

# 吲哚胺 2,3-双加氧酶 1 在肿瘤免疫治疗中的研究进展

杜婷婷, 来芳芳, 陈晓光\*

(中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所, 天然药物活性物质与功能国家重点实验室, 北京 100050)

**摘要:** 吲哚胺 2,3-双加氧酶 1 (indoleamine 2,3-dioxygenase 1, IDO1) 是与肿瘤免疫机制密切相关的免疫检查点之一。众多研究表明, IDO1 在乳腺癌、结直肠癌和肝癌等肿瘤组织中异常表达, 通过多种途径参与肿瘤免疫逃逸机制。因此, 本文旨在阐述 IDO1 的生物学功能及其在肿瘤逃逸中的重要作用, 并介绍目前在临床研究阶段的 IDO1 抑制剂进展情况。

**关键词:** 吲哚胺 2,3-双加氧酶 1; 免疫治疗; 肿瘤逃逸

中图分类号: R967

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2018) 08-1271-08

## Research progress of indoleamine 2,3-dioxygenase 1 in tumor immunotherapy

DU Ting-ting, LAI Fang-fang, CHEN Xiao-guang\*

(State Key Laboratory of Bioactive Substances and Functions of Natural Medicines, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

**Abstract:** IDO1 (indoleamine 2,3-dioxygenase 1) is one of the most significant checkpoint in tumor immunology. Numerous studies indicates that IDO1 is abnormally expressed in breast cancer, colorectal cancer, liver cancer and other tumor tissues, participating in tumor immune escape through multiple pathways. This review is prepared to elucidate the biological function of IDO1, highlight its pivotal role in tumor evasion, and summarize IDO1 inhibitors in the clinical trials.

**Key words:** indoleamine 2,3-dioxygenase 1; immunotherapy; tumor escape

近年来, 随着肿瘤免疫逃逸机制相关研究的逐渐深入, 肿瘤免疫治疗进入了人们的视野。嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法在急性白血病和非霍奇金淋巴瘤的治疗中表现出显著疗效, 而免疫检查点相关药物则通过恢复免疫细胞对肿瘤的监视和杀伤作用而起到治疗效果, 使得众多肿瘤患者从中获益。例如靶向程序性死亡受体 (programmed cell death protein 1, PD-1) 的单克隆抗体 pembrolizumab 目前已经用于治

疗黑色素瘤、头颈部肿瘤和霍奇金淋巴瘤等, 是程序性死亡配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 阳性的非突变型非小细胞肺癌一线用药, 但其响应率不佳、无明确生物标志物的特点大大限制了该药物的应用。近年来, 同为免疫检查点的吲哚胺 2,3-双加氧酶 1 (indoleamine 2,3-dioxygenase 1, IDO1) 受到广泛关注, 成为各大医药公司争相研究的药物靶点。目前在临床研究阶段的 IDO1 抑制剂大多为小分子化合物, 在临床试验中与多种类型药物联合用药, 能够提高肿瘤对免疫疗法的敏感性且具有安全性高、成本较低的特点。

IDO1 是胞浆内由 403 个氨基酸组成的含亚铁血红素的酶, 由位于第 8 号染色体上的 *INDO* 基因编

收稿日期: 2018-05-06; 修回日期: 2018-05-30.

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目资助 (2017-I2M-1-010).

\*通讯作者 Tel / Fax: 86-10-63165207, E-mail: chxg@imm.ac.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2018-0417

码<sup>[1]</sup>。正常生理状态下, IDO1 在人体多种组织中广泛表达, 如小肠、附睾、肺和胎盘等<sup>[2]</sup>。研究表明, IDO1 是催化色氨酸分子中吡啉环氧化裂解, 使其沿犬尿氨酸途径分解代谢的限速酶。肿瘤微环境中, 树突细胞 (dendritic cells, DCs) 和巨噬细胞高表达 IDO1, 减少了底物色氨酸并增加代谢产物的生成, 影响了免疫细胞的状态, 是免疫检查点中至关重要的一环。

早在 1967 年 IDO1 就已从兔小肠中被分离出来<sup>[3]</sup>, 而其在肿瘤中的发现甚至可以追溯到 1956 年, Boyland 等<sup>[4]</sup>发现患有膀胱癌的患者尿液中色氨酸的代谢产物明显增多。但 IDO1 在肿瘤中的生物学作用一直都不明确。直到 1998 年, Munn 等<sup>[5,6]</sup>才将 IDO1 与免疫结合起来, 较为完整地阐述了 IDO1 表达引起的免疫抑制效应。

