

免疫检查点分子VISTA在血液系统肿瘤中的研究进展

汤子君, 郑涵雪, 熊皓, 张连生, 李莉娟*

兰州大学第二医院血液科, 甘肃兰州 730030

[中图分类号] R733 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1065.2025.0123

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 汤子君, 郑涵雪, 熊皓, 等. 免疫检查点分子VISTA在血液系统肿瘤中的研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(6): 672-678.

[收稿日期] 2024-07-16 [录用日期] 2024-10-26 [上线日期] 2025-01-23

[摘要] 针对免疫检查点如程序性死亡受体1(PD-1)、细胞毒性T淋巴细胞抗原-4(CTLA-4)等的研究为肿瘤治疗提供了新方向。T细胞活化V结构域Ig抑制因子(VISTA)是B7家族的新兴免疫检查点, 作为一种抑制性免疫检查点分子, 具有受体和配体的双重功能, 主要表达于肿瘤细胞、髓系细胞及T淋巴细胞等, 参与调节自身免疫、炎症反应及肿瘤免疫。VISTA与PD-1等免疫检查点之间的非冗余作用可能提供新的治疗策略并成为克服免疫治疗耐药的新靶点。本文对VISTA在血液系统肿瘤中的研究进展进行综述, 以期VISTA在血液系统肿瘤中的应用提供新思路。

[关键词] T细胞活化V结构域Ig抑制因子; 免疫检查点; 血液系统肿瘤; 免疫治疗

Research progress of an immune checkpoint molecule VISTA in hematological tumors

Tang Zi-Jun, Zheng Han-Xue, Xiong Hao, Zhang Lian-Sheng, Li Li-Juan

Department of Hematology, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730030, China

*Corresponding author, E-mail: doctorjuan@sina.com

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82360029), and the Gansu Provincial Science and Technology Project (21JR7RA435, 21JR7RA394, 21JR11RA104)

[Abstract] Research on immune checkpoints such as programmed death protein-1 (PD-1) and cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) has provided new directions for tumor treatment. V-domain immunoglobulin suppressor of T-cell activation (VISTA) is an emerging immune checkpoint within the B7 family. Functioning as both a ligand and a receptor, VISTA is an inhibitory immune checkpoint molecule expressed in tumor cells, myeloid cells and T lymphocytes. It plays a crucial role in regulating autoimmunity, inflammatory response and tumor immunity. The non-redundant interactions between VISTA and other immune checkpoints, such as PD-1, may offer new therapeutic strategies and serve as a new target for overcoming immunotherapy resistance. This review summarizes the recent research progress on VISTA in hematological tumors, aiming to provide new insights into its application in the treatment of these malignancies.

[Key words] V-domain immunoglobulin suppressor of T-cell activation; immune checkpoint; hematological tumor; immunotherapy

血液系统肿瘤是起源于造血系统的恶性疾病^[1], 近年来, 免疫疗法的应用极大改善了患者的预后, 但仍存在免疫治疗耐药等问题。靶向负性免疫检查点分子如程序性死亡受体1(programmed death protein-1, PD-1)、细胞毒性T淋巴细胞抗原-4(cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4)是近年来肿瘤治疗领域的新突破^[2], 多种靶向药物已进入临床试验或临床应用阶段^[3]。T细胞活化V结构域Ig抑制因子(V-

domain immunoglobulin suppressor of T-cell activation, VISTA)是B7家族新兴的抑制性免疫检查点分子, 在肿瘤细胞及免疫细胞中均呈异常高表达, 可抑制抗肿瘤免疫应答并介导免疫治疗的耐药^[4]。本文综述近年来VISTA在血液系统肿瘤中的研究进展, 以期VISTA在相关疾病发生机制、预后评估及靶向治疗中的研究提供新思路。

[基金项目] 国家自然科学基金(82360029); 甘肃省科技计划项目(21JR7RA435, 21JR7RA394, 21JR11RA104)

[作者简介] 汤子君, 硕士研究生, 主要从事血液肿瘤免疫机制方面的研究

[通信作者] 李莉娟, E-mail: doctorjuan@sina.com

1 VISTA的结构、表达及功能

VISTA 又称 PD-1H、B7-H5、Dies1、Gi24、DD1 α 和 C10orf54, 属于 B7 家族, 于 2011 年由两个研究团队相继发现^[5-6]。VISTA 由 VISR 基因编码, 具有高度保守性, 不仅具有 CD28 家族作为受体的结构特征, 如 Src 同源结构域 2 结合基序以及细胞质结构域中的多个酪蛋白激酶 2 和磷酸激酶 C 磷酸化位点, 也具有 B7 家族作为配体的 IgV 样结构域特征, 这些结构特点与 VISTA 可作为受体及配体的功能相关。此外, VISTA 的细胞外结构域(extracellular domain, ECD)主要由含有组氨酸残基的 C-C' 环构成^[7], 组氨酸参与形成 pH 依赖性的结合位点, 为 VISTA 的 pH 选择性提供了结构基础, 并稳定其抑制 T 细胞活化的功能^[8]。

