

免疫球蛋白超家族受体在肿瘤免疫治疗中的研究进展

程治铭 综述 李亚明 审校

摘要 近年来免疫检查点阻断在癌症治疗中的应用引起广泛关注。靶向 PD-1、PD-L1 或 CTLA-4 的药物在临床试验中仅有部分患者受益。确定新的免疫检查点,探索其作用机制将进一步发展肿瘤免疫疗法。TIGIT、CD226、CD112R 和 CD96 是免疫细胞表达的一组免疫球蛋白超家族受体,与肿瘤细胞表达的 Nectin/Nectin-like 家族配体 (CD155、CD112) 相互结合,在肿瘤免疫反应中发挥巨大作用,是新一代的免疫检查点。本文将对 CD155、CD112、TIGIT、CD226、CD112R 及 CD96 的分子结构与在肿瘤免疫反应中的作用进行阐述,探讨在癌症免疫治疗中的潜在应用。

关键词 免疫检查点 CD155 CD112 TIGIT CD226 CD112R CD96

doi:10.12354/j.issn.1000-8179.2022.20210691

Research progress on immunoglobulin superfamily receptors in tumor immunotherapy

Zhiming Cheng, Yaming Li
Correspondence to: Yaming Li; E-mail: yml2001@163.com
Department of Nuclear Medicine, First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China

Abstract In recent years, the application of immune checkpoint blockade to cancer therapy has attracted widespread attention. Antibodies targeting the related receptors PD-1, PD-L1, or CTLA-4 have benefited some patients but not others in clinical trials. Identification of more immune checkpoints and exploration of their mechanisms of action will contribute to broadening the efficacy of tumor immunotherapy. Among a new generation of immune checkpoints, TIGIT, CD226, CD112R, and CD96 are a group of immunoglobulin superfamily receptors expressed by immune cells that interact with nectin and nectin-like (Nectin/Nectin-like) molecules (CD155, CD112) expressed by tumor cells, and play a huge role in tumor immune response. In this review, the molecular structures of CD155, CD112, TIGIT, CD226, CD112R, and CD96 and their roles in tumor immune response are reviewed, and their potential application in cancer immunotherapy is discussed.

Keywords: immune checkpoint, CD155, CD112, TIGIT, CD226, CD112R, CD96

肿瘤免疫治疗是近年来癌症治疗领域的一大突破,一些肿瘤细胞具有表达抑制性配体的能力,通过与免疫细胞上的受体结合,限制了正常的抗肿瘤免疫,这些分子被称为免疫检查点。通过阻断这些免疫检查点,刺激宿主自身免疫系统的力量来增强内源性抗肿瘤活性^[1]。

免疫检查点阻断 (immune checkpoint blockade, ICB) 疗法是当下该领域的研究热点,细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)、程序性死亡受体-1 (programmed death-1, PD-1) 及其配体 PD-L1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 的抑制药物已进入临床试验,但试验结果低于理想预期^[2],这可能是由于肿瘤微环境的复杂性及多种免疫分子之间相互作用导致。因此,为提高癌症的免疫治疗效果,需要探索抗肿瘤免疫过程中的不同靶点、机制及其相互联系。本文将对新兴的异性免疫靶点免疫球蛋白超家族受体及其配体的结构、

功能及其相关研究进展进行综述。相关免疫球蛋白超家族受体与 Nectin/Nectin-like 家族配体结合见表 1。

表1 免疫球蛋白超家族受体与 Nectin/Nectin-like 家族配体结合

分子	别名	主要信号序列	配体
TIGIT	WUCAM	ITT, ITIM	CD155, CD112, CD113, PVRL4
CD112R	PVRIG	ITIM	CD112
CD96	TACTILE	ITIM, YXXM	CD155, CD111
CD226	DNAM-1	ITT	CD155, CD112

1 Nectin/Nectin-like 家族配体

1.1 CD155

CD155 又称 Nectin-5, 是属于 Nectin 分子家族的一种免疫球蛋白样黏附分子,最初被鉴定为脊髓灰质炎病毒受体 (poliovirus receptor, PVR)。近年来发现,CD155 在多种人类恶性肿瘤中过度表达,通过调控肿瘤内相关信号通路,影响细胞增殖、迁移与黏附;或与

