

# TIGIT-PVR免疫检查点轴在女性生殖系统恶性肿瘤中的研究进展

李秀德<sup>1</sup> 周晓峰<sup>2\*</sup>

1. 青海大学研究生院 青海西宁 810001

2. 青海大学附属医院病理科 青海西宁 810001

**摘要:** TIGIT (也称为WUCAM、Vstm3、VSIG9) 是T细胞和NK细胞上表达的特定基因编码的一种具有免疫球蛋白(Ig)和免疫受体酪氨酸抑制基序超家族(ITIM)结构域的T细胞免疫受体, 在人体中广泛表达。TIGIT与脊髓灰质炎病毒受体PVR(又称CD155, 也被称为NECL-5)结合, 发挥免疫抑制作用, 与PD1/PD-L1在免疫环境中的作用类似。近年来, TIGIT-PVR免疫检查点轴在恶性肿瘤发生发展中的作用逐渐成为研究热点, 其在各种恶性肿瘤中的表达存在差异性, 促进或抑制肿瘤生长和进展, 且与预后密切相关, 是恶性肿瘤潜在的治疗靶点。本文旨在对TIGIT-PVR免疫检查点轴在各种恶性肿瘤中的表达特征及免疫调控进行综述, 探讨其作为新型生物标志物或治疗靶点的可能性, 为肿瘤免疫治疗提供新思路。

**关键词:** TIGIT-PVR; 免疫; 恶性肿瘤; 生物标志物

肿瘤免疫逃逸是恶性肿瘤发生发展的重要机制之一。免疫检查点分子通过传递抑制性信号, 抑制T细胞活化、增殖和效应功能, 从而介导肿瘤免疫逃逸。在癌症的情况下, 免疫系统抑制疾病的一个主要机制是通过细胞毒性淋巴细胞的作用, 包括自然杀伤(NK)细胞和CD8+T细胞。这些免疫细胞又受到特定受体-配体相互作用和细胞因子网络的控制, 以上两种细胞类型都表达一整套受体, 这些受体能够控制其反应以提高其效应功能的特殊性。程序性死亡受体1(programmed cell death 1, PDCD1, 也称PD1)/程序性死亡受体配体1(programmed cell death 1 ligand 1, PDCD1LG1, 也称PD-L1)免疫检查点抑制剂和抑制受体细胞毒性t淋巴细胞相关抗原-4(CTLA-4)的单克隆抗体(mAb)已成为该领域的重要突破。免疫治疗给TNBC患者带来了希望, 但PD1治疗仍然只有10~30%患者表现出长期、持久的反应, 大多数患者缺乏响应。因此, 寻找新的免疫检查点和生物标志物, 为肿瘤患者提供精准免疫治疗至关重要。细胞毒性淋巴细胞上一类新兴的受体是一组免疫球蛋白超家族成员, 它们与nectin和nectin-like(necl)家族的配体相互作用。这些受体包括CD226、TIGIT、CRTAM和CD96<sup>[1]</sup>。其中TIGIT(也称为WUCAM、Vstm3、VSIG9)被认为是最有前景和潜力的靶点之一, 在限制适应性和固有免疫方面起关键作用。TIGIT及其配体PVR是肿瘤微环境中T细胞耗竭的标记物, 介导免疫抑制作用, 促

进癌症免疫逃逸, 与癌症的不良临床结果相关。研究发现, TIGIT的高表达与高密度TILs、PD1/PD-L1+细胞以及CD8+T细胞相关, 这提示几种免疫检查点抑制剂的优化组合策略有可能逆转免疫衰竭。因此TIGIT-PVR轴与PD1/PD-L1轴的联合作用更有临床应用价值, 本文就TIGIT-PVR免疫检查点轴在各种恶性肿瘤中的表达特征及免疫调控进行综述, 为肿瘤免疫治疗提供新思路。