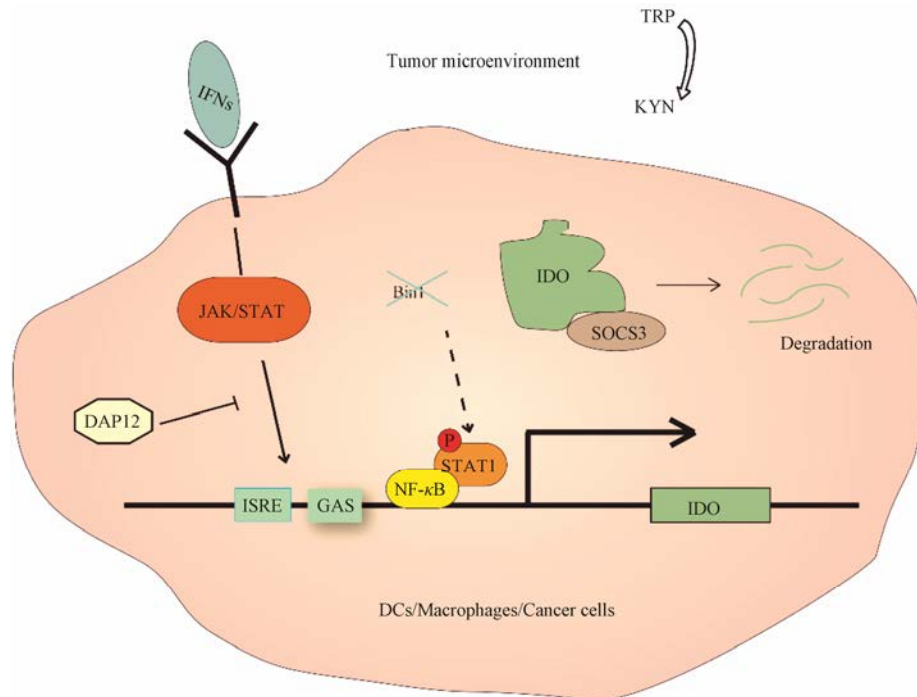
### 1 IDO1 与色氨酸代谢

色氨酸是细胞重要生命活动所必需的氨基酸, 而 IDO1 主要的功能是将色氨酸代谢成犬尿氨酸等代谢产物, 是该代谢过程中至关重要的限速酶。一方面, IDO1 的过表达会导致色氨酸耗竭, 使得不带电荷的色氨酸-转运核糖核酸蓄积, 继而激活一般性调控阻遏蛋白激酶 2 (general control nonderepressible 2

kinase, GCN2) 从而抑制 T 细胞的增殖和功能<sup>[7]</sup>; 另一方面, IDO1 催化产生的代谢产物能够结合并激活芳烃受体 (arylhydrocarbon receptor, AhR), 导致一系列生物学效应包括诱导调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 的生成、促进 DCs 和巨噬细胞向免疫抑制表型的转化等<sup>[8]</sup>。另外, 研究表明代谢产物如犬尿氨酸、犬尿喹啉酸和 3-羟基犬尿氨酸等也能够直接抑制 T 细胞的功能<sup>[9]</sup>。

### 2 IDO1 的调控

多种因素影响 IDO1 的表达和活性, 包括转录、转录后和降解等过程 (图 1)。I 型 ( $\alpha\beta$ ) 和 II 型 ( $\gamma$ ) 干扰素 (interferon, IFN) 通过激活 Janus 激酶/信号转导与转录激活子 (the Janus kinase/signal transducers and activators of transcription, JAK/STAT) 信号通路调节一系列干扰素刺激基因 (IFN-stimulated genes, ISGs) 的表达。INDO 作为一种 ISG, 其启动子区域存在干扰素刺激反应元件 (IFN-stimulated response elements, ISRE) 以及干扰素  $\gamma$  激活序列 (IFN-gamma activation sequences, GAS), 二者是 IFN 响应的必要元件。根据文献报道, 转录因子 DNAX 激活蛋白 12 (DNAX-activating protein 12, DAP12) 调节 IFNs 诱



**Figure 1** Regulation of indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1). In tumor microenvironment, IDO1 expresses in DCs, macrophages, and tumor cells. IFNs promote IDO1 transcription through ISRE and GAS elements located in IDO1 promoter, while DAP12 inhibits this process. Deletion of *Bin1* gene in tumor cells leads to IDO1 overexpression, which is mediated by STAT1/NF- $\kappa$ B pathway. Moreover, IDO1 could also be recognized by SOCS3, resulting in IDO1 degradation by ubiquitin protease system. KYN: Kynurenine; DCs: Dendritic cells; IFNs: Interferon; ISRE: IFN-stimulated response elements; GAS: IFN-gamma activation sequences; DAP12: DNAX-activating protein 12; SOCS3: Suppressor of cytokine signaling 3; JAK/STAT: The Janus kinase/signal transducers and activators of transcription; NF- $\kappa$ B: Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

导的 IDO1 转录<sup>[10]</sup>。除此之外, 其他细胞因子例如肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 和白细胞介素 1 (interleukin-1, IL-1) 等也能够调节 IDO1 的表达<sup>[11]</sup>。肿瘤细胞中 IDO1 的表达受到基因 *Bin1* 的调控, 这一基因的缺失会导致信号转导及转录激活蛋白 1/核因子活化 B 细胞  $\kappa$  轻链增强子 (signal transducers and activators of transcription 1/nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, STAT1/NF- $\kappa$ B) 依赖的 IDO1 表达上调<sup>[12]</sup>。

