

靶向 CD155 及其受体的药物研究进展

郑学敏, 李桂霞, 郝瑞家, 刘艳菊, 韩进, 王根辈*, 李剑*

天士力生物医药股份有限公司, 天津 300410

摘要: 分化簇 155 (CD155) 是一种单次跨膜的细胞表面蛋白, 在正常组织中表达量很少或不表达, 但在包括胰腺癌、胆管癌、结直肠癌、非小细胞肺癌、膀胱癌、乳腺癌的多种恶性肿瘤中高表达, 使其能够成为抗肿瘤药物的理想靶点。CD155 作为细胞黏附分子参与肿瘤细胞的黏附、迁移和极化, 还作为免疫调节分子与 T 细胞或 NK 细胞上的包括 TIGIT、DNAM-1、CD96 的共刺激或共抑制受体相互作用, 发挥免疫调节作用, 影响免疫微环境。目前靶向 CD155 及其受体的药物研发火热, 其高亲和力受体 TIGIT 有多种药物进入 III 期临床, 直接靶向 CD155 及其受体 DNAM-1 和 CD96 的肿瘤治疗也逐渐增加。通过对靶向 CD155 及其受体的药物研究进展进行综述, 以为后续的药物研发提供依据。

关键词: 分化簇 155; 受体; DNAM-1; TIGIT; CD96; 肿瘤

中图分类号: R966

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2022)09-2160-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.09.045

Research progress on drugs targeting CD155 and its receptor

ZHENG Xue-min, LI Gui-xia, HAO Rui-jia, LIU Yan-ju, HAN Jin, WANG Gen-bei, LI Jian

Tasly Biopharma Co., Ltd, Tianjin 300410, China

Abstract: Cluster of differentiation 155 (CD155) is a single-pass transmembrane cell surface protein with little or no expression in normal tissues, but in pancreatic cancer, cholangiocarcinoma, colorectal cancer, non-small cell lung cancer, bladder cancer and breast cancer. It is highly expressed in various malignant tumors of breast cancer, which makes it as an ideal target for anti-tumor drugs. As a cell adhesion molecule, CD155 participates in the adhesion, migration, and polarization of tumor cells. It also acts as an immunoregulatory molecule and interacts with costimulatory or costimulatory receptors on T cells or NK cells, including TIGIT, DNAM-1, and CD96, which regulates and affects the immune microenvironment. At present, the research and development of drugs targeting CD155 and its receptors is hot, and its high-affinity receptor TIGIT has a variety of drugs entering Phase III clinical trials, and tumor treatments that directly target CD155 and its receptors DNAM-1 and CD96 are also gradually increasing. This article reviews research progress of drugs targeting CD155 and its receptors, in order to provide a basis for subsequent drug development.

Key words: CD155; receptor; DNAM-1; TIGIT; CD96; tumor

分化簇 155 (CD155) 是一种单次跨膜的细胞表面蛋白, 最被熟知的功能是作为脊髓灰质炎病毒受体^[1-2]。随着对 CD155 的研究逐渐深入, 根据其发现领域的不同有多种基因和蛋白的命名, 包括 CD155、脊髓灰质炎病毒受体 (PVR)、脊髓灰质炎病毒敏感基因 (PVS)、疱疹病毒进入介体 D (HVED)、连接样蛋白分子 5 (NECL5、Necl-5)、肿瘤相关糖蛋白 E4 (TAGE4)。

CD155 基因位于人类 19 号染色体 (NCU

000019.10) 上, 被转录成一个由 8 个不同外显子组成的 20 kb mRNA 序列, 如果 8 个外显子全部翻译总共 417 个氨基酸^[3]。CD155 具有两种跨膜的选择性剪接的亚型, 分别表示为 α 、 δ , 跨膜 CD155 是重要免疫细胞受体的配体, 可以与其他可溶性免疫配体相互作用^[4-5]。CD155 δ 定位于顶端和基底外侧膜, 而 CD155 α 定位于极化上皮细胞的基底外侧膜。CD155 还有两种缺乏跨膜区域的剪接亚型, 即 β 、 γ 。 β 、 γ 被描述为可溶或分泌的亚型存在于许多

收稿日期: 2022-06-29

作者简介: 郑学敏, 女, 副研究员, 硕士, 主要从事药理毒理方面的研究。E-mail: tsl-zhengxuemin@tasly.com

*通信作者: 王根辈, 男, 高级工程师, 博士, 主要从事药理毒理研究。E-mail: wanggenbei@tasly.com

李剑, 男, 博士, 主要从事新药研发研究, E-mail: lijian16@tasly.com

不同的体液中,具体作用尚未得到详细研究,由于各种癌症患者的血清中可溶性 CD155 水平的增加,因此 β 、 γ 型 CD155 有可能作为癌症发展和进展的潜在标志^[6]。

