

DOI: 10.13376/j.cblls/2023068

文章编号: 1004-0374(2023)05-0576-07

靶向色氨酸降解酶在肿瘤免疫治疗中的研究进展

康玲^{1,2}, 姜凯龙^{2*}, 李佳^{1,2*}

(1 中国药科大学, 南京 210000; 2 中科中山药物创新研究院, 中山 528400)

摘要: 免疫疗法为肿瘤患者带来了巨大希望。色氨酸作为人体必需氨基酸, 在肿瘤免疫中具有重要意义。吲哚胺-2,3-双加氧酶 1 和 2 (indoleamine-2,3-dioxygenase 1/2, IDO1/2)、色氨酸-2,3-双加氧酶 2 (tryptophan-2,3-dioxygenase 2, TDO2) 和白介素 4 诱导蛋白 1 (interleukin-4-induced-1, IL4I1) 是催化色氨酸降解的关键酶。研究表明靶向色氨酸降解酶能够恢复抗肿瘤免疫反应, 并与其他免疫疗法 (如免疫检查点抑制剂) 具有协同作用, 这给免疫肿瘤学领域带来了希望。然而, IDO1 抑制剂的临床试验却带来了令人失望的结果。本综述将讨论色氨酸降解酶及其抑制剂在肿瘤免疫治疗中的潜在效果和存在问题, 并提出了可选的规避方法。

关键词: 肿瘤免疫治疗; 色氨酸降解; 吲哚胺-2,3-双加氧酶 1; 吲哚胺-2,3-双加氧酶 2; 色氨酸-2,3-双加氧酶; 白介素 4 诱导蛋白 1

中图分类号: R730.5 文献标志码: A

Progress of targeting tryptophan-degrading enzymes in tumor immunotherapy

KANG Ling^{1,2}, JIANG Kai-Long^{2*}, LI Jia^{1,2*}

(1 China Pharmaceutical University, Nanjing 210000, China; 2 Zhongshan Institute for Drug Discovery, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Zhongshan 528400, China)

Abstract: Immunotherapy has brought great hope to cancer patients. Tryptophan, as an essential amino acid, is of great significance in tumor immunity. Indoleamine-2,3-dioxygenase 1 and 2 (indoleamine-2,3-dioxygenase 1/2, IDO1/2), tryptophan-2,3-dioxygenase 2 (TDO2) and interleukin-4-induced-1 (IL4I1) are the key enzymes that catalyze tryptophan degradation. Researches showed that targeting tryptophan-degrading enzymes restored the anti-tumor immune response and had synergistic effects with other immunotherapies, such as immune-checkpoint inhibitors, offering hope in the field of immune-oncology. However, clinical trials of IDO1 inhibitors have yielded disappointing results. This review will discuss the potential effects and problems of tryptophan degrading enzymes and their inhibitors in tumor immunotherapy, and some alternative methods to avoid these problems are proposed.

Key words: tumor immunotherapy; tryptophan degradation; indoleamine-2,3-dioxygenase 1; indoleamine-2,3-dioxygenase 2; tryptophan-2,3-dioxygenase; interleukin-4-induced-1

肿瘤免疫治疗是通过调节机体自身免疫系统来治疗肿瘤的一种重要方案, 具体策略有免疫检查点抑制剂、过继免疫细胞疗法、肿瘤疫苗疗法等。其中, 包括程序性死亡受体 1/程序性死亡受体-配体 1 (programmed death receptor-1/programmed death ligand-1, PD1/PD-L1) 抑制剂和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated antigen-4, CTLA4) 抑制剂在内的免疫检查点通路抑制剂在多种肿瘤中显示出良好的治疗效果, 多个抑制剂已被

批准用于治疗非小细胞肺癌和黑色素瘤。然而, 目前的方案只对部分患者有治疗作用, 而对那些耐药的肿瘤患者, 迫切需要寻找新方案来改善肿瘤免疫治疗效果。

收稿日期: 2022-12-20; 修回日期: 2023-01-13

基金项目: 广东省高水平新型研发机构(2019B090904008); 广东省高水平创新研究院(2021B0909050003)

*通信作者: E-mail: jiangkailong@zidd.ac.cn (姜凯龙); jli@simm.ac.cn (李佳)

