcinoma. In the tumor microenvironment, IFN- γ can be expressed in different cells, and thus play different functions and be regulated significantly. In the past, it was thought that IFN- γ was previously thought to have always played a tumor suppressor role, but the latest research has found that it may promote the progression of oral squamous cell carcinoma. This article reviewed the current expression and function of IFN- γ in oral squamous cell carcinoma.

[Key words] interferon- γ ; oral squamous cell carcinoma; immunomodulation; tumor microenvironment; immune cells; review

干扰素- γ (IFN- γ) 是一种细胞因子, 通常在细胞介导的适应性免疫反应过程的细胞抑制/细胞毒性和抗肿瘤机制中具有生物活性^[1]。在抗肿瘤机制中, IFN- γ 可用于不同类型癌症的免疫辅助治疗, 通过抑制肿瘤组织中的血管生成^[2], 诱导调节性 T 细胞凋亡^[3], 刺激 M1 促炎性巨噬细胞的活性等阻止肿瘤进展。然而, IFN- γ 是一把“双刃剑”, 除了抗肿瘤特性外, 在某些特定条件下可能会促进肿瘤的生长和浸润。肿瘤细胞可利用 IFN- γ 抑制抗肿瘤免疫反应, 同时部分免疫细胞也会被 IFN- γ 调节发挥相反的功能。进一步研究显示, 肿瘤微环境 (TME) 中 IFN- γ 的功

能与其浓度相关, 低浓度 IFN- γ 治疗的肿瘤细胞具有转移特性, 而高浓度 IFN- γ 治疗可导致肿瘤细胞消退^[4]。促肿瘤作用可能与 IFN- γ 信号传导不敏感、主要组织相容性复合物 (MHC) 的下调和检查点抑制剂 (如程序性细胞死亡配体 1) 有关^[5]。

口腔鳞状细胞癌 (OSCC) 是最常见的头颈部癌症类型, 具有恶性程度及复发率高的特点, 其远处转移率达到了 3.5%~13.7%。尽管 OSCC 的治疗策略和外科技术仍在发展, 但 OSCC 的致死率没有改善, OSCC 的 5 年存活率仍然低于 50%^[6]。研究发现, OSCC 的发生、发展与 IFN- γ 之间存在着复杂的调控关系。本

* 基金项目: 贵州省中医药管理局中医药、民族医药科学技术研究课题 (QZYY-2019-064); 遵义医科大学 2018 年度学术新苗培养及创新探索专项项目 (黔科合平台人才[2018]5772-075)。 作者简介: 丁天皓 (1996-), 在读硕士研究生, 主要从事口腔肿瘤疾病防治研究。 Δ 通信作者, E-mail: 391613734@qq.com。

综述着重介绍 IFN- γ 在 OSCC 中的表达及功能研究进展, 以期对 OSCC 的临床防治提供新思路。

1 IFN- γ 的免疫调节功能

自从临床报道 IFN- γ 抑制病毒复制以来, IFN- γ 已经成为许多免疫过程中的重要调节因子^[7]。IFN- γ 主要由自然杀伤(NK)细胞、CD4⁺ T 辅助 1(Th1) 细胞和 CD8⁺ T 细胞大量产生, 进而提高巨噬细胞和树突状细胞等抗原提呈细胞(APC)的抗原识别能力。从生物学角度看, IFN- γ 是一种具有抗病毒、抗肿瘤和免疫调节作用的多效性细胞因子, 在协调先天免疫反应和获得性免疫反应中起重要作用^[1]。在炎症环境中, IFN- γ 可以刺激 APC 分泌更多的白细胞介素(IL)-12, 从而触发 IFN- γ 生产周期的重新激活, 这是 IFN- γ 合成的正反馈回路^[8]。IFN- γ 还能通过诱导其他细胞因子和炎症细胞因子的产生来维持炎症与 Th1 反应, 并抑制调节性 T 细胞、Th2 和 Th17 细胞的分化。尽管在正常组织炎症反应中 IFN- γ 信号表现活跃, 但其持续时间一般较短, 这种机制有助于维持体内平衡的功能恢复。值得一提的是, IFN- γ 还可以防止免疫系统的过度激活和组织损伤, 诱导基因特异性的抗炎因子(如 IL-10 或糖皮质激素)和 IL-4、IL-13, 从而促进炎症消退、组织愈合和回归稳态^[9]。在机体进行防御反应、抗原呈递处理及细胞凋亡过程中, IFN- γ 能够通过 JAK/STAT 途径激活免疫相关细胞。同时, PI3K/AKT 也是 IFN- γ 刺激的重要信号转导途径^[10]。目前为止, IFN- γ 维持机体平衡的功能由复杂的机制调控, 尚未完全解析, 有待进一步揭示。

