

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.02.010

靶向TIGIT、CD226、CD112R肿瘤免疫治疗的研究进展

Research progress of targeted TIGIT, CD226 and CD112R cancer immunotherapy

朱晓斌 综述; 朱敏, 张俊萍 审阅 [山西医科大学第三医院(山西白求恩医院 山西医学科学院 同济山西医院) 肿瘤中心, 山西 太原 030032]

[摘要] 目前, 针对抑制性受体或配体、PD-1/PD-L1 及 CTLA-4 的靶向免疫治疗已经取得了显著的临床成果, 然而仍有许多患者未从免疫治疗中获益。因此, 有必要寻找新的靶点及治疗方法, 以提高免疫治疗的应答率。淋巴细胞上的 T 细胞免疫球蛋白及其 ITIM 结构域 (T-cell immunoreceptor with immunoglobulin and ITIM domains, TIGIT)、CD226 和 CD112R 等均属于免疫球蛋白超家族受体, 与不同配体结合后传递抑制或激活信号, 他们复杂的相互作用形成的整合信号能够调节免疫细胞的功能。对靶向 TIGIT、CD226 和 CD112R 的免疫治疗研究进展进行综述, 包括 TIGIT、CD226、CD112R 的生物学特性, 抑制肿瘤或促进肿瘤的机制, 靶向治疗的研究进展。

[关键词] TIGIT; CD226; CD112R; 肿瘤免疫治疗

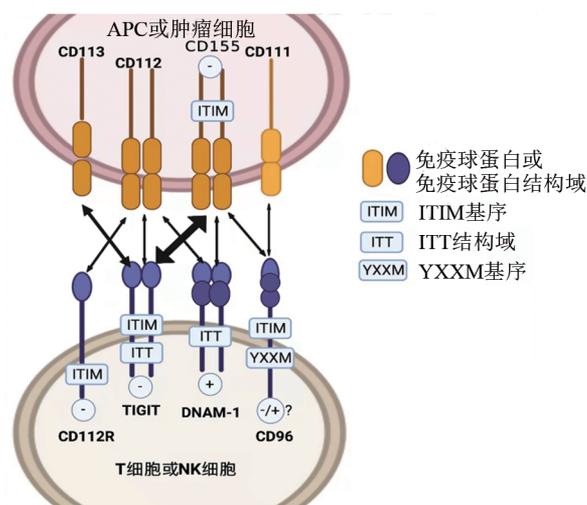
[中图分类号] R735.8; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2022)02-0150-07

近年来, 针对 CTLA-4、PD-1 和 PD-L1 的 6 种 ICI 已被美国 FDA 批准。然而, ICI 治疗在实体瘤患者中的总体有效率通常仅 20%~40%^[1], 联合使用免疫检查点阻滞剂和激活剂可能会提高应答率和反应的持久性。TIGIT 家族受体是一组免疫球蛋白超家族受体, 与 NECL 家族配体相互作用, 是潜在的癌症免疫治疗靶点^[2]。家族成员包括 TIGIT、CD226 (也被称为 DNAM-1) 和 CD112R (PVRIG) 等^[3]。这些受体和配体之间的复杂相互作用决定了 TIL 的活性。本文对 TIGIT、CD226 和 CD112R 在癌症免疫学中的功能及免疫治疗研究进展进行综述。

1 TIGIT

1.1 TIGIT 的生物学特性

TIGIT 是一种共抑制性免疫球蛋白受体, 在效应和记忆性 CD4⁺T 和 CD8⁺T 细胞、Treg 细胞、滤泡辅助 T 细胞和 NK 细胞表面表达。TIGIT 由一个胞外免疫球蛋白可变区、一个 I 型穿膜区和一个短胞内区组成, 其中含有一个 ITIM 和一个免疫球蛋白酪氨酸尾 (immunoglobulin tail tyrosine, ITT) 样基序^[4]。TIGIT 有 CD155、CD112 和 CD113 三种配体都属于凝集素 (nectin) 和 Necl 分子家族, 该家族主要介导细胞黏附、细胞极化, 还可作为疱疹和脊髓灰质炎病毒的受体发挥作用 (详见表 1)^[2-5]。与 CD226 相比, TIGIT 以高亲和力结合 CD155, 以低亲和力结合 CD112^[6]。这些配体主要表达于 DC、T 细胞、B 细胞和巨噬细胞表面, 也表达于非造血组织, 如肾脏、神经系统和肠道^[7]。



TIGIT、DNAM-1、CD96 和 CD112R 表达于 T 细胞和 NK 细胞上, 他们的配体 CD155、CD112、CD113 和 CD111 表达在抗原提呈细胞 (APC) 或肿瘤细胞上。TIGIT、CD112R 和 CD155 通过 ITIM 基序传递抑制信号, DNAM-1 通过 ITT 样结构域提供激活信号。

箭头粗细与不同分子间相互作用的亲和力强弱成正比

图 1 TIGIT、CD226、CD112R 与 Nextin 及 Nextin 样分子的相互作用

1.2 TIGIT 的促癌作用

恶性肿瘤 TIL 中的 TIGIT 表达明显升高。在小鼠模型中, 多发性骨髓瘤 (MM) 的进展与 CD8⁺T 细胞上 TIGIT 的高水平表达有关, TIGIT⁺ CD8⁺T 细胞在抗 CD3/CD28/CD2 或骨髓瘤抗原刺激下表现为功能紊

[基金项目] 山西省自然科学基金 (No. 201901D111421)