色氨酸是最不丰富的必需氨基酸,其对蛋白质合成很重要,同时其降解产物也是合成多种生物活性化合物的前体。在色氨酸降解途径中,色氨酸被吲哚胺-2,3-双加氧酶1和2(indoleamine-2,3-dioxygenase 1/2, IDO1/2)、色氨酸-2,3-双加氧酶2(tryptophan-2,3-dioxygenase 2, TDO2)或白介素4诱导蛋白1(interleukin-4-induced-1, IL4I1)等降解酶催化氧化裂解,导致犬尿氨酸(kynurenine, Kyn)和吲哚丙酮酸(indole-3-pyruvic acid, I3P)的形成;随后, Kyn可以经犬尿氨酸氨基转移酶(kynurenic aminotransferase, KAT)催化生成犬尿喹啉酸(kynurenic acid, KynA), I3P可被进一步降解为KynA和吲哚-3-甲醛(indole-3-carboxaldehyde, I3A)、吲哚-3-乙酸(indole-3-acetic acid, IAA)及其他代谢产物^[1]。这些代谢产物能激活芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AHR)从而抑制免疫反应并促进肿瘤进展。此外,色氨酸的降解也能通过氨基酸感受器,如一般性调控阻遏蛋白激酶2(general control nonderepressible 2, GCN2)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR),对T细胞和调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)产生影响从而调节免疫反应^[2-3]。

由于色氨酸降解促进免疫抑制,研究者已经开发出几种针对色氨酸降解的小分子抑制剂,目前这些抑制剂已进入临床试验。这些化合物通过与PD1抗体等药物的协同作用来恢复抗肿瘤免疫反应,对免疫肿瘤学领域产生了积极影响^[4-6]。然而,研究人员也遭遇了IDO1抑制剂艾卡噪司他(epacadostat)与PD1单克隆抗体派姆单抗(pembrolizumab)联合治疗晚期黑色素瘤的III期临床试验的失败以及IDO1抑制剂的其他阴性临床结果^[7-8]。本文就色氨酸降解酶及其抑制剂的研究进展作一综述,并讨论其作为药物治疗靶点存在的问题以及规避这些问题的策略。

1 色氨酸降解酶

IDO1、IDO2、TDO2和IL4I1是目前研究得较为深入的四种色氨酸降解酶,90%以上的色氨酸可以被这些色氨酸降解酶代谢为具有免疫抑制作用的KynA(图1)。IDO1是色氨酸降解代谢中尤为关键的酶,当IDO1的作用被IDO1抑制剂阻断后,其他降解酶则可以起到代偿作用。四种色氨酸降解酶具有不同的底物特异性、组织分布和表达调控。

1.1 IDO1

IDO1是一种胞内色氨酸降解酶,是催化色氨

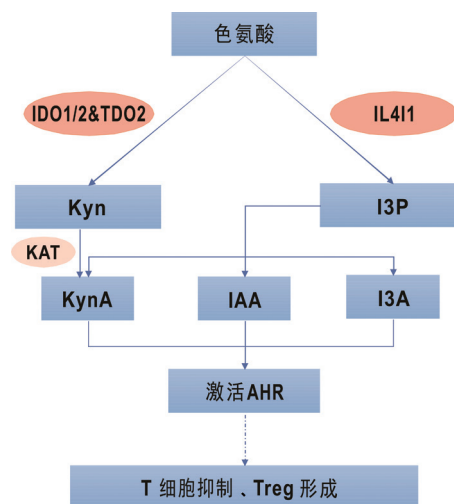


图1 色氨酸降解途径

酸降解途径的起始酶和限速酶。IDO1底物识别性低,可以识别D-色氨酸、L-色氨酸、5-羟基-L-色氨酸、5-羟色胺和褪黑素等多种色氨酸类似物,但药物动力学研究表明IDO1的最佳底物是L-色氨酸^[9]。IDO1主要分布在肝脏以外的各种组织和细胞中,而许多人类肿瘤细胞系常以组成性方式表达IDO1。IDO1表达最高和最广泛的肿瘤是子宫内膜癌和宫颈癌,其次是肾癌和肺癌,在胶质母细胞瘤中则较低。IDO1的表达和功能受到多个上游调控元件和下游效应分子的调节^[10]。在大多数细胞类型中,特定的炎症刺激可在转录水平上诱导IDO1表达。 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)是IDO1的主要诱导剂,其他炎症刺激,如 α 干扰素(interferon- α , IFN- α)、 β 干扰素(interferon- β , IFN- β)、脂多糖和CTLA4,也能诱导IDO1表达,但程度低于IFN- γ 。这些炎症分子可通过典型和非典型的核因子- β (nuclear factor- β , NF- β)、核因子- κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)和非受体酪氨酸激酶/信号转导和转录激活因子(Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)通路激活IDO1。此外,环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)、前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)、自分泌的转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、大鼠肉瘤病毒原癌基因(rat sarcoma, RAS)和原癌基因c-Kit(proto-oncogene c-Kit)激活、抑癌基因桥接整合子1(bridging integrator 1, BIN1)缺失、白介素-6(interleukin 6, IL-6)诱导的原癌基因肠特异性同源框(intestine-specific homeobox, ISX)激活以及缺氧等均可直接或间接调节IDO1的表达^[11-18]。