2 IFN- γ 在 OSCC 组织不同类型细胞中的表达

2.1 IFN- γ 在 OSCC 组织免疫相关细胞中的表达

IFN- γ 在 OSCC 组织内免疫细胞中表达发生了改变。NK 细胞是 OSCC 实体瘤中的关键免疫淋巴细胞^[11]。IFN- γ 是 NK 细胞中极其重要的活性细胞因子, 参与 NK 细胞分化、增殖、存活和活化^[12]。在 OSCC 患者外周血中, IFN- γ 表达明显降低, 同时伴有 NK 细胞的杀伤活性降低。半不变 NKT 细胞(INKT)是 I 型 NKT 细胞, 其最显著的特性是能够在 $\alpha\beta$ T 细胞受体(TCR)参与时产生大量的 IFN- γ 。在 OSCC 患者中, CD8⁺ INKT 细胞亚群主要表达 IFN- γ ^[13]。执行固有免疫功能的 $\gamma\delta$ T 细胞主要分布于皮肤和黏膜组织上, 可直接识别某些完整的多肽抗原^[14], 分泌细胞外小泡($\gamma\delta$ TDEs)。在 OSCC 中, $\gamma\delta$ TDEs 可增加 IFN- γ 的表达, 从而加强对肿瘤细胞的杀伤作用。肿瘤相关巨噬细胞(TAM)与 IFN- γ 同样关系密切, 其可分化为针对微生物和恶性肿瘤的免疫刺激性 M1 亚群, 以及分泌免疫抑制细胞因子以修复恶性肿瘤损伤组织的免疫调节性 M2 亚群。在 OSCC 组织中, M1 亚群可以促进 IFN- γ 表达, 而 IFN- γ 也可以诱导 M1 亚群的产生^[15]。

在 TME 中存在着通过分泌 IFN- γ 发挥抑制作用的免疫细胞, 也有部分特殊免疫细胞充当着“保护伞”的角色, 其在降低 IFN- γ 、保护 OSCC 中有着重要作用, SPELA 等^[16]发现, 抗 CD16 抗体和单核细胞可以通过降低 NK 细胞的细胞毒作用、增加 IFN- γ 的释放而诱导原代 NK 细胞发生功能性分裂无能。髓系来源的抑制细胞(MDSCs)在多种肿瘤类型中被鉴定为免疫抑制细胞^[17], 可分为多形核细胞(PMN-MDSCs)和单核细胞 MDSCs(MMDSCs)两大类。LI-MEI 等^[18]发现, OSCC 中 PMN-MDSCs 以剂量依赖的方式抑制 IFN- γ 的产生, 其可能是通过促进活性氧产生, 抑制 T 细胞反应, 从而降低 IFN- γ 表达。OSCC 患者 PMN-MDSCs 水平明显高于健康对照组。

除此之外, 微生物与免疫细胞相互作用在肿瘤的发生、发展中一直备受关注。作为能够引起机体炎症反应的因素, 微生物与 IFN- γ 始终联系紧密。ZHEN 等^[19]研究发现, 口腔菌群的失调导致多种口腔疾病, 其中就包括 OSCC。梭状杆菌和铜绿假单胞菌、小杆菌属、月形单胞菌属、链球菌和密螺旋体、牙龈卟啉单胞菌、芽孢杆菌、肠球菌、副单胞菌、消化链球菌和松弛杆菌, 这些菌群数量在有上皮前体病变的患者和 OSCC 患者之间均有显著差异^[20]。通过分析, 其差异的原因可能是细菌脂多糖产生活性氧、氮和代谢物激活免疫相关细胞, 增加 IFN- γ 等细胞因子表达, 促进局部炎症反应, 从而诱导 OSCC 的发生。

