TGF-β信号通路在肿瘤微环境中的作用及其靶向药物开发进展Δ

吴　婧*，李明春，王春燕#（中国人民解放军海军第九七一医院药剂科，山东 青岛　266071）

中图分类号　R979.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）19-2444-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.19.21

摘　要　转化生长因子β（TGF-β）信号通路失调与包括肿瘤在内的多种病理状况的发生和发展有关。在肿瘤发生早期，TGF-β作为一种抗增殖和促分化因子，能发挥抑癌作用；而在晚期肿瘤中，TGF-β可通过对肿瘤微环境的作用（如促血管生成、促纤维化、免疫抑制和调节细胞代谢）刺激肿瘤进展和转移。目前已有多种TGF-β抑制剂进入临床研究阶段，包括单克隆抗体、配体陷阱、小分子抑制剂、反义寡核苷酸、双特异性抗体和肿瘤疫苗等几大类别，但目前仍没有相关药物被批准用于临床癌症治疗。准确筛选潜在获益患者、与免疫检查点抑制剂联用等是其今后的发展方向。

关键词　转化生长因子β；肿瘤微环境；靶向治疗

Effects of TGF-β signaling pathway in the tumor microenvironment and development advance in targeted drug

WU Jing, LI Mingchun, WANG Chunyan (Dept. of Pharmacy, No. 971 Hospital of the Navy of the PLA, Shandong Qingdao 266071, China)

ABSTRACT　Dysregulation of transforming growth factor β (TGF-β) signaling pathway is related to the occurrence and development of various pathological conditions, including tumors. In the early stage of tumorigenesis, TGF-β, as an anti-proliferation and pro-differentiation factor, plays an anticancer role. In advanced tumors, TGF-β can stimulate tumor progression and metastasis through its effect on the tumor microenvironment (such as promoting angiogenesis, fibrosis, immune suppression, and regulating cellular metabolism). A variety of TGF-β signaling pathway inhibitors have been tested in clinical trials, including monoclonal antibodies, ligand traps, small molecule inhibitors, antisense oligonucleotides, bispecial antibodies, and tumor vaccines, but no related drugs are currently approved for cancer treatment clinically. Accurately screening potential benefit patients and combining it with immune checkpoint inhibitors are its future development directions.

KEYWORDS　transforming growth factor β; tumor microenvironment; targeted therapy

转化生长因子β（transforming growth factor β，TGF-β）是一种多效性细胞因子，在细胞增殖、分化和组织纤维化等多种生物过程中发挥关键作用[1]。TGF-β信号通路的功能取决于细胞和组织微环境，其调节机制十分复杂，且在肿瘤进展中具有双重作用——不仅可以在肿瘤发生早期通过诱导细胞周期阻滞和程序性细胞死亡而发挥抑癌作用[2]，还可以在晚期肿瘤中引发促癌变和促转移效应[3]。并且，无论是源于肿瘤细胞还是基质细胞的TGF-β均可显示出上述调节作用[4]。在肿瘤微环境（tumor microenvironment，TME）中，TGF-β可发挥促血管生成、促纤维化、免疫抑制以及调节代谢等作用，最终导致肿瘤进展、免疫逃避和治疗抵抗[5]。因此，了解TGF-β信号通路在TME中的作用，有助于发现新的肿瘤诊断标志物和治疗靶点。

目前，阻断TGF-β信号通路的药物主要有单克隆抗体、配体陷阱和小分子激酶抑制剂等，但部分药物存在毒性风险，且治疗效果有限[6]。研究发现，靶向程序性死亡受体配体1（programmed death-ligand 1，PD-L1）和TGF-β的双特异性抗体在临床研究阶段显示出良好的抗肿瘤活性[7]。基于此，本文拟综述TGF-β信号通路在TME中的作用以及靶向TGF-β信号通路的药物开发进展，以期为抗肿瘤治疗提供参考。