IDO1 的调控不仅仅局限于转录水平, 研究显示其酶学功能还受到转录后水平的一系列因素影响, 比如血红素、酶辅助因子、铁的氧化还原状态和一氧化氮等<sup>[13, 14]</sup>。据报道, 抗氧化剂可通过影响血红素与 IDO1 的结合而抑制其酶学活性<sup>[14]</sup>。

研究表明, 免疫调节机制中重要的分子细胞信号转导抑制因子 3 (suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3) 作为泛素蛋白酶系统中 E3 连接酶的一部分, 能够在白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 的作用下与 IDO1 的酪氨酸磷酸化多肽区域结合, 促进 IDO1 被泛素-蛋白酶系统降解<sup>[15]</sup>。另外, 激活的 AhR 可负反馈调节 IDO1, 促进其泛素化降解以维持细胞内稳态<sup>[16]</sup>。

### 3 肿瘤中的 IDO1

**3.1 IDO1 在肿瘤中的异常表达** 报道显示乳腺癌<sup>[17, 18]</sup>、宫颈癌<sup>[19]</sup>和胶质瘤<sup>[20]</sup>多种原位和转移的肿瘤组织中存在 IDO1 的异常表达, 并与生存期的缩短、肿瘤浸润淋巴细胞的减少和 Treg 的增多等不良预后密切相关<sup>[21, 22]</sup>。在肿瘤微环境中, 不仅肿瘤细胞自身, 抗原递呈细胞尤其是 DCs 和巨噬细胞也呈现 IDO1 过表达的状态。

**3.2 IDO1 的反向调节作用** 正常生理学状态下, IDO1 能够在感染时为了保护宿主而抑制机体的固有免疫<sup>[23]</sup>, 以维持免疫系统的平衡。有研究表明, 肿瘤微环境中浸润性 CD8<sup>+</sup> T (T cells expressing cluster of differentiation 8) 细胞的存在可诱导肿瘤中 IDO1 的表达<sup>[24]</sup>。也就是说, 肿瘤局部炎症或者 T 细胞激活信号刺激了 IDO1 的表达, 而其表达能够抑制免疫反应, 这就是 IDO1 的反向调节作用。但这种机制只有在机体对抗过激的炎症引起的免疫效应时有利, 对肿瘤治疗来说十分不利<sup>[25]</sup>。

**3.3 IDO1 与免疫逃逸** 肿瘤微环境中, IDO1 的表达导致色氨酸的耗竭而激活 GCN2, 引起肿瘤浸润免疫细胞的变化。IDO1 诱导的 GCN2 激活会导致 CD8<sup>+</sup> T 细胞周期阻滞以及失去功能<sup>[7]</sup>。而在 CD4<sup>+</sup> T (T cells expressing cluster of differentiation 4) 细胞中则表现

为抑制辅助型 T 细胞的分化<sup>[26]</sup>。

肿瘤浸润的 Treg 与预后明显相关<sup>[27]</sup>, 其激活是 IDO1 影响 T 细胞免疫反应的重要方式, 也是肿瘤免疫耐受的主要机制<sup>[28]</sup>。体内 IDO1 引起的 Treg 激活是由于效应 T 细胞被激活的生物学信号引起的<sup>[29]</sup>。据报道, IDO1 有促进 Treg 分化以及增强成熟 Treg 的免疫抑制功能<sup>[30]</sup>。IDO1 的表达能够减少局部色氨酸的浓度, 激活 Treg 中的 GCN2 从而抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 2 (mammalian target of rapamycin complex 2, mTORC2), 减少蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/AKT) S473 位点的磷酸化<sup>[31]</sup>。与效应 T 细胞中 AKT 的作用不同, Treg 中 AKT 的抑制会增强其免疫抑制活性<sup>[32]</sup>。在 Treg 中, IDO1 还可以通过抑制 AKT/mTOR 通路上调叉形头转录因子 3, 进而促进其表面 PD-1 的表达<sup>[31]</sup>。

DCs 中 IFNs 能够激活 IDO1 及 AhR, IDO1 的酶活性和 AhR 的激活又能够继续促进 IDO1 的转录, 这一机制参与维持肿瘤中长期 IDO1 诱导的肿瘤免疫逃逸<sup>[33]</sup>。此外, IDO1 的功能不仅仅局限在催化活性, 研究表明 IDO1 还能够通过非催化的方式诱导 DCs 释放转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ ), 继而通过非经典途径激活 NF- $\kappa$ B 维持 DCs 的免疫抑制表型, 参与肿瘤免疫耐受过程<sup>[34]</sup>。

### 4 IDO1 抑制剂的研究进展

越来越多的证据表明, IDO1 的表达及反向调节机制对肿瘤免疫治疗不利。2006 年公布的 4-苯基咪唑与 IDO1 蛋白共结晶结构掀起了特异性靶向 IDO1 的热潮, 此后一系列 IDO1 抑制剂如 navoximod 等应运而生。目前大多数 IDO1 抑制剂在临床上推进时都是与免疫治疗剂或者化疗药物联合应用 (表 1)。

