

# TIGIT 对血液淋巴系统恶性肿瘤的免疫调节作用

王约拿, 刘佳, 李莉娟, 张连生  
兰州大学第二医院血液科, 甘肃 兰州 730030

**摘要:** T细胞免疫球蛋白和免疫受体酪氨酸抑制性基序结构域(TIGIT)是一种新的免疫检查点受体,是主要表达于T细胞和自然杀伤细胞(NK细胞)表面的一种免疫抑制性受体,通过抑制T细胞和NK细胞介导的免疫反应影响肿瘤微环境,促进肿瘤的发生发展。本文介绍TIGIT分子的结构与功能,并对TIGIT分子在血液淋巴系统恶性肿瘤的免疫调控、应用和前景作一综述。

**关键词:** T细胞免疫球蛋白和免疫受体酪氨酸抑制性基序结构域; 免疫调节; 血液淋巴系统恶性肿瘤; 免疫检查点阻断剂  
**中图分类号:** R733 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2022)06-0854-04

## Immunomodulatory effects of TIGIT on hematological malignancies

WANG Yue-na, LIU Jia, LI Li-juan, ZHANG Lian-sheng

Department of Hematology, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou, Gansu 730000, China

Corresponding author: LI Li-juan, E-mail: 1445344982@qq.com; ZHANG Lian-sheng, E-mail: 2030223846@qq.com

**Abstract:** T cell immunoreceptor with immunoglobulin and immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif domain (TIGIT) is a novel type of immune checkpoint receptor and an immunosuppressive receptor mainly expressed on the cell surface of T cells and NK cells. TIGIT affects the tumor microenvironment and promotes the occurrence and development of tumor by inhibiting the immune response mediated by T cells and NK cells. This paper introduces the structure and function of TIGIT molecule and reviews its immune regulation, application and prospect in hematological malignancies.

**Keywords:** T cell immunoreceptor with immunoglobulin and immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif domain; Immunomodulatory; Hematological malignancies; Immune checkpoint blocker

T细胞免疫球蛋白和免疫受体酪氨酸抑制性基序结构域(T cell immunoreceptor with immunoglobulin and immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif domain, TIGIT)作为新兴的免疫检查点受体,在肿瘤领域的研究与应用日益增多,广泛表达于实体肿瘤与血液肿瘤中。最近越来越多的研究发现,在多种血液淋巴系统恶性肿瘤的不同阶段中均可检测TIGIT不同程度的增高,多种证据支持其在限制肿瘤的适应性免疫和固有免疫方面起着关键作用,这可能与疾病的发生发展及预后密切相关,可能为靶向TIGIT治疗血液淋巴系统恶性肿瘤的临床诊治提供新的思路及方案。本文主要阐述TIGIT对血液淋巴系统疾病的免疫调节作用。

### 1 TIGIT分子的结构与功能

TIGIT属于一个类似脊髓灰质炎病毒受体(poliovirus receptor, PVR)的蛋白质家族,是由人类染色体3q13.31上的TIGIT基因编码的免疫球蛋白(Ig)超级家族的新型成员,主要有三个功能部分:细胞外免疫球蛋白可变区(IgV)结构域、I型

跨膜结构域和具有经典免疫受体酪氨酸抑制基序(immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif, ITIM)和免疫球蛋白酪氨酸尾(immunoglobulin tail tyrosine, ITT)基序的细胞内结构域<sup>[1-2]</sup>。TIGIT参与了一个复杂的调控网络,涉及多个受体(如:CD96/TACTILE, CD112R/PVRIG)、一个竞争性共刺激受体(DNAM-1/CD226)和多个配体[如:CD155(PVR/NECL-5), CD112(Nectin-2/PVRL2)],TIGIT与激活性受体CD226竞争性结合CD155,与前者相比,TIGIT对CD155有更高的亲和力,会抑制TIGIT<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T细胞和自然杀伤细胞(natural killer cell, NK细胞)对肿瘤细胞的杀伤能力<sup>[3-5]</sup>,在血液肿瘤中通过上述途径影响肿瘤微环境,产生肿瘤免疫耐受和免疫逃逸,促进肿瘤的发生发展。