CD155 的细胞内结构域 ITIM 可以招募重要的信号,如含 SH2 的酪氨酸磷酸酶-2 (SHP-2),以启动信号转导^[5,7]。CD155 启动信号转导之前,与其他免疫球蛋白家族成员相互作用,如 CD155 可与血小板衍生生长因子受体 (PDGFR) 等生长因子受体相互作用,从而增强生长因子介导的 Ras-Raf-MEK-ERK 信号;CD155 与整合素 $\alpha\beta 3$ 相互作用,从而促进细胞的迁移。因此 CD155 通过与其他免疫球蛋白成员相互作用促使 CD155 在促进细胞增殖、迁移、抑制和存活方面发挥细胞固有的作用;在肿瘤细胞内促进肿瘤进展、侵袭和转移^[8-10]。

CD155 是免疫细胞上激活和抑制受体识别的少数配体之一。目前发现的 CD155 的配体有 3 种, DNAM-1 (DNAX 辅助分子 1; CD226) 是一种识别 CD155 和连接蛋白-2 的激活或共刺激受体,在大多数免疫细胞上表达,包括 T 细胞、B 细胞、NK 细胞和单核细胞,其与 CD155 的亲合性较低。TIGIT (VSIG9、WUCAM 和 VSTM3) 是一种在 NK 细胞、活化和记忆性 T 细胞和 Treg 上表达的抑制性受体,是 CD155 高亲和性的受体。CD155 还与 CD96 结合,CD96 是免疫球蛋白超家族的另一个受体成员,最近也被描述为 Th9 和 NK 细胞的抑制性受体。因此 CD155 是一种免疫调节分子,通过与激活和抑制受体相互作用影响免疫反应的结果^[11]。

CD155 的表达情况使其能够成为抗肿瘤药物的理想靶点。CD155 在正常组织中表达量很少或不表达,但在包括胰腺癌^[12]、胆管癌^[13]、结直肠癌^[14]、非小细胞肺癌^[15]、膀胱癌^[16]、乳腺癌^[17]的多种恶性肿瘤中高表达。在 HPA 网站上检索到 CD155 的过表达与宫颈癌、尿路上皮癌、肺癌患者的不良预后明显相关^[18]。

近年来对于 CD155 靶点及其受体的抗肿瘤药物研究逐渐增多。CD155 除作为脊髓灰质炎病毒受体的功能外,也作为细胞黏附分子参与肿瘤细胞的黏附、迁移和极化^[19],还作为免疫调节分子与 T 细胞或 NK 细胞上的包括 TIGIT、DNAM-1、CD96 的共刺激或共抑制受体相互作用,发挥免疫调节作用,影响免疫微环境。目前靶向 CD155 及其受体的药物研发火热,其高亲和力受体 TIGIT 有多种药物

进入 III 期临床,直接靶向 CD155 及其受体 DNAM-1、CD96 的肿瘤治疗也逐渐增加。本文通过对靶向 CD155 及其受体的药物研究进展进行综述,以期为后续的药物研发提供依据。

1 靶向 CD155 药物

靶向 CD155 治疗肿瘤最早的药物研发是通过有效感染肿瘤细胞的重组溶瘤脊髓灰质炎病毒直接靶向过度表达 CD155 的肿瘤细胞,导致其溶解和细胞死亡,进一步发挥免疫调节作用。随着 CD155 功能的逐渐深入,靶向阻断 CD155 作为免疫检查点抑制剂的作用,通过抗体阻断肿瘤微环境中免疫细胞的抑制性相互作用,逆转免疫抑制,增加肿瘤浸润淋巴细胞 (TIL) 激活和细胞毒性,最终导致肿瘤细胞死亡。或用单克隆抗体阻断 CD155 高表达的肿瘤细胞,通过阻断肿瘤细胞的发展和转移而发挥抗肿瘤作用。除此之外可以靶向 CD155 的受体阻断免疫检查点抑制通路。

