TIGIT---未来抗癌神药的热门靶点

TIGIT人源化小鼠模型是评估体内Anti-TIGIT抗体药效的有效工具。

免疫治疗现已成为肿瘤治疗不可或缺的一部分，其中免疫检查点抑制剂更是备受关注。近年来，药监局对免疫检查点抑制剂药物大开绿灯，经典靶点PD-1抑制剂Opdivo和Keytruda(进口)从递交申请到获批上市都历时不到一年，而国产自主研发的PD-1药物特瑞普利单抗注射液（君实生物）和信迪利单抗注射液（信达生物制药）也在近期相继获批。

PD-1研发余热未过，一大波尚无相应抗体药物上市的新兴靶点正成为众多国内外药企竞相争夺攻克的目标。**小编今天就为大家介绍其中一个非常意思的靶点——TIGIT。**

就在去年，中国科学技术大学田志刚、孙汭教授课题组曾在《Nature Immunology》杂志发表过关于TIGIT的研究成果。他们发现肿瘤发展过程中由于TIGIT的存在，NK细胞经常处于耗竭状态，而只有一小部分NK细胞表面有PD-1或CTLA-4，这意味着单纯使用PD-1抑制剂并不会恢复大多数NK细胞的战斗力，**使用动物模型验证后发现，抗TIGIT单抗可逆转NK细胞耗竭并可用于多种肿瘤的免疫治疗。**

TIGIT为何有如此魔力？首先需要先了解一下这个明星分子。

TIGIT的结构

TIGIT（T cell Ig and ITIM domain，也称为WUCAM，Vstm3，VSIG9）是脊髓灰质炎病毒受体（PVR）/Nectin家族的成员。它由细胞外免疫球蛋白可变区（IgV）结构域，1型跨膜结构域和具有经典免疫受体酪氨酸抑制基序（ITIM）和免疫球蛋白酪氨酸尾（ITT）基序的细胞内结构域组成。

TIGIT的表达

TIGIT在淋巴细胞中表达，特别是在效应和调节性CD4+ T细胞，滤泡辅助$CD4^+$ T细胞，效应$CD8^+$ T细胞和自然杀伤（NK）细胞中高表达。

TIGIT的配体

CD155（也叫PVR 、Necl5或Tage4）是TIGIT的高亲和力配体。肿瘤表面高表达的CD155一旦与NK和T细胞表面的TIGIT结合，它们对肿瘤细胞的杀伤作用就会被抑制。