### 2 TIGIT对血液肿瘤的免疫调节作用

2.1 白血病 白血病是造血干细胞异常的恶性克隆性疾病,发病率在年轻人恶性疾病中居首位<sup>[6]</sup>,而免疫紊乱是其发病机制中的关键环节,白血病肿瘤微环境中发挥免疫调控

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.06.026

通信作者: 李莉娟, E-mail: 1445344982@qq.com; 张连生, E-mail: 2030223846@qq.com

出版日期: 2022-06-20

的细胞募集、扩增,导致其相关细胞因子、抑制性受体/配体表达上调,造成免疫耐受和肿瘤免疫逃逸,进一步促进了白血病的发生发展。调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)对于免疫耐受和体内平衡至关重要。有证据表明,在Treg细胞内,免疫负相调控因子白细胞介素(interleukin, IL)-10的分泌有赖于表达于效应Treg细胞的B淋巴细胞诱导成熟蛋白1(B lymphocyte induced mature protein 1, Blimp-1)<sup>[7]</sup>,而Blimp-1是急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)中T细胞耗竭的重要调节因子,可以通过转录上调包括程序性死亡因子1(programmed cell death protein 1, PD-1)和TIGIT在内的抑制性受体及其配体PVR和PVRL2发挥免疫抑制作用,TIGIT高表达会导致AML中的T细胞损伤,并与不良临床结局相关<sup>[8-10]</sup>。另外,AML患者中,表达TIGIT的细胞亚群扩大和其共刺激受体DNAM-1表达减少,通过抑制淋巴细胞的功能限制了其抗白血病能力,这与白血病患者的低存活率相关<sup>[11]</sup>。

研究发现,与其他侵袭性肿瘤不同的是,慢性淋巴细胞性白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)更加依赖于微环境进行存活和增殖<sup>[12]</sup>。在对CLL细胞的体外研究中发现PD-1<sup>+</sup>T细胞的缺失对CLL细胞没有显著影响,但PD-1<sup>+</sup>和TIGIT<sup>+</sup>T细胞的缺失会导致CLL的存活率下降<sup>[13]</sup>。高危CLL中外周血滤泡辅助性T细胞(circulating follicular helper T cell, cTfh)与TIGIT表达显著增加<sup>[14-15]</sup>,通过刺激IL-21和IL-4的产生共同诱导CLL细胞的抗原依赖性增殖,可能有助于产生对传统化疗有抵抗力的CLL细胞,产生不良的临床预后<sup>[16-17]</sup>。此外,CLL中产生干扰素(interferon, IFN)- $\gamma$ 和IL-10的T细胞富集在TIGIT<sup>+</sup>区间,TIGIT与抗原提呈细胞相互作用时,这些细胞因子的分泌增加<sup>[1,18]</sup>,TIGIT<sup>+</sup>T细胞的促生存作用很可能是基于这些细胞因子的分泌。有文献报道CLL中IFN- $\gamma$ 表达增加<sup>[19]</sup>,可以发挥致瘤作用,减弱CLL细胞的程序性死亡<sup>[20]</sup>。另外在CLL患者中观察到TIGIT<sup>+</sup>Tregs细胞明显增加,相较于TIGIT<sup>+</sup>Tregs细胞,呈现出更高的免疫抑制功能<sup>[21]</sup>,CLL患者TIGIT<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T细胞产生大量IL-10,直接保护并有效促进了CLL细胞的存活<sup>[22]</sup>。

在慢性髓系白血病(chronic myeloid leukemia, CML)中高水平的TIGIT可能是NK细胞功能障碍的原因之一<sup>[23]</sup>,其不仅直接抑制NK细胞的抗肿瘤能力,还通过减少INF- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 和CD107a的分泌抑制CD8<sup>+</sup>T细胞的功能发挥抗肿瘤效应<sup>[24-25]</sup>。这表明TIGIT在白血病患者尤其AML中有望成为新的治疗靶标,进一步提升CLL患者的疗效,改善患者预后。

