

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.03.011

· 综述 ·

## 新型免疫检查点分子 VISTA 的研究进展

### Research progress in a novel immune checkpoint molecule VISTA

吴昊宇<sup>1</sup>综述, 蒋敬庭<sup>1,2</sup>审阅(1. 苏州大学附属第三医院 肿瘤生物诊疗中心, 江苏 常州 213003; 2. 苏州大学细胞治疗研究院, 江苏 常州 213003)

**[摘要]** T细胞活化V结构域免疫球蛋白抑制因子(VISTA)是一种新型免疫检查点蛋白,具有与B7家族相似但独特的结构。VISTA在多种细胞中表达,包括髓系细胞和肿瘤细胞。在肿瘤中,VISTA可能通过调节髓系细胞和T细胞起到免疫抑制的作用。临床研究发现,VISTA在多种癌症中表达并与患者预后相关,可能是癌症治疗的潜在靶点,已有多种VISTA拮抗剂正在研发中。然而对VISTA分子机制和在免疫治疗中的确切作用仍需进一步研究。VISTA最新研究进展包括其与配体的相互作用以及其在肿瘤免疫治疗中的应用可能是免疫检查点抑制剂治疗实体肿瘤的新理论依据。

**[关键词]** V型免疫球蛋白T细胞活化抑制因子;免疫检查点阻断治疗;肿瘤免疫治疗

**[中图分类号]** R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-853x(2024)03-0283-06

免疫检查点阻断(immune checkpoint blockade, ICB)治疗已成为一种被广泛使用的肿瘤免疫治疗手段。其中细胞毒性T淋巴细胞抗原-4(CTLA-4)和程序性细胞死亡蛋白-1(PD-1)及其配体(PD-L1)的相关研究已经逐趋完善,且目前已有靶向药物应用于临床治疗。其他的新型免疫检查点靶点如程序性细胞死亡蛋白配体2(programmed cell death 1 ligand 2, PD-L2)<sup>[1]</sup>、淋巴细胞活化基因-3(lymphocyte activation gene-3, LAG-3)<sup>[2]</sup>、T细胞免疫球蛋白和黏蛋白结构域蛋白-3(T cell immunoglobulin domain and mucin domain-3, TIM-3)<sup>[3-4]</sup>、T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域(T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains, TIGIT)<sup>[5]</sup>也在广泛地研究和开发中,但响应率较低,且存在免疫相关不良反应(immune-related adverse event, irAE)<sup>[6]</sup>。因此,新的免疫检查点靶点亟待开发,以改善当前的免疫治疗疗效。T细胞活化V结构域免疫球蛋白抑制因子(V-domain immunoglobulin suppressor of T cell activation, VISTA)作为一种新发现的免疫检查点,相关研究相对较少,具有潜在的临床应用价值。本文总结了VISTA在肿瘤免疫治疗中发挥的作用及意义。

#### 1 VISTA的结构、功能与表达

VISTA基因V<sub>5</sub>ir又称PD-1H、B7-H5、Dies-1、Gi24和DD1 $\alpha$ ,全长279个氨基酸,其中包括一个由30个氨基酸组成的单N端Ig结构区、一个柄结构、一个由21个氨基酸组成的跨膜结构区以及一个由95个氨基酸组成的胞内结构区。其胞外结构域具有一个保守的免疫球蛋白(Ig)V样折叠,与B7家族配体(如PD-L1和PD-L2)高度同源<sup>[7-8]</sup>。然而,VISTA的

胞外结构域在许多方面不同于典型的B7家族Ig-V样结构域。VISTA包含10条 $\beta$ 链,而典型的B7家族只有9条 $\beta$ 链<sup>[9]</sup>。相较于其同属Ig超家族的其他成员,VISTA的IgV结构域增加了三个半胱氨酸(Cys44, Cys83和Cys144),柄区增加了1个半胱氨酸(Cys177),并在C'和D链之间插入了一个环结构(IRNFTLQHLQHGHSHLKAN)。此外,与PD-1类似,VISTA有一个单一的IgV结构域。这一结构特征表明,VISTA可能主要作为受体发挥作用<sup>[10]</sup>。