## 一、TIGIT-PVR免疫检查点轴的分子结构

### (一) TIGIT-PVR结构

TIGIT作为免疫球蛋白超家族的一员<sup>[2]</sup>, 是T细胞和NK细胞上表达的特定基因编码的一种具有免疫球蛋白(Ig)和免疫受体酪氨酸抑制基序超家族(ITIM)结构域的T细胞免疫受体。TIGIT由一个细胞外免疫球蛋白可变结构域、一个I型跨膜结构域和一个胞内短结构域组成, 该胞内结构域具有一个基于免疫受体酪氨酸的抑制基序(ITIM)和一个免疫球蛋白酪氨酸尾(ITT)样基序<sup>[2-4]</sup>。TIGIT由活化的CD8+T和CD4+T细胞、自然杀伤(NK)细胞、调节性T细胞(Tregs)和滤泡辅助性T细胞表达。

脊髓灰质炎病毒受体PVR(又称CD155, 也被称为NECL-5)是免疫球蛋白超家族的一员, 在连接素样分子(necl)中起着至关重要的作用。PVR是在细胞外区域存在免疫球蛋白结构域V和c1样结构域和C2结构域<sup>[5]</sup>。PVR有 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 和 $\delta$ 四种剪接异构体。 $\alpha$ 和 $\delta$ 亚型含有一个跨膜结构域, 而 $\alpha$ 亚型含有一个更长的c末端

结构域和肿瘤细胞内在生物学所必需的免疫受体酪氨酸基抑制基序 (ITIM)<sup>[6]</sup>。

## (二) TIGIT-PVR作用

TIGIT可以结合肿瘤细胞上的三种配体,即PVR (CD155)、CD112和CD113,在单核细胞、树突状细胞 (Dendritic Cells, DC) 和许多非造血细胞上表达。与PVR结合后, TIGIT诱导了一个指向受体和配体表达细胞的抑制信号,对效应T细胞和NK细胞有抑制作用<sup>[7]</sup>。TIGIT结合PVR的亲合力高于竞争受体CD226和CD96,而对CD112和CD113具有低亲合力, TIGIT作为PVR的受体并诱导细胞内信号传导,同时它可能作为CD226的竞争性抑制剂,如下图。

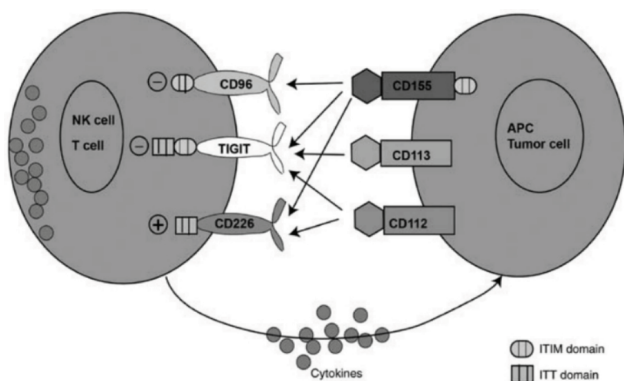


图1 TIGIT和PVR (CD155) 通路

TIGIT、CD226和CD96主要在T细胞和NK细胞上表达。CD155、CD112和CD113是TIGIT配体,在APC或肿瘤细胞上表达。TIGIT结合CD155并通过其细胞质尾部传递抑制信号。CD96可与CD155相互作用传递抑制信号,而CD226与CD155相互作用后,通过细胞质尾部将激活信号传递到细胞内。

TIGIT-PVR介导的对效应T细胞和NK细胞抑制的可能机制,包括:

(1) 直接抑制T细胞功能:在NK细胞中, TIGIT通过其ITIM结构域发挥抑制免疫信号作用<sup>[7]</sup>,且后者可直接抑制T细胞的激活和增殖。

(2) 竞争性抑制共刺激受体CD226: CD226是一种共刺激分子,与TIGIT竞争与PVR的结合。TIGIT可以在抗肿瘤和抗病毒T细胞反应中降低CD226的活性<sup>[8]</sup>。