**2.2 淋巴瘤** 淋巴瘤是起源于淋巴结和淋巴组织的全身性恶性疾病,根据瘤细胞主要分为霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma, HL)与非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)两类,目前治疗主要以放、化疗为主。据统计,我国HL约占淋巴瘤的8.54%<sup>[26]</sup>,而约10%的患者初始治疗失败,约10%的进展期患者未获得完全缓解,约有20%~30%的患者治疗缓解后再复发<sup>[27]</sup>,现阶段PD-1抑制剂在复发/难治HL的治疗中已取得初步成效,但在B细胞NHL中的有效率并不高。HL患者肿瘤微环境中Reed-Sternberg(R-S)细胞通过释

放各种细胞因子与免疫细胞相互作用进而维持自身存活和增殖,而HL患者PD-1在T细胞上的表达可能是由其配体PD-L1和PD-L2在RS细胞上调驱动的<sup>[28]</sup>,RS细胞还可以选择性地表达与PD-1信号相关的免疫调节蛋白,如免疫调节蛋白galectin-1和免疫抑制细胞因子IL-10<sup>[29]</sup>。而有研究表明HL患者TIGIT表达通常与PD-1表达平行<sup>[30]</sup>,因此,TIGIT表达水平也可能受到这些调节分子的影响,对于难治复发HL,靶向TIGIT可能是一个值得尝试的治疗方案。

滤泡淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)的CD8<sup>+</sup>T细胞中IFN- $\gamma$ 以及TCR诱导的蛋白激酶RNA样内质网激酶(phosphorylated extra-cellular signal-regulated kinase, p-ERK)高度减少与TIGIT的表达相关,其中TIGIT配体由FL肿瘤中的滤泡树突状细胞(follicle dendritic cell, FDC)和内皮细胞表达<sup>[31]</sup>。另外,FL中TIGIT和PD-1在CD4<sup>+</sup>T细胞中的高表达与晚期疾病阶段相关<sup>[32]</sup>,表明TIGIT可能是治疗FL的有效靶标。

难治性NHL患者NK细胞功能差,这与循环T细胞PD-1和TIGIT表达水平增加相关,而TIGIT在IL-15水平较高的患者T细胞和NK细胞中进一步上调<sup>[33]</sup>。此外,在弥漫性大B细胞淋巴瘤的患者中检测到更多的髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs),从而介导了对NK细胞的抑制,表现出更差的临床预后<sup>[34-35]</sup>。因此,对于难治性NHL,靶向TIGIT、针对MDSCs/IL-15的治疗可能是一个治疗机会,在一定程度上恢复NK细胞功能,改善患者预后。

**2.3 骨髓瘤** 多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种浆细胞恶性增殖型疾病,是发病率仅次于白血病的血液系统恶性疾病。随着沙利度胺、来那度胺、硼替佐米和单克隆抗体(如抗CD38抗体、抗CS1抗体等)治疗药物的发现,有症状MM患者的生存率明显增加,然而,大多数患者经治疗后最终都会复发。尽管之前不少文献报道MM细胞高表达PDL1,骨髓中浆样树突状细胞(plasmacytoid dendritic cell, pDC)及T细胞高表达PD-1<sup>[36]</sup>,但既往研究表明PD-1抗体纳武利尤单抗(nivolumab)作为单一药物对MM患者的治疗没有显著效果,因此,研究与MM相关的其他免疫调节途径十分必要。研究发现,与其他抑制分子相比,TIGIT更频繁地表达于MM患者CD8<sup>+</sup>T细胞,这表明TIGIT代表MM最主要的免疫检查站。据报道,在小鼠和人类中,MM进展都与CD8<sup>+</sup>T细胞的高TIGIT表达有关,其限制了CD8<sup>+</sup>T细胞的增殖和效应细胞因子的产生,而TIGIT表达阴性的患者表现出较低水平的肿瘤负荷和血清单克隆免疫球蛋白<sup>[37]</sup>,这表明TIGIT<sup>+</sup>的MM患者预后更差,生存期更短。在对进行干细胞移植的MM小鼠研究中发现,供体骨髓集落刺激因子-1受体(colony-stimulating factor 1 receptor, CSF-1R)依赖性巨噬细胞和骨髓中分泌IL-10的树突状细胞促进了骨髓瘤的进展,但是,尽管T细胞衰竭与CD8<sup>+</sup>T细胞TIGIT升高有关并且导致干细胞移植后瘤细胞逃逸<sup>[37]</sup>,但与IL-10对T细胞的直接信号传导无关,而是由DC细胞产生的IL-10在干细胞移植后起到促进复发的作用,TIGIT封锁通过防止其与CD155在DC上的相互作用,减少了致病性DC衍生的IL-10<sup>[38]</sup>,这表明TIGIT阻断剂有望成为