作者单位:中国医科大学附属第一医院核医学科(沈阳市110001)
通信作者:李亚明 yml2001@163.com

NK 细胞和 T 细胞上的共刺激受体 DNAM-1(CD226)和共抑制受体 TIGIT 和 TACTILE(CD96)相互作用而具有重要的免疫调节功能^[3]。

CD155 细胞外区含有免疫球蛋白样 V 结构域、C1 样结构域和 C2 结构域;分别有 α 、 β 、 δ 和 γ 四种剪接异构体,其中的 α 和 δ 亚型包含跨膜结构域, α 亚型包含较长的 C 端和基于酪氨酸的免疫受体抑制基序(immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif, ITIM)^[4],CD155 在肝癌、胃癌、肺癌等肿瘤中高表达并提示肿瘤预后不良。CD155 可激活干细胞/局部黏附激酶(focal adhesion kinase, FAK)信号,靶向阻断 CD155 后降低 FAK 的表达,减少骨肉瘤细胞的体内外迁移和侵袭^[5]。致癌信号(如 RAS 基因)、生长因子信号等可诱导 CD155 高表达,且高表达的 CD155 可与某些生长因子如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)协同调控细胞增殖^[6]。流式细胞术分析表明,敲除 CD155 基因后,促凋亡因子 Bax 表达增强,而抗凋亡因子 Bcl-2 表达降低,导致 G1 期细胞周期阻滞^[7]。在 NIH3T3 细胞中,成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)激活 Rf-MEK-ERK-AP-1 信号通路而上调 CD155 的表达,而高表达的 CD155 可增强 PDGF 诱导的 Rf-MEK-ERK 信号激活、上调细胞周期蛋白 D2、下调 p27、缩短 NIH3T3 细胞的 G0/G1 周期、诱导 NIH-3T3 细胞增殖^[8-9]。

肿瘤细胞中的过度表达的 CD155 可与多种免疫细胞表达的受体结合,共同调控肿瘤免疫功能。其高表达的 CD155 增加黑色素瘤实质内 CD8⁺T 细胞抗 PD-1 的耐药性并且上调 PD-1 表达^[10]。阻断 CD155 后联合 PD-1/CTLA-4 治疗可能取得更好的疗效,表明 CD155 协同 PD-1、CTLA-4 调控肿瘤免疫^[6]。研究发现,CD155 与 TIGIT 的相互作用表现为对免疫细胞增殖、细胞毒性和免疫功能的抑制^[11],阻断 CD155/TIGIT 信号可逆转 T 细胞衰竭,提高 CD8⁺T 细胞的细胞毒性反应^[12],联合靶向 TIGIT 和 PD-1 可进一步增强 CD8⁺T 细胞激活。在过度表达 CD155 的肺腺癌细胞与 CD8⁺T 细胞的共培养系统中,CD8⁺T 细胞的干扰素- γ (IFN- γ)产量降低,阻断 CD96 可中和 CD155 表达的抑制作用,恢复 CD8⁺T 细胞的 IFN- γ 产生^[13]。而在 T 细胞和 NK 细胞上表达的 CD226 与 CD155 结合,通过调控 Akt-FOXO1 通路可增强 NK 细胞的细胞毒性^[11,14]。最近一项利用配体受体蛋白质组学的新方法进行的研究发现,NK 细胞上表达的 KIR2DL5 也可能是 CD155 的受体,然而这种相互作用的意义尚未确定^[15]。