**4.1 Epacadostat (INCB024360, Incyte)** Epacadostat 是 2009 年通过高通量筛选得到的 IDO1 特异性抑制剂, 给药的动物血清中表现出犬尿氨酸浓度的降低, 并能够在动物黑色素瘤模型中达到超过 50% 抑瘤率<sup>[35]</sup>。进一步研究显示, epacadostat 在细胞内抑制人源 IDO1 的半数有效浓度 (EC<sub>50</sub>) 约为 10 nmol·L<sup>-1</sup>, 对其同工酶吲哚胺-2,3 双加氧酶 2 (indoleamine 2,3-dioxygenase 2, IDO2) 和色氨酸-2,3 双加氧酶 (tryptophan 2,3-dioxygenase, TDO) 的抑制作用则很弱<sup>[36]</sup>。DCs 与 T 细胞或自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK) 共培养实验结果提示, epacadostat 通过抑制 IDO1 来促进 T 细胞和 NK 细胞的增殖, 增加 IFN $\gamma$  的分泌并减少 Treg<sup>[36]</sup>。I 期临床 (NCT01195311) 结果表明, 52 例肿瘤进展期的患者中, 所有患者血浆中犬尿氨

**Table 1** IDO1 inhibitors in clinical trials (all informations come from www.clinicaltrials.gov). N/A stands for not applicable

Compound	Phase	Conditions/disease	Combination	Status	NCT number
Epacadostat (INCB024360)	Phase I	Solid tumors and hematologic malignancy	N/A	Completed	NCT01195311
	Phase I	Ovarian cancer/fallopian tube carcinoma/primary peritoneal carcinoma	Fludarabine/cyclophosphamide	Completed	NCT02118285
	Phase I	Non-small cell lung carcinoma/urothelial cancer	Atezolizumab	Terminated	NCT02298153
	Phase I/II	Metastatic colorectal cancer	Pembrolizumab/azacitidine	Not yet recruiting	NCT03182894
	Phase I/II	Solid tumors	Nivolumab/ipilimumab/lirilumab	Recruiting	NCT03347123
	Phase I/II	Advanced malignancies/metastatic cancer	INCAGN01876/pembrolizumab	Not yet recruiting	NCT03277352
	Phase I/II	Metastatic colorectal cancer	Pembrolizumab/azacitidine	Not yet recruiting	NCT03182894
	Phase I/II	Solid tumors/head and neck cancer/lung cancer	MEDI4736	Not yet recruiting	NCT02318277
	Phase I/II	Colorectal cancer/endometrial cancer/head and neck cancer	MK-3475	Recruiting	NCT02178722
	Phase II	Gastric adenocarcinoma	Pembrolizumab	Recruiting	NCT03196232
	Phase III	Lung cancer	Pembrolizumab	Recruiting	NCT03322540
	Phase III	Urothelial cancer	Pembrolizumab	Not yet recruiting	NCT03361865
	Phase III	Lung cancer	Pembrolizumab/platinum-based chemotherapy	Recruiting	NCT03322566
	Phase III	Head and neck cancer	Nivolumab/carboplatin/cisplatin/cetuximab/5-fluorouracil	Withdrawn	NCT03342352
	Phase III	Melanoma	Pembrolizumab	Not yet recruiting	NCT02752074
Phase III	Lung cancer	Nivolumab/carboplatin/cisplatin/pemcitabine/paclitaxel/pemetrexed	Not yet recruiting	NCT03348904	
Indoximod ( <i>D</i> -1-MT)	Phase I	Unspecified adult solid tumor	N/A	Completed	NCT00567931
	Phase I	Breast cancer/lung cancer/melanoma/pancreatic cancer/solid tumors	N/A	Terminated	NCT00739609
	Phase I	Glioblastom/glioma	Temozolomide/cyclophosphamide/etoposide	Recruiting	NCT02502708
	Phase I/II	Metastatic melanoma	Ipilimumab/nivolumab/pembrolizumab	Unknown	NCT02073123
	Phase I/II	Metastatic pancreatic cancer	Nab-paclitaxel/gemcitabine	Recruiting	NCT02077881
	Phase I/II	Acute myeloid leukemia	Idarubicin/cytarabine/indoximod	Recruiting	NCT02835729
	Phase II	Metastatic breast cancer	Fulvestrant/tamoxifen	Recruiting	NCT02913430
	Phase II	Metastatic breast cancer	Docetaxel/paclitaxel	Unknown	NCT01792050
Phase II/III	Melanoma	Pembrolizumab/nivolumab	Recruiting	NCT03301636	
Navoximod (GDC-0919, NLG919)	Phase I	Solid tumor	N/A	Completed	NCT02048709
	Phase I	Solid tumor	Atezolizumab	Not yet recruiting	NCT02471846

酸/色氨酸比值均随用药剂量的增加呈剂量依赖地降低,且每天两次给予 100 mg epacadostat 即可对 IDO1 有 80%~90% 抑制作用,用药后试验组中 7 例患者的病情稳定期都超过了 16 周<sup>[37]</sup>。

