Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej
Studium Kształcenia Podyplomowego

mgr farm. Joanna Florczyk

„Znane i nowe grupy leków hamujących immunologiczne punkty kontrolne w immunoterapii nowotworów”

Praca poglądowa w ramach specjalizacji z farmacji klinicznej

Kierownik specjalizacji: dr n. farm. Robert Kowalski

Wrocław 2025

SPIS TREŚCI

1. Streszczenie……2
2. Wstęp – układ immunologiczny a nowotwór…….2
3. Główne hamujące immunologiczne punkty kontrolne wykorzystywane obecnie w medycynie……...3
4. Nowe inhibitujące immunologiczne punkty kontrolne……...5
5. Podsumowanie……8
6. Bibliografia……8

1. STRESZCZENIE

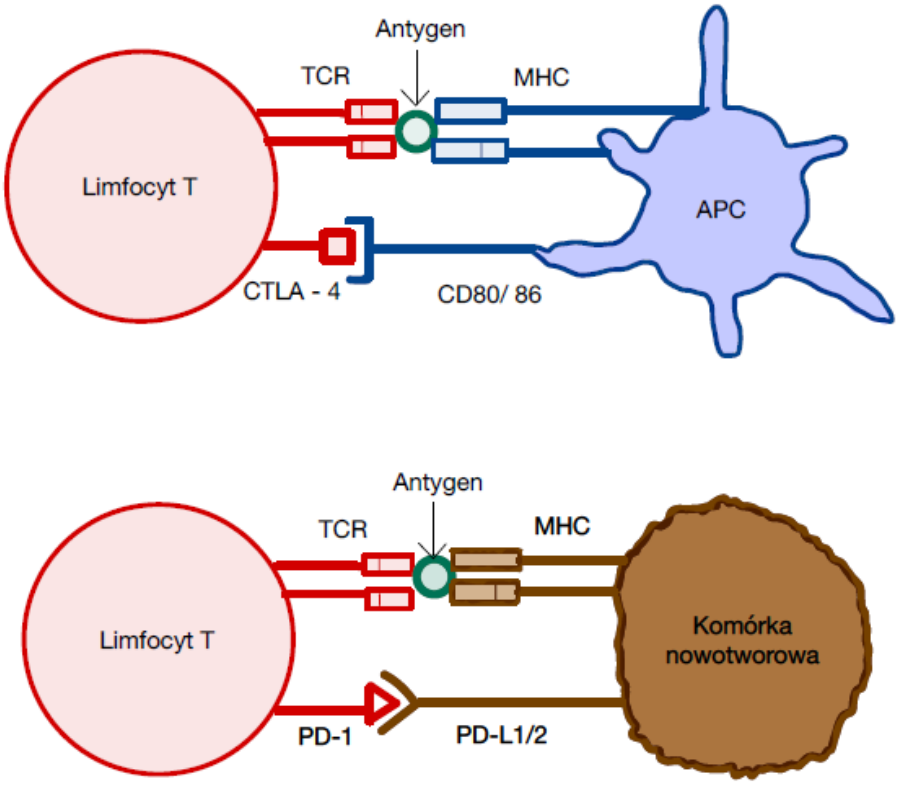
Układ odpornościowy człowieka ma zdolność neutralizowania antygenów endogennych i egzogennych, rozpoznawanych jako niepożądane. W celu zachowania równowagi pomiędzy odpowiedzią immunologiczną skierowaną przeciwko niepożądanym antygenom, a reakcją przeciwko własnym komórkom, organizm ludzki wykształcił punkty kontrolne układu odpornościowego, odpowiadające za indukcję sygnałów kostymulujących lub hamujących limfocyty. Niestety, komórki nowotworowe mają zdolność wytwarzania na swojej powierzchni białek inhibitujących limfocyty, co ogranicza reakcję immunologiczną przeciwko komórkom raka. Zjawisko to stało się punktem zaczepienia dla badań nad terapiami przeciwnowotworowymi opartymi na produkcji przeciwciał skierowanych przeciwko hamującym punktom kontrolnym. Obecnie w Polsce stosuje się głównie przeciwciała przeciwko receptorom programowanej śmierci (anty-PD-1) i ich ligandu (anty-PDL-1) oraz przeciwko antygenowi 4 cytotoksycznych limfocytów T (anty-CTLA-4) w monoterapii lub w terapiach skojarzonych w leczeniu nowotworów płuc, nerek, jelita grubego, raka narządów głowy i szyi, wątroby, przełyku i żołądka, pęcherza moczowego, czerniaka czy chłoniaków. Na szczególną uwagę zasługują również nowe immunologiczne punkty kontrolne, oznaczane jako: LAG-3, TIM-3, TIGIT, BTLA, VISTA i inne ligandy z rodziny B7 oraz przeciwciała monoklonalne przeciwko nim skierowane. Wydaje się, że przyszłość immunoterapii nowotworów to właśnie badania nad nowymi punktami kontrolnymi i wprowadzanie terapii skojarzonych, łączących różne punkty uchwytu w układzie odpornościowym człowieka.