1　TGF-β信号通路概述

TGF-β是TGF-β超家族的成员，在人类中主要存在TGF-β_1、TGF-β_2、TGF-β_3 3种亚型；成熟的TGF-β从潜伏复合物中被激活和释放后，直接与细胞膜上的TGF-β受体（TGF-β receptor，TGF-βR）结合[8]，然后TGF-βR依次磷酸化受体活化型Smad家族成员，启动信号转导的级联反应，调节特定基因的表达。虽然TGF-β家族蛋白也诱导非Smad信号，但Smad被视为TGF-β家族所特有的效应器[9]。

2　肿瘤细胞中TGF-β信号通路的双重作用

在肿瘤发生的早期阶段，TGF-β通过上调细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂p1/p21/p27，下调原癌基因*c-MYC*和分化抑制因子Id1/2/3，诱导细胞周期阻滞，从而阻止细胞异常生长[10]。TGF-β还可通过增加胱天蛋白酶（caspase）家族成员caspase-3、caspase-8和B细胞淋巴瘤2（B-cell lymphoma-2，Bcl-2）家族成员Bcl-2相关X蛋白等的表达，直接诱导程序性细胞死亡[11]。在肿瘤组织中，

Δ**基金项目**　青岛市医药卫生科研指导项目（No. 2022-WJZD213）

＊**第一作者**　副主任药师，硕士。研究方向：生物医学、药物化学。E-mail：wj108code@163.com

\# **通信作者**　主任药师，硕士。研究方向：临床药学。E-mail：wangchunyan401@126.com

TGF-β通过上调Smad 2/3和下调CCAAT增强子结合蛋白α，破坏上皮细胞的稳态生长[12]，促进肿瘤细胞的上皮-间充质转化，使肿瘤细胞失去上皮细胞表型，脱离上皮层，获得间充质细胞表型以及更强的迁移和侵袭能力[13]。

3 TGF-β信号通路在TME中的作用

TME是肿瘤细胞与周围微血管、免疫细胞、成纤维细胞、各种细胞因子和细胞外基质（extracellular matrix，ECM）组成的综合系统。TGF-β能够调节TME中大部分细胞的活性，介导ECM沉积，促进血管和肿瘤相关成纤维细胞生成，抑制机体抗肿瘤的免疫应答。

3.1 促血管生成作用

血管网络的发育是肿瘤发生的必要条件，TGF-β可诱导成纤维细胞和上皮细胞产生血管内皮生长因子和结缔组织生长因子，加速血管生成[14]。研究发现，即使在没有血管内皮生长因子信号的情况下，TGF-β也能促进肿瘤血管生成，从而拮抗抗血管生成药物的作用[15]。

3.2 促纤维化作用

TGF-β可提高Ⅰ型胶原和Ⅲ型胶原以及纤维连接蛋白的表达水平，从而增强细胞与细胞外纤维的黏附作用以及肿瘤ECM与成纤维细胞之间的机械信号交流，从而促进成纤维细胞向肿瘤相关成纤维细胞转化[16]。肿瘤相关成纤维细胞可上调ECM相关蛋白表达，并促进肿瘤纤维化、基质硬化和结缔组织增生。肿瘤纤维化可使肿瘤组织变硬，增加肿瘤内部的压缩力，改变肿瘤细胞基因表达谱，从而增强肿瘤侵袭性和转移性[17]。

3.3 免疫抑制作用

TGF-β信号通路控制着肿瘤引起的免疫反应，如其可以影响$CD4^+$/$CD8^+$T细胞、B细胞、自然杀伤细胞、树突状细胞、巨噬细胞和中性粒细胞的功能，从而发挥免疫抑制作用[18—19]。TGF-β信号通路的免疫抑制作用可损害宿主抵抗肿瘤进展的能力，降低白细胞对肿瘤细胞的识别和清除能力，从而构成免疫治疗的屏障[19]。