CD112（也称为PVRL2 / nectin 2）和CD113（也叫PVRL3）也可与TIGIT结合，不过亲和力弱得多。

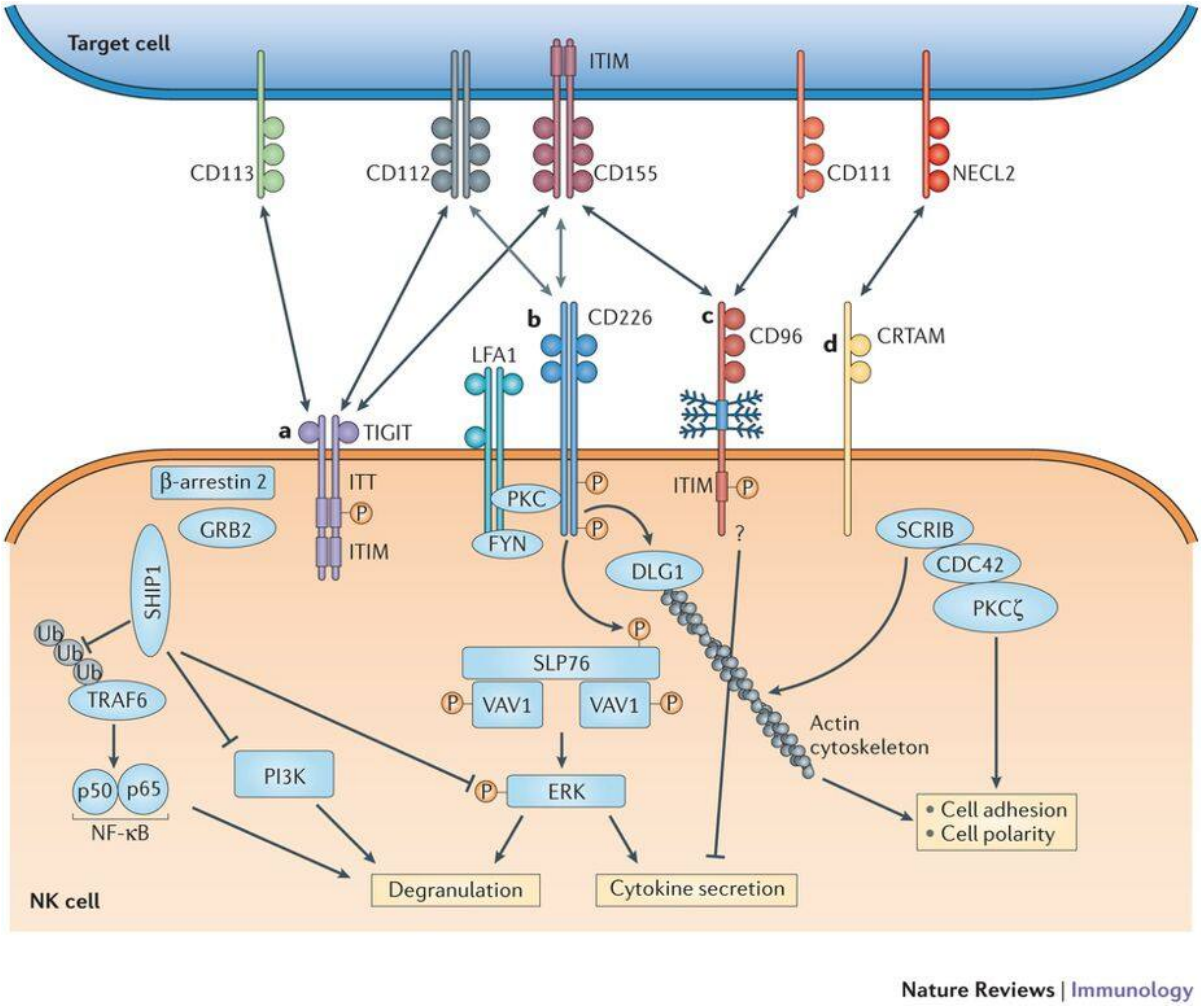

Fig1. TIGIT, CD226, CD96 and CRTAM ligand specificity and signalling. (Ludovic Martinet et al. 2015)

TIGIT对肿瘤免疫循环的抑制

肿瘤免疫循环指的是通过适当的方式发展免疫反应以杀死癌细胞的过程。简言之，树突状细胞从死亡的癌细胞中获取抗原，然后进入淋巴结激活T细胞，激活的T细胞离开淋巴结进入循环系统，穿过血管壁浸润到肿瘤微环境中，T细胞通过特异性受体识别并杀死肿瘤细胞，然后再继续循环。

TIGIT可以在肿瘤免疫循环的多个步骤中抑制免疫细胞：

- STEP1. TIGIT可以通过阻止肿瘤细胞的初始死亡和释放肿瘤抗原来抑制NK细胞效应；
- STEP2. TIGIT抑制树突细胞协同刺激能力，导致癌抗原呈递减少和抗炎细胞因子如IL-10增加, TIGIT还可以诱导其他细胞如肿瘤细胞的PVR信号传导；
- STEP3. TIGIT$^+$ Tregs或PVR刺激的髓样细胞可以抑制CD8$^+$ T细胞效应或偏斜CD4$^+$ T细胞的极化；