[作者简介] 朱晓斌 (1995—), 男, 硕士生, 主要从事实体肿瘤的基础及临床研究, E-mail: 497223226@qq.com

[通信作者] 张俊萍, E-mail: 13994204099@163.com

乱的表型,增殖减少、不能产生细胞因子。临床研究中,许多恶性肿瘤,包括NSCLC、黑色素瘤、头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)、结直肠癌(CRC)、胶质母细胞瘤(GBM)、胃癌、肝癌、MM、急性髓系白血病(AML)和滤泡性淋巴瘤(FL)的T细胞的TIGIT都高表达。表达TIGIT的CD8⁺TIL处于耗竭状态,其特征是高表达抑制性免疫检查点受体,如PD-1、LAG-3、T细胞免疫球蛋白和TIM-3,且增殖和产生细胞因子的能力受损^[8-9]。据癌症患者的免疫监测中积累的数据分析^[10-16]发现,TIGIT在T细胞和NK细胞中的表达升高,通常与癌症的进展与转移有关。最近有研究^[17]用IHC技术检测TIGIT在结肠癌患者中的表达,发现TIGIT高表达患者的总体存活率显著降低。因此,TIGIT有可能是一种新的肿瘤预后标志物。

表1 与TIGIT家族受体相互作用的Nectin和Nectin样分子

成员分子	别称	结合的受体
PVR	CD155, Necl-5	TIGIT, CD226, CD96
Nectin-1	CD111, PVRL	CD96
Nectin-2	CD112, PVRL2	TIGIT, CD226, CD112R
Nectin-3	CD113, PVRL3	TIGIT
Nectin-4	PVRL4	TIGIT

1.3 TIGIT的免疫抑制机制

1.3.1 细胞外机制

1.3.1.1 DC细胞与TIGIT DC作为APC,对T细胞及NK细胞的激活至关重要。BLAKE等研究^[18]发现,CD155表达在DC上,TIGIT与CD155相互作用后,表达CD155的DC可能成为耐受DC,其抗原提呈功能受到抑制、共刺激分子表达减少、免疫抑制因子IL-10分泌增多、促炎细胞因子IL-12的产生减少,从而抑制T细胞的激活、增殖与活化。

1.3.1.2 Treg细胞与TIGIT TIGIT在小鼠体内的一部分天然Treg细胞和人类的大多数Treg细胞中高度表达。TIGIT⁺Treg细胞可上调许多Treg细胞标志物的表达,包括FOXP3、IKZF2、nrp-1、CTLA-4、PD-1和LAG-3。TIGIT⁺Treg细胞也能抑制前炎症Th1和Th17,但不能抑制Th2型T细胞反应^[19-20]。TIGIT诱导Treg细胞表达效应分子纤维蛋白样蛋白2(fibrinogen-like protein 2, Fgl2),效应T细胞发生增殖抑制^[21]。

1.3.1.3 NK细胞与TIGIT 表达TIGIT的NK细胞会抑制小鼠和人NK细胞脱颗粒、细胞因子的产生以及表达CD155的肿瘤细胞的NK细胞介导的细胞毒作用^[22]。SARHAN等^[23]研究发现,CD155⁺MDSC可以作用于TIGIT⁺NK细胞,降低ZAP70/Syk和ERK1/2

的磷酸化,从而降低其杀细胞能力。

1.3.2 细胞内机制 除了作为DC及NK细胞的调节因子外,TIGIT可直接抑制T细胞与NK细胞。(1)CD226是一种共刺激受体,该受体直接参与T细胞和NK细胞对肿瘤的认识。当TIGIT表达缺失或低表达时,CD226与PVR结合可诱导CD226上酪氨酸322(Y322)磷酸化,从而激活T细胞内信号级联反应。PVR与TIGIT的结合力大于CD226,当TIGIT与CD226同时表达时,PVR优先与TIGIT结合,TIGIT位于胞质的尾部被磷酸化,导致CD226发生去磷酸化来抑制T细胞的抗肿瘤免疫反应^[24]。(2)除了阻止CD226信号外,TIGIT还可以通过其尾部直接传递抑制信号。当TIGIT与PVR结合,ITT基序被磷酸化,并与生长因子受体结合蛋白2(growth factor receptor-bound protein 2, Grb2)结合,随后招募含SH2的肌醇磷酸酶-1(SHIP-1),可抑制磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)和MAPK信号通路,并下调NK细胞的杀伤活性^[25]。(3) β -arrestin 2与磷酸化的TIGIT结合可通过ITT样基序介导SHIP-1的募集,并损害肿瘤坏死因子受体相关因子6(TRAF6)的自动泛素化,从而抑制NF- κ B的激活和IFN- γ 的产生^[26]。(4)小鼠T细胞的全基因组微阵列分析表明,TIGIT参与通过下调TCR的表达以及参与TCR和CD28信号传递的其他几个分子来直接抑制T细胞的激活^[27]。

1.4 靶向TIGIT免疫治疗

由于TIGIT在限制抗肿瘤反应中的核心作用,且与肿瘤的进展和转移密切相关,阻断TIGIT可能是治疗肿瘤的一种潜在的治疗方法。

1.4.1 临床前研究 在结肠癌小鼠模型中,使用抗TIGIT的单克隆抗体治疗后,发现肿瘤体积较小且小鼠总存活率明显提高^[28]。该研究还发现,表达CD107a、TNF、IFN- γ 和CD226的肿瘤浸润性NK细胞的频率高于对照组,表明阻断TIGIT后逆转了肿瘤浸润性NK细胞的耗竭。研究人员还在敲除NK细胞的黑色素模型中使用抗TIGIT单抗,发现即使在CD8⁺T细胞存在的情况下抗肿瘤免疫反应也会消失,表明在没有NK细胞的情况下,仅阻断TIGIT对CD8⁺T细胞的阻断不足以建立有效的抗肿瘤免疫。该研究还发现,无论单用抗TIGIT或者抗PD-1单抗或者联合治疗,NK细胞的缺失导致表达IFN- γ 或TNF的肿瘤浸润性CD8⁺T细胞的水平较低,表明NK细胞可能促进CD8⁺T细胞的浸润,证明了NK细胞的重要性。