Epacadostat 与 PD-L1 单抗 pembrolizumab 或 nivolumab 合用能够提高响应率,控制病情,同时又不引起严重的不良反应<sup>[38,39]</sup>。根据 2017 年 II 期临床试验 (NCT02178722) 结果的报道, pembrolizumab 联用 epacadostat 应答率为 56%<sup>[40]</sup>, 相较单独使用 pembrolizumab 的响应率 33% 要高很多<sup>[41]</sup>。令人意外的是,二者联合使用治疗黑色素瘤的 III 期临床试验 (NCT02752074) 结果不尽人意,可能与未能确定对

IDO1 抑制剂敏感的入组标准有关。日前 Incyte 宣布停止该试验受试者的招募。

**4.2 Indoximod (D-1-MT, NewLink Genetics)** 1-甲基色氨酸 (1-methyltryptophan, 1-MT) 最早因是色氨酸类似物而被开发成为 IDO1 抑制剂,并显示出抑制肿瘤的生物活性<sup>[42]</sup>。然而后来的研究证实,此前使用的外消旋体 1-MT 中的 *L*-1-MT 虽然与 IDO1 有一定的结合,但并无抑制肿瘤的功能。反而是酶学水平无活性的 indoximod 对动物肿瘤模型显示出抑制作用<sup>[43]</sup>。有研究表明, indoximod 能够在体内逆转由色氨酸耗竭引起的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1 (mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1)

的抑制, 其  $EC_{50}$  仅为  $70 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 因此 indoximod 可能通过激活 mTORC1 抑制细胞自噬, 恢复 T 细胞的功能, 从而达到抗肿瘤效果<sup>[44]</sup>。

Indoximod I 期的剂量爬坡试验结果表明, 与多西他赛共同使用时患者对每天两次  $1200 \text{ mg}$  indoximod 耐受, 证实了其安全性<sup>[45]</sup>。目前正在开展 indoximod 与细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, CTLA-4) 单抗 ipilimumab 或 PD-1 单抗 pembrolizumab/nivolumab 联用的 II 期临床试验 (NCT02073123)<sup>[46]</sup>。最新报道提示, 该项试验中药物联用后响应率能达到  $52\%$ <sup>[47]</sup>。Indoximod 也已进入 III 期临床试验阶段, 计划考察其与 pembrolizumab 或 nivolumab 联用治疗不可切除或转移性黑色素瘤的疗效。

**4.3 Navoximod (GDC-0919, NLG919, NewLink Genetics)** Navoximod 是 NewLink Genetics 公司对 4-苯基咪唑进行结构改造得到的 (原为 NLG919, 后在临床试验中更改名称为 GDC-0919)。我国科研人员曾结合 IDO1 抑制剂可使肿瘤细胞对化疗药增敏的特点<sup>[12]</sup>, 将 navoximod 与化疗药物多柔比星共同构建到新型反应性免疫刺激聚合药物载体中, 能够在体内实验中显著抑制小鼠结直肠癌<sup>[48]</sup>。临床前实验结果表明, navoximod 在细胞水平抑制 IDO1 活性的  $EC_{50}$  为  $75 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 且对 IDO1 酶活性抑制作用约为 TDO 的  $10 \sim 20$  倍, 因此也被定义为 IDO/TDO 双靶点抑制剂。Ia 临床试验结果证明, 复发或处于进展期的肿瘤患者对 navoximod 的耐受性较好, 在每天两次用量  $800 \text{ mg}$  的情况下能够使血中犬尿氨酸浓度降低  $30\%$ <sup>[49]</sup>。最新报道的 Ib 临床试验 (NCT02471846) 中, navoximod 与 PD-L1 单抗 atezolizumab 联合用药的安全性和部分药效学已经得到了验证<sup>[50]</sup>。但 2017 年 Newlink Genetics 披露出的消息证实, navoximod 在联合紫杉烷治疗转移性乳腺癌的 II 期临床试验中疗效不佳。尽管未达到理想试验终点可能是患者入组的选择等众多原因引起的, 但这一结果也让 IDO/TDO 双靶点抑制剂的发展受到限制。

**4.4 其他 IDO1 抑制剂** 近年来, 新型 IDO1 抑制剂不断涌现。除了以上走在前列且有代表性的化合物之外, 也有其他公司开发的 IDO1 抑制剂进入临床研究。百时美施贵宝公司研发的 BMS-986205 是与 IDO1 不可逆结合的抑制剂, 其药效学活性要优于 epacadostat 和 navoximod, 且对 IDO1 具有很强的选择性,  $EC_{50}$  为  $1.1 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ <sup>[50]</sup>, I 期临床数据显示患者对 BMS-986205 有较好的耐受性<sup>[51]</sup>。目前 BMS-

986205 正在进行 I / II 期临床试验 (NCT02658890), 与 PD-1 单抗 nivolumab 或同时再应用 CTLA-4 单抗 ipilimumab 治疗进展期或已转移的肿瘤患者。与此同时, BMS-986205 联用 PD-1 单抗 nivolumab 的 III 期临床试验也正在开展 (NCT03329846), 用于治疗进展期的黑色素瘤。