1.2 IDO2

IDO2 与 IDO1 属于同源基因, 在氨基酸水平上有 43% 的同源性, 2007 年在 IDO1 之后被发现。虽然 IDO2 与 IDO1 在氨基酸水平上有很高的序列相似性, 但 IDO2 的催化活性远低于 IDO1^[19]。经检测, 人和小鼠体内的 IDO2 活性均处于较低水平, 目前还不确定它是否可以作为 L-色氨酸降解酶发挥作用。不过也有研究发现, IDO2 的色氨酸降解活性可能只在某些细胞类型或条件下由特定辅助因子所决定^[20]。IDO2 在人的肝、脑、甲状腺、胎盘、子宫内膜和睾丸中组成性表达, 在抗原提呈细胞 (antigen presenting cell, APC) 和 B 细胞中诱导表达。IDO2 在不同类型肿瘤中的表达也不同。在大多数肿瘤中, IDO2 的表达上调, 包括非小细胞肺癌、胰腺癌、结肠癌、胃癌和肾癌。不过, IDO2 在宫颈癌中的表达水平较低^[21]。

1.3 TDO2

TDO2 是一种含血红素的同源四聚体蛋白酶。与 IDO1 相似, TDO2 参与催化色氨酸降解为犬尿氨酸的第一步, 是其中的关键酶和限速酶。但 TDO2 的底物特异性高于 IDO1, 只对色氨酸起作用^[22]。TDO2 主要存在于肝脏, 但在特定刺激下, 也在附睾、睾丸、胎盘、怀孕的子宫和大脑等组织中表达。许多人类肿瘤样本表达 TDO2 基因, 如胶质瘤、乳腺癌、肺癌和结直肠癌等^[23]。与 IDO1 相似, 底物 (色氨酸)、血红素辅因子、皮质醇、胰高血糖素和色氨酸诱导的活性氧均可诱导 TDO2 的表达^[24-26]。TDO2 在肿瘤微环境中的表达抑制了肿瘤特异性效应 T 细胞反应, 其表达升高与肿瘤患者的生存期降低相关。以上研究结果表明 TDO2 可能是肿瘤免疫治疗的一个潜在靶点。

1.4 IL4I1

IL4I1 是一种 L-氨基酸氧化酶, 可将色氨酸转化为 I3P^[27]。色氨酸耗竭抑制 T 细胞增殖, 这似乎涉及到 mTORC1 信号通路的调节^[23]。最新研究报道, IL4I1 催化色氨酸转化为 I3P 后进一步产生的 AHR 激动剂 KynA、I3A 和 IAA 可促进肿瘤细胞运动, 抑制 T 细胞增殖^[27]。人类 IL4I1 mRNA 有 5 种剪接体, 可翻译成 3 种前体蛋白异构体, 但产生相同的分泌蛋白。异构体 1 在淋巴组织和人类精子中表达, 异构体 2 在中枢神经系统和人类精子^[28]中表达, 而目前对异构体 3 知之甚少。IL4I1 在间皮瘤、肺癌、睾丸生殖细胞瘤、结肠癌和大多数 B 细胞淋巴瘤等多种肿瘤中高表达, 可作为弥漫大 B 细胞淋

巴瘤、人类黑色素瘤^[29]以及胶质瘤^[27]等肿瘤的可靠标志物。IL4I1 在人体中主要由髓系来源的巨噬细胞和树突状细胞在辅助性 T 淋巴细胞 1 (helper T cell 1, Th1) 炎症刺激背景下诱导产生, 而在小鼠巨噬细胞中的表达可能受 2 型辅助性 T 淋巴细胞 (helper T cell 2, Th2) 分泌的细胞因子如 IL-4 的调控, 除此之外 IL4I1 可能还受其他信号的诱导^[29]。以上数据表明 IL4I1 是一种新的免疫调节酶。

2 靶向色氨酸降解酶的小分子抑制剂研究进展

2.1 IDO1抑制剂

百时美施贵宝、罗氏、因赛特、纽琳基因等制药公司通过高通量筛选及结构改造, 发现了多种新型骨架的 IDO1 抑制剂, 其中一些 IDO1 抑制剂 (indoximod、epacadostat 等) 作为肿瘤免疫疗法药物已经进入 II 期临床试验阶段, 其他 IDO1 抑制剂则处于生物活性测试阶段。进入临床研究的 IDO1 抑制剂适应症大部分是实体瘤, 如前列腺癌、非小细胞肺癌以及黑色素瘤等 (表 1)。然而, 目前尚无 IDO1 抑制剂上市^[30]。根据化学结构, IDO1 抑制剂可分为色氨酸类似物、苯基咪唑及其衍生物、N-羟甲基咪类、噻唑并三唑、咪唑并噻唑类以及苯基苯磺酰胍类^[9, 31-33]。多家制药公司也报道了其他结构类型的专利化合物, 如氨基胍类 IDO1 抑制剂、2-氨基咪唑并吡啶类 IDO1 抑制剂、亚胺胍类 IDO1 抑制剂等^[34]。根据结合部位的不同, IDO1 抑制剂可分为竞争性抑制剂、非竞争性抑制剂、反竞争性抑制剂和其他类型抑制剂^[31-32]。