MM 患者干细胞移植后预防复发的有效手段。

#### 2.4 骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)

MDS 是起源于造血干细胞的一组异质性髓系克隆性疾病,主要表现为无效造血、一系或多系难治性血细胞减少,高风险向 AML 转化。研究发现,TIGIT 的过表达抑制了 MDS 患者 NK 和 T 细胞的活性,有助于疾病进展和肿瘤免疫逃逸<sup>[39]</sup>,MDS 患者 MDSCs 表现出对 NK 细胞的 TIGIT 依赖性抑制,TIGIT/CD155 是 MDSCs 抑制 NK 细胞功能的关键轴,其中 MDSCs 产生高水平的活性氧<sup>[40]</sup>,而 CD115 基因启动子包含由氧化应激调节的转录因子核呼吸因子-1(nuclear respiratory factor-1, Nrf-1)的结合位点<sup>[41]</sup>,阻断 TIGIT 或抑制活性氧后,不仅恢复了细胞外调节蛋白激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK) 1/2 和 ZAP70/Syk 的磷酸化,而且完全逆转了 MDSCs 介导的抑制作用<sup>[40]</sup>,因此,阻断 TIGIT 通路可能通过增加 IFN- $\gamma$  的分泌并破坏 MDSCs 介导的抑制,一定程度上恢复 NK 细胞的功能,延缓 MDS 的进展。

### 3 总结与展望

免疫检查点抑制剂在血液淋巴系统肿瘤中的临床应用日益增多,PD-1 抑制剂对难治复发性 HL 的临床功效已得到证实,有效遏制了疾病的进展,改善了患者的临床预后。目前,同样作为免疫检查点的 TIGIT 在血液淋巴系统肿瘤中的调节机制仍在不断深入研究中,之前的不少体外研究及动物实验证实,在多种血液肿瘤中阻断 TIGIT 后可以有效遏制肿瘤细胞的生长,控制疾病的进展<sup>[13,37]</sup>。另外,TIGIT 阻断剂已经在 MM(NCT04354246、NCT04150965)治疗中取得尝试,但目前仍未有临床相关经验。随着对 TIGIT 介导的免疫反应调节研究的深入,TIGIT 阻断剂将在治疗血液淋巴系统肿瘤、减少耐药及预防移植后复发等方面发挥重要作用。总之,深入研究 TIGIT 对血液淋巴系统肿瘤的免疫调控作用,将有助于 TIGIT 阻断剂在其临床治疗中的应用并不断优化组合治疗方案,为免疫治疗提供新的思路。

#### 参考文献

[1] 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[J]. *Nat Immunol*, 2009, 10(1): 48-57.

[2] Zheng QX, Xu J, Gu XY, et al. Immune checkpoint targeting TIGIT in hepatocellular carcinoma [J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(7): 3212-3224.

[3] Stanitsky N, Simic H, Arapovic J, et al. The interaction of TIGIT with PVR and PVRL2 inhibits human NK cell cytotoxicity [J]. *PNAS*, 2009, 106(42): 17858-17863.

[4] Bottino C, Castriconi R, Pende D, et al. Identification of PVR (CD155) and Nectin-2 (CD112) as cell surface ligands for the human DNAM-1 (CD226) activating molecule [J]. *J Exp Med*, 2003, 198(4): 557-567.

[5] Zhu YW, Panaccia A, Schulick AC, et al. Identification of CD112R as a novel checkpoint for human T cells [J]. *J Exp Med*, 2016, 213(2):

167-176.

[6] 陈灏珠,钟南山,陆再英,等.内科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2015:578-592.

Wang C, Wang JN. *Medicine* [M]. 8th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015: 578-592.

[7] Cretney E, Xin AN, Shi W, et al. The transcription factors Blimp-1 and IRF<sub>4</sub> jointly control the differentiation and function of effector regulatory T cells [J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(4): 304-311.