辉瑞公司开发的 PF-06840003 突出特点是能够透过血脑屏障, 因此可能具有抑制肿瘤脑转移的作用。PF-06840003 能够逆转 IDO1 引起的 T 细胞失活, 且在动物模型中使血中犬尿氨酸浓度下降  $80\%$ , 与免疫检查点抑制剂联用能够抑制肿瘤生长<sup>[52]</sup>。目前 PF-06840003 已经在 I 期临床试验 (NCT02764151) 中, 以恶性胶质瘤的患者为对象进行安全性和药代动力学评价。

## 5 结语及展望

作为肿瘤免疫检查点中的“刹车”之一, IDO1 在肿瘤微环境中通过抑制 T 细胞的增殖和激活、促进 Treg 的功能等方式帮助肿瘤细胞逃脱免疫监视。在认识到了 IDO1 的重要作用之后, 近几年 IDO1 抑制剂开发和临床试验如火如荼。各项 I 期临床试验结果已经证明了大多 IDO1 抑制剂单独或联合使用的安全性。许多 II 期临床试验结果提示, 其与免疫检查点相关的药物联合使用能显著增加患者应答率, 那么 III 期临床试验中会不会看到比单药更加优异的肿瘤治疗效果也是很值得期待的。

将 IDO1 抑制剂与其他作用于免疫检查点的药物联用原因如下: IDO1 在多种肿瘤组织中异常表达, 其反向调节机制限制了现有的免疫治疗剂的作用。Holmgaard 等<sup>[53]</sup>的研究显示, 在动物黑色素瘤模型中, IDO1 的表达是限制 CTLA-4 及 PD-1 单抗疗效的主要因素, 抑制 IDO1 能够有效逆转这一现象。不仅如此, CTLA-4、PD-L1 和 IDO1 在肿瘤微环境中关系密切, 呈现互补效果。这也可能是 IDO1 抑制剂单药使用药效不佳的原因。值得注意的是, 有文献报道相比较 ipilimumab, IDO1 抑制剂与 pembrolizumab 的联用既能起到相似作用, 又不会造成不良反应的叠加, 所以具有很大的优势<sup>[54]</sup>。因此, 目前临床上多作为重要的辅剂来增强免疫治疗效果。

肿瘤免疫治疗通过重新启动肿瘤中的免疫细胞, 恢复机体正常的抗肿瘤免疫反应来抑制肿瘤发展, 是近年来肿瘤领域革命性的突破。但以免疫检查点抑制剂为代表的免疫治疗药物一直存在着响应率低的问题, 很大程度上限制了这一疗法的应用。IDO1 抑制剂的发展使得免疫治疗应答率有了大幅度的改善,