2.2 IDO2抑制剂

与 IDO1 相反, 抑制 IDO2 的小分子抑制剂的发展是滞后的, 相关报道明显较少, 之前仅有几种化合物因对 IDO2 的选择性较优而被报道。然而, 这些抑制剂对 IDO2 的活性非常弱, IC₅₀ 值为微摩尔水平^[35-37]。例如, 据报道, 1,2,3-三唑对 IDO2 的 IC₅₀ 值为 51 μmol/L, 相比 IDO1 有 2 倍的选择性^[37]。另一项研究报道, 美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准的药物替那拉唑在细胞水平选择性地抑制 IDO2 的酶活性, IC₅₀ 为 1.8 μmol/L^[36]。此外, 化合物 F04 对 IDO2 的 IC₅₀ 值为 310 nmol/L^[38]。作为 IDO1 抑制剂的 1-甲基-色氨酸 (1-methyltryptophan, 1-MT) 也可能是 IDO2 抑制剂。2022 年发现的化合物 22 是首个具有纳摩尔水平 IC₅₀ (112 nmol/L) 的选择性小分子 IDO2 抑制剂, 具有良好的体外抑制活性^[39], 为靶向

表1 进入临床研究的色氨酸降解酶抑制剂

试验药物	靶点	临床试验阶段及适应症	启动日期
NLG802	IDO1	I 期: 实体瘤	2022.10
Epacadostat	IDO1	II 期: 骨髓增生异常综合征	2023.07
Indoximod	IDO1	I 期: 肺癌、黑色素瘤、乳腺癌、实体瘤、胰腺癌	2008.08
Navoximod	IDO1	I 期: 实体瘤	2014.04
Docetaxel	IDO1	I 期: 恶性上皮肿瘤、非小细胞肺癌	2016.01
NLG802	IDO1	I 期: 实体瘤、肿瘤	2017.06
Tamoxifen Citrate	IDO1	II 期: 卵巢癌、泌尿生殖道肿瘤	2012.08
SHR-9146	TDO2、IDO1	I 期: 实体瘤、肿瘤	2017.08
LPM-3480226	TDO2、IDO1	I 期: 实体瘤	2018.12
Camrelizumab	TDO2、IDO1	I 期: 实体瘤、肿瘤	2018.11
DN-1406131	TDO2、IDO1	I 期: 实体瘤	2018.09

注: 资料来源于药渡(<https://www.pharmacodia.com/>)。

IDO2 药物开发指明了发展方向。

2.3 TDO2抑制剂

在过去的几年中, TDO2 抑制剂的研发非常迅速。在 Opitz 等^[40]和 Pilote 等^[41]发现 TDO2 在肿瘤免疫逃逸中的作用后, 其抑制剂的研发就被广泛关注。IDO1 抑制剂(如因赛特公司的 INCB24360 和纽琳基因公司的 1-MT)令人鼓舞的早期临床结果也有助于吸引对包括 TDO2 在内的色氨酸降解途径关键酶作为有前途的治疗靶点的关注^[42]。2014 年, 纽琳基因公司公布了第一份靶向 IDO1 和 TDO2 抑制剂的申请, 在关于其稠合三环咪唑异吡啶生物物的扩展声明中将 TDO2 作为另一个靶点^[43]。从那时起, 许多制药公司就启动了新的研究计划, 发现了以下化学类型的 TDO2 抑制剂: (1) 纽琳基因、Redx 制药、上海迪诺、SciFluor 生命科技和 Emcure 制药等公司开发的苯基咪唑类似物及其稠环衍生物^[44]; (2) Curadev 制药公司开发的苯并咪唑、苯并噻吩及其氮杂类似物(噻吩并 [2,3-c] 吡啶、咪唑并 [2,3-c] 吡啶); (3) iTEOS、Iomet 公司开发的 3-取代咪唑衍生物^[45]。在这些类别中, 3-取代咪唑衍生物是唯一作为选择性 TDO2 抑制剂获得专利的化合物^[46]。尽管这些分子具有选择性, 但它们的亲和力较低, IC₅₀ 通常在几百纳摩尔到几十微摩尔范围内^[43]。