(3) 调节肿瘤微环境: TIGIT修饰的成熟树突状细胞 (DC) 可以促进IL-10的产生,并减弱IL-12的产生<sup>[2]</sup>,间接抑制T细胞活性。

(4) 间接促进肿瘤免疫逃逸: TIGIT在调节性T细胞 (Regulatory T cells, 简称Tregs) 中高表达,与TIGIT阴性的Tregs T细胞相比, TIGIT阳性的Tregs T细胞的免疫抑制作用更强。

(5) 代谢重编程:在TNBC (三阴性乳腺癌) 中, TIGIT-PVR轴通过抑制PI3K/AKT/mTOR通路,降低CD8+T细胞的糖代谢水平 (如GLUT1表达和乳酸生成),导致其功能耗竭。

## 二、TIGIT-PVR免疫检查点轴在女性生殖系统恶性肿瘤中的表达及免疫调控

### (一) 卵巢癌 (OC)

TIGIT/PVR在女性生殖系统恶性肿瘤中有不同程度的表达。CD155和PD-1配体 (PD-L1) 表达模式在高级别浆液性卵巢癌 (HGSOC) 中不同,在缺乏浸润淋巴细胞的免疫学“冷”肿瘤中检测到CD155水平升高<sup>[9]</sup>,尽管TIGIT阻断抗体在某些小鼠模型中显示成功,但人类抗TIGIT临床试验仍在进行中。与对照组相比,抗TIGIT治疗降低了CD4+ T细胞上的TIGIT受体水平,但未降低CD8+ T的TIGIT受体水平。在侵袭性KMF卵巢肿瘤模型中,肿瘤相关黏着斑激酶 (FAK) 和TIGIT联合抑制可能对HGSOC患者具有潜在的治疗益处。数据表明,与健康供体NK细胞相比,晚期卵巢癌 (OC) 患者的腹膜NK细胞表现出DNAM-1/TIGIT/CD96轴表达模式的改变,这表明更具抑制性或耗竭的表型<sup>[10]</sup>。TIGIT阻断可增强对卵巢癌肿瘤细胞具有基线反应性的卵巢癌腹水衍生的CD56<sup>暗淡</sup> NK细胞的体外功能反应性<sup>[10]</sup>。

### (二) 宫颈癌

宫颈癌患者TIGIT表达显著高于宫颈正常的高级别鳞状上皮内病变 (HSIL) 患者。宫颈癌患者CD8 T+TIGIT的高表达会促进CD8 T淋巴细胞的耗竭。PVR在宫颈癌患者的组织和血浆中的表达升高,与浸润CD8 T细胞水平呈负相关。在包含生存信息的GSE44001、GSE52903和TCGA-GTEX数据库中, CD155高表达的宫颈癌患者的无进展生存期或总生存期较短。丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 和核因子- $\kappa$  B (NF- $\kappa$  B) 信号通路在TIGIT/CD155介导的对NK细胞的免疫抑制作用中起着至关重要的作用。TIGIT在与CD155结合并被磷酸化后,通过募集肌醇磷酸酶 (如SHIP-1和SHIP-2) 中的SHIP-1抑制核因子- $\kappa$  B (NF- $\kappa$  B) 和ERK激活,导致细胞因子产生下调。阻断活化的CD8 T细胞中的TIGIT可减弱SHIP-1对CD8 T细胞的抑制作用,并增强NF- $\kappa$  B和ERK的活化。体内和体外实验证明,阻断TIGIT/CD155可恢复CD8+ T细胞产生细胞因子的能力。体内注射阻断抗体TIGIT可抑制肿瘤生长并增强CD8+ T淋巴细胞功能。阻断TIGIT和PD-1进一步增加了CD8+ T细胞中IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 和GranzymeB的产生,因此, TIGIT和PD-1共同诱导CD8+ T细胞耗竭。与单独靶向任一检查点相比, TIGIT和PD-1的联合阻断进一步增强了荷瘤小鼠