- STEP4. TIGIT可以直接抑制CD8$^+$ T细胞效应，或者TIGIT$^+$ Treg可以抑制CD8$^+$ T细胞，防止癌细胞的清除。

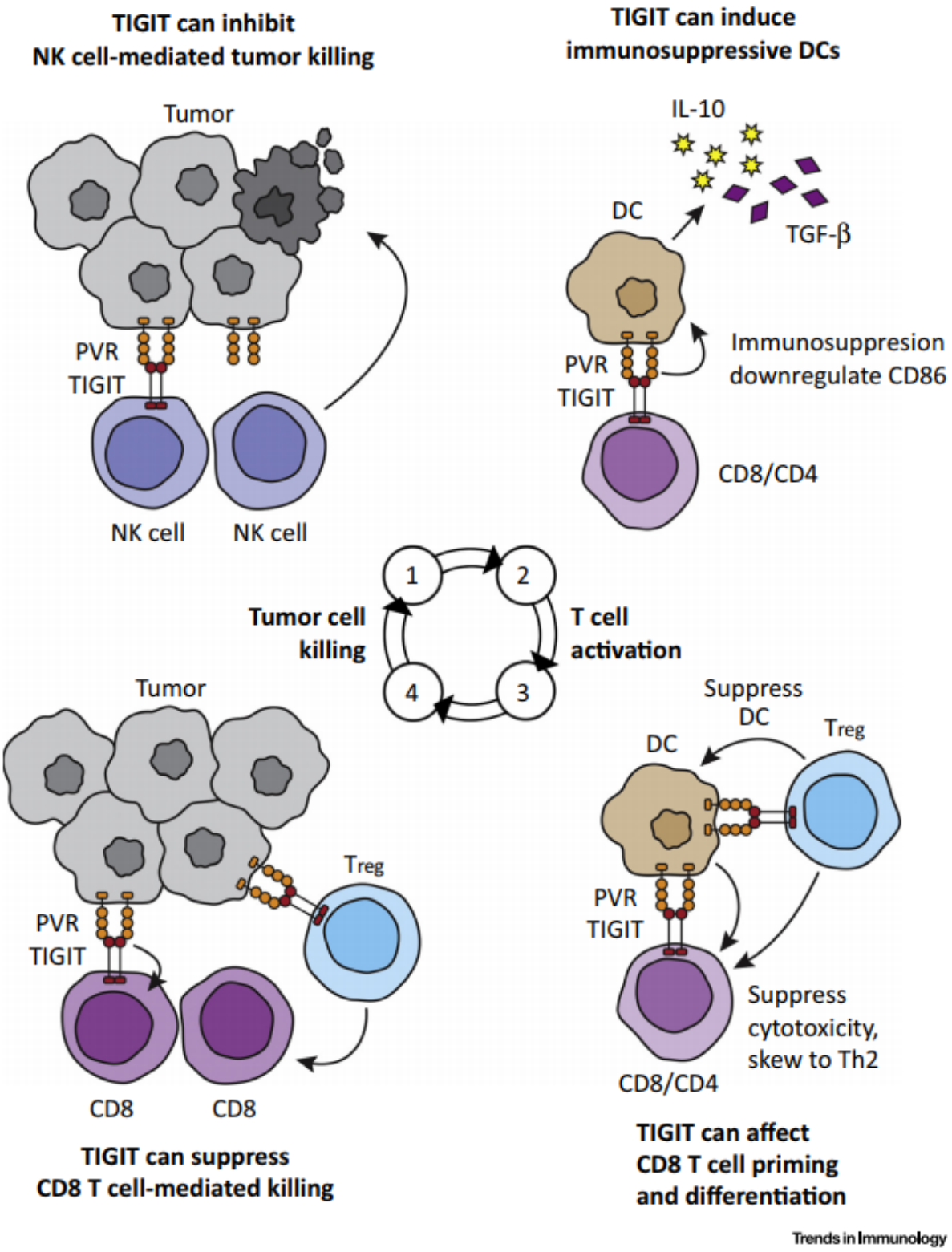

Fig2. Inhibition of the Cancer Immunity Cycle by TIGIT. (Manieri et al. 2016)

TIGIT的作用模式

TIGIT可通过三种不同的作用机制抑制淋巴细胞。

- TIGIT可以在结合PVR后通过其细胞内尾部的ITIM和/或ITT基序发出信号（下图左）。
- TIGIT可通过与PVR结合诱导相邻树突细胞或肿瘤细胞中的PVR信号传导（下图中）。
- TIGIT可以通过以更高的亲和力结合PVR或破坏CD226同型二聚化来抑制CD226信号传导（下图右）。