2. WSTĘP - UKŁAD IMMUNOLOGICZNY A NOWOTWÓR

Jedną ze strategii leczenia nowotworów jest wspieranie układu odpornościowego w walce przeciwko komórkom raka. Układ immunologiczny człowieka posiada szereg mechanizmów odporności swoistej, dzięki którym może neutralizować rozpoznawane jako niechciane endogenne lub egzogenne antygeny. Na powierzchni każdej komórki organizmu człowieka obecne są cząsteczki głównego układu zgodności tkankowej klasy I (MHC klasy I), które odgrywają zasadniczą rolę w prezentacji antygenów (peptydów) pochodzenia wewnątrzkomórkowego – w tym antygenów nowotworowych. Peptydy te wiążą się z MHC klasy I i po przeniesieniu na powierzchnię komórki mogą być rozpoznane przez limfocyty T cytotoksyczne (Tc) za pomocą receptora limfocytu T (TCR) oraz jego koreceptora – glikoproteiny CD8. Uruchomienie odpowiedzi Tc wymaga dodatkowo zaprezentowania tego samego antygenu przez komórki prezentujące antygen (APC), np. komórki dendrytyczne, również poprzez MHC klasy I obecne na ich powierzchni - jest to tzw. ,,prezentacja krzyżowa”[1].

Jednocześnie, limfocyty T wyposażone są w specjalne receptory, których ligandy odpowiadają za pojawienie się sygnałów kostymulujących lub hamujących limfocyt. Zwane one są punktami kontrolnymi układu odpornościowego – pozwalają zachować równowagę pomiędzy niechcianą odpowiedzią skierowaną przeciwko własnym, prawidłowym komórkom, a odpowiedzią przeciwko szkodliwym antygenom. Niestety, komórki nowotworowe wykształciły mechanizmy hamujące czynność układu immunologicznego za

pomocą punktów kontrolnych. Wyraża się to w zwiększonej ekspresji białek hamujących na powierzchni komórek nowotworowych [2].



Ryc. 1 Na podstawie „ The Role of Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Therapy”[3].

3. GŁÓWNE HAMUJĄCE IMMUNOLOGICZNE PUNKTY KONTROLNE WYKORZYSTYWANE OBECNIE W MEDYCYNIE

PD-1

Receptor programowanej śmierci komórki PD-1 występuje na powierzchni aktywowanych limfocytów T cytotoksycznych (CD8+), limfocytów T CD4+, limfocytów T regulatorowych oraz limfocytów B, monocytów i komórek dendrytycznych. Przyłączenie liganda (PDL-1 lub PDL-2) do tego receptora powoduje hamowanie aktywności limfocytów, w celu zmniejszenia reakcji autoagresji. Mechanizm ten wykorzystywany jest przez niektóre komórki nowotworowe – zwiększenie ekspresji antygenów PDL-1 lub PDL-2 na ich powierzchni skutkuje zahamowaniem aktywności limfocytów naciekających nowotwór[4]. Występowanie tego zjawiska stało się podstawą do poszukiwania i produkcji przeciwciał monoklonalnych, będących inhibitorami tego szlaku. Wyróżnia się:

- Przeciwciała monoklonalne wiążące się z PD-1 i blokujące możliwość przyłączenia do niego ligandów PDL-1 i PDL-2, co powoduje aktywację limfocytów T i odpowiedzi immunologicznej, np.: pembrolizumab, niwolumab, cemiplimab.

Pembrolizumab jest refundowany w Polsce w ramach programów lekowych: leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (B.4), leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej (B.6), leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi (B.52), leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (B.58), leczenie chorych na czerniaka skóry i błon śluzowych (B.59), leczenie chorych na raka piersi (B.9), leczenie pacjentów z rakiem nerki (B.10), leczenie chorych na raka endometrium (B.148), leczenie chorych na raka szyjki macicy (B.159)[5].

Niwolumab stosowany jest w programach lekowych: leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (B.4) w skojarzeniu z ipilimumumabem, leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej (B.6), leczenie pacjentów z rakiem nerki (B.10), leczenie płaskonabłonkowego raka narządów szyi i głowy (B.52), leczenie chorych na czerniaka skóry i błon śluzowych (B.59), leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (B.58), leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem urotelialnym (B.141) oraz w leczeniu opornego lub nawrotowego chłoniaka Hodgkina[5].