3.4 调节细胞代谢作用

肿瘤的特征之一是细胞代谢异常，肿瘤细胞和基质细胞通过调节葡萄糖、脂质、氨基酸的合成和分解来维持肿瘤细胞生长所需的能量和大分子，从而在肿瘤内形成缺氧、高酸度和营养匮乏的代谢重编程环境[20]。研究表明，TGF-β信号通路可调节肿瘤代谢重编程过程；TGF-β是TME中的代谢驱动因子，可调节葡萄糖、脂肪酸和氨基酸的代谢，在癌症进展中起着至关重要的作用[21]。

4 靶向TGF-β信号通路的在研药物

由上可知，TGF-β信号通路的异常激活可通过促血管生成、促纤维化、免疫抑制和调节细胞代谢来促进肿瘤进展。除此之外，在晚期肿瘤中，TGF-β信号通路还可通过促进化疗药物外排和抑制化疗药物摄取等多种机制促进耐药[15]。因此，抑制TGF-β信号通路可能是一种很有前景的肿瘤治疗策略，包括阻断TGF-β的表达和激活，阻断TGF-β与其受体的结合以及抑制TGF-β受体激酶信号转导。部分靶向TGF-β信号通路的药物已经进入临床研究阶段（表1），笔者将对此进行详细介绍。

表1 部分靶向TGF-β信号通路的在研药物

分类	药物	靶点
单克隆抗体	fresolimumab（GC1008）	TGF-β_1、TGF-β_2、TGF-β_3
	IMC-TR1（LY3022859）	TGF-βRⅡ
	SRK-181	TGF-β_1
	NIS793	TGF-β_1、TGF-β_2、TGF-β_3
	SAR439459	TGF-β_1、TGF-β_2、TGF-β_3
配体陷阱	AVID200	TGF-β_1、TGF-β_3
小分子抑制剂	galunisertib（LY2157299）	TGF-βRⅠ
	LY3200882	TGF-βRⅠ
	vactosertib（TEW-7197）	TGF-βRⅠ
反义寡核苷酸	trabedersen（AP12009）	TGF-β_2
双特异性抗体	bintrafusp alfa（M7824）	TGF-β和PD-L1
	SHR-1701	TGF-β和PD-L1
肿瘤细胞疫苗	belagenpumatucel-L	TGF-β_2
	gemogenovatucel-T（Vigil）	TGF-β_1、TGF-β_2

4.1 单克隆抗体

中和抗体可以选择性地结合配体或受体的细胞外结构域，从而阻断信号激活。fresolimumab（GC1008）是一种泛抗TGF-β中和抗体，在黑色素瘤和肾癌（NCT00356460）、恶性胸膜间皮瘤（NCT01112293）、胶质瘤（NCT01472731）和转移性乳腺癌（NCT01401062）患者中显示出良好的治疗潜力和安全性[22]。fresolimumab最常见的治疗相关不良事件（treatment-related adverse event，TRAE）包括牙龈出血、头痛和鼻出血；相关的皮肤病变包括日光角化病、角化棘皮瘤、鳞状细胞癌以及基底细胞癌，这可能与该药阻断TGF-β信号通路，导致TGF-β失去抑制角质形成细胞异常增殖的功能有关[23]。

IMC-TR1（LY3022859）是一种抗TGF-βRⅡ单克隆抗体，可阻断TGF-β与其受体的相互作用。研究发现，其在几种小鼠肿瘤模型中可抑制原发肿瘤的生长和转移[24]。一项纳入14例晚期实体瘤住院患者的Ⅰ期研究（NCT01646203）未能确定IMC-TR1无输注相关反应的生物活性安全剂量[25]。

SRK-181是一种高亲和力、完全人源化的单克隆抗体，可选择性地结合含TGF-β_1的潜伏复合物，从而抑制TGF-β_1的活化。在小鼠肿瘤模型中，SRK-181克服了原发性抗程序性死亡受体1（programmed death-1，PD-1）治疗的耐药性，并显示出生存获益[26]。一项Ⅰ期临床试验（NCT04291079）评估了SRK-181单独或联合PD-1或PD-L1抑制剂在局部晚期或转移性实体瘤患者中的作用，结果显示，在单药治疗或联合治疗中均未观察到SRK-181的剂量限制毒性，且在抗PD-1治疗耐药肾细胞癌患者中观察到早期疗效[27]。