VISTA在造血组织中主要表达于髓系细胞。对小鼠模型的分析表明,VISTA在巨噬细胞、常规树突状细胞、单核细胞和循环中性粒细胞等髓系细胞中组成性高表达<sup>[9-10]</sup>。VISTA也被证实于CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T细胞和Foxp3<sup>+</sup>调节性T细胞以及抗原递呈细胞(antigen presenting cell, APC)上表达,在NK细胞或B细胞上的表达较低(表1)。人类VISTA基因也在造血细胞系中表达,同时在组织中检测到大量浸润的白细胞,这些结果与小鼠一致<sup>[11-12]</sup>。

VISTA也在黑色素瘤<sup>[13]</sup>、肾细胞癌<sup>[14]</sup>、非小细胞肺癌<sup>[15]</sup>等恶性肿瘤细胞上高表达<sup>[16]</sup>。VISTA在肿瘤细胞和淋巴细胞中的表达使其成为肿瘤免疫治疗的潜在靶点。

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(No. 82303164, No.81972869, No.32270955);江苏省重点研发计划专项资金项目(No. BE2022719);江苏省自然科学基金(No. BK20211065);江苏省医学重点学科项目(No. YXZDXK202236);常州市社会发展科技支撑项目(No. CE20235058)

**[作者简介]** 吴昊宇(1995—),男,博士生,主要从事肿瘤免疫治疗的研究。E-mail: whuwuhaoyu@163.com

**[通信作者]** 蒋敬庭, E-mail: jiangjingting@suda.edu.cn

表1 VISTA在不同细胞或器官中的表达

细胞/器官组织	表达水平	参考文献
CD11b <sup>+</sup> 单核细胞	高	[17]
CD66b <sup>+</sup> 中性粒细胞	高	[10]
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> T细胞	低	[10]
NK细胞	低	[10]
B细胞	低	[10]
脾	高	[18]
肺	高	[18]
淋巴结	中等	[10]
骨髓	高	[18]
肌肉	低	[18-19]
生殖系统(卵巢/精巢)	低	[18-19]
肾脏	低	[18-19]

## 2 VISTA及其配体生物学功能

VISTA配体的鉴定与筛选是开发VISTA靶向药物的核心环节。目前,多项研究都强调了可能存在的VISTA配体。V-set和Ig结构域包含蛋白3(V-set and Ig domain-containing 3, VSIG-3)是一种主要在睾丸和卵巢表达的I型跨膜蛋白,其胞外结构域包含V样和C2免疫球蛋白结构域以及羧基端PDZ结构域。研究利用纯化的VSIG-3蛋白处理外周血单个核细胞,发现VSIG-3能够抑制外周血单个核细胞的增殖以及IFN- $\gamma$ 和TNF- $\alpha$ 的分泌,表明VSIG-3是免疫反应的下调调节因子<sup>[20]</sup>。蛋白-蛋白对接模型和功能酶联免疫吸附结合试验证实了VISTA和VSIG-3之间的相互作用<sup>[11,20]</sup>,它与VISTA的相互作用有助于抑制T细胞反应,包括降低IL-2、IL-17、C-C基序趋化因子配体3(CCL3)、C-C基序趋化因子配体5(C-C motif chemokine ligand 5, CCL5)和CXCL11的表达<sup>[11]</sup>,这些因子都是调节人体内环境平衡的关键组分。

另一个已被确认的配体是P-选择素糖蛋白配体-1(p-selectin glycoprotein ligand-1, PSGL-1)。PSGL-1是一种120 kD的I型跨膜蛋白,表达于白细胞微绒毛顶端,通常为240 kD的同型二聚体。其具有包含适当糖基化N-末端的50~60 nm胞外域。在N端附近,还带有一个岩藻糖基化的O-连接糖链唾液酸Lewis X (sialyl Lewis X, sLeX)和一个相邻的酪氨酸硫酸盐,负责介导与不同选择素的结合。PSGL-1在大多数外周血细胞中表达,包括B细胞、NK细胞、髓系细胞、初始T细胞和记忆T细胞。PSGL-1作为一种黏附分子与P-选择素共同参与了早期T淋巴细胞祖细胞向胸腺的迁移<sup>[21]</sup>。近期的一项研究<sup>[22]</sup>发现,注射了B16-GP33黑色素瘤细胞的小鼠在使用抗PSGL-1

后提高了肿瘤免疫效应,同时也有研究证明了VISTA和PSGL-1之间的pH依赖性相互作用<sup>[23]</sup>。由于肿瘤微环境(TME)的pH值与VISTA与PSGL-1结合所需的pH值一致,这一特征可能在调节VISTA在肿瘤免疫中的功能中发挥重要作用。