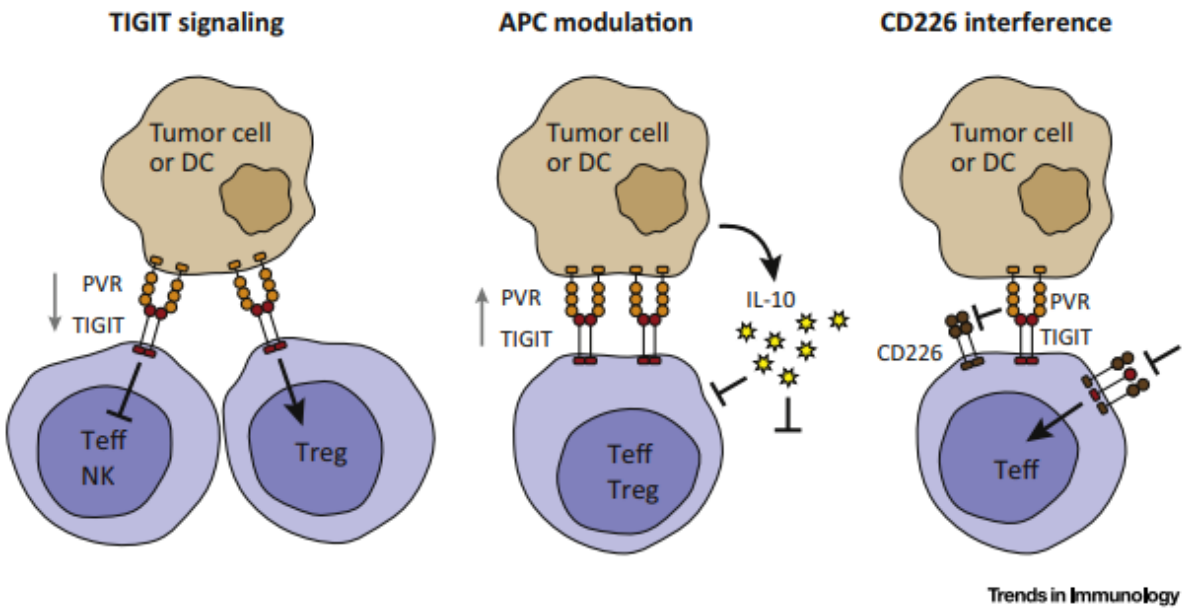

Fig3. Modes of Action of TIGIT. (Manieri et al. 2016)

介于TIGIT抑制NK细胞抗肿瘤过程中的“可恶行径”，如何在临床上安全有效地阻断TIGIT正成为许多医学研究者想要攻克的技术难关。目前，多种Anti-TIGIT抗体药物正在用于针对肿瘤的临床试验。

药物	研发机构	临床阶段	适应症
tiragolumab	Roche	II 期临床	非小细胞肺癌
mAb-7	思坦维	临床前	实体瘤
etigilimab	OncoMed Pharmaceuticals	I 期临床	实体瘤
RXI-804	RXi Pharmaceuticals	临床前	实体瘤
NB6253	Northern Biologics	临床前	癌症
MK-7684	Merck	I 期临床	实体瘤
JS006	君实生物	临床前	癌症
IBI939	信达生物	临床前	肿瘤
HLX53	复宏汉霖	临床前	实体瘤
EOS884448	iTeos Therapeutics	临床前	癌症
ENUM009	Enumeral Biomedical	临床前	癌症
CGEN-15137	Compugen	临床前	肿瘤
CASC-674	Cascadian Therapeutics	临床前	癌症
BMS-986207	Bristol-Myers Squibb; Ono Pharmaceutical	I/II 期临床	实体瘤
BAT6005	百奥泰	临床前	癌症
ASP8374	Potenza Therapeutics	I 期临床	实体瘤
AJUD008	AJUD Biopharma	临床前	实体瘤
AGEN1307	Agenus	临床前	癌症
AB154	Arcus Biosciences	I 期临床	癌症

Table 1 国内外药企针对TIGIT靶点的抗体药物研发进展情况统计(数据来源于医药魔方Info)

基于以上所介绍的TIGIT相关背景，可利用TIGIT人源化小鼠模型，对肿瘤发生机理进行深入探讨，为药物实验进行体内筛选评价。此举可大大加快TIGIT靶向药物的研发与临床试验进展，减少了临床前测试的时间成本，同时也降低了开发的风险。