VISTA 在正常组织及肿瘤组织中均有表达。在正常组织中, VISTA 主要表达于淋巴组织如脾、胸腺和骨髓中, 在非造血器官中的表达较低。在细胞水平, VISTA 在髓源性抑制细胞(myeloid suppressor cells, MDSCs)、单核细胞、树突状细胞(dendritic cells, DCs)、巨噬细胞、中性粒细胞和嗜碱性粒细胞等髓系细胞中呈较高表达, 在淋巴细胞如 CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞和调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg 细胞)上的表达则明显低于髓系细胞, 但目前未发现其表达于 CD19⁺ B 细胞和 CD56⁺ 自然杀伤(natural killer, NK)细胞^[9]。VISTA 可支持 MDSCs 的功能、调节 NK 细胞活化、促进 Treg 细胞存活、限制抗原呈递和维持 T 细胞静止状态等, 在炎症及自身免疫性疾病中其表达降低^[10]。VISTA 在肿瘤细胞中也存在异常表达, 在部分肿瘤细胞中其高表达可促进肿瘤生长, 但具体作用机制仍需进一步研究^[8]。VISTA 功能的复杂性可能导致其在不同肿瘤中表达及对预后影响的异质性。

2 VISTA的配体及受体

VISTA 具有 B7 家族 IgV 样结构域及 CD28 家族富含脯氨酸基序的结构特点, 已被证实既可作为配体也可作为受体发挥功能。

当 VISTA 表达于 T 细胞时, 主要通过配体相互作用抑制 T 细胞的增殖、活化和功能, 减少免疫细胞浸润, 以及抑制细胞因子及趋化因子的产生等^[10]。目前研究认为, V-set 和免疫球蛋白结构域 3(V-set and immunoglobulin domain containing 3, VSIG-3)、半乳糖凝集素 9(galectin-9, Gal-9)、VSIG-8、基质金属蛋白酶-13(matrix metalloproteinase-13, MMP-13)可能是 VISTA 的配体, 其中 VSIG-3 已得到研究证实(图 1)^[11]。不同配体间的作用存在差异, 如 MMP-13 主要通过

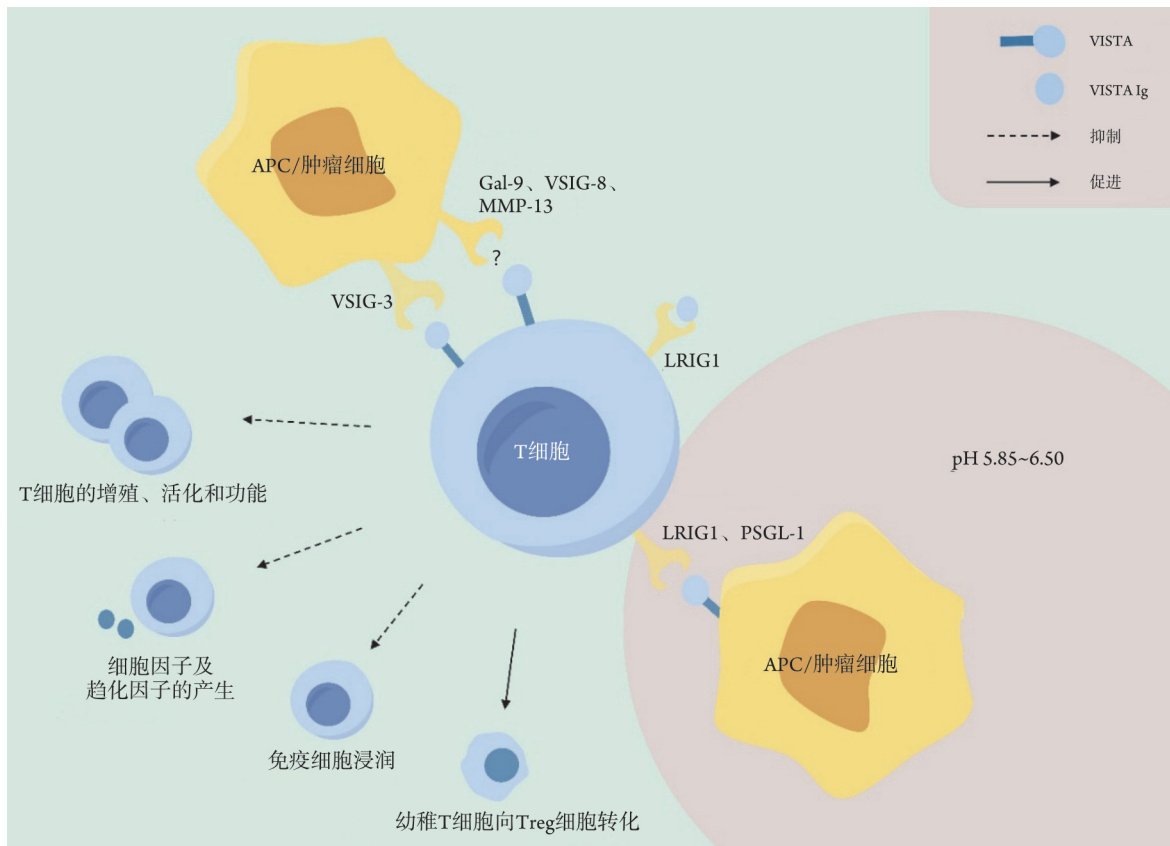
VISTA/MMP-13 通路诱导破骨细胞融合及骨吸收, 而 VSIG-3 在人体中主要存在于睾丸及大脑, 参与神经细胞突触形成和生殖细胞增殖等过程, 其在许多重要器官中低表达甚至不表达的特点有望为减轻免疫治疗的不良反应提供可能^[12-13]。