## 3 VISTA是肿瘤中髓系细胞的免疫抑制分子

有研究<sup>[18,24]</sup>证明,VISTA在髓系细胞中表达水平较高,推测VISTA可能通过髓系细胞在癌症进展中发挥作用。研究<sup>[25]</sup>显示,VISTA能够通过促进髓系抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSC)的负调控作用,促进TME的免疫抑制。研究人员分析了Vsig<sup>-/-</sup>小鼠腹腔中的巨噬细胞,发现VISTA可以通过调节肿瘤坏死因子受体相关因子6(tumor necrosis factor receptor associated factor 6, TRAF6)的多泛素化和蛋白表达来下调TLR/TRAF6/TAK1信号通路<sup>[25]</sup>。VISTA还可以抑制髓系细胞中促炎细胞因子的表达和髓样分化初级反应88(myeloid differentiation primary response 88, MyD88)依赖的TLR信号传导,对MyD88<sup>-/-</sup> EG7胸腺瘤荷瘤小鼠进行抗VISTA阻断治疗的研究证实了这一点,且与WT小鼠相比,MyD88<sup>-/-</sup>小鼠的治疗效果较差<sup>[25]</sup>,同时还显示VISTA在小鼠和人类肿瘤中MDSC上高表达,并促进其免疫抑制功能。

然而,VISTA在癌症中的作用主要取决于肿瘤细胞还是髓系细胞仍不确定。早期研究<sup>[17,26-28]</sup>显示,VISTA在肿瘤细胞中表达有限,但也有多项研究发现,VISTA在一些肿瘤类型,如黑色素瘤、胃癌、间皮瘤、结直肠癌等显示出高表达。尽管如此,VISTA已被确定为可抑制肿瘤相关髓系细胞的调节因子,因此将VISTA阻断抗体与免疫刺激策略相结合可提高肿瘤免疫治疗的疗效。

## 4 VISTA对T细胞的抑制作用

虽然VISTA在T细胞上的表达不如髓系细胞丰富,但其作为T淋巴细胞的抑制分子具有重要意义。研究<sup>[18,29]</sup>表明,在VISTA-Ig融合蛋白存在的情况下,用抗CD3刺激小鼠和人的CD4<sup>+</sup> T细胞和CD8<sup>+</sup> T细胞后,细胞增殖和趋化因子生成减少。这种抑制作用使研究人员相信,当环境中没有抗原时,VISTA具有对抗自身免疫的保护作用。基于VISTA缺陷小鼠的研究<sup>[30-31]</sup>观察到,在体外重新激活时,这些细胞的活化T细胞频率升高,IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-17A和其他趋化因子的产生增加。在另一项研究<sup>[18]</sup>中,研究人员建立了生殖细胞系VISTA缺失的小鼠模型,结果显示VISTA缺陷导致了严重的皮肤炎症等自身免疫症

状。为了进一步研究 VISTA 对 T 细胞的抑制作用, 研究人员设计了一种重组的 VISTA-Ig 融合蛋白, 在体外处理 CD3 刺激的 T 细胞, 并测定其早期 TCR 活化标志物的表达和凋亡。刺激后 CD69、CD44 和 CD62L 等标志物均被抑制, 表明细胞的活化与部分亚型的分化被抑制, 但未观察到凋亡。

此外, 有研究<sup>[32]</sup>发现, 敲除 VISTA 基因会导致 T 细胞亚群的变化, 体现为初始 T 细胞亚群明显减少, 而记忆性 T 细胞亚群相应增加。敲除 VISTA 基因或用抗体阻断 VISTA 能够引起抗原特异性 T 细胞的增殖并使其耐受度降低。但在炎症环境中, VISTA 在抗原特异性 T 细胞中的表达降低, 其限制初始 T 细胞应答的能力丧失。这些发现提示 VISTA 是一种重要的免疫检查点分子, 能够遏制 T 细胞活化的早期阶段以及从静止向启动的过渡。这一研究结果提供了新的治疗可能性: 在 PD-1 阻断之前或同时引入 VISTA 靶向药物, 可能通过抑制 T 细胞耗竭来增强 T 细胞免疫应答。