2.2 IFN- γ 在 OSCC 组织中的表达

对于机体而言, 基因及蛋白的表达在肿瘤发展中至关重要。为了躲避 IFN- γ 的作用, 肿瘤细胞中也会特殊表达相关基因及蛋白, 从而降低 IFN- γ 的表达。研究发现, 结直肠癌差别表达基因(CRNDE)在多种癌症中高度过度表达^[21]。目前, 在 OSCC 的 CD8⁺ T 淋巴细胞中, 已有大量的 CRNDE lncRNA 被报道。随着肿瘤细胞进展, CRNDE 表达明显升高, IFN- γ 的表达明显下降, 同时伴有 miR-545-5p 水平降低。XINGUANG 等^[22]研究发现, OSCC 组织中会过表达 14-3-3 ζ 凋亡抑制蛋白, 而 14-3-3 ζ 明显抑制了 IFN- γ 的表达, 基因敲除 14-3-3 ζ 会导致炎性细胞因子表达上调。KOSUKE 等^[23]发现, 在 OSCC 组织中 IFN- γ 的表达随着淋巴结转移的严重程度而增加, 但具体机制仍有待进一步研究。

在肿瘤组织中, DNA 甲基化模式的改变, 特别是基因启动子区域的改变, 可以对基因表达产生深远影响。异常的启动子区域甲基化会导致许多细胞因子基因的表达缺失^[24], 例如乳腺癌和宫颈癌中经常发生基因特异性的高甲基化。在恶性肿瘤组织中常发现 IFN- γ 甲基化表达水平明显高于良性和正常组织。研究发现^[25], 甲基化的口腔肿瘤组织中 IFN- γ mRNA 的表达明显低于未发生甲基化的口腔肿瘤。其启

动子异常甲基化可能参与了口腔癌的发生过程,高甲基化诱导的 IFN- γ 在口腔癌前病变和恶性病变中的转录沉默诱导了不同于正常口腔黏膜的表达模式,提示这些变化在从癌前状态向恶性进展过程中起着重要作用。有研究发现^[26],从癌前病变如口腔白斑(OLK)、扁平苔藓(OLP)到 OSCC 的进展中,IFN- γ 的表达随 OLK 的发展而逐渐降低,在 OSCC 中表达最低。

3 IFN- γ 在 OSCC 发生和发展中的作用

在 OSCC 相关细胞及本身调控上,总体都是对 IFN- γ 进行抑制表达的调节,可能由于 IFN- γ 在肿瘤发生和发展阶段始终存在着负性调控,对 OSCC 的生存具有一定程度的威胁,导致肿瘤细胞对其进行调节。但最近研究发现,IFN- γ 在 OSCC 进展中存在抑制肿瘤生长的同时也促进肿瘤转移和扩散的作用。

3.1 IFN- γ 对 OSCC 组织的抑制作用

3.1.1 促进凋亡

IFN- γ 可以降低 OSCC 细胞株中关键蛋白的表达,从而发挥促进细胞凋亡作用。有试验表明,在鳞状细胞癌(SCC)细胞株中,经 IFN- γ 处理后热休克蛋白 27(Hsp27)水平明显降低。与亲本细胞比较,高表达 Hsp27 的重组克隆组 SCC 对 IFN- γ 诱导的细胞死亡具有更强的抵抗力。相反,低表达 Hsp27 的 SCC 细胞对 IFN- γ 的作用非常敏感,表现出典型的凋亡表型^[27]。YAO 等^[28]发现,在 OSCC 组织中 IFN- γ 与甘露糖磷酸异构酶(MPI)呈负相关,低 MPI 表达使甘露糖能够通过 6-磷酸甘露糖在细胞内蓄积,抑制葡萄糖代谢,从而诱导肿瘤细胞凋亡。