当 VISTA 作为配体时, 一般表达于抗原提呈细胞(antigen-presenting cells, APC)或肿瘤细胞等细胞中的 VISTA 或 VISTA-Ig 融合蛋白, 与 T 细胞表面受体结合可抑制 T 细胞的活化、增殖及细胞因子的产生, 并可促进幼稚 T 细胞向 Treg 细胞转化, 在肿瘤细胞中其过表达可克服接种疫苗所诱导的抗肿瘤保护性免疫^[10,14]。目前研究所证实的 VISTA 受体包括富含亮氨酸重复序列和免疫球蛋白样结构域 1(leucine-rich repeat and immunoglobulin domain-containing protein 1, LRIG1)和 P-选择素糖蛋白配体-1(P-selectin glycoprotein ligand-1, PSGL-1)。LRIG1 在中性和酸性 pH 条件下均可结合 VISTA, 从而抑制 T 细胞受体信号通路(图 1)^[15]。敲除 T 细胞上的 LRIG1 基因可使肿瘤特异性细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)生成增多, 增强抗肿瘤反应, 且研究发现其表达与免疫检查点抑制剂的耐药性相关, 提示靶向 VISTA/LRIG1 轴有望为克服免疫治疗耐药提供思路^[16]。PSGL-1 则具有 pH 选择性, 与 VISTA 的相互作用多发生于肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)及炎症等酸性环境中^[17]。研究发现, VISTA 作为配体与 T 细胞相互作用时独立于 T 细胞上的 PD-1 受体之外, 具有非冗余作用, 这为靶向 PD-1 治疗的耐药及联合用药提供了思路^[18]。此外, VISTA 的 IgV 结构域之间通过半胱氨酸-半胱氨酸连接而具有二聚化的倾向, 可与另一个细胞表面的 VISTA 蛋白结合发生同源相互作用^[19]。

3 VISTA与血液系统肿瘤

现有研究证实, VISTA 在肾癌、结直肠癌、胰腺导管腺癌、食管腺癌、肝细胞癌和卵巢癌等实体瘤中高表达, 且对不同肿瘤预后的影响不同, 这与表达于肿瘤浸润性 T 淋巴细胞和髓系细胞上的 VISTA 抑制 T 细胞活化、增殖和细胞因子的产生, 而过表达于肿瘤组织的 VISTA 可能作为抗癌免疫刺激检查点发挥作用有关^[20]。目前 VISTA 在血液系统肿瘤中的研究多集中于急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)、淋巴瘤等, 但其具体机制尚未完全明确, 仍需进一步研究。

3.1 VISTA 与 AML AML 是一种血液细胞恶性克隆性疾病, 其髓系细胞异常增殖且分化受阻, 导致患者造血功能异常。目前的研究表明, AML 患者血浆中可溶性 VISTA 及其 mRNA 水平高于健康对照组,



VISTA, T细胞活化V结构域Ig抑制因子; APC, 抗原提呈细胞; VSIG-3, V-set和免疫球蛋白结构域3; Gal-9, 半乳糖凝集素9; VSIG-8, V-set和免疫球蛋白结构域8; MMP-13, 基质金属蛋白酶-13; LRIG1, 富含亮氨酸重复序列和免疫球蛋白样结构域1; PSGL-1, P-选择素糖蛋白配体-1; “?”表示是否作为VISTA的配体发挥作用尚需证实

图1 VISTA的配体及受体

Fig.1 The ligands and receptors of VISTA

且在AML细胞和外周血中的MDSCs上可检测到VISTA呈高表达^[21-22], 进一步研究发现, 在AML患者中VISTA高表达与不良预后相关^[21,23]。

VISTA在AML患者中主要通过抑制T细胞活性和减少T细胞浸润发挥其功能。表达于MDSCs上的VISTA可促进MDSCs对CD8⁺T细胞活性的抑制, 抑制CD8⁺T细胞的增殖, AML患者骨髓中CD34⁺和CD33⁺的AML原始细胞上高表达的VISTA通过减少TME中T细胞的浸润诱导免疫逃避, 从而导致疾病进展^[21-22]。