1.1 靶向 CD155 的脊髓灰质炎病毒

CD155 最早作为脊髓灰质炎病毒受体而被发现和进一步的研究,根据 Clinicaltrials 数据库的检索,针对 CD155 靶点进展最快的是脊髓灰质炎溶瘤病毒 (PVSRIPO),已经进入临床 II 期 (脑胶质瘤、黑色素瘤)^[20]。PVSRIPO 是由杜克大学研发,现转让给 Istari 公司进行开发和商业化。PVSRIPO 是通过将脊髓灰质炎骨架中 IRES 替换为人 2 型鼻病毒 (HRV2) IRES 元件改造过的减毒活疫苗株,与 CD155 受体结合,实现在肿瘤部位靶向溶瘤,并在远端通过免疫作用发挥抗肿瘤作用^[21-22]。颅内注射 PVSRIPO 治疗胶质母细胞瘤的 I 期临床研究结果显示十分有临床意义的结果,24 个月的总生存率为 21%,并持续至 36 个月^[23],而历史数据总生存期仅为 14.4 个月^[24-25]。瘤内注射 PVSRIPO 治疗黑色素瘤的 I 期临床研究结果显示,总缓解率为 33%,非注射部位也显示出部分缓解^[26]。除此之外,PVSRIPO 治疗单独使用或与免疫检查点抑制剂联用治疗其他实体瘤、乳腺癌等的 I~II 期临床研究正在进行中。临床前研究结果显示 PVSRIPO 在体外感染、激活并诱导 DC 细胞,体内在注射部位招募并激活 Th1 细胞因子为主的 DC 细胞,有效地激发肿瘤抗原特异性 CD8⁺T 细胞,诱导 CD8⁺T 细胞迁移到肿瘤部位,延缓肿瘤生长,提高小鼠肿瘤模型的存活率,在肿瘤微环境中通过选择性 TBK1-IRF3 信号介导抗肿瘤免疫发挥作用^[27-29]。

1.2 靶向 CD155 的免疫检查点抑制剂

COM701 是第一款靶向 CD155 的免疫检查点抑制剂,是以色列 Compugen 公司研发的人源化的 IgG4 型抗体。临床前研究表明 COM701 抑制 CD155 增强了 T 细胞和 NK 细胞作用,导致肿瘤抑制,治疗晚期实体瘤的 I 期临床显示出良好的安全性^[30]。与纳武利尤单抗单抗联用的 I 期临床研究结果表明,单药和联用的部分缓解率分别为 69%、75%,耐受性良好^[31]。目前 COM701 与纳武利尤单抗、BMS 公司的 TIGIT 单抗 BMS-986207 的三联治疗实体瘤的 I/II 期临床研究正在进行,同时 Compugen 公司自主研发的新一代 TIGIT 抗体 COM901 的 I 期临床正在进行单药或与 COM701 的联用研究探索。

NTX-1088 是一种能够阻断 CD155 的单克隆抗体,2022 AACR 上报道了 NTX-1088 高亲和力的与 CD155 结合,阻断 CD155 与 DNAM-1 结合,阻止 DNAM-1 的内化,恢复其在免疫细胞表面的表达,同时阻断 TIGIT 和 CD96,阻断相应的抑制信号通路^[32]。且 NTX-1088 对 T 细胞和 NK 细胞的激活作用优于 TIGIT 抗体,与帕博利珠单抗的联用作用优于 TIGIT 抗体。2022 年 6 月 Clinicaltrials 上公布了一项 NTX-1088 单药或与帕博利珠单抗联用治疗实体瘤的 I 期临床研究^[33]。

1.3 其他靶向 CD155 的药物

从药融云数据中检索到的靶向 CD155 的抗体,包括 Tasrif Pharmaceutical LLC 公司开发的 TSRF-786C、Agenus Inc 开发的 AGEN-1327、BrightPath Biotherapeutics Co Ltd 开发的 BP-1211 均在临床前研究中^[34]。

2 靶向 CD155 受体药物

2.1 靶向 CD155 受体 DNAM-1 的药物

DNAM-1 (CD226) 的激活导致原代人类细胞中 NK、T 细胞的增殖、分化和细胞因子的产生。有研究表明,抗 DNAM-1 拮抗剂抗体可以完全阻断抗细胞程序性死亡-配体 1 (PD-L1) 治疗小鼠肿瘤模型的疗效,证明 DNAM-1 在抗肿瘤免疫中激动性的作用^[35]。

礼来公司开发的靶向 DNAM-1 药物 LY3435151 是一种 Fc 段突变缺失的 IgG1 全人源化的 DNAM 的激动型抗体。LY3435151 的生物活性、功能经多种方法确证,在人源化小鼠模型中与程序性死亡受体 1 (PD-1) 抗体相比具有相似至更优的体内活性^[36]。2019 年 10 月开展 I 期临床,仅入组