NIS793是一种泛抗TGF-β中和抗体，在Ⅰ/Ⅰb期研究（NCT02947165）中与斯巴达珠单抗（一种抗PD-1抗体）联合用于120例局部晚期或转移性实体瘤患者，该研究中期结果显示，NIS793耐受性良好，11%的患者出现TRAE，最常见的是皮疹（3%）[28]。

SAR439459也是一种泛抗TGF-β抗体，在人类细胞系和小鼠肿瘤模型中均显示出抗癌活性，可减轻TGF-β

的免疫抑制作用，但由于其毒性作用（主要是出血事件），2项Ⅰb期研究（NCT03192345和NCT04729725）被迫终止[29]。

4.2 配体陷阱

类似于针对TGF-β的中和抗体，采用模拟TGF-β受体可溶性形式的分子作为配体陷阱，可阻碍TGF-β与其受体之间的相互作用。AVID200由TGF-βR的胞外域和人类抗体Fc结构域融合而成，是TGF-β_1、TGF-β_3的选择性配体陷阱，可增加T细胞对TME的浸润；另外，AVID200对TGF-β_1、TGF-β_3的选择性比对TGF-β_2强，而TGF-β_2是造血和正常心功能的正调节因子，因而AVID200的心脏毒性较小[30]。在一项Ⅰ期临床研究（NCT03834662）中，接受AVID200治疗的19例晚期或转移性实体恶性肿瘤患者的促炎血清标志物水平呈剂量依赖性升高，AVID200在5～30 mg/kg剂量范围内安全且耐受性良好[31]。

4.3 小分子抑制剂

galunisertib（LY2157299）是一种口服小分子TGF-βRⅠ激酶抑制剂，可下调Smad 2的磷酸化。Ⅰ期临床试验结果显示，galunisertib在肝细胞癌、结直肠癌、胰腺癌和非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）等癌症患者中均具有良好的安全性和剂量耐受性[22]。Ⅱ期临床研究（NCT01246986、NCT01373164）表明，galunisertib可延长晚期肝细胞癌和胰腺癌患者的总生存期[32-33]。一项Ⅰb/Ⅱ期研究（NCT02423343）评估了galunisertib联合纳武利尤单抗在晚期难治性实体瘤患者中的安全性和耐受性，以及在复发/难治性NSCLC患者中的安全性。结果表明，galunisertib联合纳武利尤单抗的耐受性良好，且对Ⅱ期NSCLC队列研究中的一部分患者具有初步疗效[34]。

LY3200882是新一代高选择性口服强效TGF-βRⅠ抑制剂，在体外肿瘤细胞和免疫细胞以及体内皮下肿瘤中以呈剂量依赖性的方式抑制TGF-β介导的Smad磷酸化[35]。一项多中心剂量递增的LY3200882单药治疗研究（NCT02937272）指出，LY3200882在胰腺癌患者中的安全性及耐受性均良好[35]。

vactosertib（TEW-7197）是一种比galunisertib更有效的特异性TGF-βRⅠ抑制剂。该药可靶向TGF-βRⅠ的腺苷-5-三磷酸结合位点，进而抑制Smad 2和Smad 3的磷酸化。一项人体Ⅰ期剂量递增试验（NCT02160106）研究了vactosertib在晚期难治性实体瘤患者中的安全性和耐受性，结果显示，vactosertib的安全性和耐受性良好，最大耐受剂量尚未确定，最常见的TRAE是疲劳[36]。一项Ⅰb/Ⅱa期研究（NCT03724851）评估了vactosertib联合帕博利珠单抗在转移性结直肠癌、胃癌或食管胃结合部腺癌患者中的抗肿瘤活性，结果显示，50%的患者在接受vactosertib联合帕博利珠单抗治疗后出现癌胚抗原下降的情况[37]。