信号转导及转录激活蛋白3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)可通过直接与VISTA启动子和内含子区域结合来调节VISTA的转录, 同时抑制VISTA和STAT3可显著恢复T细胞的活性, 从而减缓AML的进展^[24]。AML细胞释放的可溶性VISTA可通过相对较高的亲和力与Gal-9相互作用, 并通过在T细胞表面与其他受体结合介导细胞内颗粒酶B的激活导致细胞凋亡, 从而抑制人T淋巴细胞的细胞毒性, 加剧疾病的进展^[25]。进一步对VISTA与其他免疫检查点之间的相互作用进行研究

发现, VISTA具有不同于PD-1的非冗余的免疫抑制作用, 且与PD-1通路在AML的抑制性免疫调节中具有协同作用, 提示VISTA有望与其他免疫抑制剂联合使用, 为AML的治疗提供新策略, 并成为克服免疫治疗耐药的新靶点^[21]。针对这些作用机制及不同抑制通路的联合治疗可能使患者获得更好的疗效及更长的生存期, 为AML的治疗及克服免疫抑制剂耐药提供新的思路。

3.2 VISTA与淋巴瘤 现有研究表明, VISTA在不同淋巴瘤中的表达部位不同, 如在T细胞淋巴瘤(肠病相关T细胞淋巴瘤、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤、外周T细胞淋巴瘤)中可检测到VISTA表达于淋巴瘤细胞, 而在结外NK/T细胞淋巴瘤(extranodal NK/T-cell lymphoma, ENKTCL)中VISTA主要表达于CD68⁺肿瘤相关巨噬细胞^[26-27]。进一步研究表明, 在ENKTCL患者中, 活化的CD8⁺T细胞通过分泌 γ 干扰素诱导细胞程序性死亡配体1(programmed death ligand 1, PD-L1)和VISTA表达上调, 高表达的PD-L1和VISTA通过非冗余途径抑制CD8⁺T细胞的增殖及活化, 从而通过负反馈免疫调节机制破坏ENKTCL

的抗肿瘤免疫应答^[26]。目前 VISTA 在淋巴瘤中的研究较少,在不同分型淋巴瘤患者中的表达、功能及对预后的影响尚不明确,但现有的研究表明,VISTA 可能参与了淋巴瘤患者对 PD-1/PD-L1 抑制剂的耐药性,VISTA 抑制剂或与 PD-L1 抑制剂的联合应用可能为未来 ENKTCL 的免疫治疗研究提供新方向^[26]。

3.3 VISTA 与多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) MM 是一种恶性浆细胞病,具有贫血、肾功能不全、骨质破坏等特点^[28]。研究发现,在 MM 患者外周血中,VISTA 在 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞和 Treg 细胞上的表达高于健康对照组,而在骨髓样本中,VISTA 仅高表达于 CD11b⁺ 细胞,因此 VISTA 主要通过 TME 中的免疫细胞发挥其免疫抑制作用^[29-30]。一项基于公共数据库的分析表明,骨髓样本中 VISTA 基因表达是新诊断和复发难治性 MM 患者的独立预后因素^[29]。进一步研究发现,MM 患者外周血中 VISTA 表达水平与国际分期系统(International Staging System, ISS)晚期、血红蛋白降低及乳酸脱氢酶水平升高呈正相关^[30],表明 VISTA 与 MM 患者的不良临床特征及不良预后相关。此外,对骨髓样本进行细胞定位分析发现,VISTA⁺CD11b⁺ 细胞在肿瘤区室中的优先定位及 CD8⁺ T 细胞在基质中的优先定位与不良预后相关,且 VISTA 相关 T 细胞排除评分(a high VISTA-associated T-cell exclusion score)与 MM 患者的不良预后明显相关^[29],表明 MM 患者 T 细胞上 VISTA 的表达可能影响 T 细胞的活化及功能,进而影响 MM 的发生发展,有望成为预测 MM 患者临床特征和预后的指标。此外,VISTA 在 MM 中具有独立于免疫调节功能之外的相关作用机制。骨病是 MM 的严重并发症之一,由 MM 细胞介导的破骨细胞过度激活所致。MMP-13 是一种高表达于人类 MM 细胞的破骨细胞生成因子,破骨细胞表面 VISTA 的 ECD-Fc 可直接与 MMP-13 结合,通过抑制 VISTA 的表达来降低 MMP-13 诱导的破骨细胞融合和骨吸收活性。在小鼠中对其机制进一步研究发现,MM 细胞分泌的 MMP-13 与破骨细胞表面 VISTA 的结合增强了核因子- κ B 受体活化因子配体导致的原癌基因酪氨酸蛋白激酶(proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src, c-Src) 激活,进而介导活化 T 细胞核因子和 DCs 特异性跨膜蛋白上调,导致细胞融合增加。此外,结合了 MMP-13 的 VISTA 也可直接与细胞骨架蛋白 c-Src 结合并激活 Ras 相关 C3 肉毒毒素底物 1,从而调节细胞骨架重组,证实了 MMP-13 通过 VISTA 依赖的过程促进破骨细胞分化和骨吸收^[12]。T 细胞上 VISTA 的表达可能影响 T 细胞的活化及功能,且抑制 VISTA 的表达可减轻 MMP-13 诱发的 MM 骨病,由此推测,