1.2 CD112

CD112 属于 Nectin 家族,又称为 Nectin-2 或脊髓灰质炎病毒相关蛋白 2(poliovirus receptor-related protein 2, PVRL2),在多种原发性肿瘤、细胞系以及免疫细胞上表达,属于 Ig 基因超家族的一种黏附因子,参与细胞连接^[16]。CD112 与肿瘤发生密切相关,在多种癌症类型中过度表达,如肺癌、卵巢癌、乳腺癌等^[17]。CD122 与 CD155 类似,可与 T 细胞或 NK 细胞上表达的 CD226 或 TIGIT 结合,激活或抑制免疫细胞介导的细胞毒性^[16,18]。最新研究表明,CD112R(PVR-related immunoglobulin domain containing, PVRIG)与 CD112 具有高亲和力,靶向阻断 CD112R 可逆转 CD112 的抑制作用,增加 CD8⁺T 细胞的细胞毒性^[19],提示 CD112-CD112R 是潜在的免疫治疗点。

2 免疫球蛋白超家族受体

2.1 CD226

CD226 是免疫球蛋白超家族的一种跨膜糖蛋白,又被称为 DNAM-1。CD226 包含有两个免疫球蛋白样结构域的外结构域,其胞质尾部包含三个酪氨酸残基^[16],其中第一个氨基末端细胞外 IgV 样结构域是 CD226 与其他配体相互作用的关键。CD226 可由 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞、NK 细胞、单核细胞表达,CD226 在顺式位置与淋巴细胞功能抗原-1(lymphocyte function-associated antigen-1, LFA-1)相互作用,促进细胞黏附、传递 T 细胞活化信号。研究表明,CD226 中至少含有酪氨酸残基 322 和丝氨酸残基 329 两个磷酸化位点,其中丝氨酸 329 可由蛋白激酶 C 磷酸化,参与 NK 细胞表面配体结合和 CD226 与 LFA-1 结合的过程^[20]。

CD226 是一种共刺激受体,CD226 与 CD155 结合触发 CD226 中 ITT 样基序中的一个酪氨酸残基磷酸化及相应信号分子如 Erk、Akt 和 p38 磷酸化,激活 T 细胞和 NK 细胞的细胞毒性^[21]。有研究表明,肿瘤来源的 CD155 可通过 Src 激酶触发 CD8⁺T 细胞上 CD226 相关的酪氨酸 319(Y319)位点磷酸化,诱导 CD226 内化,抑制其介导的 CD8⁺T 细胞的抗肿瘤能力^[22]。肿瘤来源的可溶性 CD155(soluble CD155, sCD155)可干扰 CD226 介导的 NK 细胞抗 B16/BL6 黑色素瘤肺移植的免疫功能^[23]。

2.2 CD112R

CD112R 又被称为 PVRIG,于 2016 年被鉴定为一种新的抑制性受体,在 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞、NK 细胞中表达,CD112R 与 CD112 相互作用,而不与 CD155 结合,是新的免疫检查点。CD112R 是一种假定的单跨膜蛋白,由单个细胞外 IgV 结构域、跨膜结构域和细胞质结构域组成,CD112R 胞内结构域具

有类似 ITIM 的基序,可能是磷酸酶的潜在对接位点。CD112R 与 CD112 具有很高的亲和力,相互作用后能够抑制 T 细胞和 NK 细胞的活化,抑制其细胞毒性,且 CD112R 与 TIGIT 是抑制免疫细胞功能的两种非冗余通路^[17],靶向阻断这两种途径增强了体外的抗肿瘤反应。CD112R 在 TILs 上的表达与 Eomes⁺T-bet 相关,且在无 TCR 信号的情况下,CD112R 从细胞表面迅速内化,与调节 CTLA-4 功能的 CTLA-4 快速内化过程相似^[17],提示 CD112R 的快速内化可能构成了类似的调节机制。

一项研究表明,在小鼠模型中抑制 CD112R 可恢复 T 细胞活性,促进抗肿瘤免疫。CD112R 缺陷的 CD8⁺T 细胞产生 IFN- γ 增加,且与 PD-L1 的上调有关,提示 CD112R 与 PD-L1 通路间存在复杂的联系^[17],以上内容提示 CD112R 是肿瘤免疫联合治疗的潜在作用点。