4.4 反义寡核苷酸

反义寡核苷酸是一种人工合成的短单链寡核苷酸，可与靶基因的mRNA结合，从而抑制该基因表达。trabedersen（AP12009）是一种与*TGF-β_2*基因mRNA区域互补的反义硫代磷酸寡脱氧核苷酸。一项Ⅰ期多中心剂量递增研究（NCT00844064）评估了静脉应用trabedersen治疗晚期胰腺癌、转移性黑色素瘤或转移性结直肠癌患者的安全性和耐受性。结果显示，trabedersen耐受性良好，没有患者出现全身性毛细血管渗漏综合征、细胞因子释放综合征、非感染性肺炎以及急性呼吸窘迫综合征，可能的TRAE为血小板减少、胃肠出血和发热[38]。一项Ⅱb期研究（NCT00431561）评估了trabedersen在复发/难治性高级别胶质瘤患者中的疗效和安全性，结果发现，trabedersen具有良好的安全性，在早期疾病控制中取得的效果与替莫唑胺相当[39]。

4.5 双特异性抗体

TGF-β和PD-L1可在TME中启动非冗余且互补的免疫抑制信号通路，且TGF-β可通过将常规T细胞转化为免疫抑制性Treg细胞和提高髓系祖细胞存活率的方式来促进抗PD-L1疗法的耐受性[40]。因此，与单独阻断任一途径相比，同时抑制TGF-β和PD-L1途径可能会提高总体疗效。一项临床前研究发现，抑制TGF-β信号通路可减少Treg细胞的数量，增加细胞毒性T淋巴细胞和辅助性T细胞的数量，进而恢复抗PD-L1疗法的敏感性[41]。目前有2种TGF-β/PD-L1双特异性抗体——bintrafusp alfa（M7824）和SHR-1701处于临床开发阶段。bintrafusp alfa由作为配体陷阱的TGF-βRⅡ细胞外结构域与阻断PD-L1的血清免疫球蛋白G1的每个重链的C端连接融合而成，研究者对其在NSCLC、胆管癌、乳腺癌、宫颈癌等多种肿瘤中进行了40多项Ⅰ期、Ⅱ期和Ⅲ期临床试验。在大部分临床试验中，bintrafusp alfa显示出了良好的安全性和临床疗效，但在肺癌和胆道癌中其疗效劣于抗PD-L1/PD-1治疗方案[18]。bintrafusp alfa的设计理念是PD-L1将部分药物靶向递送至肿瘤，以减少正常组织中与TGF-β阻断相关的不良反应。正电子发射断层成像显示，bintrafusp alfa在肿瘤组织内优先蓄积，在肾脏中也有一些蓄积[42]。SHR-1701是一种抗PD-L1单克隆抗体，可与TGF-βRⅡ的N端细胞外结构域融合，而TGF-βRⅡ可作为配体陷阱，阻碍TGF-β与受体的相互作用。目前，SHR-1701正在20多个不同的Ⅰ期、Ⅱ期和Ⅲ期临床试验中进行评估，涉及许多局部晚期和转移性实体瘤。现已报道的研究结果未观察到SHR-1701的剂量限制毒性，其在不可手术切除的Ⅲ期NSCLC中显示出了良好的疗效（客观缓解率为58%）和可耐受的安全性[43]。

4.6 肿瘤细胞疫苗

belagenpumatucel-L是用含有*TGF-β_2*反义基因的质粒转染同种异体NSCLC细胞制备而成的，可减轻TGF-β_2介导的免疫抑制，接受belagenpumatucel-L治疗的患

者具有剂量相关的生存优势[44]。gemogenovatucel-T（Vigil）是一种基于患者肿瘤组织所制备的自体肿瘤细胞疫苗，一项临床试验（NCT02346747）发现，gemogenovatucel-T（Vigil）用于维持治疗Ⅲb/Ⅳ期卵巢癌患者时未观察到长期毒性，且患者的无复发生存期和总生存期均有获益[45]。

5 结语

TGF-β在恶性肿瘤的发生和发展过程中发挥着关键而复杂的作用，是相关治疗的一把“双刃剑”。目前已开发了多种TGF-β抑制剂，部分在临床试验中显示出了较好的疗效和安全性。但TGF-β抑制剂的首次临床试验距今已近20年，目前却仍没有一种药物被批准用于恶性肿瘤的临床治疗。