靶向 VISTA 可能有助于减轻 MM 患者的骨损症状。

3.4 VISTA 与其他血液系统疾病 系统性轻链型淀粉样变性患者外周血中 VISTA⁺CD3⁺ 细胞、CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、Treg 细胞比例及其与 PD-1 等的共表达高于健康对照组,这可能为系统性轻链型淀粉样变性提供新的诊疗靶点^[31]。慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)模型小鼠治疗后 VISTA⁺CD4⁺ T 细胞、VISTA⁺CD8⁺ T 细胞及 VISTA⁺ CLL B 细胞减少,提示 VISTA 在 CLL 小鼠 T、B 细胞上的高表达导致了免疫功能障碍^[32]。急性 B 淋巴细胞白血病小鼠模型经 CAR-T 处理后,VISTA 在内源性 T 细胞及 DCs 上的表达下调,并增强了内源性 T 细胞反应^[18]。但 VISTA 在这些血液系统肿瘤中的研究多局限于表达差异分析,其确切机制仍需进一步探究(表 1)。

4 靶向 VISTA 的治疗及免疫抑制剂

VISTA 作为一种新型免疫检查点,在改善预后、克服其他免疫抑制剂耐药等方面具有巨大潜力。目前研究发现,VISTA 具有独立于 PD-1 之外的抗肿瘤活性,可能为抗 PD-1/CTLA-4 治疗后的代偿性抑制途径^[33-34]。免疫细胞上高表达的 VISTA 在肺纤维化及肾小管间质纤维化中也起到保护作用^[35-36]。结合当前 VISTA 在血液系统肿瘤中的研究,VISTA 拮抗剂以及 pH 调节剂或许可为血液系统肿瘤的治疗提供新的可能。

靶向拮抗 VISTA 的多种药物正在开发和研究中。目前处于研究中的靶向 VISTA 的抗体包括单克隆抗体[如 HMBD-002、KVA12123、VSTB112、SG7、SNS-101、P1-068767(BMS-767)和 CA-170 等]、小分子靶向药物和双脂质纳米颗粒(lipid nanoparticles, LNP)疫苗等多种类型,具有不同的作用位点及生物学特性。KVA12123、VSTB112、SNS-101 为针对 VISTA 的全人源单克隆 IgG1 抗体。HMBD-002 利用 IgG4 骨架发挥作用,通过阻断 VISTA 的功能性 C-C' 环区来逆转其功能,可特异性阻断 VISTA 的抑制功能并诱导抗肿瘤反应,而不耗竭表达 VISTA 的细胞^[37]。相比于 VSTB112 可导致大量细胞因子释放,在低于治疗剂量时也会导致神经毒性的特点,SNS-101 具有 pH 选择性,在 pH 5.8~6.4 范围内具有高结合亲和力,在生理 pH 值下可显著抑制细胞因子的释放,减少细胞因子释放综合征的发生,同时可在 TME 的低 pH 梯度下持续与 VISTA 结合,具有良好的药代动力学和安全性,与 PD-1 检查点抑制剂联合使用时具有更好的治疗效果^[38]。SG7、BMS-767 与 VISTA 的结合依赖于 VISTA 中的残基。其中 BMS-767 与 VISTA 的结合依赖于尖端 H121、H122 中的组氨酸残基,具有 pH 选择

表1 VISTA在血液系统肿瘤中的表达及作用机制

Tab.1 Expression and mechanisms of VISTA in hematologic tumors

疾病类型	具体分型	表达分布	表达变化	作用机制
AML		MDSCs、AML细胞	升高	促进MDSCs对CD8 ⁺ T细胞活性及增殖的抑制，减少肿瘤微环境中T细胞的浸润； (1)STAT3调节VISTA的转录，抑制T细胞活性； (2)AML细胞释放的可溶性VISTA与Gal-9相互作用抑制T细胞毒性； (3)与PD-1通路在抑制性免疫中协同作用
淋巴瘤	PTCL-NOS、EATL、AITL	淋巴瘤细胞	升高	尚未明确
	ENKTCL	CD68 ⁺ 肿瘤相关巨噬细胞	升高	CD8 ⁺ T细胞诱导PD-L1和VISTA的表达，协同抑制T细胞活性，破坏抗肿瘤免疫
MM		外周血：CD4 ⁺ 、CD8 ⁺ T细胞及Treg细胞； 骨髓：CD11b ⁺ 细胞	升高	(1)发挥免疫抑制作用，提示不良临床特征及不良预后； (2)与MM细胞表面MMP-13结合促进破骨细胞融合和骨吸收
其他血液系统肿瘤	系统性轻链型淀粉样变性	CD3 ⁺ 、CD4 ⁺ 、CD8 ⁺ T细胞及Treg细胞	升高	尚未明确
	CLL	CD4 ⁺ 、CD8 ⁺ T细胞及CLL B细胞	升高	尚未明确
	B-ALL	内源性T细胞、DC	CAR-T处理后降低	调节内源性T细胞的活化和功能