的免疫反应并抑制了肿瘤生长<sup>[11]</sup>。TIGIT和PD-1抑制剂联合治疗可能进一步提高TIGIT阻断抗体的疗效。研究表明，TIGIT/CD155是宫颈癌的潜在治疗靶点。

### （三）子宫内膜癌（EC）

子宫内膜癌（EC）样本中，TIGIT表达水平升高<sup>[12]</sup>。有研究数据表明，T<sub>马市</sub>细胞是EC TILs中主要的PD-1和TIGIT共表达群体。PD-1 + TIGIT + T<sub>马市</sub>细胞表现出高增殖率和降低的细胞毒活性<sup>[13]</sup>。发现双检查点阻断可以抵消PD-1和TIGIT对T细胞的抑制。评估使用抗TIGIT抗体Vibostolimab作为单一疗法或与Pembrolizumab联合治疗晚期实体瘤的临床试验正在进行中。

### （四）乳腺癌

TCGA数据库显示，与癌旁组织相比，TIGIT在肿瘤组织中显著上调。TIGIT高表达与肿瘤分期呈正相关，与无复发生存期（RFS）和总生存期（OS）呈负相关。原发性乳腺癌（PBC）患者BC细胞系、外周血和肿瘤组织中的TIGIT水平显著高于对照组（ $P < 0.05$ ）。TIGIT在PBC中上调，且与年龄相关<sup>[14]</sup>，而不是肿瘤大小、病理类型、淋巴结转移、ER、PR、HER-2和P53。相对于正常组织，浸润性乳腺癌中的TIGIT水平升高（ $p < 0.05$ ）。CD226、PVR、PVRL2和PVRL3蛋白与TIGIT相互作用。TIGIT mRNA水平与T分期、年龄、ER和PR水平差异显著（ $p < 0.05$ ）。高水平的TIGIT与PFI和OS呈正相关<sup>[15]</sup>（ $p < 0.05$ ），故TIGIT水平与浸润性乳腺癌的预后密切相关。TIGIT和CD155在三阴性乳腺癌（TNBC）组织中高表达，与CD8+T细胞浸润程度呈负相关。在TNBC的研究结果中表明，CD155和TIGIT之间的相互作用通过抑制PI3K/AKT/mTOR信号通路的激活来破坏CD8 + T细胞的葡萄糖代谢，最终导致CD8 + T细胞产生细胞因子减少，并且TIGIT阻断导致CD8 + T细胞恢复IFN  $\gamma$ 和Ki-67分泌<sup>[16]</sup>。动物实验显示，阻断TIGIT可恢复T细胞代谢功能，增强抗肿瘤效果。在TNBC的分析显示，强烈表达TIGIT或PVR的肿瘤的无复发生存期（RFS）更长<sup>[17]</sup>（TIGIT的 $p = 0.025$ 和PVR的 $p = 0.032$ ）。因此，各项研究表明CD155/TIGIT代表了治疗TNBC的一个有前途的治疗靶点。

### 三、靶向TIGIT/PVR轴的未来研究方向与挑战

目前，多款TIGIT单抗已进入临床研究，主要采用与PD-1/PD-L1抑制剂联用策略：

（1）Tiragolumab（罗氏）：在NSCLC的II期CITYSCAPE研究中，联合阿替利珠单抗显著提升客观缓解率（ORR），但III期SKYSCRAPER-02研究（针对小细胞肺癌）未达主要终点。

（2）Domvanalimab（吉利德）：联合PD-1单抗Zimberelimab，正在进行III期试验（NCT04736173）。

（3）正在进行的I期临床试验NCT04584112，评估Tiragolumab（抗TIGIT）+Atezolizumab（抗PD-L1）+化疗三联方案在TNBC治疗中的作用<sup>[18]</sup>。