## 5 VISTA 在肿瘤中的表达及其意义

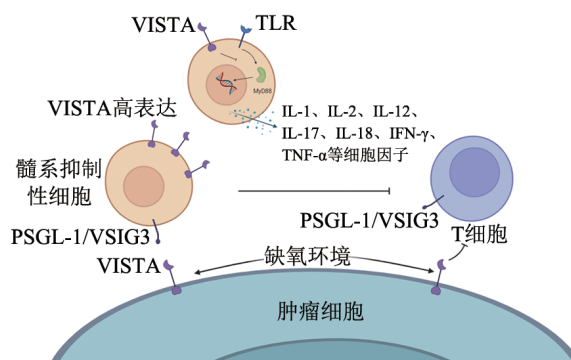
VISTA 与多种癌症的进展有关。作为一种免疫检查点蛋白, VISTA 在上皮样恶性胸膜间皮瘤的肿瘤细胞和免疫细胞中均过表达, 且 VISTA 高表达与良好预后相关<sup>[33]</sup>。然而在结肠癌患者中, VISTA 高表达与不良预后相关。研究人员还发现, 在 CT26 小鼠结肠癌模型中, VISTA 的表达主要集中在缺氧区域, 可能的机制是缺氧能够诱导缺氧诱导因子(HIF)-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$  与 VISTA 启动子结合上调 VISTA 表达, 提示缺氧是 TME 中调控 VISTA 的细胞内在机制<sup>[34]</sup>。这与 PD-L1 的研究非常相似, 符合 PD-L1 与 VISTA 结构上的相似性<sup>[35]</sup>。这些研究还表明, 缺氧可诱导 MDSC 高表达 VISTA, 并促进其对 T 细胞增殖和活化的抑制。研究<sup>[36]</sup>还发现, VISTA 也在原代急性髓系白血病中高表达, 并与转录因子 STAT3 高度相关。研究人员通过应用 STAT3 抑制剂 W1046 抑制了 STAT3 下游信号通路, 同时观察到 VISTA 的表达下调, 验证了 VISTA 表达与 STAT3 的相关性。

研究者也对 VISTA 与其他免疫检查点的关联感兴趣。在黑色素瘤细胞中也发现了 VISTA 的特异性表达, 并促进肿瘤的发生发展。相关研究<sup>[37]</sup>发现, VISTA 的表达与肿瘤细胞和某些免疫细胞亚群中 PD-L1 的表达增强相关。在胃癌中, VISTA 的表达与 PD-1 和 PD-L1 相关。研究<sup>[26]</sup>发现, 肿瘤进展过程中免疫细胞 VISTA 表达发生变化, 并在微卫星稳定的胃癌和 EB 病毒阴性的胃癌中检测到 VISTA 和 PD-L1 的共表达, 提示胃癌进展和转移中存在双重免

疫逃逸机制。

### 5.1 VISTA 临床研究

多项临床研究<sup>[15,37]</sup>表明, VISTA 在多种人类癌症中均有表达, 包括黑色素瘤、肺癌、乳腺癌、卵巢癌等。在一些恶性肿瘤中, VISTA 表达升高与不良预后和生存率降低相关, 包括总生存率和无病生存率降低, 显示出 VISTA 表达作为癌症预后和预测标志物的前景。此外, VISTA 表达也与抗 PD-1/PD-L1 等其他免疫治疗的耐药性相关。



TLR: Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR)。

图1 VISTA 在不同细胞中表达并发挥免疫抑制功能

临床研究<sup>[38-39]</sup>发现, 循环 T 细胞上 LAG3、BTLA 和 VISTA 高表达的患者在联合使用 PD-L1 和 MEK 抑制剂的治疗中获益更大。该联合治疗降低了 CD8<sup>+</sup> VISTA<sup>+</sup> T 细胞的比例, 患者无进展生存情况得到改善。这一结果提示 VISTA 可能与 MAPK 信号通路相关。这些研究观察到 VISTA 与其他免疫检查点存在共表达情况, 但 VISTA 是否与其他检查点存在相互作用, 以及对于肿瘤免疫的具体影响尚不清楚。另外也有研究<sup>[40]</sup>发现, 抗 PD-1 治疗与抗 VISTA 治疗相互独立。确定不同免疫检查点之间的作用关系将是未来肿瘤免疫治疗研究的关键一步。目前临床研究正在探索将 VISTA 抑制剂与免疫检查点抑制剂、化疗或靶向治疗相结合, 以增强抗肿瘤免疫应答和克服耐药机制。同时, 正在努力开发可准确评估 VISTA 表达并预测患者对 VISTA 靶向治疗反应的可靠生物标志物。这包括开拓免疫组织化学检测和其他诊断工具来检测肿瘤组织中 VISTA 的表达。