鉴于TGF-β抑制剂的临床活性仅在小部分患者和肿瘤类别中观察到，因此鉴别依赖TGF-β信号通路的肿瘤类型对于选择真正受益于TGF-β靶向治疗的患者至关重要；对接受TGF-β抑制剂治疗的患者特征进行深入分析，以确定患者血液和肿瘤样本中的TGF-β_1水平以及相关免疫生物标志物有助于筛选出潜在获益患者。在免疫治疗的时代，TGF-β抑制剂与免疫检查点抑制剂的联合使用是一种有潜力的治疗方法，并已在临床试验中得到证实。另外，鉴于TGF-β信号通路可通过多种机制促进耐药，TGF-β抑制剂也可用于化疗耐药患者的辅助治疗。由于TGF-β参与多项正常生理功能，具有高度多效性，长期抑制该途径可能导致不良反应，因此寻找驱动TGF-β功能转变的决定因子，并以此为靶点，可能会减少肿瘤治疗的潜在副作用，并为治疗TGF-β信号通路相关的其他疾病（包括纤维化、免疫功能障碍和各种先天性疾病）开辟新的途径。

参考文献

[1] DENG Z Q, FAN T, XIAO C, et al. TGF-β signaling in health, disease, and therapeutics[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 61-101.

[2] ZHAO H, WEI J, SUN J. Roles of TGF-β signaling pathway in tumor microenvironment and cancer therapy[J]. Int Immunopharm, 2020, 89(Pt B): 107101-107110.

[3] COLAK S, TEN DIJKE P. Targeting TGF-β signaling in cancer[J]. Trends Cancer, 2017, 3(1): 56-71.

[4] BOULTER L, BULLOCK E, MABRUK Z, et al. The fibrotic and immune microenvironments as targetable drivers of metastasis[J]. Br J Cancer, 2021, 124(1): 27-36.

[5] MATSUOKA T, YASHIRO M. The role of the transforming growth factor-β signaling pathway in gastrointestinal cancers[J]. Biomolecules, 2023, 13(10): 1551.

[6] TSCHERNIA N P, GULLEY J L. Tumor in the crossfire: inhibiting TGF-β to enhance cancer immunotherapy[J]. BioDrugs, 2022, 36(2): 153-180.

[7] FENG J F, TANG D H, WANG J, et al. SHR-1701, a bifunctional fusion protein targeting PD-L1 and TGF-β, for recurrent or metastatic cervical cancer: a clinical expansion cohort of a phase Ⅰ study[J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(24): 5297-5305.

[8] HELDIN C H, MOUSTAKAS A. Signaling receptors for TGF-β family members[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2016, 8(8): a022053.

[9] MORIKAWA M, DERYNCK R, MIYAZONO K. TGF-β and the TGF-β family: context-dependent roles in cell and tissue physiology[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2016, 8(5): a021873.

[10] MOUSTAKAS A, HELDIN C H. Non-smad TGF-β signals[J]. J Cell Sci, 2005, 118(Pt 16): 3573-3584.

[11] LIU Z W, ZHANG Y M, ZHANG L Y, et al. Duality of interactions between TGF-β and TNF-α during tumor formation[J]. Front Immunol, 2021, 12: 810286.

[12] PAPA E, WELLER M, WEISS T, et al. Negative control of the HGF/c-MET pathway by TGF-β: a new look at the regulation of stemness in glioblastoma[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(12): 3210.

[13] LOURENÇO A R, ROUKENS M G, SEINSTRA D, et al. C/EBPα is crucial determinant of epithelial maintenance by preventing epithelial-to-mesenchymal transition[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 785.

[14] FANG L L, LI Y R, WANG S J, et al. TGF-β_1 induces VEGF expression in human granulosa-lutein cells: a potential mechanism for the pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome[J]. Exp Mol Med, 2020, 52(3): 450-460.