3.1.2 抑制肿瘤生长

IFN- γ 能够调控基因的表达,拮抗 OSCC 对于免疫细胞中部分关键基因的抑制,从而发挥抑制肿瘤细胞生长作用。作为呈递抗原的重要组成部分,树突状细胞在肿瘤的发生、发展中起着重要作用。在 OSCC 发展中,MHC-I 分子表达往往处于较低水平,而 MHC-I 分子的低表达往往是由 APM 基因抑制介导的^[29]。IFN- γ 的表达可以解除 APM 基因的表达抑制,恢复抗原识别细胞对于 OSCC 的呈递,这可能因为 IFN- γ 可以恢复抗原处理相关转运蛋白-1(TAP-1)和辅助抗原肽负载的伴侣基因 Tapasin 表达。不仅如此,在 IFN- γ 的刺激下,机体会高表达干扰素调节因子-1(IRF-1),共同激活 MHC-I 类相关分子的合成,从而增加 IFN- γ 暴露的细胞对细胞毒性 T 细胞攻击的敏感性^[30]。在 TME 中,IFN- γ 还能影响调节药物作用,从而发挥抑制肿瘤作用。雷公藤甲素(TPL)是从雷公藤中分离得到的一种生物活性物质,具有抗炎和抗肿瘤活性,CHIN-SHAN 等^[4]发现,在 IFN- γ 调节的微环境中,TPL 能够抑制 OSCC 组织 PD-L1 的表达,从而抑制肿瘤生长。

3.1.3 抑制血管形成

IFN- γ 介导的血管抑制是抗肿瘤免疫的重要机制。THOMAS 等^[31]研究发现,IFN- γ 可以减少肿瘤组织内皮细胞的数量,改变血管内皮细胞形态,诱导血管破坏,引发缺血,从而促进肿瘤组织的坏死。同样,通过与间质成纤维细胞相互作用,IFN- γ 下调血管内皮生长因子 A(VEGFA)的表达,而 VEGFA 是肿瘤新生血管的关键生长因子。CHEN 等^[32]建立了在 VEGFA 启动子(V- γ R)控制下表达 IFN- γ 受体(γ R)的转基因小鼠,在这些小鼠中表达 VEGF 的细胞 IFN- γ 反应性会导致移植的肺癌细胞生长受到明显抑制。进一步研究表明,血管周围细胞是表达 VEGF 的细胞和潜在的 IFN- γ 靶细胞,V- γ R 小鼠的肿瘤血管灌流明显降低,周细胞与血管的联系被大量破坏。

3.2 IFN- γ 对 OSCC 组织的促进作用

3.2.1 促进增殖与生存

IFN- γ 同样会被 OSCC 调控,在肿瘤发生与发展中起到截然相反的作用。首先,OSCC 可能会通过直接调控 IFN- γ 表达,降低 NK 细胞在免疫监视中的作用^[33],导致 OSCC 躲避了 NK 细胞的杀伤作用;与此同时,肿瘤细胞还能充分利用 IFN- γ 诱导的炎症反应,促进增殖和存活。

IFN- γ 调节着有利于 OSCC 生存的信号分子。CD47 是信号调节蛋白 α (SIRP α)的配体,是有效躲避巨噬细胞的信号位点。CD47 在 OSCC 中表达较强,而 IFN- γ 可以诱导 CD47 高表达,有助于增强对 SIRP α 的结合亲和力,并减少巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬作用^[34],这一特点极有可能帮助了 OSCC 躲避 M1 的吞噬。

3.2.2 促进扩散与转移

在体外和体内,已经有许多报道将 IFN- γ 与免疫耐受诱导联系在一起。近年来,在一系列人类肿瘤上发现了一个特殊的靶点-程序性死亡配体-1(PD-L1)。PD-L1 能抑制抗肿瘤免疫反应,让 IFN- γ 在肿瘤免疫治疗中的使用开始发生变化。有研究发现,在 OSCC 中 PD-L1 明显过表达,关键的是 IFN- γ 以剂量依赖的方式调控其 PD-L1 的表达,低剂量能够促进 PD-L1 表达从而促进肿瘤细胞扩散^[4]。CHEN 等^[35]研究发现,IFN- γ 诱导 PD-L1 表达时,蛋白激酶 D 异构体 2(PKD2)同样是重要的调节因子,IFN- γ 能够同时诱导 Tca8113 细胞株中 PD-L1 和 PKD2 表达,且均呈时间和剂量依赖性。KOSUKE 等^[23]研究发现,从脂多糖刺激的外周血中产生 Th1 型细胞因子 IFN- γ 与 OSCC 淋巴结转移的频率可能呈正相关。

当然,IFN- γ 对 OSCC 细胞的相关作用,并非对所用细胞株都是相同的。IFN- γ 能有效抑制 HSC-2、HSC-3、HSC-4 细胞株的生长,但却不能抑制 CA9-22