VISTA 的临床研究仍在不断发展, 正在进行的试验将为其治疗提供有价值的见解。继续努力了解 VISTA 在发病机制、患者选择和联合治疗策略中的作用, 将有助于确定未来靶向 VISTA 的临床效用。

### 5.2 VISTA 拮抗剂的研究

鉴于 VISTA 作为一种新型免疫检查点的巨大潜力, 针对 VISTA 的多种药物正在开发和研究中。



VISTA 药物开发的主要方法之一是开发特异性阻断 VISTA 抑制信号的单克隆抗体。临床前研究已经验证 VISTA 阻断抗体在增强抗肿瘤免疫应答方面的有效性。这些抗体旨在破坏 VISTA 与其 T 细胞上受体之间的相互作用, 从而消除对免疫激活的遏制。在多种临床前肿瘤模型中, 三种 VISTA 拮抗剂单克隆抗体正在开发中: VSTB112、P1-068767 (BMS-767) 和 SG7。其中 VSTB112 曾在晚期癌症患者的 I 期试验 (NCT02671955i) 中使用, 但由于未公开的原因, 该药物的试验已经暂停。目前, VSTB112 (CI-8993) 的临床试验已改由 CURIS 公司继续进行。BMS-767 是一种 pH 选择性 VISTA 药物。仅在 pH=6.040 时阻断 VISTA-VSIG3 的相互作用。SG7 mAb 对人 VISTA 的

亲和力是 BMS-767 或 VSTB-112 的 25~50 倍。该药物在人、猴和小鼠中对 VISTA 具有独特的跨物种反应性, 因此, 可以在小鼠中测试临床候选抗体, 而 VSTB112 和 BMS-767 拮抗单抗仅与人 VISTA 结合。这是因为 SG7 与 VISTA 上一个独特的表位结合。其他单克隆抗体如 HMBD-002<sup>[41]</sup> 等也在临床试验中。

其他药物, 如 CA-170 (NCT0281287) 也处于临床开发阶段中。CA-170 是科沃斯制药公司开发的一种试验性小分子药物, 是 PD-L1, PD-L2 和 VISTA 的检查点拮抗剂。前期临床研究<sup>[42]</sup> 已经确认, CA-170 可以通过抑制 VISTA 和 PD-L1 促进多种肿瘤模型中的 T 细胞生长和活化。其他的 VISTA 药物也在开发与临床试验中 (表 2)。

表 2 目前研究中的 VISTA 靶向药物

药物名称	功能	临床试验分期	NCT 代码	参考文献
CA-170	PD-L1, PD-L2 和 VISTA 检查点拮抗剂	I 期	NCT02812875	[42]
HMBD-002	靶向 VISTA 的单克隆抗体	I 期	NCT05082610	[43]
SNS-101	条件激活型 VISTA 阻断抗体	II 期	NCT05864144	[44]
CI-8993	拮抗 VISTA 信号通路的人 IgG1 kappa 单克隆抗体	I 期	NCT04475523	[45]

## 6 结 语

VISTA 作为一种新的免疫检查点而受到广泛关注。目前, 已对 VISTA 的结构、表达以及部分免疫抑制功能已有初步了解。而对 VISTA 的具体分子机制与临床应用仍有待研究, 尤其是在肿瘤免疫治疗领域中的研究仍需进一步深入。VISTA 在 TME 中的免疫应答机制至关重要。了解 VISTA 抑制免疫过程的确切途径将为不同类型癌症的治疗提供更多的靶点。研究已经显示了 VISTA 与相关免疫细胞相互作用的一些证据, 以阐明 VISTA 抑制其抗肿瘤活性的机制。在这一免疫抑制过程中, 明确哪种细胞类型占主导地位也是 VISTA 调控肿瘤免疫反应的关键。目前, 已经确认 VSIG3 和 PSGL-1 这两种 VISTA 配体, 但其下游信号通路尚不清楚。PSGL-1 是一种 pH 依赖的配体, 那么除了肿瘤微环境的低 pH 外, 还有哪些其他条件可以引起 pH 值的变化? 对这些问题的研究将有助于开发 VISTA 阻断的最佳干预措施。VISTA 与其他免疫检查点受体共表达的作用与机制有待于进一步研究, 同时需要更多涉及靶向 VISTA 治疗的临床前研究和临床试验, 以评估其在各种肿瘤情况中的安全性、疗效和潜在不良反应。研究有助于确立 VISTA 作为肿瘤免疫治疗靶点的地位, 也为免疫检查点疗法耐受患者提供解决新方案。