了 2 例受试者,由于公司策略调整而终止了该临床。由于在剂量爬坡阶段就终止了该临床,因此未收集到更多数据。

巴黎公立医院集团资助了一项以 DNAM-1 作为肝癌免疫治疗的生物标志物的临床,2021 年 9 月开始,预计招募 120 例患者^[37]。

2.2 靶向 CD155 受体 TIGIT 的药物

T 细胞或 NK 细胞上表达的 TIGIT 受体与肿瘤细胞上表达的 CD155 结合,下调 T 细胞或 NK 细胞的功能,TIGIT 已成为抗肿瘤反应的关键抑制剂,可阻碍癌症免疫周期的多个步骤^[38-39]。虽然靶向 TIGIT 的药物还没有新药上市,根据目前在研药物品种的信息,预计很快第一款药物即将上市。已经有 4 种药物处在 III 期临床研究中,包括罗氏公司研发的替瑞利尤单抗 (tiragolumab)、百济神州研发的 ociperlimab、Arcus Bioscience 公司开发的 domvanalimab、默沙东研发的维博利单抗 (vibostolimab)。处于临床 II 期的也有 7 家,包括阿斯利康的 AZD-2936、OncoMed Pharmaceuticals Inc 的艾替利单抗 (etigilimab)、Gensun Biopharma Inc 的 ZG-005、百时美施贵宝的 ONO-4686、葛兰素史克的 belrestotug、上海君实生物的 JS-006、上海复宏汉霖的 HLX-301。现在处在临床 I 期、临床前的药物多达 50 余项。

2.2.1 III 期临床药物研发 罗氏研发替瑞利尤单抗是关注度最高、研发进度进展最快的 TIGIT 抗体,正在进行 III 期临床。替瑞利尤单抗是一种具有完整 Fc 区的全人源化的 IgG1 抗体,与阿特珠单抗 (atezolizumab) 治疗联合治疗实体瘤的 Ia/Ib 期临床研究显示在多种肿瘤中具有抗肿瘤活性,且未增加安全性风险,特别是在一个扩增队列中,14 例 PD-L1 阳性转移性非小细胞肺癌患者中有 7 例受试者对联合用药有响应^[40-41]。根据此研究结果开展了 1 项联合阿特珠单抗治疗 PD-L1 阳性的晚期非小细胞肺癌的 II 期临床,结果显示经过 10.5 个月的中位随访,联用研究的客观缓解率 (ORR) (37%对 21%)、无进展生存时间 (PFS) (5.6 对 3.9 个月; HR 为 0.58) 得到显著改善^[42],并根据此结果开展了联用阿特珠单抗的 III 期临床。今年公布的 II 期临床的最终结果显示中位 PFS 为 5.4 个月对安慰剂 3.6 个月^[43-44]。除非小细胞肺癌适应症外,替瑞利尤单抗多项单药或联用的临床正在进行,其中 III 期临床适应症包括非小细胞肺癌、鳞状细胞癌、转移

性非小细胞肺癌、转移性食管癌,开展的 II 期临床适应症包括头颈癌、宫颈癌、胰腺肿瘤、黑色素瘤、咽喉肿瘤、腺癌等,对多种实体瘤的 I 期临床也正在进行。不幸的是,今年罗氏及其共同开发方基因泰克公布其治疗非小细胞肺癌的 III 期临床失败,由于 PFS 未达到主要终点^[45],但其他适应症的探索仍在继续。

默沙东研发的维博利单抗也是具有 Fc 功能的 IgG1 型 TIGIT 单抗,目前正在开展 4 项非小细胞肺癌的 III 期临床,包括与帕博利珠单抗联用一线治疗非小细胞肺癌、与化疗联用治疗晚期不可切除的非小细胞肺癌、与帕博利珠单抗或阿特珠单抗联用治疗广泛期晚期非小细胞肺癌、与帕博利珠单抗联用治疗转移性非小细胞肺癌^[46]。未经 PD-1/PD-1 治疗的晚期/转移性实体瘤患者中评估了维博利单抗联合帕博利珠单抗的安全性和初步有效性,结果显示联用研究整体可耐受,在未经 PD-1/PD-L1 治疗的非小细胞肺癌患者,ORR 为 26%,经 PD-1/PD-L1 治疗后复发非小细胞肺癌患者 ORR 为 3%^[47-48]。