生物标志物开发：CD155表达水平、CD226状态及肿瘤微环境中TIGIT+PD-1+T细胞比例可能预测疗效。

联合治疗策略：除PD-1抑制剂外，探索与放疗、化疗或新型免疫调节剂（如CD226激动剂）联用。

挑战：抗TIGIT药物可能成为癌症治疗开发的新角色。然而，有希望的临床前数据尚未完全转化为临床试验。抗TIGIT抗体在晚期实体瘤的单药治疗中显示出很少的活性。在大多数实验性肿瘤模型中，单一TIGIT阻断对肿瘤生长的影响很小，也不足以恢复人肿瘤浸润CD8<sup>+</sup>T细胞的功能。首次大型研究表明，碱性抗TIGIT抗体的结果令人失望。一些团队正在开发双特异性PD-1/TIGIT抗体，而不是组合两种抗体，这些抗体在小鼠模型中显示出OS的改善<sup>[19]</sup>。另一种策略可以是修饰骨架：SEA-TGT是一种非岩藻糖基化抗体，旨在增强其效应功能，从而比经典的抗TIGIT抗体产生更好的免疫反应<sup>[20]</sup>。它将在晚期实体瘤患者中进行I期评估。

抗TIGIT抗体与抗PD-1药物的相关性增强了结局的疗效。在CITYSCAPE II期中，与单独使用atezolizumab相比，tiragolumab与atezolizumab的关联改善了一线晚期NSCLC的ORR和PFS。选择NSCLCs之外可能感兴趣的亚组并使用生物标志物预测疗效可能有助于此类疗法的开发。TIGIT阻断剂与PD-1/PDL-1阻断剂协同作用，在临床前模型中增强抗肿瘤CD8<sup>+</sup>T细胞免疫力，甚至对PD-1阻断耐药的小鼠肿瘤模型有效，从而为抗PD-1耐药肿瘤患者的临床疗效带来希望。TIGIT在抑制性免疫检查点中的一个独特特性是，它的阻断不仅增强了抗肿瘤效应器CD8<sup>+</sup>T细胞反应，还增强了抗肿瘤NK细胞反应，并降低了调节性T细胞的抑制能力。TIGIT阻断是否可以增强T辅助细胞反应在很大程度上是未知的。需进一步解析TIGIT/PVR轴如何调控代谢重编程及表观遗传修饰，以开发精准干预手段。且部分肿瘤通过上调CD155或诱导CD226降解逃逸TIGIT阻断，需开发多靶点抑制剂，以克服耐药性。尽管临床前数据乐观，但部分III期研究（如SKYSCRAPER-02、KEYVIBE-008）未显示生存获益，提示需优化患者筛选（如生物标志物）或探索新型联合疗法。热切期待正在进行的临床试验中其疗效的临床证明，特别是对于对单一抗PD-1疗法耐药的癌症。