Cemiplimab: leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej (B.6), leczenie chorych na raka podstawnokomórkowego (B.88) oraz kolczystokomórkowego (B.125) skóry, leczenie chorych na raka szyjki macicy (B.159)[5].

- Przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko PDL-1, uwalniające zahamowaną przeciwnowotworową odpowiedź immunologiczną, np.: atezolizumab, awelumab, durwalumab.

Atezolizumab stosowany jest w Polsce w ramach programów lekowych: leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej (B.6) i leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego w skojarzeniu z bewacyzumabem (B.5)[5].

Awelumab znjaduje swoje zastosowanie w leczeniu raka z komórek Merkla (B.117) oraz leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem urotelialnym (B.141) w ramach programów lekowych[5].

Durwalumab stosowany jest w ramach programu lekowego: leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej (B.6)[5].

CTLA-4

Istotnym klinicznie celem terapeutycznym jest połączenie obecnego na limfocycie T antygenu CTLA-4 (cytotoksyczny antygen-4 limfocytów T) z ligandem CD80/86. Takie połączenie powoduje zmniejszenie reaktywności limfocytów T pomocniczych i zwiększenie aktywności immunosupresyjnej limfocytów T regulatorowych. Zablokowanie tego szlaku wzmacnia odpowiedź przeciwnowotworową[6]. Obecnie stosowanym przeciwciałem monoklonalnym jest ipilimumab, który specyficznie blokuje hamujący sygnał CTLA-4, co powoduje aktywację i zwiększenie nacieków limfocytów T w nowotworze, prowadząc do śmierci jego komórek.

Ipilimumab stosowany jest w ramach programów lekowych: leczenie chorych na raka jelita grubego w skojarzeniu z niwolumabem (B.4), leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej w skojarzeniu z niwolumabem (B.6), leczenie pacjentów z rakiem

nerki w skojarzeniu z niwolumabem (B.10), leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka w skojarzeniu z niwolumabem (B.58), leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych w skojarzeniu z niwolumabem (B.59)[5].

4. NOWE INHIBITUJĄCE IMMUNOLOGICZNE PUNKTY KONTROLNE

LIGANDY Z RODZINY B7

Badania wykazują, że ligand B7-H3 ma ekspresję na komórkach śródbłonka naczyń krwionośnych nowotworu, a ligand B7-H4 – na makrofagach go naciekających[7]. Izoformy ligandu B7-H3 inhibitują proliferację limfocytów CD4+ i zmniejszają produkcję cytokin w odpowiedzi na stymulację TCR[8]. Nadekspresja B7-H3 jest pozytywnie skorelowana z progresją raka jelita grubego[9]. Enoblituzumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko B7-H3. W badaniu klinicznym II fazy wykazano jego potencjalną kliniczną aktywność w leczeniu raka prostaty w terapii neoadjuwantowej[10]. 8H9mAb to z kolei przeciwciało monoklonalne, które w połączeniu z jodem radioaktywnym używane jest przeciwko B7-H3 w diagnostyce i leczeniu nerwiaka zarodkowego[11].

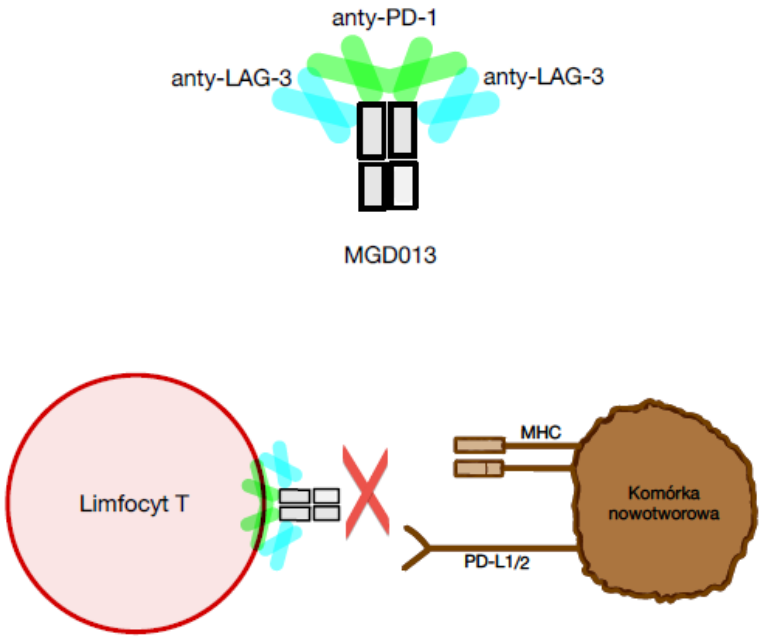
LAG-3 (CD223)