[15] TURATI M, MOUSSET A, ISSA N, et al. TGF-β mediated drug resistance in solid cancer[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2023, 71: 54-65.

[16] KARAGIANNIS G S, POUTAHIDIS T, ERDMAN S E, et al. Cancer-associated fibroblasts drive the progression of metastasis through both paracrine and mechanical pressure on cancer tissue[J]. Mol Cancer Res, 2012, 10(11): 1403-1418.

[17] TSE J M, CHENG G, TYRRELL J A, et al. Mechanical compression drives cancer cells toward invasive phenotype[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(3): 911-916.

[18] NIXON B G, GAO S Y, WANG X X, et al. TGF-β control of immune responses in cancer: a holistic immunooncology perspective[J]. Nat Rev Immunol, 2023, 23(6): 346-362.

[19] GAO S Y, HSU T W, LI M O. Immunity beyond cancer cells: perspective from tumor tissue[J]. Trends Cancer, 2021, 7(11): 1010-1019.

[20] SHI X K, YANG J, DENG S Z, et al. TGF-β signaling in the tumor metabolic microenvironment and targeted therapies[J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1): 135.

[21] ANGIONI R, SÁNCHEZ-RODRÍGUEZ R, VIOLA A, et al. TGF-β in cancer: metabolic driver of the tolerogenic crosstalk in the tumor microenvironment[J]. Cancers, 2021, 13(3): 401.

[22] LIU S J, REN J, TEN DIJKE P. Targeting TGF-β signal transduction for cancer therapy[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6: 8.

[23] MORRIS J C, TAN A R, OLENCKI T E, et al. Phase Ⅰ

study of GC1008 (Fresolimumab): a human anti-transforming growth factor-beta (TGF-β) monoclonal antibody in patients with advanced malignant melanoma or renal cell carcinoma[J]. PLoS One, 2014, 9(3): e90353.

[24] ZHONG Z J, CARROLL K D, POLICARPIO D, et al. Anti-transforming growth factor beta receptor Ⅱ antibody has therapeutic efficacy against primary tumor growth and metastasis through multieffects on cancer, stroma, and immune cells[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(4): 1191-1205.

[25] TOLCHER A W, BERLIN J D, COSAERT J, et al. A phase 1 study of anti-TGF-β receptor type-Ⅱ monoclonal antibody LY3022859 in patients with advanced solid tumors [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2017, 79(4): 673-680.

[26] MARTIN C J, DATTA A, LITTLEFIELD C, et al. Selective inhibition of TGF-β_1 activation overcomes primary resistance to checkpoint blockade therapy by altering tumor immune landscape[J]. Sci Transl Med, 2020, 12(536): eaay8456.

[27] YAP T A, BARVE M A, GAINOR J F, et al. First-in-human phase 1 trial (DRAGON) of SRK-181, a potential first-in-class selective latent TGF-β_1 inhibitor, alone or in combination with anti-PD-(L)1 treatment in patients with advanced solid tumors[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(Suppl. 15): TPS3146.

[28] BAUER T M, LIN C C, GREIL R, et al. Phase Ⅰb study of the anti-TGF-β monoclonal antibody (MAb) NIS793 combined with spartalizumab (PDR001), a PD-1 inhibitor, in patients (pts) with advanced solid tumors[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(Suppl. 15): 2509.

[29] GRECO R, QU H J, QU H, et al. Pan-TGF-β inhibition by SAR439459 relieves immunosuppression and improves antitumor efficacy of PD-1 blockade[J]. Oncoimmunology, 2020, 9(1): 1811605.

[30] MASCARENHASJ, MIGLIACCIO A R, KOSIOREK H, et al. A phase Ⅰb trial of AVID200, a TGF-$\beta_{1/3}$ trap, in patients with myelofibrosis[J]. Clin Cancer Res, 2023, 29(18): 3622-3632.

[31] YAP T A, LAKHANI N J, ARAUJO D V, et al. AVID200, first-in-class TGF-beta 1 and 3 selective and potent inhibitor: safety and biomarker results of a phase Ⅰ monotherapy dose-escalation study in patients with advanced solid tumors[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(Suppl. 15): 3587.