[8] Zhu LL, Kong YX, Zhang JH, et al. Blimp-1 impairs T cell function via upregulation of TIGIT and PD-1 in patients with acute myeloid leukemia [J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1): 124.

[9] Cretney E, Leung PS, Trezise S, et al. Characterization of Blimp-1 function in effector regulatory T cells [J]. *J Autoimmun*, 2018, 91: 73-82.

[10] Stamm H, Klingler F, Grossjohann EM, et al. Immune checkpoints PVR and PVRL2 are prognostic markers in AML and their blockade represents a new therapeutic option [J]. *Oncogene*, 2018, 37(39): 5269-5280.

[11] Valhondo I, Hassouneh F, Lopez-Sejas N, et al. Characterization of the DNAM-1, TIGIT and TACTILE axis on circulating NK, NKT-like and T cell subsets in patients with acute myeloid leukemia [J]. *Cancers*, 2020, 12(8): 2171.

[12] Pleyer L, Egle A, Hartmann TN, et al. Molecular and cellular mechanisms of CLL: novel therapeutic approaches [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2009, 6(7): 405-418.

[13] Catakovic K, Gassner FJ, Ratswohl C, et al. TIGIT expressing CD4<sup>+</sup> T cells represent a tumor-supportive T cell subset in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Oncoimmunology*, 2017, 7(1): e1371399.

[14] Godefroy E, Zhong H, Pham P, et al. TIGIT-positive circulating follicular helper T cells display robust B-cell help functions: potential role in sickle cell alloimmunization [J]. *Haematologica*, 2015, 100(11): 1415-1425.

[15] Cha ZS, Zang Y, Guo HJ, et al. Association of peripheral CD4<sup>+</sup> CXCR5<sup>+</sup> T cells with chronic lymphocytic leukemia [J]. *Tumour Biol*, 2013, 34(6): 3579-3585.

[16] Ahearn MJ, Willimott S, Piñon L, et al. Enhancement of CD154/IL4 proliferation by the T follicular helper (T<sub>fh</sub>) cytokine, IL21 and increased numbers of circulating cells resembling T<sub>fh</sub> cells in chronic lymphocytic leukaemia [J]. *Br J Haematol*, 2013, 162(3): 360-370.

[17] Pascutti MF, Jak M, Tromp JM, et al. IL-21 and CD40L signals from autologous T cells can induce antigen-independent proliferation of CLL cells [J]. *Blood*, 2013, 122(17): 3010-3019.

[18] Zhao WG, Dong YY, Wu CJ, et al. TIGIT overexpression diminishes the function of CD4 T cells and ameliorates the severity of rheumatoid arthritis in mouse models [J]. *Exp Cell Res*, 2016, 340(1): 132-138.

[19] Zaki M, Douglas R, Patten N, et al. Disruption of the IFN-gamma cytokine network in chronic lymphocytic leukemia contributes to resistance of leukemic B cells to apoptosis [J]. *Leuk Res*, 2000, 24(7): 611-621.

[20] Buschle M, Campana D, Carding SR, et al. Interferon gamma inhibits apoptotic cell death in B cell chronic lymphocytic leukemia [J]. *J Exp*