为了阐明抗TIGIT抗体在抗肿瘤反应中的作用机制,HAN等^[29]使用MC38和CT26肿瘤模型首先鉴

定了不同抗体亚型及治疗方案对抗肿瘤反应的影响,实验证明 mIgG2a 在用抗 TIGIT 抗体诱导抗肿瘤反应方面具有显著的同型优势,且抗 PD-1 和抗 TIGIT:mIgG2a 的联合治疗比抗 TIGIT:mIgG2a 单独治疗的疗效更显著。其次,该研究结果表明,mIgG2a 同型抗体的特异性受体为 FcγRIV,表达 FcγRIV 的髓样细胞(CD11b⁺)不仅存在于脾中,也存在于肿瘤中。抗 TIGIT 的 Fc 部分与 FcγR 的结合在抗肿瘤免疫反应中至关重要。最后,研究还发现,TIGIT 在 TME 中的表达水平高于外周,而且 TME 中含有许多表达 Fcγ 受体的髓样细胞,IgGFc 与 FcγR 结合可激活髓系细胞,导致抗原提呈功能增强以及趋化因子(如 CXCL9、CXCL10 和 MIP-1α 等)和细胞因子(如 IL-23、IL-27、IL-12 和 TNF-α 等)分泌增强。CHOW 等^[30]证明了 CXCL9、-10、-11/CXCR3 轴对于抗 PD-1 治疗疗效的重要性,还发现当抗体携带功能性 Fc 时,CXCL9、-10、-11/CXCR3 轴在抗 TIGIT 治疗中比在抗 PD-1 治疗更为重要。

HANSEN 等^[31]用重组小鼠 TIGIT 四聚体免疫 TIGIT2/2 小鼠,制备了小鼠抗 TIGIT 单克隆抗体 1B4,该研究测试了 TIGIT 阻断抗体 1b4 在 MC38 结肠癌小鼠的疗效,发现只有抗 TIGIT 联合抗 PD-1 共阻滞组中的 CD4⁺TIL 分泌 IFN-γ 增加,CD8⁺TIL 产生 IFN-γ、TNF-α 和 IL-2 增加。PD-1 和 TIGIT 的联合阻断显著增强了肿瘤浸润 T 细胞的功能。COM902 是一种完全人源性抗 TIGIT 较链稳定的 IgG4 单克隆抗体,可以特异性地与人和小鼠 TIGIT 结合,并破坏 TIGIT 与 PVR 的结合,小鼠嵌合型 COM902 与抗 PVRIG 或抗 PD-L1 抗体联合治疗可显著抑制肿瘤生长并提高两种同基因小鼠肿瘤模型的存活率。放射治疗在诱导免疫原性抗肿瘤反应的同时,也存在一定的免疫抑制屏障,GRAPIN 等^[32]首次将放射治疗和抗 TIGIT 结合起来,发现当联合抗 TIGIT 和抗 PD-L1 (9/10 只小鼠完全应答)时,放疗 3×8 Gy 的抗肿瘤效果非常明显,可使 CT26 皮下肿瘤小鼠的治愈率达到 90%。ZUO 等^[33]构建了编码 TIGIT 单链抗体(TIGIT ScFv)的溶瘤病毒 Vv-scFv-TIGIT,研究了其在几种小鼠皮下肿瘤模型和一种腹水肿瘤模型中的抗肿瘤效果,结果表明,瘤内注射 VV-scFv-TIGIT 导致 TME 发生从“冷”状态到“热”状态的转变。VV-scFv-TIGIT 与抗 PD-1 联合治疗可以提高对肿瘤的治疗疗效。

1.4.2 临床研究 目前,近 10 株具有不同 IgG 亚型或突变形式的人源性抗 TIGIT 单抗已进入临床试验。近来一些研究结果显示了选择合适的 Fc 片段结晶区作为治疗性抗体的重要性。到目前为止,批准的人

类治疗性 IgG 抗体属于 IgG1、IgG2 或 IgG4 亚类。研究^[34]表明,抗体 Fc 区与 Fcγ 受体(FcγRs)结合可诱导多种免疫调节功能,包括 ADCC 作用、补体依赖性细胞毒作用和抗体依赖性细胞吞噬作用。但是,抗 TIGIT 单抗的 Fc 结构域在临床前模型中未能发挥任何抗肿瘤作用,可能是由于其对瘤内表达 TIGIT 的 Treg 细胞的耗竭活性丧失所致,这被认为是抗 TIGIT 单抗介导抗肿瘤作用的一个潜在机制;但是,目前尚不清楚抗 TIGIT 单抗的抗肿瘤效应是否依赖于 Treg 细胞耗竭^[35]。

Etigilimab(OMP-313M32)是 OncoMed 制药公司研制的抗 TIGIT 单抗。Eitgilimab 抑制了由人类造血干细胞重组的小鼠模型中患者来源的黑色素瘤的生长^[5]。在 I 期剂量递增研究(NCT031119428)中,etigilimab 作为单一药物或与 nivolumab(抗 PD-1 单抗)联合治疗各种晚期或转移性实体恶性肿瘤,对其安全性和药代动力学进行了测试,尽管 I a 期试验取得了成功,且在 20 mg/kg 以下的剂量下,etigilimab 耐受性良好,但由于各种原因该临床试验停止。