2.3 TIGIT

TIGIT 也被称为 VSig9、Vstm3 或 WUCAM,是免疫球蛋白超家族受体之一,由一个细胞外 IgV 结构域和一个 1 型跨膜区组成。人类癌症单细胞 RNAseq 分析表明,TIGIT 与其他检查点受体,如 CTLA-4 和 PD-1 等在肿瘤浸润的 CD8⁺T 细胞、NK 细胞上共表达^[24]。TIGIT 的免疫球蛋白结构域与 CD96、CD155、CD226 的氨基结构域相似,存在一个细胞内免疫受体酪氨酸抑制基序 (immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif, ITIM) 和一个免疫球蛋白尾酪氨酸 (immunoglobulin tail tyrosine, ITT) 样基序,提示 TIGIT 是一种抑制性受体^[25]。

TIGIT 可与 CD155、CD112、Nectin-3 和 Nectin-4 结合,且 TIGIT 的表达可与 CD226 在 cis 中相互作用,抑制 CD226 同源二聚化。有研究报道,TIGIT 结合 CD155 诱导 ITT 样基序中 Tyr225 的磷酸化,并通过胞浆适配器生长因子受体结合蛋白 2 (growth factor receptor-bound protein 2, GRB2) 招募含有 SH2 结构域的肌醇-5-磷酸酶 1 (SH-2 containing inositol 5'-polyphosphatase 1, SHIP1),TIGIT 介导的 SHIP1 募集通过阻断磷脂酰肌醇-3 激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路,抑制 NK 细胞功能,Tyr225 或 SHIP1 的沉默逆转了 TIGIT 介导的 NK 细胞抑制^[26]。

TIGIT 在多种人类癌症中表达增加,如非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC)、黑色素瘤、结直肠癌 (colo-rectal carcinoma, CRC)、胶质母细胞瘤 (glioblastoma multiforme, GBM)、胃癌、肝癌和急性髓系白血病 (acute myelocytic leukemia, AML) 等^[18]。

高表达的 TIGIT 增加了癌症的侵袭性,阻断 TIGIT 能够逆转 T 细胞衰竭,增强抗肿瘤的 T 细胞免疫。一项关于胃癌的研究中表明,CD155-TIGIT 相互作用后抑制了 CD8⁺T 细胞中的 Akt/mTOR 信号通路的磷酸化,导致 CD8⁺T 细胞上的 Glut1 表达降低,葡萄糖摄取减少,抑制淋巴细胞功能。阻断 TIGIT 后可恢复 Akt/mTOR 磷酸化,恢复 CD8⁺T 细胞的代谢和细胞因子的产生^[11]。

目前已有 6 项使用抗 TIGIT 抗体的临床试验正在进行,联合药物抗 TIGIT 抗体 (OMP-313M32) 在 I 期剂量递增研究 (NCT031119428) 中单独或与抗 PD-1 (尼夫单抗) 联合进行治疗晚期实体肿瘤的安全性和药效学试验中, I a 期试验显示患者的耐受性较为良好^[19]。2020 年第 56 届美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 报道了一项全球性、随机、双盲的 II 期临床研究 CITYSCAPE, 该研究包含了 135 例新诊断的局部晚期或转移性 NSCLC 患者,且至少有 1% 的肿瘤细胞表达 PD-L1,并且 EGFR/ALK 为阴性。患者按照 PD-L1 表达与组织学进行分层,并随机接受 tiragolumab 加 atezolizumab 治疗或单独服用 atezolizumab 治疗。Atezolizumab 可靶向结合 PD-L1,是已获得批准用于治疗 NSCLC 的免疫抑制剂,而 tiragolumab 是一种人源型 IgG1/kappa 单克隆抗体,可靶向结合 TIGIT,阻断 TIGIT 与其配体 CD155 的相互作用。实验结果表明,联合使用 tiragolumab 与 atezolizumab 可显著改善总缓解率 (ORR: 37% vs. 21%) 以及无进展生存时间 (PFS: 5.6 个月 vs. 3.9 个月),且毒性无显著增加,表明抗 TIGIT 与抗 PD-L1 的联合应用可提高抗肿瘤免疫治疗的效果^[27]。