## [参考文献]

- [1] WANG Y Q, DU J, GAO Z Y, *et al.* Evolving landscape of PD-L2: bring new light to checkpoint immunotherapy[J]. *Br J Cancer*, 2023, 128(7): 1196-1207. DOI: 10.1038/s41416-022-02084-y.
- [2] MING Q Q, CELIAS D P, WU C, *et al.* LAG3 ectodomain structure reveals functional interfaces for ligand and antibody recognition[J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(7): 1031-1041. DOI: 10.1038/s41590-022-01238-7.
- [3] CAI L T, LI Y C, TAN J X, *et al.* Targeting LAG-3, TIM-3, and TIGIT for cancer immunotherapy[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1): 101[2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37670328/>. DOI: 10.1186/s13045-023-01499-1.
- [4] DIXON K O, TABAKA M, SCHRAMM M A, *et al.* TIM-3 restrains anti-tumour immunity by regulating inflammasome activation[J]. *Nature*, 2021, 595(7865): 101-106. DOI: 10.1038/s41586-021-03626-9.
- [5] CHU X J, TIAN W T, WANG Z Q, *et al.* Co-inhibition of TIGIT and PD-1/PD-L1 in cancer immunotherapy: mechanisms and clinical trials[J/OL]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 93[2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37291608/>. DOI: 10.1186/s12943-023-01800-3.
- [6] MORAD G, HELMINK B A, SHARMA P, *et al.* Hallmarks of response, resistance, and toxicity to immune checkpoint blockade[J]. *Cell*, 2021, 184(21): 5309-5337. DOI: 10.1016/