助力研究人员在攻克癌症的道路上加速前行。相信随着基础研究的继续深入和临床试验的同步结合, IDO1 相关研究成果会为更多的肿瘤患者带来希望。

## References

- [1] Najfeld V, Menninger J, Muhleman D, et al. Localization of indoleamine 2,3-dioxygenase gene (INDO) to chromosome 8p12->p11 by fluorescent *in situ* hybridization [J]. *Cytogenet Cell Genet*, 1993, 64: 231–232.
- [2] Theate I, van Baren N, Pilotte L, et al. Extensive profiling of the expression of the indoleamine 2,3-dioxygenase 1 protein in normal and tumoral human tissues [J]. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3: 161–172.
- [3] Yamamoto S, Hayaishi O. Tryptophan pyrrolase of rabbit intestine. *D*- and *L*-tryptophan-cleaving enzyme or enzymes [J]. *J Biol Chem*, 1967, 242: 5260–5266.
- [4] Boyland E, Williams DC. The metabolism of tryptophan. 2. The metabolism of tryptophan in patients suffering from cancer of the bladder [J]. *Biochem J*, 1956, 64: 578–582.
- [5] Munn DH, Zhou M, Attwood JT, et al. Prevention of allogeneic fetal rejection by tryptophan catabolism [J]. *Science*, 1998, 281: 1191–1193.
- [6] Munn DH, Shafizadeh E, Attwood JT, et al. Inhibition of T cell proliferation by macrophage tryptophan catabolism [J]. *J Exp Med*, 1999, 189: 1363–1372.
- [7] Munn DH, Sharma MD, Baban B, et al. GCN2 kinase in T cells mediates proliferative arrest and anergy induction in response to indoleamine 2,3-dioxygenase [J]. *Immunity*, 2005, 22: 633–642.
- [8] Mezrich JD, Fechner JH, Zhang XJ, et al. An interaction between kynurenine and the aryl hydrocarbon receptor can generate regulatory T cells [J]. *J Immunol*, 2010, 185: 3190–3198.
- [9] Berthon C, Fontenay M, Corm S, et al. Metabolites of tryptophan catabolism are elevated in sera of patients with myelodysplastic syndromes and inhibit hematopoietic progenitor amplification [J]. *Leuk Res*, 2013, 37: 573–579.
- [10] Orabona C, Puccetti P, Vacca C, et al. Toward the identification of a tolerogenic signature in IDO-competent dendritic cells [J]. *Blood*, 2006, 107: 2846–2854.
- [11] Babcock TA, Carlin JM. Transcriptional activation of indoleamine dioxygenase by interleukin 1 and tumor necrosis factor alpha in interferon-treated epithelial cells [J]. *Cytokine*, 2000, 12: 588–594.
- [12] Muller AJ, DuHadaway JB, Donover PS, et al. Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase, an immunoregulatory target of the cancer suppression gene Bin1, potentiates cancer chemotherapy [J]. *Nat Med*, 2005, 11: 312–319.
- [13] Alberati-Giani D, Malherbe P, Ricciardi-Castagnoli P, et al. Differential regulation of indoleamine 2,3-dioxygenase expression by nitric oxide and inflammatory mediators in IFN-gamma-activated murine macrophages and microglial cells [J]. *J Immunol*, 1997, 159: 419–426.
- [14] Thomas SR, Salahifar H, Mashima R, et al. Antioxidants inhibit indoleamine 2,3-dioxygenase in IFN-gamma-activated human macrophages: posttranslational regulation by pyrrolidine dithiocarbamate [J]. *J Immunol*, 2001, 166: 6332–6340.
- [15] Orabona C, Pallotta MT, Volpi C, et al. SOCS3 drives proteasomal degradation of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) and antagonizes IDO-dependent tolerogenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105: 20828–20833.
- [16] Pallotta MT, Fallarino F, Martino D, et al. AhR-mediated, non-genomic modulation of IDO1 function [J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 497.
- [17] Chen JY, Li CF, Kuo CC, et al. Cancer/stroma interplay via cyclooxygenase-2 and indoleamine 2,3-dioxygenase promotes breast cancer progression [J]. *Breast Cancer Research*, 2014, 16: 410.
- [18] Soliman H, Rawal B, Fulp J, et al. Analysis of indoleamine 2-3 dioxygenase (IDO1) expression in breast cancer tissue by immunohistochemistry [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2013, 62: 829–837.
- [19] Inaba T, Ino K, Kajiyama H, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase expression predicts impaired survival of invasive cervical cancer patients treated with radical hysterectomy [J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 117: 423–428.
- [20] Wainwright DA, Balyasnikova IV, Chang AL, et al. IDO expression in brain tumors increases the recruitment of regulatory T cells and negatively impacts survival [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18: 6110–6121.
- [21] Speeckaert R, Vermaelen K, van Geel N, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase, a new prognostic marker in sentinel lymph nodes of melanoma patients [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48: 2004–2011.
- [22] Brandacher G, Perathoner A, Ladurner R, et al. Prognostic value of indoleamine 2,3-dioxygenase expression in colorectal cancer: effect on tumor-infiltrating T cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12: 1144–1151.
- [23] Munn DH, Mellor AL. Indoleamine 2,3 dioxygenase and metabolic control of immune responses [J]. *Trends Immunol*, 2013, 34: 137–143.
- [24] Spranger S, Spaapen RM, Zha Y, et al. Up-regulation of PD-L1, IDO, and T-regs in the melanoma tumor microenvi-