2.4 CD96

CD96 又称 TACTILE,是免疫球蛋白超家族的一员,属于 I 型跨膜糖蛋白,主要在 T 细胞和 NK 细胞上表达。CD96 细胞外结构域由三个 Ig 样结构域 (v1、v2/c 和 c) 和一个膜近端柄结构域组成,但人类 CD96 中外显子 4 的选择性剪接导致产生两个在第二个 Ig 结构域中不同的剪接变体^[28]。人类 CD96 与 CD155 相互作用调节免疫细胞-靶细胞的黏附,且亲和力介于 TIGIT 和 CD226 之间,也有报道 CD96 与 CD111 结合^[16]。多种恶性肿瘤的癌症基因组图集 (TCGA) 分析显示,CD96 mRNA 与 T 细胞的细胞标记物相关,提示 CD96 在肿瘤免疫微环境中具有重要作用^[29]。

CD96 细胞内结构域包含一个类似 ITM 的基序 (IXYXXI),位于跨膜结构域的半胱氨酸残基与细胞质-跨膜界面上带正电荷的氨基酸一起,可能是 Src 相关激酶的结合位点,提示 CD96 可能传递抑制信号;而

人类 CD96 细胞质结构域还包含一个 YXXM 基序,这是一种在激活免疫球蛋白超家族的共同受体中经常发现的基序,是结合并激活 PI3K 和 Akt 通路的潜在 SH2 结构域结合位点,因此可以启动一个激活信号,但由于其特异性较低,其在免疫反应中的作用还未被完全阐明^[18]。由于 CD96 的结构在鼠源与人源之间存在差异,导致 CD96 在不同种属中的功能有所不同。在鼠中,CD96 与 CD155 结合后能够抑制 IFN- γ 产生,而人类 CD96 根据不同的细胞类型可发挥抑制或激活功能,CD96 可抑制 NK 细胞和 CD8⁺T 细胞的细胞毒性,而也有研究报道 CD96 可通过诱导 MEK-ERK 磷酸化作为 CD8⁺T 细胞的激活受体^[30],因此还需要进一步研究 CD96 在人类细胞中的作用和机制。

在 NK 细胞的研究中发现,CD96 在 NK 细胞上的表达有赖于高水平的 TGF- β 1 维持,在外源性 TGF- β 1 刺激下,CD96 的表达明显上调,而 CD226 和 TIGIT 在 NK 细胞上的表达则下降;阻断 TGF- β 1 可使 CD96 表达下降,并逆转 NK 细胞的功能障碍。在 TGF- β 1 的影响下,TIGIT⁺NK 细胞可能转化为 CD96⁺NK 细胞,这些数据表明 CD96 在微环境中可能起着比 TIGIT 更重要的作用^[31]。

CD96 与其他免疫检查点蛋白,如 PD-L1、CTLA-4、TIGIT 和 CD226 紧密相关。CD96 的阻断增强了抗 PD-1/PD-L1 的抗肿瘤疗效,提升了肿瘤浸润性 CD8⁺T 细胞的细胞毒性,增加局部 NK 细胞 IFN- γ 的产生和浸润,与之相似,阻断 TIGIT 小鼠中的 CD96 可显著减少肿瘤转移。而阻断 CD96 之后的抗肿瘤疗效依赖于互补性刺激受体 CD226/DNAM-1 的表达。总之,CD96、TIGIT 和 PD-1 是抑制抗肿瘤免疫的非冗余机制,可以共同靶向阻断以获得更佳的抗肿瘤效果^[30]。

3 肿瘤免疫检查点网络

PD-1/PD-L1 和 CTLA-4 是目前研究较多的免疫分子,随着研究发现肿瘤免疫反应是一个复杂的连锁网络,由多种免疫相关分子共同调控,针对单一靶点的药物无法得到理想的治疗效果,所以需要进一步探究新的免疫检查点及这些免疫检查点之间的联系。