Vibostolimab(MK-7684)是一种人源化 IgG1 单克隆抗体,可与 TIGIT 结合并阻断其与其配体 CD112 和 CD155 的相互作用。在晚期实体肿瘤患者的 I 期研究(NCT02964013)中,评估了递增剂量的 vibostolimab 单一疗法或 cibostolimab 联合 PD-1 抑制剂 pembrolizumab 的安全性和有效性,结果发现在 cibostolimab 联合 pembrolizumab 人群中,ORR 为 26%,疾病控制率达到 51%,显示出良好的耐受性和抗肿瘤活性^[36]。

Tiragolumab(MTIG7192A 和 RG6058)是 Genentech/Roche 公司开发的结合 TIGIT 的全人抗体。PD-L1/TIGIT 双重阻断(atezolizumab/tiragolumab)与单独 PD-L1 阻断作为 PD-L1 阳性 NSCLC 患者的一线治疗相比,提供了更好的临床益处,改善了 ORR 和无进展存活率,尽管毒性特征相似。这项研究包括 135 名 NSCLC 患者,其中 atezolizumab 联合 tiragolumab 的客观缓解率(ORR)为 37%,而 atezolizumab 和安慰剂的 ORR 为 21%。在 PD-L1⁺肿瘤(肿瘤比例评分>50%)中,atezolizumab 联合 Tiragolumab 的 ORR 为 66%,而 atezolizumab 和安慰剂的 ORR 为 24%。目前,tiragolumab 联合 atezolizumab 与安慰剂联合 atezolizumab 治疗未经治疗的局部晚期、不能切除或转移性 PD-L1 选择的 NSCLC 患者的 III 期,随机,双盲比较研究(NCT04294810)已招募 500 人,预计将在 2022 年 8 月结束试验。

由 Arcus Bioscience 公司开发的 AB154 已经开始

了 I 期临床试验(NCT03628677), 评估 AB154 作为单一疗法或与 AB122(抗 PD-1) 联合治疗晚期实体肿瘤的安全性、药代动力学、药效学和初步疗效。期待未来疗效稳定、风险较低的抗 TIGIT 的联合方案投入使用。

2 CD226

2.1 CD226 的生物学特性

CD226, 又称为 T 细胞特异性激活抗原 1 (TLsA1) 或血小板和 T 细胞抗原 1 (PTA-1), 是免疫球蛋白超家族的成员。CD226 广泛表达于免疫细胞, 包括 T 细胞、NK 细胞和单核细胞。CD226 是一种穿膜型糖蛋白, 由 3 个结构域组成。胞外区包括 2 个免疫球蛋白 V 样结构域和 8 个 N-连接的糖蛋白位点。CD226 分子包膜外的第一个结构域是其识别配体、黏附、免疫突触形成和细胞毒作用的结构基础。胞内区含有 4 个酪氨酸残基和 1 个丝氨酸残基。CD226 的配体有 CD155 和 CD112, 当 CD226 与其配体结合时, CD226 分子定向移动到细胞膜上的脂筏上, 并招募细胞内信号分子, 如 PTK 和 PKC, 这些分子在四个残基上磷酸化从而激活细胞^[37]。

2.2 CD226 的抑癌作用

CD226 的表达下调与患者的生存率降低及肿瘤的进展相关^[37-39]。JIN 等^[40]研究发现, 与 CD226^{lo}CD8⁺TIL 相比, CD226^{hi}CD8⁺TIL 在荷 4T1 或 MC38 移植瘤的小鼠体内表达更多的 Ki-67 和效应细胞因子 IFN 和 TNF, 且显示出更多的多功能性。研究^[40]进一步总结了肾癌、大肠癌或 NSCLC 患者以及健康献血者(共 48 例)的 CD226^{lo}CD8⁺T 细胞的特征: (1) CD226^{lo}CD8⁺TIL 高表达 TIGIT、PD-1、TIM-3 和 LAG-3; (2) CD226 表达下调与 CD8⁺T 细胞的进行性分化有关; (3) CD226^{lo}CD8⁺T 细胞对抗原特异性刺激的反应性较差; 对胰腺导管腺癌 (PDAC) 患者的免疫监测研究显示, mFOLFIRINOX 化疗诱导外周血 CD8⁺T 细胞表面 CD226 表达上调, 与 TIGIT 或 PD-1 阻断后抗原特异性 CD8⁺T 细胞反应呈正相关, 提示高表达 CD226^{hi} 的 CD8⁺T 细胞可能改善抗 TIGIT 或抗 PD-1 治疗的反应。

JIN 等^[41]通过研究 TIGIT 及其竞争共刺激受体 CD226 在不同临床状态(包括初治、未缓解和完全缓解)的 AML 患者中的表达, 分析发现初治 AML 患者 $\gamma\delta$ T 细胞表面 TIGIT 和 CD226 分布不平衡, CD226⁺ $\gamma\delta$ T 细胞减少、TIGIT⁺ $\gamma\delta$ T 细胞增加, 化疗完全缓解的 AML 患者 TIGIT⁺CD226⁺ $\gamma\delta$ T 细胞恢复正常。此外还发现, 高表达 TIGIT⁺CD226⁺ AML 患者较非 M3-AML 患者的总生存率较低, 因此, CD226 有可能为一个新