[32] FAIVRE S, SANTORO A, KELLEY R K, et al. Novel transforming growth factor beta receptor Ⅰ kinase inhibitor galunisertib (LY2157299) in advanced hepatocellular carcinoma[J]. Liver Int, 2019, 39(8): 1468-1477.

[33] MELISI D, GARCIA-CARBONERO R, MACARULLA T, et al. TGF-β receptor inhibitor galunisertib is linked to inflammation- and remodeling-related proteins in patients with pancreatic cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2019, 83(5): 975-991.

[34] NADAL E, SALEH M, AIX S P, et al. A phase Ⅰb/Ⅱ study of galunisertib in combination with nivolumab in solid tumors and non-small cell lung cancer[J]. BMC Cancer, 2023, 23(1): 708-721.

[35] YAP T A, VIEITO M, BALDINI C, et al. First-in-human phase Ⅰ study of a next-generation, oral, TGF-β receptor 1 inhibitor, LY3200882, in patients with advanced cancer [J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(24): 6666-6676.

[36] JUNG S Y, HWANG S, CLARKE J M, et al. Pharmacokinetic characteristics of vactosertib, a new activin receptor-like kinase 5 inhibitor, in patients with advanced solid tumors in a first-in-human phase 1 study[J]. Invest New Drugs, 2020, 38(3): 812-820.

[37] LEE K W, PARK Y S, AHN J B, et al. Safety and antitumor activity of the transforming growth factor beta receptor Ⅰ kinase inhibitor, vactosertib, in combination with pembrolizumab in patients with metastatic colorectal or gastric cancer[J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(Suppl. 3): A358.

[38] JASCHINSKI F, ROTHHAMMER T, JACHIMCZAK P, et al. The antisense oligonucleotide trabedersen (AP 12009) for the targeted inhibition of TGF-β_2[J]. Curr Pharm Biotechnol, 2011, 12(12): 2203-2213.

[39] BOGDAHN U, HAU P, STOCKHAMMER G, et al. Targeted therapy for high-grade glioma with the TGF-β_2 inhibitor trabedersen: results of a randomized and controlled phase Ⅱb study[J]. Neuro Oncol, 2011, 13(1): 132-142.

[40] GONZALEZ-JUNCA A, DRISCOLL K E, PELLICCIOTTA I, et al. Autocrine TGF-β is a survival factor for monocytes and drives immunosuppressive lineage commitment [J]. Cancer Immunol Res, 2019, 7(2): 306-320.

[41] COURAU T, NEHAR-BELAID D, FLOREZ L, et al. TGF-β and VEGF cooperatively control the immunotolerant tumor environment and the efficacy of cancer immunotherapies[J]. JCI Insight, 2016, 1(9): e85974.

[42] BURVENICH I J G, GOH Y W, GUO N, et al. Radiolabelling and preclinical characterization of 89Zr-Df-radiolabelled bispecific anti-PD-L1/TGF-βR Ⅱ fusion protein bintrafusp alfa[J]. Eur J Nucl Med Mol Imag, 2021, 48(10): 3075-3088.

[43] CHAN M K, CHUNG J Y, TANG P C, et al. TGF-β signaling networks in the tumor microenvironment [J]. Cancer Lett, 2022, 550: 215925.

[44] GIACCONE G, BAZHENOVA L A, NEMUNAITIS J, et al. A phase Ⅲ study of belagenpumatucel-L, an allogeneic tumor cell vaccine, as maintenance therapy for non-small cell lung cancer[J]. Eur J Cancer, 2015, 51(16): 2321-2329.

[45] WALTER A, ROCCONI R P, MONK B J, et al. Gemogenovatucel-T (Vigil) maintenance immunotherapy: 3-year survival benefit in homologous recombination proficient (HRP) ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2021, 163(3): 459-464.

(收稿日期:2024-03-15 修回日期:2024-08-12)
(编辑:唐晓莲)