### 四、总结与展望

综上所述，TIGIT/PVR轴在多种恶性肿瘤中高表达，其作为新兴免疫检查点，本文首次系统整合TIGIT/PVR免疫检查点轴在恶性肿瘤中的表达及临床转化潜力，其

在逆转肿瘤免疫抑制微环境中展现潜力，但其临床转化仍面临挑战。未来需结合基础研究与临床实践，优化治疗策略，推动个体化免疫治疗的发展。

### 参考文献

- [1] CHAN C J, ANDREWS D M, SMYTH M J. Receptors that interact with nectin and nectin-like proteins in the immunosurveillance and immunotherapy of cancer [J]. *Current opinion in immunology*, 2012, 24(2): 246-51.
- [2] 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]. *Nature immunology*, 2009, 10(1): 48-57.
- [3] 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]. *European journal of immunology*, 2009, 39(3): 695-703.
- [4] LEVIN S D, TAFT D W, BRANDT C S, et al. Vstm3 is a member of the CD28 family and an important modulator of T-cell function [J]. *European journal of immunology*, 2011, 41(4): 902-15.
- [5] TAKAI Y, MIYOSHI J, IKEDA W, et al. Nectins and nectin-like molecules: roles in contact inhibition of cell movement and proliferation [J]. *Nature reviews Molecular cell biology*, 2008, 9(8): 603-15.
- [6] KOIKE S, HORIE H, ISE I, et al. The poliovirus receptor protein is produced both as membrane-bound and secreted forms [J]. *The EMBO journal*, 1990, 9(10): 3217-24.
- [7] STANIETSKY N, SIMIC H, ARAPOVIC J, et al. The interaction of TIGIT with PVR and PVRL2 inhibits human NK cell cytotoxicity [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2009, 106(42): 17858-63.
- [8] JOHNSTON R J, 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): 923-37.
- [9] SMAZYNSKI J, HAMILTON P T, THORNTON S, et al. The immune suppressive factors CD155 and PD-L1 show contrasting expression patterns and immune correlates in ovarian and other cancers [J]. *Gynecologic oncology*, 2020, 158(1): 167-77.
- [10] MAAS R J, HOOGSTAD-VAN EVERT J S, VAN DER MEER J M, et al. TIGIT blockade enhances functionality of peritoneal NK cells with altered expression of DNAM-1/TIGIT/CD96 checkpoint molecules in ovarian cancer [J]. *Oncoimmunology*, 2020, 9(1): 1843247.
- [11] LIU L, WANG A, LIU X, et al. Blocking TIGIT/CD155 signalling reverses CD8(+) T cell exhaustion and enhances the antitumor activity in cervical cancer [J]. *Journal of translational medicine*, 2022, 20(1): 280.
- [12] XIE B F, XIA Y, LIN D H, et al. Pan-Cancer Gene Analysis of m6A Modification and Immune Infiltration in Uterine Corpus Endometrial Carcinoma [J]. *Computational intelligence and neuroscience*, 2022, 2022: 6530884.
- [13] JIANG F, MAO M, JIANG S, et al. PD-1 and TIGIT coexpressing CD8 + CD103 + tissue-resident memory cells in endometrial cancer as potential targets for immunotherapy [J]. *International immunopharmacology*, 2024, 127: 111381.
- [14] TANG L, SHA M, GUO T, et al. Expression and Clinical Significance of TIGIT in Primary Breast Cancer [J]. *International journal of general medicine*, 2023, 16: 2405-17.
- [15] GUO C, LUO Z, ISMTULA D, et al. TIGIT as a Novel Prognostic Marker for Immune Infiltration in Invasive Breast Cancer [J]. *Combinatorial chemistry & high throughput screening*, 2023, 26(3): 639-51.
- [16] HUANG M, YU X, WANG Q, et al. The immune checkpoint TIGIT/CD155 promotes the exhaustion of CD8 + T cells in TNBC through glucose metabolic reprogramming mediated by PI3K/AKT/mTOR signaling [J]. *Cell communication and signaling : CCS*, 2024, 22(1): 35.
- [17] BOISSI È RE-MICHOT F, CHATEAU M C, TH É ZENAS S, et al. Correlation of the TIGIT-PVR immune checkpoint axis with clinicopathological features in triple-negative breast cancer [J]. *Frontiers in immunology*, 2022, 13: 1058424.
- [18] CHU X, TIAN W, WANG Z, et al. Co-inhibition of TIGIT and PD-1/PD-L1 in Cancer Immunotherapy: Mechanisms and Clinical Trials [J]. *Molecular cancer*, 2023, 22(1): 93.
- [19] MU S, LIANG Z, WANG Y, et al. PD-L1/TIGIT bispecific antibody showed survival advantage in animal model [J]. *Clinical and translational medicine*, 2022, 12(5): e754.
- [20] RACHEL S, STEPHEN A, VINCENT R, et al. 474 Phase 1 study of SEA-TGT, a human, nonfucosylated anti-TIGIT monoclonal antibody with enhanced [J]. *Journal for immunotherapy of cancer*, 2021, 9.