的预后免疫生物标志物, 但是需要更多大量临床试验证明。

2.3 CD226 的抑癌机制

CD226 促进 NK 细胞激活的信号通路已被广泛研究。首先, CD226 通过相应的配体结合到脂筏上, 并通过肌动蛋白等结合到肌动蛋白细胞骨架上。在免疫突触形成过程中, CD226 传递激活信号, 随后诱导淋巴细胞功能相关抗原 1 (LFA-1) 聚集。其次, LFA-1 与 ICAM-1 结合促进 CD226 的构象变化, 招募 Fyn, 使 CD226 的 Y319 残基磷酸化。CD226 在 Y319 位的磷酸化可在激动剂单抗与 CD226 结合时激活 NK 细胞中的细胞外信号调节激酶 (ERK) 和 AKT, 从而发挥 NK 细胞的细胞毒性作用。CD226WT 或 CD226Y322A 在人 CD8⁺T 细胞中的外源性表达表明, PVR 诱导的 CD226 在 Y322 的磷酸化是下游信号激活所必需的, 包括 ERK、p38 和 AKT 以及相应的 T 细胞反应。最后, CD226 下游的信号级联导致淋巴细胞胞质蛋白 2 (LCP2) 和 VaV 鸟嘌呤核苷酸交换因子 1 (Vav1) 的磷酸化, 从而实现 NK 细胞的脱颗粒和钙动员^[24]。

2.4 CD226 的调控机制

Eomes 是一种关键转录因子, 用于调节 CD8⁺ 记忆性 T 细胞和 Tex 细胞的动态平衡^[42]。WEULERSSE 等^[43]利用小鼠和人的样本进行研究, 发现 CD226 的丢失是一种肿瘤免疫逃避策略, 部分原因是 Eomes 转录因子驱动所导致的 CD226 表达下调。利用 HD 患者外周血和初诊 MM 患者骨髓 CD226 和 CD226⁺CD8⁺T 细胞表达 Eomes 进行研究发现, Eomes 过度表达的小鼠脾脏中 CD226⁺CD8⁺T 细胞的百分比高于对照小鼠。来自 CD8⁺T 细胞异位或内源性 Eomes 的染色质免疫沉淀测序 (ChIP-SEQ) 数据显示, 在 CD226 的一个可访问的内含子区域有明确的 Eomes 结合位点, 表明 Eomes 可能能够直接与 CD226 基因的调控元件相互作用, 导致 CD226 的下调, 但是仍需要进一步研究 Eomes 是否直接调节 CD226。研究^[44]发现, 所有表达 Eomes 的 T 细胞都不会失去 CD226 的表达, 这表明可能还有其他因素调节 CD226 的转录。

WEULERSSE 等^[43]还发现, PVR 缺陷型肿瘤 TIL 上 CD226 的表达高于 WT 肿瘤。携带 CD226Y319F 突变的小鼠 CD226^{hi}CD8⁺TIL 的水平升高, 与抗肿瘤反应的增强相关。与 PVR 结合可诱导 CD226 表面表达降低, 这依赖于 CD226Y319 磷酸化。E3 泛素连接酶 Casitas B 系淋巴瘤原癌基因-b (Cbl-b) 可能参与泛素化依赖的 CD226 降解。然而, 需要进一步阐明 Y319 或 Y322 的 CD226 磷酸化在调节 T 细胞激活中的作用, 因为这些结果与以前的研究结果^[40]相冲突。

2.5 靶向CD226免疫治疗

为验证CD226在T细胞中的内在作用,有研究^[45]对C57BL/6小鼠进行CD226基因灭活后发现,抗PD-1和抗GITR联合治疗不再具有任何抗肿瘤作用或生存益处,这表明CD226对于联合治疗的抗肿瘤作用必不可少。抗CD226激动剂单抗证明了CD226Y322磷酸化在CD8⁺T细胞反应中的功能重要性,单抗可诱导CD226Y322磷酸化。注射CD226激动型单抗可激活功能失调的CD226^{lo}CD8⁺Tem细胞对抗原刺激的反应,从而增加对TIGIT阻断的反应性^[40]。WANG等^[45]认为联合应用TIGIT阻滞剂和激动型抗CD226可以增强抗原特异性CD8⁺T细胞反应,但是CD226的激活与TIGIT阻断的疗效之间的关联需要在大量临床试验中得到证实。研究^[46]发现,抗PD-1免疫治疗不能恢复CD226表达缺失的TIL的效应功能,不仅证实CD226提供的信号在抗PD-1疗效中的重要性,而且表明依赖于Eomes或CD155诱导的CD226丢失是主要的肿瘤免疫逃逸机制。该发现提供了新的免疫治疗思路,即保留或提高CD226的表达可能是提高免疫治疗疗效的一种有用的策略。

3 CD112R

3.1 CD112R的生物学特性

CD112R,又称为PVRIG,是一种抑制性免疫检查点受体,表达于CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞、NKT细胞和NK细胞。CD112R是一种单一穿膜蛋白,由一个胞外IgV结构域、一个穿膜结构域和一个胞内结构域组成。CD112R胞内结构域具有一个类似ITIM的基序,可能是酪氨酸磷酸酶的潜在对接位点。CD112R与Nectin-2(CD112)的结合重新招募SHP1和SHP2,从而触发T细胞中TCR/CD28信号的抑制^[48]。CD112R优先表达于T细胞,抑制T细胞受体介导的信号转导。有研究^[47-48]进一步证实CD112是CD112R的高亲和力配体,广泛表达于抗原呈递细胞和肿瘤细胞上。CD112R与CD226竞争结合CD112,破坏CD112R-CD112相互作用可增强T细胞应答。

3.2 CD112R在免疫治疗中的作用

临床前研究:一项研究^[49]表明,PVRIG是一种抑制性T细胞受体,以PVRL2依赖的方式抑制CD8⁺T细胞的抗原特异性活性。该研究将PMEL-1 PVRIG^{-/-}PMEL-1CD8⁺T细胞经多肽刺激后与组成性表达PVRL2的B16-F10/MHGP-100细胞共培养,检测T细胞功能。结果显示,与野生型PMEL-1 CD8⁺T细胞比较,PMEL-1 TCR-PVRIG^{-/-}小鼠的CD8⁺T细胞脱颗粒和产生效应细胞因子(IFN- γ 和TNF- α)的能力