细胞,其原因在于不同类型 OSCC 细胞对 IFN- γ 的抗性不仅是由 STAT1 依赖性信号传导的缺陷所致,IFN- γ 诱导的信号分子 CcnA2、Cdk2 转录和转录后水平的表达下调缺陷也是重要影响因素^[36]。

综上所述,IFN- γ 是 OSCC 发生、发展过程中极为重要的细胞因子,在转录及蛋白水平方面均与 OSCC 组织间存在密切关联。但目前已知的 IFN- γ 在肿瘤生长与抑制中的相互作用关系仍需进一步研究,是否存在更多表达调控机制、IFN- γ 与肿瘤细胞中基因表达的相关性、不同 OSCC 细胞株与 IFN- γ 的作用差异等均有待更多的试验验证。此外,如何精准应用 IFN- γ 发挥治疗优势仍是亟待解决的临床问题。

参考文献

- [1] JUAN L M, NICHOLE K E, KEVIN M J, et al. Structure of the IFN γ receptor complex guides design of biased agonists[J]. *Nature*, 2019, 567(7746): 56-60.
- [2] WEIFANG L, XIAOXIA L, MINGLIAN L, et al. dNK derived IFN- γ mediates VSMC migration and apoptosis via the induction of LncRNA MEG3; A role in uterovascular transformation [J]. *Placenta*, 2017, 50: 32-39.
- [3] GIULIA C, BARBARA B, GIORGIA S, et al. Release of IFN γ by acute myeloid leukemia cells remodels bone marrow immune microenvironment by inducing regulatory T cells[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(14): 3141-3155.
- [4] CHIN-SHAN K, CHENG-YU Y, CHIH-KU NG L, et al. Triptolide suppresses oral cancer cell PD-L1 expression in the interferon- γ -modulated microenvironment in vitro, in vivo, and in clinical patients [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133: 111057.
- [5] DRAGICA J, MENGJIA S, LIPING W, et al. Roles of IFN- γ in tumor progression and regression: a review [J]. *Biomark Res*, 2020, 8: 49.
- [6] HIROFUMI T, YUKO Y, YU O, et al. Risk factors for distant metastasis in locoregionally controlled oral squamous cell carcinoma: a retrospective study [J]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1): 5213.
- [7] AMANDA J L, ALI A A. The dual nature of type I and type II interferons [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2061.
- [8] CHRISTOPHER S G, SEAN P A, RAINER H K, et al. Successful anti-PD-1 cancer immunotherapy requires T cell-dendritic cell crosstalk involving the cytokines IFN- γ and IL-12 [J]. *Immunity*, 2018, 49(6): 1148-1161.
- [9] KYUHO K, SUNG H P, JANICE C, et al. Interferon- γ represses M2 gene expression in human macrophages by disassembling enhancers bound by the transcription factor MAF [J]. *Immunity*, 2017, 47(2): 235-250.
- [10] SHUAI S, LAM C T, MRINAL K S, et al. IFN- γ enhances cell-mediated cytotoxicity against keratinocytes via JAK2/STAT1 in lichen planus [J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11 (511): eaav7561.
- [11] EMMANUEL C P, MAGNUS T D, PABLO N, et al. Harnessing radiotherapy-induced NK-cell activity by combining DNA damage-response inhibition and immune checkpoint blockade [J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(3): e004306.
- [12] RIKANG W, WEILI B, MOULI P, et al. Intermediate monocytes induced by IFN- γ inhibit cancer metastasis by promoting NK cell activation through FOXO1 and interleukin-27 [J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(1): e003539.
- [13] SINGH A K, GAUR P, SHUKLA N K, et al. Differential dendritic cell-mediated activation and functions of invariant NKT-cell subsets in oral cancer [J]. *Oral Dis*, 2015, 21(1): e105-113.
- [14] SWATI P P, YAFEI H, KIRA R, et al. $\gamma\delta$ T cells shape memory-phenotype $\alpha\beta$ T cell populations in non-immunized mice [J]. *PLoS One*, 2019, 14 (6): e0218827.
- [15] ROY N, JEFFREY W P. Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy [J]. *Immunity*, 2014, 41(1): 49-61.
- [16] SPELA M, HAN-CHING T, VICKIE T B, et al. Regulation of split anergy in natural killer cells by inhibition of cathepsins C and H and cystatin F [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(26): 22310-22327.
- [17] FILIPPO V, EMILIO S, DMITRY I G. Myeloid-derived suppressor cells in the era of increasing myeloid cell diversity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(8): 485-498.
- [18] LI-MEI Z, ZHI-GUO L, XUAN Z, et al. Expansion of PMN-myeloid derived suppressor cells and their clinical relevance in patients with oral squamous cell carcinoma [J]. *Oral Oncol*, 2019,