VISTA, T细胞活化V结构域Ig抑制因子；AML, 急性髓系白血病；MDSCs, 髓源性抑制细胞；STAT3, 信号转导及转录激活蛋白3；Gal-9, 半乳糖凝集素9；PD-1, 程序性死亡受体-1；PTCL-NOS, 非特异性外周T细胞淋巴瘤；EATL, 肠病相关T细胞淋巴瘤；AITL, 血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤；ENKTCL, 结外NK/T细胞淋巴瘤；MM, 多发性骨髓瘤；CLL, 慢性淋巴细胞白血病；B-ALL, 急性B淋巴细胞白血病；Treg细胞, 调节性T细胞；DC, 树突状细胞；MMP-13, 基质金属蛋白酶-13；CAR-T, 嵌合抗原受体T细胞免疫疗法

性，仅在pH=6.040时阻断VISTA-VSIG3的相互作用；而SG7与VISTA的结合则依赖于富含组氨酸的H122和E125残基，可抑制VISTA的功能并阻断其与PSGL-1、VSIG3蛋白的相互作用，且亲和力远高于BMS-767^[39]。上述大分子抗体具有难以深入肿瘤而影响其介导抗体依赖性细胞毒性，以及抗体的Fc区域诱导补体依赖性细胞毒性效应损害免疫细胞等缺点，因此，有效靶向免疫检查点的小分子非抗体药物成为了研究热点^[40]。CA-170是一种靶向VISTA的新型口服小分子免疫检查点抑制剂，可同时作用于PD-L1和VISTA，减少MDSCs和Treg细胞的浸润，并增加CD8⁺T细胞的浸润及其效应功能，现已进入包括肺癌在内的多种癌症的Ⅲ期临床试验，且在肺癌中与KRAS疫苗联合使用已展现出良好的抗肿瘤疗效^[41]。除CA-170外，有研究合成了一种基于甲氧基嘧啶的VISTA小分子抑制剂，可有效地重新激活T细胞并增强对高表达VISTA的肿瘤细胞的细胞毒性，且与PD-L1抗体具有协同作用，为VISTA小分子靶向药物的进一步开发提供了新的先导化合物^[42]。此外，现已有靶向免疫检查点蛋白VISTA的双LNP疫苗，通过双重作用LNP装载VISTA特异性siRNA、Toll样受体9(Toll-like receptor 9, TLR9)激动剂和CpG寡核苷酸，在利用TLR9刺激免疫激活的同时沉默VISTA基因的表达，重编程TME内的髓系细胞介

导的先天免疫反应，在小鼠临床前肿瘤模型中已初步证实其治疗效果优于VISTA特异性单克隆抗体，并可降低全身炎性细胞因子的生成^[43]。目前靶向拮抗VISTA的研究主要集中在实体瘤中，HMBD-002、KVA12123、VSTB112、CA-170现已进入临床试验，但仍需大量研究来证实靶向拮抗VISTA治疗血液系统肿瘤的可行性。

在酸性环境下VISTA与PSGL-1结合且免疫抑制活性增强，因此选择性地调控TME的pH值可能影响VISTA的活性，进而影响VISTA在血液系统肿瘤中的作用^[17]。目前在淋巴瘤、白血病中均有pH调节剂进入临床试验。在非霍奇金淋巴瘤中，依维莫司(RAD001)及替西罗莫司(CCI-779)在非霍奇金淋巴瘤或套细胞淋巴瘤中可通过调节雷帕霉素靶蛋白信号转导调节TME的pH值^[44]；在晚期白血病中，靶向碳酸酐酶IX/XII的药物依磷酰胺(TH-302)可通过影响H⁺的生成和分布调节TME的pH值^[45]。上述药物作用条件下VISTA的表达及其作用仍需大量研究证实，但VISTA具有pH选择性的特点以及pH值在肿瘤进展中的作用或许可为血液系统肿瘤的联合治疗提供新的可能。

目前针对VISTA抗体的应用研究多集中于实体瘤且多为与其他免疫检查点抑制剂联合使用。基于VISTA可作为配体和受体发挥作用的特性及其在不

同肿瘤中对预后的不同影响，VISTA在免疫细胞和肿瘤细胞中的表达可作为开发靶向人类VISTA的中和抗体的个性化免疫疗法的研究重点^[20]。目前VISTA抗体在血液系统肿瘤中单独及联合应用的相关研究较为缺乏，未来有望成为克服血液系统肿瘤难治性及耐药性的可能靶点。

5 总结与展望

血液系统肿瘤的治疗和耐药性是当今研究的热点。VISTA是一种新兴的免疫检查点抑制剂，可作为配体或受体参与调节自身免疫、炎症反应及肿瘤免疫。VISTA与多种血液系统恶性肿瘤如AML、淋巴瘤、MM、系统性轻链型淀粉样变性等的发生发展及预后相关，其免疫抑制剂具有抗肿瘤效应，并有望克服耐药等问题，这为血液系统肿瘤的治疗提供了新思路。未来需深入了解VISTA在血液系统恶性肿瘤中的作用机制及与其他免疫检查点之间的相互作用，为克服血液系统肿瘤难治性及耐药性提供新的方向。