CD226、CD96、CD112R、TIGIT 是目前较新的免疫检查点,与肿瘤细胞上的 CD155 和 CD112 相互作用,通过调控抑制信号与刺激信号之间的平衡,形成复杂的网络控制肿瘤免疫。这些免疫检查点为癌症免疫治疗提供了一系列新的作用靶点,但其机制在很大程度上仍是未知的。由于亲和力不同,TIGIT、CD96 和 CD226 相互竞争地与 CD155 结合,破坏这些信号之间的平衡可能导致免疫低下,表明这些免疫检查点分子存在复杂的相互联系。最近的一项药物研究表明,

COM701 靶向 T 细胞中的 CD226-TIGIT 信号通路,通过阻断共抑制受体 CD112R 与其配体 CD112 结合,并确保相关受体 TIGIT 不会与配体 CD155 作用以驱动免疫抑制,使得 CD112 和 CD155 能与共刺激受体 CD226 相互作用,以增强 T 细胞效应功能^[32]。总之各个免疫检查点之间具有复杂的联系,探索其中的相互作用能够帮助人们更好地了解肿瘤免疫反应的机制,并为肿瘤免疫治疗提供新的联合方案。

4 结语

肿瘤免疫检查点治疗是肿瘤特异性治疗的新领域,PD-1/PD-L1 阻断疗法已应用于临床,而免疫球蛋白超家族受体(TIGIT、CD226、CD96 和 CD112R)及其配体之间的相互作用,已成为下一代癌症免疫治疗点。近年来发现免疫球蛋白超家族受体及其配体在肿瘤微环境中发挥重要作用,这些因子可通过调控肿瘤细胞与免疫细胞的增殖分化进而影响抗肿瘤免疫功能。除此之外,NK 细胞被认为是癌症免疫治疗的重要作用靶点,免疫球蛋白超家族受体在 CD8⁺T 细胞与 NK 细胞上高度表达且发挥重要的调控作用,预示着这些分子在肿瘤免疫治疗中可能发挥更大的作用。靶向 TIGIT 抗体在临床前模型中显示出巨大优势^[27],而其他受体成员的作用机制的阐明提供了新的治疗方向,为发展联合靶向治疗提供动力。但目前对相应分子的具体作用通路仍有待进一步阐明,多种因子之间的相互作用以及免疫治疗预测指标及预测方法仍有待探索。这些问题表明免疫球蛋白超家族受体及其配体有广泛的研究前景,在癌症免疫治疗中有重要的临床意义。

参考文献

- [1] Qin S, Xu L, Yi M, et al. Novel immune checkpoint targets: moving beyond PD-1 and CTLA-4[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):155.
- [2] Bagchi S, Yuan R, Engleman EG. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of cancer: clinical impact and mechanisms of response and resistance[J]. *Annu Rev Pathol*, 2021, 16:223-249.
- [3] Gao J, Zheng Q, Xin N, et al. CD155, an onco-immunologic molecule in human tumors[J]. *Cancer Sci*, 2017, 108(10):1934-1938.
- [4] Takai Y, Miyoshi J, Ikeda W, et al. Nectins and nectin-like molecules: roles in contact inhibition of cell movement and proliferation[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008, 9(8):603-615.
- [5] Zhuo B, Li Y, Gu F, et al. Overexpression of CD155 relates to metastasis and invasion in osteosarcoma[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(5):7312-7318.
- [6] Li X, Das I, Lepletier A, et al. CD155 loss enhances tumor suppression via combined host and tumor-intrinsic mechanisms[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(6):2613-2625.
- [7] Zheng Q, Wang B, Gao J, et al. CD155 knockdown promotes apoptosis via AKT/Bcl-2/Bax in colon cancer cells[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(1):131-140.
- [8] Hirota T, Irie K, Okamoto R, et al. Transcriptional activation of the mouse Nectin-5/Tag4/PVR/CD155 gene by fibroblast growth factor