Gen aktywujący limfocyt-3 (LAG-3) wykazuje ekspresję na aktywowanych limfocytach T, B, komórkach NK i komórkach dendrytycznych – wchodzi w interakcję z MHC klasy II, powodując zmniejszoną ekspansję limfocytów CD4+ i CD8+ oraz zmniejszoną produkcję cytokin[12]. Limfocyty T infiltrujące nowotwór wykazują nadekspresję LAG-3, co skutkuje w wytworzeniu się dobrych warunków do rozrostu komórek nowotworowych[13].

Dane z badania klinicznego fazy II pokazują, że ieramilimab, przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko LAG-3, skojarzone ze spartalizumabem, przeciwciałem monoklonalnym anty-PD1, może być skuteczne w leczeniu niektórych nowowtowrów[14]. Ponadto, w 2022 roku Europejska Agencja Leków wydała pozytywną opinię dotyczącą dopuszczenia do obrotu leków w terapii skojarzonej podnazwą handlową Opdualag w stałych dawkach w leczeniu pierwszej linii chorych na zaawansowanego czerniaka: 240 mg niwolumabu w skojarzeniu z przeciwciałem anty-LAG-3 – relatlimabem w dawce 80 mg[15]. To połączenie leków wykazało większą skuteczność w leczeniu zaawansowanego czerniaka niż sam niwolumab[16]. Obiecujące efekty w leczeniu zaawansowanego czerniaka ma również połączenie fianlimabu, przeciwciała anty-LAG-3, oraz cemiplimabu[17]. Favezelimab, kolejne przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko LAG-3, w terapii kombinowanej z pembrolizumabem wykazuje efekt przeciwnowotworowy u pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego[18].

Ciekawym rozwiązaniem wydają się być również bispecyficzne przeciwciała anty-LAG-3. Przykładem jest tebotelimab (MGD013), który wiąże się zarówno z podjednostką LAG-3, jak i PD-1 na limfocytach T, co w efekcie wywołuje większą ich aktywację w porównaniu ze

zwykłymi przeciwciałami. Wstępne badania pokazują akceptowalną farmakokinetykę i przeciwnowotworowy efekt w różnego typu nowotworach[19].



Ryc. 2 Budowa przeciwciała bispecyficznego i wiązanie z receptorami na limfocycie T na podstawie ,,A phase I, first-in-human, open-label, dose-escalation study of MGD013, a bispecific DART molecule binding PD-1 and LAG-3, in patients with unresectable or metastatic neoplasms"[19].

TIM-3

Białko TIM-3 (immunoglobulina komórek T i białko 3 zawierające domenę mucyny) ma ekspresję na wielu komórkach układu odpornościowego: limfocytach Th1,Th17, monocytach, komórkach dendrytycznych oraz makrofagach[20-22]. Wiąże specyficzne ligandy, co prowadzi do aktywacji szeregu przemian biochemicznych. Ligandami dla TIM-3 są: galektyna-9, CAECAM1, fosfatydyloseryna, HMGB-1.

Przeciwciało monoklonalne anty-TIM-3, sabatolimab, w skojarzeniu z przeciwciałem monoklonalnym anty-PD-1 spartalizumabem, w badaniu klinicznym fazy I wykazało pewną aktywność przeciwnowotworową u pacjentów z różnymi typami nowotworów – głównie raka jajnika i raka jelita grubego, a terapia była dobrze tolerowana[23]. Inne badanie kliniczne fazy I wykazało, że przeciwciało monoklonalne anty-TIM-3, MBG453, w połączeniu z decytabiną stanowi obiecującą terapię u pacjentów z ostrą białaczką szpikową i zespołem mielodysplastycznym[24].

BTLA

Immunologiczny hamujący punkt kontrolny BTLA (ang. B and T Lymphocyte Attenuator) należy do immunoglobulin z rodziny CD28. BTLA wykazuje ekspresję na limfocytach T, B, makrofagach, komórkach dendrytycznych i NK. Po przyłączeniu liganda następuje zahamowanie reakcji immunologicznych zależnych od limfocytów T. Rozpoznaje i wiąże się do CD270/HVEM, receptora z rodziny TNF (czynnik martwicy nowotworów)[25,26]. Udowodniono, że immunoterapia prowadząca do blokady BTLA poprawia odpowiedź limfocytów T przeciwko komórkom czerniaka[27]. Ponadto, przeprowadzono badanie kliniczne pierwszej fazy, w którym wykazano, że icatolimab, humanizowane przeciwciało monoklonalne blokujące wiązanie BTLA z ligandem HVEM, posiada (w monoterapii oraz w skojarzeniu z przeciwciałem anty-PD-1 – toripalimabem) skuteczność kliniczną u pacjentów z opornym na leczenie chłoniakiem[28]. Dodatkowo, icatolimab w monoterapii był dobrze tolerowany i wykazywał skuteczność kliniczną u pacjentów z guzami litymi[29].