利用该类人源化小鼠模型最终有可能实现临床上真正“个性化”医疗的目的。

南模生物始终深耕免疫检查点人源化模型研究领域，自主研发了TIGIT人源化小鼠模型，为TIGIT相关药物的药效评估和安全性评价提供了强有力的工具。

TIGIT人源化小鼠及验证验证

- **FACS表达验证**

TIGIT人源化纯合子小鼠和野生型小鼠外周血细胞经过刺激后，FACS检测CD4+T细胞和CD8+T细胞人源TIGIT的表达。

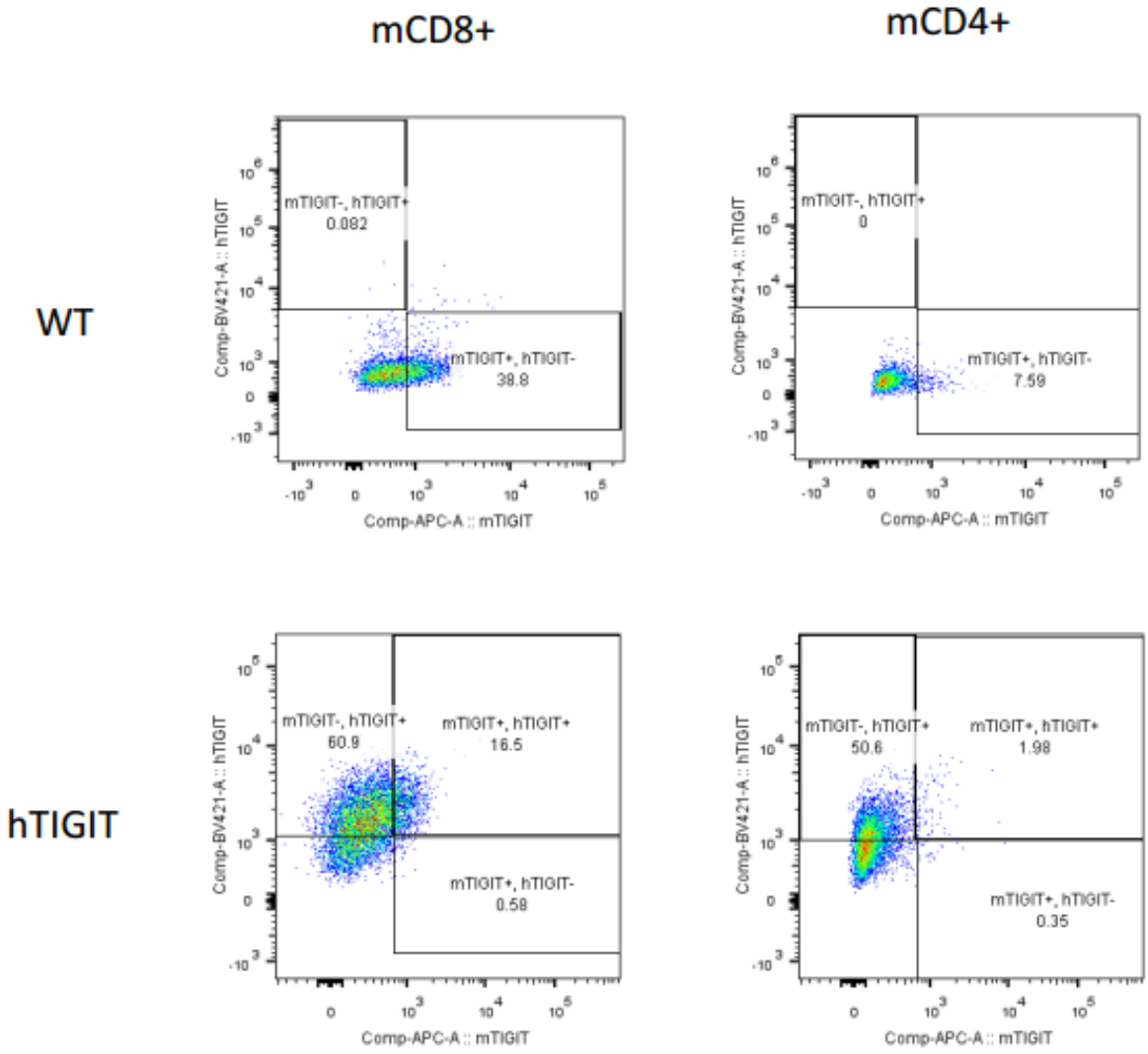

Fig4 FACS检测TIGIT人源化小鼠T细胞中人源TIGIT的表达。

结果显示：TIGIT人源化小鼠的辅助T细胞和毒性T细胞中均可以检测到人源TIGIT的活跃表达。

- **抗肿瘤药效验证**

TIGIT人源化纯合子小鼠接种MC38结肠癌细胞系第8天，肿瘤平均生长至约130mm3 时，将动物随机分组(n=7)用药。

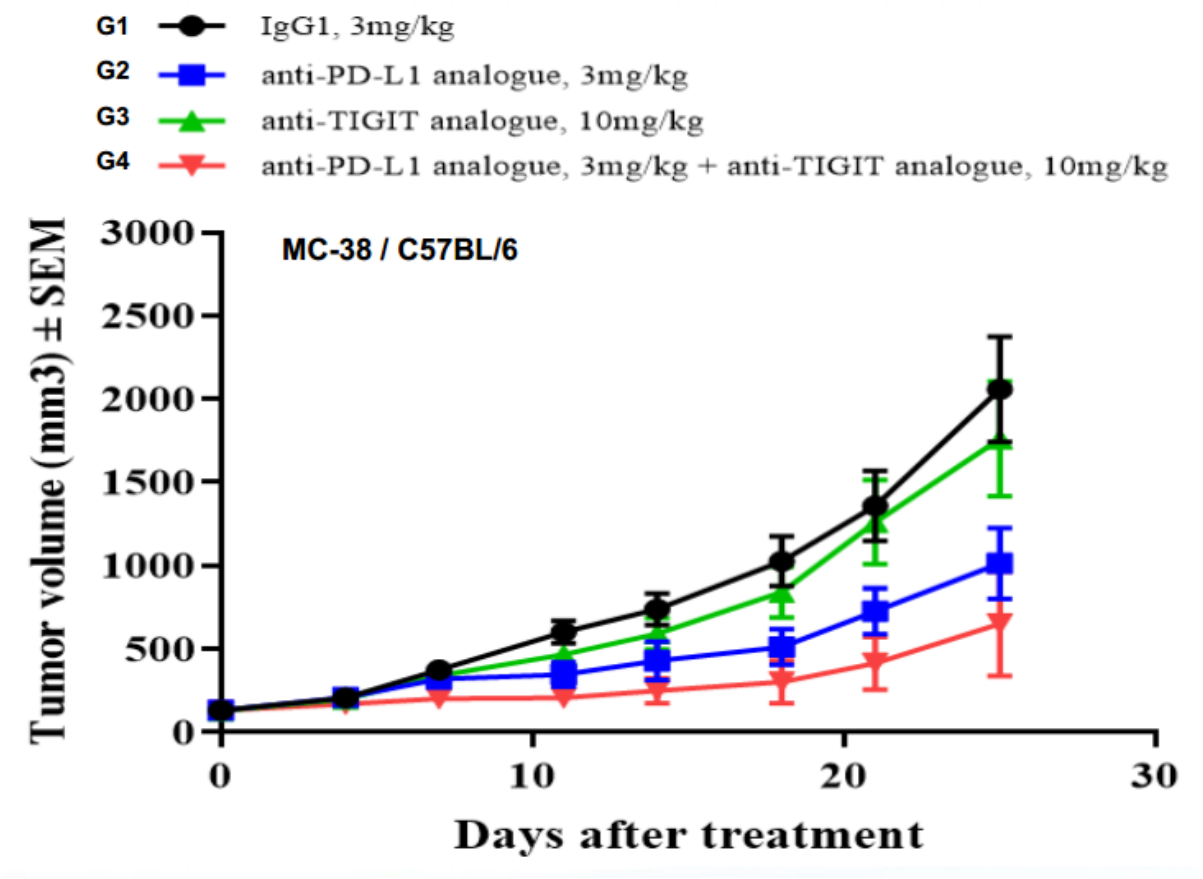

Fig5. TIGIT人源化小鼠MC38荷瘤模型体内抗肿瘤药效验证

结果显示：针对人的TIGIT抗体单独给药虽未见明显抗肿瘤效果，但针对TIGIT抗体与PD-L1抗体联合给药表现出显著的疗效。

上述数据证明，TIGIT人源化小鼠模型是评估人TIGIT抗体体内药效的有效工具。

为了增加抗TIGIT的效果，在适当的时间将TIGIT途径与其他可能互补的免疫途径结合，可能会更有效地激活抗肿瘤免疫应答，联合疗法研究应运而生，目前南模生物也自主研发了TIGIT与PD-1或PD-L1的双人源化模型小鼠，以解决该部分临床前研究需求。

- TIGIT-HU NM-HU-00053 活体
- TIGIT&PD-1-HU NM-HU-00104 活体
- TIGIT&PD-L1-HU NM-HU-18013 活体

参考文献

Martinet L, Smyth MJ. Balancing natural killer cell activation through paired receptors. Nat Rev Immunol. 2015 Apr;15(4):243-54.

Manieri NA, Chiang EY, Grogan JL. TIGIT: A Key Inhibitor of the Cancer Immunity Cycle. Trends Immunol. 2017 Jan;38(1):20-28.

Yu X, Harden K, Gonzalez LC, et al. The surface protein TIGIT suppresses T cell activation by promoting the generation of mature immunoregulatory dendritic cells. Nat Immunol. 2009 Jan;10(1):48-57.

Zhang Q, Bi J, Zheng X, et al. Blockade of the checkpoint receptor TIGIT prevents NK cell exhaustion and elicits potent anti-tumor immunity. Nat Immunol. 2018 Jun 18.