【参考文献】

- [1] 商颖, 李莉娟, 张连生. IRAK4在血液系统恶性肿瘤中的作用及其机制研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2024, 49(9): 1094-1098.
- [2] 卢珮宇, 杨艳, 周华, 等. 接受PD-1抑制剂治疗的肿瘤患者发生肾损伤的风险预测模型构建与评价[J]. 解放军医学杂志, 2023, 48(11): 1328-1337.
- [3] Andrews LP, Yano H, Vignali DAA. Inhibitory receptors and ligands beyond PD-1, PD-L1 and CTLA-4: breakthroughs or backups[J]. Nat Immunol, 2019, 20(11): 1425-1434.
- [4] Hu C, Xu Z, Chen S, et al. Overexpression of B7H5/CD28H is associated with worse survival in human gastric cancer[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(2): 1360-1369.
- [5] Flies DB, Wang S, Xu H, et al. Cutting edge: a monoclonal antibody specific for the programmed death-1 homolog prevents graft-versus-host disease in mouse models[J]. J Immunol, 2011, 187(4): 1537-1541.
- [6] Wang L, Rubinstein R, Lines JL, et al. VISTA, a novel mouse Ig superfamily ligand that negatively regulates T cell responses[J]. J Exp Med, 2011, 208(3): 577-592.
- [7] Mehta N, Maddineni S, Mathews II, et al. Structure and functional binding epitope of V-domain Ig suppressor of T cell activation[J]. Cell Rep, 2019, 28(10): 2509-2516.e5.
- [8] Yuan L, Tatini J, Mahoney KM, et al. VISTA: a mediator of quiescence and a promising target in cancer immunotherapy[J]. Trends Immunol, 2021, 42(3): 209-227.
- [9] Gao Y, He Y, Tang Y, et al. VISTA: a novel checkpoint for cancer immunotherapy[J]. Drug Discov Today, 2024, 29(7): 104045.
- [10] Shekari N, Shahbandi D, Kazemi T, et al. VISTA and its ligands: the next generation of promising therapeutic targets in immunotherapy[J]. Cancer Cell Int, 2023, 23(1): 265.
- [11] Rogers BM, Smith L, Dezso Z, et al. VISTA is an activating receptor in human monocytes[J]. J Exp Med, 2021, 218(8): e20201601.
- [12] Fu J, Li S, Ma H, et al. The checkpoint inhibitor PD-1H/VISTA controls osteoclast-mediated multiple myeloma bone disease[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 4271.
- [13] Wang J, Wu G, Manick B, et al. VSIG-3 as a ligand of VISTA inhibits human T-cell function[J]. Immunology, 2019, 156(1): 74-85.
- [14] Dübbel L. Characterization of the novel negative checkpoint regulator V-domain immunoglobulin-containing suppressor of T-cell activation (VISTA) on antigen presenting cells[D]. Oldenburg: Universität Oldenburg, 2020.
- [15] Moon JS, Ho CC, Park JH, et al. Lrig1-expression confers suppressive function to CD4⁺ cells and is essential for averting autoimmunity via the Smad2/3/Foxp3 axis[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 5382.
- [16] Ta HM, Roy D, Zhang K, et al. LRIG1 engages ligand VISTA and impairs tumor-specific CD8⁺ T cell responses[J]. Sci Immunol, 2024, 9(95): e7418.
- [17] Johnston RJ, Su LJ, Pinckney J, et al. VISTA is an acidic pH-selective ligand for PSGL-1[J]. Nature, 2019, 574(7779): 565-570.
- [18] Tang D, Zhao L, Yan F, et al. Expression of VISTA regulated via IFN- γ governs endogenous T-cell function and exhibits correlation with the efficacy of CD19 CAR-T cell treated B-malignant mice[J]. J Immunother Cancer, 2024, 12(6): e008364.
- [19] Yoon KW, Byun S, Kwon E, et al. Control of signaling-mediated clearance of apoptotic cells by the tumor suppressor p53[J]. Science, 2015, 349(6247): 1261669.
- [20] Huang X, Zhang X, Li E, et al. VISTA: an immune regulatory protein checking tumor and immune cells in cancer immunotherapy[J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 83.
- [21] Kim TK, Han X, Hu Q, et al. PD-1H/VISTA mediates immune evasion in acute myeloid leukemia[J]. J Clin Invest, 2024, 134(3): e164325.
- [22] Wang L, Jia B, Claxton DF, et al. VISTA is highly expressed on MDSCs and mediates an inhibition of T cell response in patients with AML[J]. Oncoimmunology, 2018, 7(9): e1469594.
- [23] Ko BS, Wang YF, Li JL, et al. Clinically validated machine learning algorithm for detecting residual diseases with multicolor flow cytometry analysis in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome[J]. EBioMedicine, 2018, 37: 91-100.
- [24] Mo J, Deng L, Peng K, et al. Targeting STAT3-VISTA axis to suppress tumor aggression and burden in acute myeloid leukemia[J]. J Hematol Oncol, 2023, 16(1): 15.
- [25] Yasinska IM, Meyer NH, Schlichtner S, et al. Ligand-receptor interactions of galectin-9 and VISTA suppress human T lymphocyte cytotoxic activity[J]. Front Immunol, 2020, 11: 580557.
- [26] He HX, Gao Y, Fu JC, et al. VISTA and PD-L1 synergistically predict poor prognosis in patients with extranodal natural killer/T-cell lymphoma[J]. Oncoimmunology, 2021, 10(1): 1907059.
- [27] Murga-Zamalloa CA, Brown NA, Wilcox RA. Expression of the checkpoint receptors LAG-3, TIM-3 and VISTA in peripheral T cell lymphomas[J]. J Clin Pathol, 2020, 73(4): 197-203.
- [28] Cowan AJ, Green DJ, Kwok M, et al. Diagnosis and management of multiple myeloma: a review[J]. JAMA, 2022, 327(5): 464-477.
- [29] Mutsaers P, Balcioglu HE, Kuiper R, et al. V-domain Ig suppressor of T cell activation (VISTA) expression is an independent prognostic factor in multiple myeloma[J]. Cancers, 2021, 13(9): 2219.