显著增强。该研究还发现,PVRIG的拮抗抗体与抗PD-L1抗体联合使用可减少小鼠肿瘤生长,提高总存活率。总之,MURTER等^[49]使用临床前肿瘤模型提供了体内概念证据,即靶向PVRIG结合额外的免疫检查点(如PD-1)是治疗癌症的一种潜在疗法。

临床研究:CD112R在卵巢癌、肾癌、肺癌、子宫内膜癌、乳腺癌、胃癌、头颈部癌、膀胱癌、结直肠癌和前列腺癌患者的肿瘤浸润性CD8⁺T、CD4⁺T和NK细胞上均有表达^[5]。值得注意的是,肺癌患者的CD4⁺和CD8⁺TIL上CD112R的表达均高于来自邻近正常组织的T细胞。用拮抗型单抗抑制CD112R与CD112的结合可增加肺癌、卵巢、子宫内膜、头颈部或肾癌患者TIL分泌IFN- γ 或IL-2等细胞因子^[5]。研究^[22]发现,CD112R阻断剂与TIGIT阻断剂在体外协同使用可以增强人NK细胞触发的抗体依赖的细胞对乳腺癌细胞株的细胞毒作用。I a/ I b期临床试验(NCT03667716)评估CD112R抑制剂COM701(compugen)单独或与nivolumab联合治疗NSCLC、卵巢癌及乳腺癌的安全性、耐受性、药代动力学与临床疗效。

4 小结

综上所述,免疫球蛋白超家族中的TIGIT、CD112R及CD226通过与不同配体结合发挥重要的作用。目前的研究热点集中在对免疫系统的作用,以及如何重新激活免疫系统发挥抗肿瘤效应。TIGIT及CD112R与配体结合后,通过不同作用抑制T细胞或NK细胞的活性发挥促肿瘤作用。而CD226与其配体结合后通过复杂信号通路发挥抗肿瘤免疫反应,但TME中存在复杂因素抑制CD226的表达,因此,进一步靶向抑制性受体(TIGIT及CD112R),同时维持该家族中的激活受体CD226,是目前最新的研究热点。多项临床试验正在评估各种抗TIGIT单抗单用或联合不同ICI治疗不同类型癌症患者的疗效,期待能够取得良好的临床成果。CD226的抑制肿瘤效应已被认可,需要研发新的策略来阻止CD226下调或通过TIL增强其表达。关于CD112R联合PD-1或TIGIT阻断是否能在体外增强人类T细胞的增殖和功能,发挥抗肿瘤免疫反应,临床研究结果值得期待。TIGIT家族受体是一组免疫球蛋白超家族受体,在肿瘤免疫反应中发挥重要的作用。随着人们对TIGIT家族受体的逐步认识及相关药物抗体的研发,针对其的免疫治疗也将会取得长足的进步。

[参考文献]

- [1] RIBAS A, WOLCHOK J D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade[J]. Science, 2018, 359(6382): 1350-1355. DOI:

- 10.1126/science.aar4060.
- [2] SANCHEZ-CORREA B, VALHONDO I, HASSOUNEH F, *et al.* DNAM-1 and the TIGIT/PVRIG/TACTILE axis: novel immune checkpoints for natural killer cell-based cancer immunotherapy[J/OL]. *Cancers*, 2019, 11(6): 877 [2021-07-24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31234588/>. DOI:10.3390/cancers11060877.
- [3] WHELAN S, OPHIR E, KOTTURI M F, *et al.* PVRIG and PVRL2 are induced in cancer and inhibit CD8⁺ T-cell function[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(2): 257-268. DOI:10.1158/2326-6066.cir-18-0442.
- [4] STENDEL K F, HARDEN-BOWLES K, YU X, *et al.* Structure of TIGIT immunoreceptor bound to poliovirus receptor reveals a cell-cell adhesion and signaling mechanism that requires cis-trans receptor clustering[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(14): 5399-5404. DOI:10.1073/pnas.1120606109.
- [5] HARJUNPÄÄ H, GUILLERREY C. TIGIT as an emerging immune checkpoint[J]. *Clin Exp Immunol*, 2020, 200(2): 108-119. DOI:10.1111/cei.13407.
- [6] YU X, HARDEN K, GONZALEZ L C, *et al.* The surface protein TIGIT suppresses T cell activation by promoting the generation of mature immunoregulatory dendritic cells[J]. *Nat Immunol*, 2009, 10(1): 48-57. DOI:10.1038/ni.1674.
- [7] BOLES K S, VERMI W, FACCHETTI F, *et al.* A novel molecular interaction for the adhesion of follicular CD4 T cells to follicular DC[J]. *Eur J Immunol*, 2009, 39(3): 695-703. DOI:10.1002/eji.200839116.
- [8] XIA A L, ZHANG Y, XU J, *et al.* T cell dysfunction in cancer immunity and immunotherapy[J/OL]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1719 [2021-07-24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31379886/>. DOI:10.3389/fimmu.2019.01719.
- [9] GE Z H, ZHOU G Y, CAMPOS CARRASCOSA L, *et al.* TIGIT and PD1 co-blockade restores ex vivo functions of human tumor-infiltrating CD8⁺ T cells in hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2021, 12(2): 443-464. DOI:10.1016/j.jcmgh.2021.03.003.
- [10] KONG Y X, ZHU L L, SCHELL T D, *et al.* T-cell immunoglobulin and ITIM domain (TIGIT) associates with CD8⁺ T-cell exhaustion and poor clinical outcome in AML patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(12): 3057-3066. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-15-2626.
- [11] YANG Z Z, KIM H J, WU H Y, *et al.* TIGIT expression is associated with T-cell suppression and exhaustion and predicts clinical outcome and anti-PD-1 response in follicular lymphoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(19): 5217-5231. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-20-0558.
- [12] LUCCA L E, LERNER B A, DEBARTOLO D, *et al.* Differential expression of the T cell inhibitor TIGIT in glioblastoma and multiple sclerosis[J/OL]. *bioRxiv*, 2019, preprint online[2021-07-24]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/591131v1>. DOI:10.1101/591131.
- [13] WESTERGAARD M C W, MILNE K, PEDERSEN M, *et al.* Changes in the tumor immune microenvironment during disease progression in patients with ovarian cancer[J/OL]. *Cancers*, 2020, 12(12): 3828 [2021-07-24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33352957/>. DOI:10.3390/cancers12123828.
- [14] ANG W W, PAN X X, HAN D, *et al.* Clinical significance of CD8⁺ T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains⁺ in locally advanced gastric cancer treated with SOX regimen after D2 gastrectomy[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(6): e1593807[2021-07-24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31069158/>. DOI:10.1080/2162402X.2019.1593807.
- [15] MACFARLANE A W 4th, YEUNG H M, ALPAUGH R K, *et al.* Impacts of pembrolizumab therapy on immune phenotype in patients with high-grade neuroendocrine neoplasms[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(7): 1893-1906. DOI:10.1007/s00262-020-02811-5.
- [16] WU K, ZENG J, SHI X L, *et al.* Targeting TIGIT inhibits bladder cancer metastasis through suppressing IL-32[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2022, 12: 801493[2021-07-24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35069212/>. DOI:10.3389/fphar.2021.801493.
- [17] LIANG R P, ZHU X D, LAN T Y, *et al.* TIGIT promotes CD8⁺ T cells exhaustion and predicts poor prognosis of colorectal cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(10): 2781-2793. DOI:10.1007/s00262-021-02886-8.
- [18] BLAKE S J, STANNARD K, LIU J, *et al.* Suppression of metastases using a new lymphocyte checkpoint target for cancer immunotherapy[J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(4): 446-459. DOI:10.1158/2159-8290.CD-15-0944.
- [19] KURTULUS S, SAKUISHI K, NGIOW S F, *et al.* TIGIT predominantly regulates the immune response via regulatory T cells[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(11): 4053-4062. DOI:10.1172/JCI81187.
- [20] JOLLER N, LOZANO E, BURKETT P R, *et al.* Treg cells expressing the coinhibitory molecule TIGIT selectively inhibit proinflammatory Th1 and Th17 cell responses[J]. *Immunity*, 2014, 40(4): 569-581. DOI:10.1016/j.immuni.2014.02.012.
- [21] FOURCADE J, SUN Z J, CHAUVIN J M, *et al.* CD226 opposes TIGIT to disrupt tregs in melanoma[J/OL]. *JCI Insight*, 2018, 3(14): e121157 [2021-07-24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30046006/>. DOI:10.1172/jci.insight.121157.
- [22] DING Q Q, CHAUVIN J M, ZAROOUR H M. Targeting novel inhibitory receptors in cancer immunotherapy[J/OL]. *Semin Immunol*, 2020, 49: 101436[2021-07-24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33288379/>. DOI:10.1016/j.smim.2020.101436.
- [23] SARHAN D, CICHOCKI F, ZHANG B, *et al.* Adaptive NK cells with low TIGIT expression are inherently resistant to myeloid-derived suppressor cells[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(19): 5696-5706. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-16-0839.
- [24] YEO J, KO M, LEE D H, *et al.* TIGIT/CD226 axis regulates anti-tumor immunity[J/OL]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(3): 200 [2021-07-24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33670993/>. DOI:10.3390/ph14030200.
- [25] LIU S, ZHANG H, LI M, *et al.* Recruitment of Grb2 and SHIP1 by the ITT-like motif of TIGIT suppresses granule polarization and cytotoxicity of NK cells[J]. *Cell Death Differ*, 2013, 20(3): 456-464. DOI:10.1038/cdd.2012.141.
- [26] LI M, XIA P Y, DU Y, *et al.* T-cell immunoglobulin and ITIM domain (TIGIT) receptor/poliovirus receptor (PVR) ligand engagement suppresses interferon- γ production of natural killer cells via β -arrestin 2-mediated negative signaling[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(25): 17647-17657. DOI:10.1074/jbc.M114.572420.
- [27] JOLLER N, HAFLE J P, BRYNEDAL B, *et al.* Cutting edge:

- TIGIT has T cell-intrinsic inhibitory functions[J]. *J Immunol*, 2011, 186(3): 1338-1342. DOI:10.4049/jimmunol.1003081.
- [28] ZHANG Q, BI J C, ZHENG X D, *et al.* Blockade of the checkpoint receptor TIGIT prevents NK cell exhaustion and elicits potent anti-tumor immunity[J]. *Nat Immunol*, 2018, 19(7): 723-732. DOI: 10.1038/s41590-018-0132-0.
- [29] HAN J H, CAI M M, GREIN J, *et al.* Effective anti-tumor response by TIGIT blockade associated with Fc γ R engagement and myeloid cell activation[J/OL]. *Front Immunol*, 2020, 11: 573405 [2021-07-24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33117369/>. DOI: 10.3389/fimmu.2020.573405.
- [30] CHOW M T, OZGA A J, SERVIS R L, *et al.* Intratumoral activity of the CXCR3 chemokine system is required for the efficacy of anti-PD-1 therapy[J]. *Immunity*, 2019, 50(6): 1498-1512. DOI:10.1016/j.immuni.2019.04.010.
- [31] HANSEN K, KUMAR S, LOGRONIO K, *et al.* COM902, a novel therapeutic antibody targeting TIGIT augments anti-tumor T cell function in combination with PVRIG or PD-1 pathway blockade[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(12): 3525-3540. DOI: 10.1007/s00262-021-02921-8.
- [32] GRAPIN M, RICHARD C, LIMAGNE E, *et al.* Optimized fractionated radiotherapy with anti-PD-L1 and anti-TIGIT: a promising new combination[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 160 [2021-07-24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31238970/>. DOI:10.1186/s40425-019-0634-9.
- [33] ZUO S G, WEI M, XU T C, *et al.* An engineered oncolytic vaccinia virus encoding a single-chain variable fragment against TIGIT induces effective antitumor immunity and synergizes with PD-1 or LAG-3 blockade[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(12): e002843 [2021-07-24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34949694/>. DOI:10.1136/jitc-2021-002843.
- [34] CHEN X, SONG X M, LI K, *et al.* Fc γ R-binding is an important functional attribute for immune checkpoint antibodies in cancer immunotherapy[J/OL]. *Front Immunol*, 2019, 10: 292 [2021-07-24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30863404/>. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00292.
- [35] PREILLON J, CUENDE J, RABOLLI V, *et al.* Restoration of T-cell effector function, depletion of tregs, and direct killing of tumor cells: the multiple mechanisms of action of a-TIGIT antagonist antibodies[J]. *Mol Cancer Ther*, 2021, 20(1): 121-131. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-20-0464.
- [36] NIU J, MAURICE-DROR C, LEE D H, *et al.* First-in-human phase 1 study of the anti-TIGIT antibody vibostolimab as monotherapy or with pembrolizumab for advanced solid tumors, including non-small-cell lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(2): 169-180. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.11.002.
- [37] BI J C. CD226: a potent driver of antitumor immunity that needs to be maintained[J/OL]. *Cell Mol Immunol*, 2021 [2021-07-24]. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00633-0>. DOI:10.1038/s41423-020-00633-0.
- [38] CHASHCHINA A, MÄRKLIN M, HINTERLEITNER C, *et al.* DNAM-1/CD226 is functionally expressed on acute myeloid leukemia (AML) cells and is associated with favorable prognosis [J/OL]. *Sci Reports*, 2021, 11: 18012. [2021-07-24]. <https://www.nature.com/articles/s41598-021-97400-6>. DOI:10.1038/s41598-021-97400-6.
- [39] GIMENO L, GONZÁLEZ-LOZANO I, SOTO-RAMÍREZ M F, *et al.* CD8⁺ T lymphocytes are sensitive to NKG2A/HLA-E licensing interaction: role in the survival of cancer patients[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2021, 10(1): 1986943 [2021-07-24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34676148/>. DOI:10.1080/2162402X.2021.1986943.
- [40] JIN H S, KO M, CHOI D S, *et al.* CD226 hi CD8⁺ T cells are a prerequisite for anti-TIGIT immunotherapy[J]. *Cancer Immunol Res*, 2020, 8(7): 912-925. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-19-0877.
- [41] JIN Z Y, LAN T B, ZHAO Y, *et al.* Higher TIGIT⁺CD226⁻ γ δ T cells in patients with acute myeloid leukemia[J]. *Immunol Investig*, 2022, 51(1): 40-50. DOI:10.1080/08820139.2020.1806868.
- [42] MCLANE L M, ABDEL-HAKEEM M S, WHERRY E J. CD8 T cell exhaustion during chronic viral infection and cancer[J]. *Annu Rev Immunol*, 2019, 37: 457-495. DOI:10.1146/annurev-immunol-041015-055318.
- [43] WEULERSSE M, ASRIR A, PICHLER A C, *et al.* Eomes-dependent loss of the co-activating receptor CD226 restrains CD8⁺ T cell anti-tumor functions and limits the efficacy of cancer immunotherapy[J]. *Immunity*, 2020, 53(4): 824-839. DOI:10.1016/j.immuni.2020.09.006.
- [44] BRAUN M, AGUILERA A R, SUNDARRAJAN A, *et al.* CD155 on tumor cells drives resistance to immunotherapy by inducing the degradation of the activating receptor CD226 in CD8⁺ T cells[J]. *Immunity*, 2020, 53(4): 805-823. DOI:10.1016/j.immuni.2020.09.010.
- [45] WANG B, ZHANG W, JANKOVIC V, *et al.* Combination cancer immunotherapy targeting PD-1 and GITR can rescue CD8⁺ T cell dysfunction and maintain memory phenotype[J/OL]. *Sci Immunol*, 2018, 3(29): eaat7061 [2021-07-24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30389797/>. DOI:10.1126/sciimmunol.aat7061.
- [46] WEULERSSE M, ASRIR A, PICHLER A C, *et al.* Eomes-dependent loss of the co-activating receptor CD226 restrains CD8⁺ T cell anti-tumor functions and limits the efficacy of cancer immunotherapy[J]. *Immunity*, 2020, 53(4): 824-839. DOI:10.1016/j.immuni.2020.09.006.
- [47] ZHU Y W, PANICCIA A, SCHULICK A C, *et al.* Identification of CD112R as a novel checkpoint for human T cells[J]. *J Exp Med*, 2016, 213(2): 167-176. DOI:10.1084/jem.20150785.
- [48] ZENG T, CAO Y, JIN T, *et al.* The CD112R/CD112 axis: a breakthrough in cancer immunotherapy[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 285 [2021-07-24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34507594/>. DOI:10.1186/s13046-021-02053-y.
- [49] MURTER B, PAN X, OPHIR E, *et al.* Mouse PVRIG has CD8⁺ T cell-specific coinhibitory functions and dampens antitumor immunity[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(2): 244-256. DOI: 10.1158/2326-6066.cir-18-0460.

[收稿日期] 2021-09-11

[修回日期] 2022-01-20

[本文编辑] 黄静怡