- Med, 1993, 177(1): 213-218.
- [21] Joller N, Lozano E, Burkett PR, et al. Treg cells expressing the coinhibitory molecule TIGIT selectively inhibit proinflammatory Th1 and Th17 cell responses[J]. *Immunity*, 2014, 40(4): 569-581.
- [22] Fiorcari S, Maffei R, Audrito V, et al. Ibrutinib modifies the function of monocyte/macrophage population in chronic lymphocytic leukemia[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(40): 65968-65981.
- [23] Yao DL, Xu L, Liu L, et al. Increased expression of TIGIT/CD57 in peripheral blood/bone marrow NK cells in patients with chronic myeloid leukemia[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 9531549.
- [24] Wang F, Hou HY, Wu SJ, et al. TIGIT expression levels on human NK cells correlate with functional heterogeneity among healthy individuals[J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(10): 2886-2897.
- [25] Zhang Q, Bi J, Zheng X, et al. Blockade of the checkpoint receptor TIGIT prevents NK cell exhaustion and elicits potent anti-tumor immunity[J]. *Nat Immunol*, 2018, 19(7): 723-732.
- [26] 李小秋, 李甘地, 高子芬, 等. 中国淋巴瘤亚型分布: 国内多中心性病例 10002 例分析[J]. *诊断学理论与实践*, 2012, 11(2): 111-115.
- Li XQ, Li GD, Gao ZF, et al. Distribution pattern of lymphoma subtypes in China: a nationwide multicenter study of 10002 cases[J]. *J Diagn Concepts Pract*, 2012, 11(2): 111-115.
- [27] van den Neste E, Casasnovas O, André M, et al. Classical Hodgkin's lymphoma; the Lymphoma Study Association guidelines for relapsed and refractory adult patients eligible for transplant[J]. *Haematologica*, 2013, 98(8): 1185-1195.
- [28] Vardhana S, Younes A. The immune microenvironment in Hodgkin lymphoma; T cells, B cells, and immune checkpoints[J]. *Haematologica*, 2016, 101(7): 794-802.
- [29] Juszczyński P, Ouyang J, Monti S, et al. The AP1-dependent secretion of galectin-1 by Reed Sternberg cells fosters immune privilege in classical Hodgkin lymphoma[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(32): 13134-13139.
- [30] Li WC, Blessin NC, Simon R, et al. Expression of the immune checkpoint receptor TIGIT in Hodgkin's lymphoma[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 1209.
- [31] Josefsson SE, Huse K, Kolstad A, et al. T cells expressing checkpoint receptor TIGIT are enriched in follicular lymphoma tumors and characterized by reversible suppression of T-cell receptor signaling[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(4): 870-881.
- [32] Josefsson SE, Beiske K, Blaker YN, et al. TIGIT and PD-1 mark intra-tumoral T cells with reduced effector function in B-cell non-Hodgkin lymphoma[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(3): 355-362.
- [33] Bachanova V, Sarhan D, DeFor TE, et al. Haploidentical natural killer cells induce remissions in non-Hodgkin lymphoma patients with low levels of immune-suppressor cells[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2018, 67(3): 483-494.
- [34] Tadmor T, Fell R, Polliack A, et al. Absolute monocytosis at diagnosis correlates with survival in diffuse large B-cell lymphoma-possible link with monocytic myeloid-derived suppressor cells[J]. *Hematol Oncol*, 2013, 31(2): 65-71.
- [35] Azzaoui I, Uhel F, Rossille D, et al. T-cell defect in diffuse large B-cell lymphomas involves expansion of myeloid-derived suppressor cells[J]. *Blood*, 2016, 128(8): 1081-1092.
- [36] Ray A, Das DS, Song Y, et al. Targeting PD1-PDL1 immune checkpoint in plasmacytoid dendritic cell interactions with T cells, natural killer cells and multiple myeloma cells[J]. *Leukemia*, 2015, 29(6): 1441-1444.
- [37] Guilleray C, Harjunpää H, Carrié N, et al. TIGIT immune checkpoint blockade restores CD8<sup>+</sup>T-cell immunity against multiple myeloma[J]. *Blood*, 2018, 132(16): 1689-1694.
- [38] Minnie SA, Kuns RD, Gartlan KH, et al. Myeloma escape after stem cell transplantation is a consequence of T-cell exhaustion and is prevented by TIGIT blockade[J]. *Blood*, 2018, 132(16): 1675-1688.
- [39] Meng FQ, Li LJ, Lu FZ, et al. Overexpression of TIGIT in NK and T cells contributes to tumor immune escape in myelodysplastic syndromes[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1595.
- [40] Sarhan D, Cichocki F, Zhang B, et al. Adaptive NK cells with low TIGIT expression are inherently resistant to myeloid-derived suppressor cells[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(19): 5696-5706.
- [41] Solecki D, Bernhardt G, Lipp M, et al. Identification of a nuclear respiratory factor-1 binding site within the core promoter of the human polio virus receptor/CD155 gene[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(17): 12453-12462.

收稿日期: 2021-12-12 修回日期: 2022-01-22 编辑: 石嘉莹