- [30] Huang S, Zhao Y, Liao P, *et al.* Different expression patterns of VISTA concurrent with PD-1, Tim-3, and TIGIT on T cell subsets in peripheral blood and bone marrow from patients with multiple myeloma[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1014904.
- [31] Wang J, Zhao Y, Liao P, *et al.* Immune checkpoint expression patterns on T cell subsets in light-chain amyloidosis: VISTA, PD-1, and TIGIT as potential therapeutic targets[J]. *Blood Sci*, 2024, 6(1): e00181.
- [32] Smith AL, Skupa SA, Eiken AP, *et al.* BET inhibition reforms the immune microenvironment and alleviates T cell dysfunction in chronic lymphocytic leukemia[J]. *JCI Insight*, 2024, 9(10): e177054.
- [33] Schaafsma E, Croteau W, Eltanbouly M, *et al.* VISTA targeting of T-cell quiescence and myeloid suppression overcomes adaptive resistance[J]. *Cancer Immunol Res*, 2023, 11(1): 38-55.
- [34] Gao J, Ward JF, Pettaway CA, *et al.* VISTA is an inhibitory immune checkpoint that is increased after ipilimumab therapy in patients with prostate cancer[J]. *Nat Med*, 2017, 23(5): 551-555.
- [35] Kim MG, Yun D, Kang CL, *et al.* Kidney VISTA prevents IFN- γ /IL-9 axis-mediated tubulointerstitial fibrosis after acute glomerular injury[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(1): e151189.
- [36] Xie H, Zhong X, Chen J, *et al.* VISTA deficiency exacerbates the development of pulmonary fibrosis by promoting Th17 differentiation[J]. *J Inflamm Res*, 2024, 17: 3983-3999.
- [37] Thakkar D, Paliwal S, Dharmadhikari B, *et al.* Rationally targeted anti-VISTA antibody that blockades the C-C' loop region can reverse VISTA immune suppression and remodel the immune microenvironment to potently inhibit tumor growth in an Fc independent manner[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(2): e003382.
- [38] Thisted T, Smith FD, Mukherjee A, *et al.* VISTA checkpoint inhibition by pH-selective antibody SNS-101 with optimized safety and pharmacokinetic profiles enhances PD-1 response[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 2917.
- [39] Mehta N, Maddineni S, Kelly RL, *et al.* An engineered antibody binds a distinct epitope and is a potent inhibitor of murine and human VISTA[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 15171.
- [40] Kong X, Zhang J, Chen S, *et al.* Immune checkpoint inhibitors: breakthroughs in cancer treatment[J]. *Cancer Biol Med*, 2024, 21(6): 451-472.
- [41] Sasikumar PG, Sudarshan NS, Adurthi S, *et al.* PD-1 derived CA-170 is an oral immune checkpoint inhibitor that exhibits preclinical anti-tumor efficacy[J]. *Commun Biol*, 2021, 4(1): 699.
- [42] Sun C, He Y, Wang G, *et al.* Design, synthesis, and antitumor activity evaluation of novel VISTA small molecule inhibitors[J]. *J Med Chem*, 2024, 67(5): 3590-3605.
- [43] Moon TJ, Ta HM, Bhalotia A, *et al.* Nanoparticles targeting immune checkpoint protein VISTA induce potent antitumor immunity[J]. *J Immunother Cancer*, 2024, 12(8): e008977.
- [44] Karatrasoglou EA, Dimou M, Piperidou A, *et al.* The role of mTOR in B cell lymphoid malignancies: biologic and therapeutic aspects[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(18): 14110.
- [45] Badar T, Handisides DR, Benito JM, *et al.* Phase I study of evofosfamide, an investigational hypoxia-activated prodrug, in patients with advanced leukemia[J]. *Am J Hematol*, 2016, 91(8): 800-805.

(责任编辑: 纪方方)

解放军医学杂志®