- 95:157-163.
- [19] ZHEN Z, JUNJIE Y, QIANG F, et al. Compositional and functional analysis of the microbiome in tissue and saliva of oral squamous cell carcinoma[J]. *Front Microbiol*, 2019, 10:1439.
- [20] WEI-HSIANG L, HUI-MEI C, SHUN-FA Y, et al. Bacterial alterations in salivary microbiota and their association in oral cancer[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):16540.
- [21] JING-JING Z, LI-PING F. Long non-coding RNA CRNDE enhances cervical cancer progression by suppressing PUMA expression [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 117:108726.
- [22] XINGUANG H, YONGFU H, HUIFENG J, et al. 14-3-3 ζ regulates immune response through Stat3 signaling in oral squamous cell carcinoma [J]. *Mol Cells*, 2015, 38(2):112-121.
- [23] KOSUKE N, EIJI T, MAKOTO A, et al. Producing capabilities of interferon-gamma and interleukin-10 in peripheral blood from oral squamous cell carcinoma patients[J]. *Open Dent J*, 2015, 9:120-124.
- [24] MARTIN S, CHRISTOPH P, STEFAN M P, et al. Molecular tumor classification using DNA methylome analysis[J]. *Hum Mol Genet*, 2020, 29(R2):R205-213.
- [25] SONGBO T, CHUNYANG J, XIAOQIN L, et al. Hypermethylation of IFN- γ in oral cancer tissues[J]. *Clin Oral Investig*, 2017, 21(8):2535-2542.
- [26] YUJUAN S, NAN L, XIAOBING G, et al. Immunosuppression induced by chronic inflammation and the progression to oral squamous cell carcinoma[J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016:5715719.
- [27] YONEKURA N, YOKOTA S, YONEKURA K, et al. Interferon-gamma down regulates Hsp27 expression and suppresses the negative regulation of cell death in oral squamous cell carcinoma lines[J]. *Cell Death Differ*, 2003, 10:313-322.
- [28] YAO Y, LIU W, LI J, et al. MPI-based bioinformatic analysis and co-inhibitory therapy with mannose for oral squamous cell carcinoma [J]. *Med Oncol*, 2021, 38:103.
- [29] AKHIL S, MARYSE C, MADANRAJ A S, et al. The MHC class-I transactivator NLRC5: implications to cancer immunology and potential applications to cancer immunotherapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4):1964.
- [30] MU-QING Y, QIANG D, PATRICK R V, et al. Interferon regulatory factor 1 priming of tumour-derived exosomes enhances the antitumour immune response[J]. *Br J Cancer*, 2018, 118(1):62-71.
- [31] THOMAS K, CHRISTIAN F, AINHUA A, et al. Tumour ischaemia by interferon- γ resembles physiological blood vessel regression[J]. *Nature*, 2017, 545(7652):98-102.
- [32] CHEN N, PAN M, LI-WEI Q, et al. Accelerated tumour metastasis due to interferon- γ receptor-mediated dissociation of perivascular cells from blood vessels[J]. *J Pathol*, 2017, 242(3):334-346.
- [33] ANUPAM D, ARUNABHA B, NABAJOYTI S, et al. Negative regulation of natural killer cell in tumor tissue and peripheral blood of oral squamous cell carcinoma[J]. *Cytokine*, 2015, 76(2):123-130.
- [34] ZI-HAN Y, XIAO-MING J, MU-YANG H, et al. Regulation of CD47 expression by interferon-gamma in cancer cells [J]. *Transl Oncol*, 2021, 14(9):101162.
- [35] CHEN J, FENG Y, LU L, et al. Interferon-gamma-induced PD-L1 surface expression on human oral squamous carcinoma via PKD2 signal pathway. *Immunobiology*, 2012, 217(4):385-393.
- [36] MIKI H, KAZUMASA M, KEISUKE S, et al. Mechanisms of resistance to interferon-gamma-mediated cell growth arrest in human oral squamous carcinoma cells [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(37):24869-24880.