- j.cell.2021.09.020.
- [7] TAGLIAMENTO M, AGOSTINETTO E, BOREA R, *et al.* VISTA: a promising target for cancer immunotherapy?[J]. *Immunotargets Ther*, 2021, 10: 185-200. DOI: 10.2147/ITT.S260429.
- [8] HOSSEINKHANI N, DERAKHSHANI A, SHADBAD M A, *et al.* The role of V-domain ig suppressor of T cell activation (VISTA) in cancer therapy: lessons learned and the road ahead[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 676181 [2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34093577/>. DOI: 10.3389/fimmu.2021.676181.
- [9] WANG Y C, ZHANG H, LIU C, *et al.* Immune checkpoint modulators in cancer immunotherapy: recent advances and emerging concepts[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 111[2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35978433/>. DOI: 10.1186/s13045-022-01325-0.
- [10] XU W W, HIÉU T, MALARKANNAN S, *et al.* The structure, expression, and multifaceted role of immune-checkpoint protein VISTA as a critical regulator of anti-tumor immunity, autoimmunity, and inflammation[J]. *Cell Mol Immunol*, 2018, 15(5): 438-446. DOI: 10.1038/cmi.2017.148.
- [11] TANG X Y, XIONG Y L, SHI X G, *et al.* IGSF11 and VISTA: a pair of promising immune checkpoints in tumor immunotherapy[J/OL]. *Biomark Res*, 2022, 10(1): 49[2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35831836/>. DOI: 10.1186/s40364-022-00394-0.
- [12] GAIKWAD S, AGRAWAL M Y, KAUSHIK I, *et al.* Immune checkpoint proteins: Signaling mechanisms and molecular interactions in cancer immunotherapy[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86(Pt 3): 137-150. DOI: 10.1016/j.semcancer.2022.03.014.
- [13] ISSAM SALAH N E I, MARNISSI F, LAKHDAR A, *et al.* The immune checkpoint VISTA is associated with prognosis in patients with malignant uveal melanoma[J/OL]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1225140[2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37662962/>. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1225140.
- [14] HONG S J, YUAN Q, XIA H Z, *et al.* Establishment of an *Ex vivo* tissue culture model for evaluation of antitumor efficacy in clear cell renal cell carcinoma[J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 12: 851191[2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35463322/>. DOI: 10.3389/fonc.2022.851191.
- [15] ZHANG Y H, HU J Y, JI K, *et al.* CD39 inhibition and VISTA blockade may overcome radiotherapy resistance by targeting exhausted CD8<sup>+</sup> T cells and immunosuppressive myeloid cells[J/OL]. *Cell Rep Med*, 2023, 4(8): 101151 [2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37567173/>. DOI: 10.1016/j.xcrm.2023.101151.
- [16] HUANG X, ZHANG X Z, LI E L, *et al.* VISTA: an immune regulatory protein checking tumor and immune cells in cancer immunotherapy[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 83[2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32600443/>. DOI: 10.1186/s13045-020-00917-y.
- [17] VESELY M D, KIDACKI M, GAULE P, *et al.* Immune inhibitory molecule PD-1 homolog (VISTA) colocalizes with CD11b myeloid cells in melanoma and is associated with poor outcomes[J]. *J Invest Dermatol*, 2024, 144(1): 106-115. DOI: 10.1016/j.jid.2023.07.008.
- [18] WANG L, RUBINSTEIN R, LINES J L, *et al.* VISTA, a novel mouse Ig superfamily ligand that negatively regulates T cell responses[J]. *J Exp Med*, 2011, 208(3): 577-592. DOI: 10.1084/jem.20100619.
- [19] YUAN L, TATINENI J, MAHONEY K M, *et al.* VISTA: a mediator of quiescence and a promising target in cancer immunotherapy[J]. *Trends Immunol*, 2021, 42(3): 209-227. DOI: 10.1016/j.it.2020.12.008.
- [20] XIE X X, CHEN C P, CHEN W T, *et al.* Structural basis of VSIG3: the ligand for VISTA[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 625808[2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33841409/>. DOI: 10.3389/fimmu.2021.625808.
- [21] LING T T, LIU J, DONG L, *et al.* The roles of P-selectin in cancer cachexia[J/OL]. *Med Oncol*, 2023, 40(11): 338 [2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37870739/>. DOI: 10.1007/s12032-023-02207-2.
- [22] DEROGATIS J M, VIRAMONTES K M, NEUBERT E N, *et al.* Targeting the PSGL-1 immune checkpoint promotes immunity to PD-1-resistant melanoma[J]. *Cancer Immunol Res*, 2022, 10(5): 612-625. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-21-0690.
- [23] JOHNSTON R J, SU L J, PINCKNEY J, *et al.* VISTA is an acidic pH-selective ligand for PSGL-1[J]. *Nature*, 2019, 574 (7779): 565-570. DOI: 10.1038/s41586-019-1674-5.
- [24] MARTIN A S, MOLLOY M, UGOLKOV A, *et al.* VISTA expression and patient selection for immune-based anticancer therapy[J/OL]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1086102[2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36891296/>. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1086102.
- [25] XU W W, DONG J, ZHENG Y W, *et al.* Immune-checkpoint protein VISTA regulates antitumor immunity by controlling myeloid cell-mediated inflammation and immunosuppression[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(9): 1497-1510. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0489.
- [26] RÖCKEN C. Predictive biomarkers in gastric cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(1): 467-481. DOI: 10.1007/s00432-022-04408-0.
- [27] OFFIN M, YANG S R, EGGER J, *et al.* Molecular characterization of peritoneal mesotheliomas[J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(3): 455-460. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.09.012.
- [28] LI T, TAN Y T, CHEN Y X, *et al.* Methionine deficiency facilitates antitumour immunity by altering m<sup>6</sup>A methylation of immune checkpoint transcripts[J]. *Gut*,