2.4 IL4I1抑制剂

目前仅发现一种 IL4I1 小分子抑制剂 220307 (即 CB-668, IC₅₀ = 274 nmol/L), 其具有口服生物利用度, 尚处于临床前开发阶段。220307 单用明显抑制几种同源小鼠肿瘤模型(如 B16-F10、A20 和 EG7)的肿瘤生长, 并依赖于 CD8⁺ T 细胞增殖。此外, 220307 与免疫检查点阻断药物 PD-L1 抗体联用协

同抑制肿瘤生长。这些数据支持 IL4I1 抑制剂通过免疫介导抗肿瘤作用^[47]。

3 靶向色氨酸降解酶存在的问题

3.1 IDO1

IDO1 抑制剂的研究近年来得到了广泛关注, 众多制药公司和科研高校参与其中, 并发现了多种结构类型的 IDO1 抑制剂。然而 IDO1 的生物学机制及其抑制剂等方面仍存在较多问题。首先, 其他 3 种色氨酸降解酶 IDO2、TDO2 和 IL4I1 在肿瘤免疫逃逸中可能也发挥重要的作用。有研究表明, 小鼠 IDO1 基因敲除短暂抑制了 4T1 乳腺癌肺转移瘤的生长, 随后肿瘤则继续生长^[48]。其原因可能是 IDO1 酶活性被抑制后, IDO2、TDO 和 IL4I1 通路被代偿激活, 造成色氨酸耗竭及具有肿瘤免疫抑制作用的相关代谢产物产生。其次, IDO1 的非酶促功能也会在肿瘤发生发展中扮演重要角色, 而目前发现的 IDO1 抑制剂不能抑制 IDO1 的非酶促功能^[49]。其三, 其他非色氨酸降解通路也会激活 AHR, 靶向 AHR 的抑制剂已被报道能够抑制肿瘤免疫逃逸^[50]。因此, 有待于进一步确定的是, 选择性抑制 IDO1 酶活性是否能够解除肿瘤免疫抑制。最后, IDO1 抑制剂研发还面临着多方面的挑战。一方面, 在体内药效学指标测试上, 无法准确测定临床前及临床试验中瘤内 Kyn 含量和 L-色氨酸底物抑制情况以及抑制剂动力学参数^[7]。另一方面, 在化合物发现上, 虽然 IDO1-抑制剂复合物晶体结构的解析有利于基于结构的药物设计, 但 IDO1 蛋白与底物结合口袋存在着诱导契合现象, 不利于高活性 IDO1 小分子抑制剂的开发^[51]。综上所述, IDO1

抑制剂的研发面临着重大挑战。

3.2 IDO2

IDO2 也可能是肿瘤免疫治疗中的重要药物靶标, 但是 IDO2 的生物学效应并不明确。首先, IDO2 只能微弱地促进 Kyn 产生。基于此, 一种假设是 IDO2 是一种“假酶”, 即一种在进化上与活性酶相关但缺乏相关催化活性的蛋白质^[19]; 另一种假设是 IDO2 优先使用色氨酸以外的底物, 不过迄今为止没有相应的证据^[52]。其次, IDO2 蛋白的结晶目前并没有被解析出来, 这也给其功能研究和抑制剂发现带来了挑战。最后, IDO2 在自身免疫性和肿瘤性疾病中功能不一致的报道也提示了 IDO2 生物学机制的复杂性。如在自身免疫性或慢性炎症中, IDO2 是关节炎的发病因素^[53-54], 同时又是银屑病的保护因素^[54]。又如, IDO2 功能缺失在人类胰腺导管腺癌中发挥保护作用^[55], 但增加了发展为非小细胞肺癌的风险。总之, 在靶向 IDO2 的药物可以安全有效地用于肿瘤免疫治疗之前, 还有很长的路要走。

3.3 TDO2

越来越多的研究表明, TDO2 是一个很有前途的肿瘤免疫治疗靶点。然而, 强效 TDO2 抑制剂的开发可能是具有挑战性的。到目前为止, 虽然有 TDO2 和 IDO1 抑制剂进入了临床试验, 但是尚无选择性强效 TDO2 抑制剂被报道。此外, TDO2 在血红素假体基团附近的活性位点具有亲油性和相对较小尺寸的特点影响了取代基的化学多样性, 这限制了 TDO2 抑制剂的可选结构改造空间^[43]。因此, 靶向 TDO2 仍面临着许多挑战。