百济神州开发的 ociperlimab 是国内企业研发进展最快的 TIGIT 抗体,是具有 Fc 段功能的抗体,临床前研究显示 ociperlimab 对 TIGIT 具有高亲和性,解离常数(K_d)为 0.135 nmol/L,有效阻断 TIGIT 与 CD155 结合,动物模型中单药或联用 PD-1 单抗展现了良好的抗肿瘤活性^[49]。ociperlimab 治疗转移性非小细胞肺癌的 III 期临床在 2021 年 6 月开始。治疗食管癌、宫颈癌、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、小细胞肺癌、肝癌的 II 期临床正在进行中。

Arcus Bioscience 公司开发的 domvanalimab 单抗与 PD-1 单抗联用治疗非小细胞肺癌的 III 期临床正在进行。与上述 3 种抗体不同,domvanalimab 是 Fc 段静默的抗体,沉默的 Fc 结构域被认为可以消除携带 TIGIT 的免疫细胞耗尽的可能性^[50]。

2.2.2 I/II 期临床药物研发 BMS 公司研发的 BMS-986207 是一种 Fc 段静默的单克隆抗体,与 PD-1 或 PD-L1 单抗联用治疗非小细胞肺癌的 II 期临床正在招募中。

EOS-448 是 Teos Therapeutics 研发的,在 2021 AACR 公布的 I 期临床剂量递增研究中,EOS-448 在晚期癌症中表现出良好的耐受性和临床活性,在 20 名晚期难治癌症患者中,有 1 名患者证实部分缓解,9 名患者疾病控制^[51]。临床前研究显示 EOS-448 可以逆转 CD155/TIGIT 轴 γ T 细胞的免疫抑制作

用,与其他免疫调节剂(Ox-40、41-BB、GITR)具有协同抗肿瘤作用^[52]。其与 PD-1 联用的 I/II 期临床正在进行中。

艾替利单抗是 OncoMed Pharmaceuticals Inc 研发的新一代 TIGIT 抗体,完成了在晚期实体瘤患者中的 Ia 期剂量递增临床试验,并在选定肿瘤类型中与纳武利尤单抗联合进行 Ib 期研究,在 Ia 期研究中,7 名受试者(30%)疾病稳定,在 Ib 期中,1 名受试者部分缓解;1 名受试者的病情稳定长达 8 个月。Ia、Ib 期的 PFS 分别是 56.0、57.5 d^[53-54]。

AGEN1777 是 Agenus 公司研发的双特异性抗体,正在进行单药及与 PD-1 联用的 I 期临床^[55]。ZG005 是泽景制药的 TIGIT/PD-1 的双特异性抗体,2022 年 1 月获批美国临床^[56]。BTA6005、BTA6021 是百奥泰研发的两款 TIGIT 抗体,均在 I 期临床研究中,其中 BTA6021 是差异化的 TIGIT 抗体,具有抗体依赖的细胞毒作用(ADCC)增强功能^[57]。SEA-TGT 是 Seattle Genetics 公司研发的新一代 TIGIT 抗体,正在进行 I 期临床,临床前研究显示 SEA-TGT 独特的骨架增强了与 Fc γ RIIIa 的结合,增强了 TIGIT 阳性调节 T 细胞的耗竭和抗原提呈细胞的激活,单药或与 PD-1 单抗联用具有抗肿瘤活性、与免疫调节剂 vention ADC 联用产生增强的治疗作用^[58-59]。

2.2.3 临床前研究 早期临床研究中 TIGIT 单抗及其联用展现出令人期待的结果,随着抗体技术的发展及对靶点的逐渐深入研究,临床前对差异化 TIGIT 的抗体研究仍然在火热进行,主要集中在增强抗体的活性、全人源化抗体、增强 NK 细胞的活性方面^[60-62]。

2.3 靶向 CD155 受体 CD96 的药物

CD96 在 T 细胞、NK 细胞表面表达,与 CD155 的低亲和力较 TIGIT 低 10 倍以上,CD96 对免疫细胞的调节作用因细胞类型不同而不同^[63-64]。靶向 CD96 的药物进展最快的为葛兰素史克研发的 GSK-6097608,正在进行临床 I 期。

3 结语

虽然 CD155 的靶点发现较早,但是对其研究多数局限在其作为脊髓灰质炎病毒的受体作用。近年来对 CD155 的研究逐渐增多,由于 CD155 在正常组织中表达水平有限,而在多种肿瘤组织中高表达,使其能够成为肿瘤靶向治疗的靶点。由于 CD155 的内源性功能,过度表达的 CD155 促进肿