- 2023, 72(3): 501-511. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-326928.
- [29] LINES J L, PANTAZI E, MAK J, *et al.* VISTA is an immune checkpoint molecule for human T cells[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(7): 1924-1932. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1504.
- [30] WANG L, LE MERCIER I, PUTRA J, *et al.* Disruption of the immune-checkpoint VISTA gene imparts a proinflammatory phenotype with predisposition to the development of autoimmunity[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(41): 14846-14851. DOI: 10.1073/pnas.1407447111.
- [31] ELTANBOULY M A, ZHAO Y D, SCHAAFSMA E, *et al.* VISTA: a target to manage the innate cytokine storm[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 11: 595950[2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33643285/>. DOI: 10.3389/fimmu.2020.595950.
- [32] ELTANBOULY M A, ZHAO Y D, NOWAK E, *et al.* VISTA is a checkpoint regulator for naïve T cell quiescence and peripheral tolerance[J/OL]. *Science*, 2020, 367(6475): eaay0524[2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31949051/>. DOI: 10.1126/science.aay0524.
- [33] MULLER S, LAI W V, ADUSUMILLI P S, *et al.* V-domain Ig-containing suppressor of T-cell activation (VISTA), a potentially targetable immune checkpoint molecule, is highly expressed in epithelioid malignant pleural mesothelioma[J]. *Mod Pathol*, 2020, 33(2): 303-311. DOI: 10.1038/s41379-019-0364-z.
- [34] DENG J, LI J N, SARDE A, *et al.* Hypoxia-induced VISTA promotes the suppressive function of myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(7): 1079-1090. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0507.
- [35] NOMAN M Z, DESANTIS G, JANJI B, *et al.* PD-L1 is a novel direct target of HIF-1 $\alpha$ , and its blockade under hypoxia enhanced MDSC-mediated T cell activation[J]. *J Exp Med*, 2014, 211(5): 781-790. DOI: 10.1084/jem.20131916.
- [36] MO J S, DENG L, PENG K R, *et al.* Targeting STAT3-VISTA axis to suppress tumor aggression and burden in acute myeloid leukemia[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1): 15[2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36849939/>. DOI: 10.1186/s13045-023-01410-y.
- [37] ROSENBAUM S R, KNECHT M, MOLLAEI M, *et al.* FOXD3 regulates VISTA expression in melanoma[J]. *Cell Rep*, 2020, 30(2): 510-524. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.12.036.
- [38] YARCHOAN M, COPE L, RUGGIERI A N, *et al.* Multicenter randomized phase II trial of atezolizumab with or without cobimetinib in biliary tract cancers[J/OL]. *J Clin Invest*, 2021, 131(24): e152670[2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34907910/>. DOI: 10.1172/JCI152670.
- [39] RUGGIERI A N, YARCHOAN M, GOYAL S, *et al.* Combined MEK/PD-L1 inhibition alters peripheral cytokines and lymphocyte populations correlating with improved clinical outcomes in advanced biliary tract cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(19): 4336-4345. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-1123.
- [40] SCHAAFSMA E, CROTEAU W, ELTANBOULY M, *et al.* VISTA targeting of T-cell quiescence and myeloid suppression overcomes adaptive resistance[J]. *Cancer Immunol Res*, 2023, 11(1): 38-55. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-22-0116.
- [41] DIMASCIO L, THAKKAR D, GANDHI N, *et al.* HMBD-002 is a novel, neutralizing, anti-VISTA antibody exhibiting strong preclinical efficacy and safety, being developed as a monotherapy and in combination with pembrolizumab[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15\_suppl): e14569[2023-12-10]. [https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15\\_suppl.e14569](https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.e14569). DOI: 10.1200/jco.2021.39.15\_suppl.e14569.
- [42] SASIKUMAR P G, SUDARSHAN N S, ADURTHI S, *et al.* PD-1 derived CA-170 is an oral immune checkpoint inhibitor that exhibits preclinical anti-tumor efficacy[J/OL]. *Commun Biol*, 2021, 4(1): 699[2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34103659/>. DOI: 10.1038/s42003-021-02191-1.
- [43] THAKKAR D, PALIWAL S, DHARMADHIKARI B, *et al.* Rationally targeted anti-VISTA antibody that blockades the C-C' loop region can reverse VISTA immune suppression and remodel the immune microenvironment to potently inhibit tumor growth in an Fc independent manner[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(2): e003382[2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35131861/>. DOI: 10.1136/jitc-2021-003382.
- [44] VAN DER HORST E, JIANG Z G, MALHOTRA K, *et al.* SNS-101, a highly selective monoclonal antibody against the active form of VISTA, demonstrates significantly reduced cytokine release[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16\_suppl): e14504[2023-12-10]. [https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.16\\_suppl.e14504](https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.16_suppl.e14504). DOI: 10.1200/jco.2022.40.16\_suppl.e14504.
- [45] ZONG L J, MO S W, SUN Z Z, *et al.* Analysis of the immune checkpoint V-domain Ig-containing suppressor of T-cell activation (VISTA) in endometrial cancer[J]. *Mod Pathol*, 2022, 35(2): 266-273. DOI: 10.1038/s41379-021-00901-y.

[收稿日期] 2023-12-22

[修回日期] 2024-02-18

[本文编辑] 向正华