3.4 IL4I1

IL4I1 与肿瘤生物学密切相关, 但目前对 IL4I1 整体的生物学功能和表达调控知之甚少^[27, 29]。其一, 虽然有文章报道 IL4I1 相较 IDO1 和 TDO2 在肿瘤免疫方面发挥更重要的作用, 但缺乏更多的数据支持。其二, IL4I1 的色氨酸降解作用涉及的免疫调节功能主要通过氨基酸的消耗和 H₂O₂ 的形成发挥作用, 研究表明 IL4I1 还可以通过 I3P-AHR 轴发出信号并促进癌细胞迁移和转移^[27]。关于 I3P 的关键问题包括是否激活或抑制 AHR, 以及是否能调节其他吲哚结合蛋白和肿瘤微环境。其三, IL4I1 蛋白晶体结构并未报道, 这也为化合物结构设计带来了极大的挑战。因此, 靶向 IL4I1 的研发同样面临重大挑战。

4 总结与展望

多种色氨酸降解酶的参与都有助于免疫抑制代谢物 Kyn 或 I3P 的生成和 (或) 积累, 这对靶向该代谢途径的治疗策略提出了潜在的挑战。该领域一个关键的问题是, 是否抑制单一酶就足以增强免疫介导的抗肿瘤效果, 或者说增强这种效果是否需要同时抑制这四种酶。答案可能取决于以下因素: (1) 肿瘤类型; (2) IDO1、TDO2、IDO2 和 IL4I1 的表达水平及代谢活性; (3) 肿瘤内和血清中色氨酸和 Kyn 的水平; (4) 功能获得性基因的细胞起源。单独以 IDO1 为靶点的治疗往往缺乏效果, 因此强烈支持联合疗法以提供协同效应。越来越多活跃的临床试验将 IDO1 与其他色氨酸降解酶抑制剂一起进行联合用药, 取得了一定的疗效。如目前正在临床试验阶段的 IDO1/TDO2 双靶向抑制剂就显示出协同效应。不过完全阻断色氨酸降解也可能会引起耐药问题。如色氨酸降解被完全阻断会反馈性增加色氨酸降解酶在肿瘤中的表达水平, 它们可能会使 IDO1 或 TDO2 抑制剂在这种情况下变得耐药。因此, 目前最关键的问题是要找到靶向色氨酸降解酶的最佳联用组合, 并对其给药剂量和频率进行合理化设计, 以实现最优的治疗效果。

[参 考 文 献]

- [1] Platten M, Nollen EAA, Rohrig UF, et al. Tryptophan metabolism as a common therapeutic target in cancer, neurodegeneration and beyond. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18: 379-401
- [2] Affolter T, Llewellyn HP, Bartlett DW, et al. Inhibition of immune checkpoints PD-1, CTLA-4, and IDO1 coordinately induces immune-mediated liver injury in mice. *PLoS One*, 2019, 14: e0217276
- [3] Rothhammer V, Quintana FJ. The aryl hydrocarbon receptor: an environmental sensor integrating immune responses in health and disease. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19: 184-97
- [4] Prendergast GC, Mondal A, Dey S, et al. Inflammatory reprogramming with IDO1 inhibitors: turning immunologically unresponsive 'cold' tumors 'hot'. *Trends Cancer*, 2018, 4: 38-58
- [5] Brochez L, Chevolet I, Kruse V. The rationale of indoleamine 2,3-dioxygenase inhibition for cancer therapy. *Eur J Cancer*, 2017, 76: 167-82
- [6] Gibney GT, Hamid O, Lutzky J, et al. Phase 1/2 study of epacadostat in combination with ipilimumab in patients with unresectable or metastatic melanoma. *J Immunother Cancer*, 2019, 7: 80
- [7] Jung KH, LoRusso P, Burris H, et al. Phase I study of the indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1) inhibitor Navoximod