瘤细胞的侵袭、迁移、增殖和转移,除此之外,CD155介导的激活和抑制信号之间的平衡维持了免疫细胞的正常功能,使 CD155 成为抗肿瘤治疗的理想靶点。针对 CD155 的高亲和力受体 TIGIT 的药物是目前进展较快的一类免疫检查点抑制剂,已经有多种药物进入 III 期临床,而且进入 III 期临床的药物均正在同时开展多项 III/II 期临床,已经成为继 PD-1/PD-L1 之后下一代免疫检查点抑制剂研发的主要竞争靶点,但是针对 CD155 或其受体的药物,无论是在临床前或临床证明单药的安全性、有效性后均开展了联用研究,说明了针对免疫治疗肿瘤靶点的复杂性,单药治疗受限于肿瘤患者免疫状态的变化和耐药性的问题,很难与现有疗法进行头对头的比较。综上所述,针对 CD155 及其受体药物研发是值得关注的肿瘤靶向治疗的方向,联用研究是临床前和临床开发的趋势。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Mendelsohn C L, Wimmer E, Racaniello V R. Cellular receptor for poliovirus: molecular cloning, nucleotide sequence, and expression of a new member of the immunoglobulin superfamily [J]. *Cell*, 1989, 56: 855-865.
- [2] Khan S, Peng X, Yin J, et al. Characterization of the new world monkey homologues of human poliovirus receptor CD155 [J]. *J Virol*, 2008, 82: 7167-7179.
- [3] Bowers J R, Readler J M, Sharma P, et al. Poliovirus Receptor: More than a simple viral receptor [J]. *Virus Res*, 2017, 242: 1-6.
- [4] Oda T, Ohka S, Nomoto A. Ligand stimulation of CD155alpha inhibits cell adhesion and enhances cell migration in fibroblasts [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 319(4): 1253-1264.
- [5] Ohka S, Ohno H, Tohyama K, et al. Basolateral sorting of human poliovirus receptor alpha involves an interaction with the mu1B subunit of the clathrin adaptor complex in polarized epithelial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 287(4): 941-948.
- [6] Iguchi-Manaka A, Okumura G, Kojima H, et al. Increased soluble CD155 in the serum of cancer patients [J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0152982.
- [7] Yusa S I, Catina T L, Campbell K S. SHP-1- and Phosphotyrosine-independent inhibitory signaling by a killer cell Ig-like receptor cytoplasmic domain in human NK cells [J]. *J Immunol*, 2002, 168(10): 5047-5057.
- [8] Kakunaga S, Ikeda W, Shingai T, et al. Enhancement of serum- and platelet-derived growth factor-induced cell proliferation by Necl-5/tage4/poliovirus receptor/CD155 through the Ras-Raf-MEK-ERK signaling [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(35): 36419.
- [9] Kinugasa M, Amano H, Satomi-Kobayashi S, et al. Necl-5/poliovirus receptor interacts with VEGFR2 and regulates VEGF-induced angiogenesis [J]. *Circ Res*, 2012, 110(5): 716-726.
- [10] Mueller S, Wimmer E. Recruitment of nectin-3 to cell-cell junctions through trans-heterophilic interaction with CD155, A vitronectin and poliovirus receptor that localizes to alpha(v)beta3 integrin-containing membrane microdomains [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(33): 31251-31260.
- [11] Brlić P K, Roviš T L, Cinamon G, et al. Targeting PVR (CD155) and its receptors in anti-tumor therapy [J]. *Cell Mol Immunol*, 2019, 16(1): 40-52.
- [12] Nishiwada S, Sho M, Yasuda S, et al. Clinical significance of CD155 expression in human pancreatic cancer [J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(4): 2287-2297.
- [13] Huang D W, Mei H, Lin X S, et al. CD155 expression and its correlation with clinicopathologic characteristics, angiogenesis, and prognosis in human cholangiocarcinoma [J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 3817-3825.
- [14] Zheng Q, Wang B, Jian G, et al. CD155 knockdown promotes apoptosis via AKT/Bcl/Bax in colon cancer cells [J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 22(1): 131-140.
- [15] Xu Y, Cui G, Jiang Z, et al. Survival analysis with regard to PD-L1 and CD155 expression in human small cell lung cancer and a comparison with associated receptors [J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(3): 2960-2968.
- [16] Zhang J, Zhu Y, Wang Q, et al. Poliovirus receptor CD155 is up-regulated in muscle-invasive bladder cancer and predicts poor prognosis [J]. *Urol Oncol*, 2019, 38(2): 41.e11-41.e18.
- [17] Yong H, Cheng R, Li X, et al. CD155 expression and its prognostic value in postoperative patients with breast cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 115: 108884.
- [18] PVR [DB/OL]. <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000073008-PVR>.
- [19] Takai Y, Irie K, Shimizu K, et al. Nectins and nectin-like molecules: roles in cell adhesion, migration, and polarization [J]. *Cancer Sci*, 2003, 94(8): 655-667.
- [20] PVSRIPO [DB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=PVSRIPO&term=&cntry=&state=&city=&dist=>.
- [21] Gromeier M, Lachmann S, Rosenfeld M R. Intergeneric poliovirus recombinants for the treatment of malignant glioma [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(12): 6803-6808.
- [22] Goetz C, Gromeier M. Preparing an oncolytic poliovirus