- or oncogenic Ras through the Raf-MEK-ERK-AP-1 pathway[J]. *OncoGene*, 2005, 24(13):2229-2235.
- [9] Kono T, Imai Y, Yasuda S, et al. The CD155/poliovirus receptor enhances the proliferation of ras-mutated cells[J]. *Int J Cancer*, 2008, 122(2): 317-324.
- [10] Lepletier A, Madore J, O'Donnell JS, et al. Tumor CD155 expression is associated with resistance to anti-PD1 immunotherapy in metastatic melanoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2020:2019-3925.
- [11] He W, Zhang H, Han F, et al. CD155/TIGIT signaling regulates CD8⁺T-cell metabolism and promotes tumor progression in human gastric cancer[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(22):6375-6388.
- [12] Wu L, Mao L, Liu JF, et al. Blockade of TIGIT/CD155 signaling reverses T-cell exhaustion and enhances antitumor capability in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(10):1700-1713.
- [13] Zhang H, Liu Q, Lei Y, et al. Direct interaction between CD155 and CD96 promotes immunosuppression in lung adenocarcinoma[J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 18(6):1575-1577.
- [14] Du X, de Almeida P, Manieri N, et al. CD226 regulates natural killer cell antitumor responses via phosphorylation-mediated inactivation of transcription factor FOXO1[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(50):E11731-E11740.
- [15] Husain B, Ramani SR, Chiang E, et al. A platform for extracellular interactome discovery identifies novel functional binding partners for the immune receptors B7-H3/CD276 and PVR/CD155[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2019, 18(11):2310-2323.
- [16] 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]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(6):877.
- [17] Whelan S, Ophir E, Kotturi MF, et al. PVRIG and PVRL2 are induced in cancer and inhibit CD8⁺ T-cell function[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(2):257-268.
- [18] Jin HS, Park Y. Hitting the complexity of the TIGIT-CD96-CD112R-CD226 axis for next-generation cancer immunotherapy[J]. *BMB Rep*, 2021, 54(1):2-11.
- [19] Gorvel L, Olive D. Targeting the "PVR-TIGIT axis" with immune checkpoint therapies[J]. *F1000Res*, 2020, 9: F1000 Faculty Rev-354.
- [20] Martinet L, Smyth MJ. Balancing natural killer cell activation through paired receptors[J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(4):243-254.
- [21] Zhang Z, Wu N, Lu Y, et al. DNAM-1 controls NK cell activation via an ITT-like motif[J]. *J Exp Med*, 2015, 212(12):2165-2182.
- [22] Braun M, Aguilera AR, Sundarajan 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.
- [23] Okumura G, Iguchi-Manaka A, Murata R, et al. Tumor-derived soluble CD155 inhibits DNAM-1-mediated antitumor activity of natural killer cells[J]. *J Exp Med*, 2020, 217(4):1.
- [24] Chung W, Eum HH, Lee HO, et al. Single-cell RNA-seq enables comprehensive tumour and immune cell profiling in primary breast cancer[J]. *Nat Commun*, 2017, 8:15081.
- [25] Harjunpää H, Guillerey C. TIGIT as an emerging immune checkpoint[J]. *Clin Exp Immunol*, 2020, 200(2):108-119.
- [26] 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.
- [27] Horvath L, Pircher A. ASCO 2020 non-small lung cancer (NSCLC) personal highlights[J]. *Memo*, 2021:1-4.
- [28] Georgiev H, Ravens I, Papadogianni G, et al. Coming of age: CD96 emerges as modulator of immune responses[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:1072.
- [29] Lepletier A, Lutzky VP, Mittal D, et al. The immune checkpoint CD96 defines a distinct lymphocyte phenotype and is highly expressed on tumor-infiltrating T cells[J]. *Immunol Cell Biol*, 2019, 97(2):152-164.
- [30] Mittal D, Lepletier A, Madore J, et al. CD96 is an immune checkpoint that regulates CD8⁺ T-cell antitumor function[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(4):559-571.
- [31] Sun H, Huang Q, Huang M, et al. Human CD96 correlates to natural killer cell exhaustion and predicts the prognosis of human hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2019, 70(1): 168-183.
- [32] Poh A. COM701 shows antitumor activity, +/- Nivolumab[J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(6): 752.

(2021-04-30 收稿)

(编辑: 周晓颖 校对: 张侃)

作者简介

程治铭 专业方向为肿瘤分子影像学。

E-mail: 1024611731@qq.com