- (GDC-0919) administered with PD-L1 inhibitor (Atezolizumab) in advanced solid tumors. *Clin Cancer Res*, 2019, 25: 3220-8
- [8] Long GV, Dummer R, Hamid O, et al. Epcadostat plus pembrolizumab versus placebo plus pembrolizumab in patients with unresectable or metastatic melanoma (ECHO-301/KEYNOTE-252): a phase 3, randomised, double-blind study. *Lancet Oncol*, 2019, 20: 1083-97
- [9] Wang XX, Sun SY, Dong QQ, et al. Recent advances in the discovery of indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1) inhibitors. *Medchemcomm*, 2019, 10: 1740-54
- [10] Liu M, Wang X, Wang L, et al. Targeting the IDO1 pathway in cancer: from bench to bedside. *J Hematol Oncol*, 2018, 11: 100
- [11] Barekati Z, Radpour R, Lu Q, et al. Methylation signature of lymph node metastases in breast cancer patients. *BMC Cancer*, 2012, 12: 244
- [12] Uyttenhove C, Pilotte L, Théate I, et al. Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation by indoleamine 2,3-dioxygenase. *Nat Med*, 2003, 9: 1269-74
- [13] Anczuków O, Rosenberg AZ, Akerman M, et al. The splicing factor SRSF1 regulates apoptosis and proliferation to promote mammary epithelial cell transformation. *Nat Struct Mol Biol*, 2012, 19: 220-8
- [14] Golan-Gerstl R, Cohen M, Shilo A, et al. Splicing factor hnRNP A2/B1 regulates tumor suppressor gene splicing and is an oncogenic driver in glioblastoma. *Cancer Res*, 2011, 71: 4464-72
- [15] Théate 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. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3: 161-72
- [16] Karni R, de Stanchina E, Lowe SW, et al. The gene encoding the splicing factor SF2/ASF is a proto-oncogene. *Nat Struct Mol Biol*, 2007, 14: 185-93
- [17] Liu XQ, Wang X. Indoleamine 2,3-dioxygenase in tumor induced tolerance. *Chin Med J (Engl)*, 2009, 122: 3072-7
- [18] Radpour R, Barekati Z, Kohler C, et al. Hypermethylation of tumor suppressor genes involved in critical regulatory pathways for developing a blood-based test in breast cancer. *PLoS One*, 2011, 6: e16080
- [19] Ball HJ, Sanchez-Perez A, Weiser S, et al. Characterization of an indoleamine 2,3-dioxygenase-like protein found in humans and mice. *Gene*, 2007, 396: 203-13
- [20] Fatokun AA, Hunt NH, Ball HJ. Indoleamine 2,3-dioxygenase 2 (IDO2) and the kynurenine pathway: characteristics and potential roles in health and disease. *Amino Acids*, 2013, 45: 1319-29
- [21] Jin T, Xu L, Wang P, et al. Discovery and development of a potent, selective, and orally bioavailable CHK1 inhibitor candidate: 5-((4-((3-amino-3-methylbutyl)amino)-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)amino) picolinonitrile. *J Med Chem*, 2021, 64: 15069-90
- [22] Capece L, Arrar M, Roitberg AE, et al. Substrate stereospecificity in tryptophan dioxygenase and indoleamine 2,3-dioxygenase. *Proteins*, 2010, 78: 2961-72
- [23] Yu CP, Song YL, Zhu ZM, et al. Targeting TDO in cancer immunotherapy. *Med Oncol*, 2017, 34: 73
- [24] Ye Z, Yue L, Shi J, et al. Role of IDO and TDO in cancers and related diseases the therapeutic implications. *J Cancer*, 2019, 10: 2771-82
- [25] Wu W, Nicolazzo JA, Wen L, et al. Expression of tryptophan 2,3-dioxygenase and production of kynurenine pathway metabolites in triple transgenic mice and human Alzheimer's disease brain. *PLoS One*, 2013, 8: e59749
- [26] Danesch U, Gloss B, Schmid W, et al. Glucocorticoid induction of the rat tryptophan oxygenase gene is mediated by two widely separated glucocorticoid-responsive elements. *Embo J*, 1987, 6: 625-30
- [27] Sadik A, Somarribas Patterson LF, Öztürk S, et al. IL4I1 is a metabolic immune checkpoint that activates the AHR and promotes tumor progression. *Cell*, 2020, 182: 1252-70.e34
- [28] Houston B, Curry B, Aitken RJ. Human spermatozoa possess an IL4I1 l-amino acid oxidase with a potential role in sperm function. *Reproduction*, 2015, 149: 587-96
- [29] Molinier-Frenkel V, Prévost-Blondel A, Castellano F. The IL4I1 enzyme: a new player in the immunosuppressive tumor microenvironment. *Cells*, 2019, 8: 757
- [30] 孔令雷, 匡春香, 杨青. IDO抑制剂的的研究进展. *中国药物化学杂志*, 2009, 19: 147-54
- [31] Rohrig UF, Majjigapu SR, Vogel P, et al. Challenges in the discovery of indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1) inhibitors. *J Med Chem*, 2015, 58: 9421-37
- [32] Feng X, Liao D, Liu D, et al. Development of indoleamine 2,3-dioxygenase 1 inhibitors for cancer therapy and beyond: a recent perspective. *J Med Chem*, 2020, 63: 15115-39
- [33] Cheng MF, Hung MS, Song JS, et al. Discovery and structure-activity relationships of phenyl benzenesulfonylhydrazides as novel indoleamine 2,3-dioxygenase inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24: 3403-6
- [34] Brahmachari G, Kumar A, Srivastava AK, et al. Synthesis, spectroscopic characterization, X-ray analysis and theoretical studies on the spectral features (FT-IR, ¹H-NMR), chemical reactivity, NBO analyses of 2-(4-fluorophenyl)-2-(4-fluorophenylamino) acetonitrile, and its docking into IDO enzyme. *Rsc Advances*, 2015, 5: 80967-77
- [35] Singh R, Salunke DB. Diverse chemical space of indoleamine-2,3-dioxygenase 1 (IDO1) inhibitors. *Eur J Med Chem*, 2021, 211: 113071
- [36] Bakmiwewa SM, Fatokun AA, Tran A, et al. Identification of selective inhibitors of indoleamine 2,3-dioxygenase 2. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22: 7641-6
- [37] Röhrig UF, Majjigapu SR, Caldelari D, et al. 1,2,3-Triazoles as inhibitors of indoleamine 2,3-dioxygenase 2 (IDO2). *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26: 4330-3
- [38] Feng X, Shen P, Wang Y, et al. Synthesis and *in vivo* antitumor evaluation of an orally active potent phosphonamidate derivative targeting IDO1/IDO2/TDO. *Biochem Pharmacol*, 2019, 168: 214-23
- [39] He G, Wan S, Wu Y, et al. Discovery of the first selective IDO2 inhibitor as novel immunotherapeutic avenues for