- recombinant for clinical application against glioblastoma multiforme [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2010, 21(2-3): 197-203.
- [23] Annick D, Matthias G, Herndon J E, *et al.* Recurrent glioblastoma treated with recombinant poliovirus [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(2): 150-161.
- [24] Jiang T, Mao Y, Ma W, *et al.* CCGC clinical practice guidelines for the management of adult diffuse gliomas [J]. *Cancer Lett*, 2016, 375(2): 263-273.
- [25] Yang P, Wang Y, Peng X, *et al.* Management and survival rates in patients with glioma in China (2004–2010): A retrospective study from a single-institution [J]. *J Neurooncol*, 2013, 113(2): 259-266.
- [26] Beasley G, Farrow N, Landa K, *et al.* 302 A phase I trial of intratumoral PVSRIPO in patients with unresectable treatment refractory melanoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(Suppl 3): A329-A329.
- [27] Brown M C, Holl E K, Boczkowski D, *et al.* Cancer immunotherapy with recombinant poliovirus induces IFN-dominant activation of dendritic cells and tumor antigen-specific CTLs [J]. *Sci Translat Med*, 2017, 9(408): ea4220.
- [28] Mosaheb M M, Dobrikova E Y, Brown M C, *et al.* Genetically stable poliovirus vectors activate dendritic cells and prime antitumor CD8 T cell immunity [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 524.
- [29] Brown M C, Mosaheb M M, Mohme M, *et al.* Viral infection of cells within the tumor microenvironment mediates antitumor immunotherapy via selective TBK1-IRF3 signaling [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1858.
- [30] Vaena D, Patnaik A, Hamilton E, *et al.* Abstract CT168: Phase I study of COM701 (a novel checkpoint inhibitor of PVRIG) in patients with advanced solid tumors [A]. Atlanta: AACR Annual Meeting 2019, 2019.
- [31] COM701 Shows Antitumor Activity, +/- Nivolumab [J]. *Cancer Discov*, 2020; 10(6): 752.
- [32] NTX-1088, A first-in-class anti-PVR mAb mediates DNAM1-dependent antitumor immunity [OL]. AACR Annual Meeting 2022. abstractsonline.com.
- [33] A Study of NTX-1088, a Monoclonal Antibody Targeting the Poliovirus Receptor (PVR, CD155), as Monotherapy and Combined With Pembrolizumab [DB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05378425?cond=A+Study+of+NTX-1088%2C+a+Monoclonal+Antibody+Targeting+the+Poliovirus+Receptor+%28PVR%2C+CD155%29%2C+as+Monotherapy+and+Combined+With+Pembrolizumab&draw=2&rank=1>.
- [34] CDD [OL]. <https://db.pharmexcloud.com/home>
- [35] Johnston R, Comps-Agrar L, Hackney J, *et al.* The immunoreceptor TIGIT regulates antitumor and antiviral CD8(+) T cell effector function.[J]. *Cancer Cell*, 2014, 26(6): 923-937.
- [36] A Phase 1a/1b Study of LY3435151 Administered to Patients with Advance Solid Tumors [OL]. https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/77/NCT04099277/Prot_000.pdf.
- [37] Genentech 公布广泛期小细胞肺癌 III 期 SKYSCRAPER-02 研究最新数据 [OL]. <http://www.pharmadj.com/cms/detail.htm?item.id=4901c5e5b09111ecbee6fa163e42049a>.
- [38] Harjunpää H, Guillerey C. TIGIT as an emerging immune checkpoint [J]. *Clin Exp Immunol*, 2020, 200(2): 108- 119.
- [39] Yeo J, Ko M, Lee D H, *et al.* TIGIT/CD226 axis regulates anti-tumor immunity [J]. *Pharmaceuticals* (Basel), 2021, 14(3): 200.
- [40] Ismaili N. Advances in the management of non-small cell lung cancer (NSCLC): A new practice changing data from asco 2020 annual meeting [J]. *Cancer Treat Res Commun*, 2020, 25: 100239.
- [41] Tiragolumab impresses in multiple trials [J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(8): 1086-1087.
- [42] Horvath L, Pircher A. ASCO 2020 non-small lung cancer (NSCLC) personal highlights [J]. *Memo*, 2021, 14(1): 66- 69.
- [43] Sidaway P. Tiragolumab active in PD-L1+NSCLC [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(7): 428.
- [44] Recondo G, Mezquita L. Tiragolumab and atezolizumab in patients with PD-L1 positive non-small-cell lung cancer [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(6): 695-697.
- [45] Mullard A. Roche's anti-TIGIT drug suffers a phase III cancer setback [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(5): 327.
- [46] Vibostolimab [DB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Vibostolimab&term=&cntry=&state=&city=&dist=>.
- [47] An anti-TIGIT antibody with a PD-1 inhibitor shows promise in solid tumors [J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(1): 14.
- [48] 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.
- [49] Chen X, Xue L, Xiao Ding X, *et al.* An Fc-competent anti-human TIGIT blocking antibody ociperlimab (BGB-A1217) elicits strong immune responses and potent anti-tumor efficacy in pre-clinical models [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 828319.
- [50] Non-Small Cell Lung Cancer, PD-L1 Positive (ARC-7) [OL]. <https://arcusbio.com/clinical-trials/lung-cancer/>