- ronment is driven by CD8<sup>+</sup> T cells [J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5: 200ra116.
- [25] Munn DH, Mellor AL. IDO in the tumor microenvironment: inflammation, counter-regulation, and tolerance [J]. *Trends Immunol*, 2016, 37: 193–207.
- [26] Sundrud MS, Koralov SB, Feuerer M, et al. Halofuginone inhibits TH17 cell differentiation by activating the amino acid starvation response [J]. *Science*, 2009, 324: 1334–1338.
- [27] Curiel TJ, Coukos G, Zou LH, et al. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival [J]. *Nat Med*, 2004, 10: 942–949.
- [28] Nishikawa H, Sakaguchi S. Regulatory T cells in cancer immunotherapy [J]. *Curr Opin Immunol*, 2014, 27: 1–7.
- [29] Liu Z, Gerner MY, Van Panhuys N, et al. Immune homeostasis enforced by co-localized effector and regulatory T cells [J]. *Nature*, 2015, 528: 225–230.
- [30] Sharma MD, Baban B, Chandler P, et al. Plasmacytoid dendritic cells from mouse tumor-draining lymph nodes directly activate mature Tregs *via* indoleamine 2,3-dioxygenase [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117: 2570–2582.
- [31] Sharma MD, Shinde R, McGaha TL, et al. The PTEN pathway in T-regs is a critical driver of the suppressive tumor microenvironment [J]. *Sci Adv*, 2015, 1: e1500845.
- [32] Crellin NK, Garcia RV, Levings MK. Altered activation of AKT is required for the suppressive function of human CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T regulatory cells [J]. *Blood*, 2007, 109: 2014–2022.
- [33] Li Q, Harden JL, Anderson CD, et al. Tolerogenic phenotype of IFN- $\gamma$ -Induced IDO<sup>+</sup> dendritic cells is maintained *via* an autocrine IDO-kynurenine/AhR-IDO loop [J]. *J Immunol*, 2016, 197: 962–970.
- [34] Pallotta MT, Orabona C, Volpi C, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase is a signaling protein in long-term tolerance by dendritic cells [J]. *Nat Immunol*, 2011, 12: 870–878.
- [35] Yue EW, Douty B, Wayland B, et al. Discovery of potent competitive inhibitors of indoleamine 2,3-dioxygenase with *in vivo* pharmacodynamic activity and efficacy in a mouse melanoma model [J]. *J Med Chem*, 2009, 52: 7364–7367.
- [36] Liu XD, Shin N, Koblisch HK, et al. Selective inhibition of IDO1 effectively regulates mediators of antitumor immunity [J]. *Blood*, 2010, 115: 3520–3530.
- [37] Beatty GL, O'Dwyer PJ, Clark J, et al. First-in-human phase I study of the oral inhibitor of indoleamine 2,3-dioxygenase-1 epacadostat (INCB024360) in patients with advanced solid malignancies [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23: 3269–3276.
- [38] Gangadhar TC, Hamid O, Smith DC, et al. Epacadostat plus pembrolizumab in patients with advanced melanoma and select solid tumors: updated phase 1 results from ECHO-202/KEYNOTE-037 [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27: 379–400.
- [39] Perez RP, Riese MJ, Lewis KD, et al. Epacadostat plus nivolumab in patients with advanced solid tumors: preliminary phase I/II results of ECHO-204 [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35: 3003.
- [40] Hamid O, Gajewski TF, Frankel AE, et al. Epacadostat plus pembrolizumab in patients with advanced melanoma: phase 1 and 2 efficacy and safety results from ECHO-202/KEYNOTE-037 [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28: mdx377.001.
- [41] Ribas A, Hamid O, Daud A, et al. Association of pembrolizumab with tumor response and survival among patients with advanced melanoma [J]. *JAMA*, 2016, 315: 1600–1609.
- [42] Uyttenhove C, Pilotte L, Theate I, et al. Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation by indoleamine 2,3-dioxygenase [J]. *Nat Med*, 2003, 9: 1269–1274.
- [43] Hou DY, Muller AJ, Sharma MD, et al. Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase in dendritic cells by stereoisomers of 1-methyl-tryptophan correlates with antitumor responses [J]. *Cancer Res*, 2007, 67: 792–801.
- [44] Metz R, Rust S, DuHadaway JB, et al. IDO inhibits a tryptophan sufficiency signal that stimulates mTOR a novel IDO effector pathway targeted by *D*-1-methyl-tryptophan [J]. *Oncoimmunology*, 2012, 1: 1460–1468.
- [45] Soliman HH, Antonia S, Sullivan D, et al. Overcoming tumor antigen anergy in human malignancies using the novel indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) enzyme inhibitor, 1-methyl-*D*-tryptophan (1MT) [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 15: 3004.
- [46] Zakharia Y, Drabick J, Khleif S, et al. Phase II trial of the indoleamine 2,3-dioxygenase pathway (IDO) inhibitor indoximod plus immune checkpoint inhibitors for the treatment of unresectable stage 3 or 4 melanoma [C]//AACR Annual Meeting. New Orleans: American Association for Cancer Research, 2016, 76: CT087.
- [47] Indoximod combo triggers responses in melanoma [J]. *Cancer Discov*, 2017, 7: 542–543.
- [48] Sun JJ, Chen YC, Huang YX, et al. Programmable co-delivery of the immune checkpoint inhibitor NLG919 and chemotherapeutic doxorubicin *via* a redox-responsive immunostimulatory polymeric prodrug carrier [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38: 823–834.
- [49] Nayak A, Hao Z, Sadek R, et al. Phase 1a study of the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of GDC-0919 in patients with recurrent/advanced solid tumors [J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51: S69.
- [50] Burris HA, Gordon MS, Hellmann MD, et al. A phase Ib

- dose escalation study of combined inhibition of IDO1 (GDC-0919) and PD-L1 (atezolizumab) in patients (pts) with locally advanced or metastatic solid tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35: 105.
- [51] Siu LL, Gelmon K, Chu Q, et al. BMS-986205, an optimized indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1) inhibitor, is well tolerated with potent pharmacodynamic (PD) activity, alone and in combination with nivolumab (nivo) in advanced cancers in a phase 1/2a trial [C] // AACR Annual Meeting. Washington: American Association for Cancer Research, 2017, 77: CT116.
- [52] Tumang J, Gomes B, Wythes M, et al. PF-06840003: a highly selective IDO-1 inhibitor that shows good *in vivo* efficacy in combination with immune checkpoint inhibitors [C]//AACR Annual Meeting. New Orleans: American Association for Cancer Research, 2016, 76: 4863.
- [53] Holmgaard RB, Zamarin D, Munn DH, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase is a critical resistance mechanism in antitumor T cell immunotherapy targeting CTLA-4 [J]. *J Exp Med*, 2013, 210: 1389–1402.
- [54] Zakharia Y, McWilliams R, Shaheen M, et al. Interim analysis of the phase 2 clinical trial of the IDO pathway inhibitor indoximod in combination with pembrolizumab for patients with advanced melanoma [C] // AACR Annual Meeting. Washington: American Association for Cancer Research, 2017, 77: CT117.