- rheumatoid arthritis. *J Med Chem*, 2022, 65: 14348-65
- [40] Opitz CA, Litzenburger UM, Sahm F, et al. An endogenous tumour-promoting ligand of the human aryl hydrocarbon receptor. *Nature*, 2011, 478: 197-203
- [41] Pilotte L, Larrieu P, Stroobant V, et al. Reversal of tumoral immune resistance by inhibition of tryptophan 2,3-dioxygenase. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109: 2497-502
- [42] Godin-Ethier J, Hanafi LA, Piccirillo CA, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase expression in human cancers: clinical and immunologic perspectives. *Clin Cancer Res*, 2011, 17: 6985-91
- [43] Kozlova A, Frederick R. Current state on tryptophan 2,3-dioxygenase inhibitors: a patent review. *Expert Opin Ther Pat*, 2019, 29: 11-23
- [44] Capochiani de Iudicibus R, Tomek P, Palmer BD, et al. Parallel discovery of selective and dual inhibitors of tryptophan dioxygenases IDO1 and TDO2 with a newly-modified enzymatic assay. *Bioorg Med Chem*, 2021, 39: 116160
- [45] Mondanelli G, Volpi C, Orabona C. Decoding the complex crossroad of tryptophan metabolic pathways. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 787
- [46] Abdel-Magid AF. Targeting the inhibition of tryptophan 2,3-dioxygenase (TDO2) for cancer treatment. *ACS Med Chem Lett*, 2017, 8: 11-3
- [47] MacKinnon A, Bhupathi D, Chen J, et al. Anti-tumor activity of CB-668, a potent, selective and orally bioavailable small-molecule inhibitor of the immuno-suppressive enzyme Interleukin 4 (IL-4)-Induced Gene 1 (IL4I1). *J Immunother Cancer*, 2020, 8 Suppl 3: A423-4
- [48] Smith C, Chang MY, Parker KH, et al. IDO is a nodal pathogenic driver of lung cancer and metastasis development. *Cancer Discov*, 2012, 2: 722-35
- [49] Zhai L, Ladomersky E, Lenzen A, et al. IDO1 in cancer: a gemini of immune checkpoints. *Cell Mol Immunol*, 2018, 15: 447-57
- [50] Cheong JE, Sun L. Targeting the IDO1/TDO2-KYN-AHR pathway for cancer immunotherapy - challenges and opportunities. *Trends Pharmacol Sci*, 2018, 39: 307-25
- [51] Rohrig UF, Michielin O, Zoete V. Structure and plasticity of indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1). *J Med Chem*, 2021, 64: 17690-705
- [52] Mondanelli G, Mandarano M, Belladonna ML, et al. Current challenges for IDO2 as target in cancer immunotherapy. *Front Immunol*, 2021, 12: 679953
- [53] Merlo LMF, Pigott E, DuHadaway JB, et al. IDO2 is a critical mediator of autoantibody production and inflammatory pathogenesis in a mouse model of autoimmune arthritis. *J Immunol*, 2014, 192: 2082-90
- [54] Prendergast GC, Metz R, Muller AJ, et al. IDO2 in immunomodulation and autoimmune disease. *Front Immunol*, 2014, 5: 585
- [55] Nevler A, Muller AJ, Sutanto-Ward E, et al. Host IDO2 gene status influences tumor progression and radiotherapy response in KRAS-driven sporadic pancreatic cancers. *Clin Cancer Res*, 2019, 25: 724-34