- [51] An anti-TIGIT antibody that engages with the immune system in multiple ways [OL]. <https://www.iteostherapeutics.com/pipeline/tigit-antagonist-monoclonal-antibody/>
- [52] 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.
- [53] Etigilimab (MPH313) [OL]. <https://www.mereobiopharma.com/our-pipeline/etigilimab-mph313/>
- [54] Mettu N B, Ulahannan S V, Bendell J C, *et al.* A phase 1a/b open-label, dose-escalation study of etigilimab alone or in combination with nivolumab in patients with locally advanced or metastatic solid tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(5): 882-892.
- [55] AGEN1777 anti-TIGIT bispecific [OL]. <https://agenusbio.com/agen1777-tigit-bispecific/>
- [56] 泽璟制药宣布 ZG005 粉针剂临床试验申请获得 FDA 批准 [OL]. <https://www.zelgen.com/xinwenzhongxin/2022/01-21/280.html>.
- [57] 百奥泰研发管线 [OL]. <https://bio-thera.com/plus/list.php?tid=16>.
- [58] Seagen to Highlight Data from Novel Targeted Therapies at AACR [OL]. [https://investor.seagen.com/press-releases/news-details/2021/Seagen-to-Highlight-Data-from-](https://investor.seagen.com/press-releases/news-details/2021/Seagen-to-Highlight-Data-from-Novel-Targeted-Therapies-at-AACR/default.aspx)
- [Novel-Targeted-Therapies-at-AACR/default.aspx](https://investor.seagen.com/press-releases/news-details/2021/Seagen-to-Highlight-Data-from-Novel-Targeted-Therapies-at-AACR/default.aspx).
- [59] Seattle Genetics Announces Clinical Hold on Several Phase 1 Trials of Vadastuximab Talirine (SGN-CD33A) [OL]. <https://investor.seagen.com/press-releases/news-details/2016/Seattle-Genetics-Announces-Clinical-Hold-on-Several-Phase-1-Trials-of-Vadastuximab-Talirine-SGN-CD33A/default.aspx>.
- [60] Han D, Xu Y, Zhao X, *et al.* A novel human anti-TIGIT monoclonal antibody with excellent function in eliciting NK cell-mediated antitumor immunity [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 534: 134-140.
- [61] Jeong B S, Nam H, Lee J, *et al.* Structural and functional characterization of a monoclonal antibody blocking TIGIT [J]. *MAbs*, 2022, 14(1): 2013750.
- [62] Shirasuna K, Koelsch G, Seidel-Dugan C, *et al.* Characterization of ASP8374, a fully-human, antagonistic anti-TIGIT monoclonal antibody [J]. *Cancer Treat Res Commun*, 2021, 28(6): 100433.
- [63] Seth S, Maier M K, Qiu Q, *et al.* The murine pan T cell marker CD96 is an adhesion receptor for CD155 and nectin-1 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 364(4): 959-965.
- [64] Blake S J, Dougall W C, Miles J J, *et al.* Molecular pathways: Targeting CD96 and TIGIT for cancer immunotherapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(21): 5183- 5188.

[责任编辑 解学星]