TIGIT

Kolejnym interesującym immunologicznym punktem kontrolnym jest TIGIT (ang. T cell Immunoreceptor with Ig and ITIM Domains), posiadający ekspresję na limfocytach T i komórkach NK. Jest on częścią kompleksu regulatorowego, razem z receptorami CD96 i CD226. Badania przedkliniczne potwierdziły, że blokada TIGIT indukuje odpowiedź przeciwnowotworową[30,31]. Badanie kliniczne fazy I wykazało, że vibostolimab, przeciwciało monoklonalne anty-TIGIT, w monoterapii lub w skojarzeniu z pembrolizumabem, jest klinicznie skuteczne i bezpieczne u pacjentów z guzami litymi[32]. W innym badaniu klinicznym I fazy wykazano bezpieczeństwo i tolerancję etigilimabu - przeciwciała anty-TIGIT, w monoterapii lub w skojarzeniu z niwolumbem u pacjentów z guzami litymi miejscowo zaawansowanymi lub z przerzutami[33].

VISTA

VISTA (ang. V-domain Immunoglobulin Suppressor of T cell Activation) to immunologiczny punkt kontrolny strukturalnie podobny do PD-L1, który ma ekspresję na limfocytach T, limfocytach T regulatorowych, czy komórkach APC. Posiada zdolność hamowania proliferacji limfocytów T[34]. Udowodniono, że VISTA-dodatnie limfocyty infiltrują komórki raka żołądka[35]. Doustny drobnocząsteczkowy inhibitor zarówno PD-L1, jak i VISTA, przeszedł pozytywnie badania przedkliniczne, w których wykazano jego przeciwnowotworowe właściwości i jest obecnie w pierwszej fazie badań klinicznych, podawany pacjentom z guzami litymi i chłoniakami[36].

5. PODSUMOWANIE

Badania ostatnich lat wskazują, że przyszłość w leczeniu nowotworów mogą stanowić immunoterapie opierające się na działaniu powstrzymującym hamujące działanie punktów kontrolnych wytwarzanych przez komórki nowotworowe. W niniejszej pracy przedstawiono jedynie wybrane przykłady przeciwciał z poszczególnych grup. Dalsze badania kliniczne są niezbędne dla oceny ich skuteczności i bezpieczeństwa w celu wprowadzenia do lecznictwa.

6. BLIOGRAFIA

1. Wiktorowicz, K. & Kaszkowiak, K. Budowa i funkcja ludzkich antygenów zgodności tkankowej Structure and function of human major histocompatibility antigens . Part 2 . The function of major histocompatibility antigens. 87–94 (2018).
2. Pardoll, D. M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Cancer* **12**, 252–264 (2012).
3. Basudan AM. The Role of Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Therapy. *Clin Pract. 2022 Dec 27.*
4. Ahmadzadeh, M. *et al.* Tumor antigen-specific CD8 T cells infiltrating the tumor express high levels of PD-1 and are functionally impaired. *Blood* **114**, 1537–1544 (2009).
5. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r.
6. Peggs, K. S., Quezada, S. A., Chambers, C. A., Korman, A. J. & Allison, J. P. Blockade of CTLA-4 on both effector and regulatory T cell compartments contributes to the antitumor activity of anti-CTLA-4 antibodies. *J. Exp. Med.* **206**, 1717–1725 (2009).
7. Kyung H., Y. & Lieping, C. Fine tuning the immune response through B7-H3 and B7-H4. *Immunol Rev.* **229(1)**, 145–151 (2009).
8. Ling, V. *et al.* Duplication of Primate and Rodent B7-H3 Immunoglobulin V-and-C-like Domains: Divirgent History of Functional Redundancy and Exon Loss. *Genomics* **82**, 365–377 (2003).
9. Sun, J. *et al.* Clinical significance and regulation of the costimulatory molecule B7-H3 in human colorectal carcinoma. *Cancer Immunol. Immunother.* **59**, 1163–1171 (2010).
10. Shenderov, E. *et al.* Neoadjuvant enoblituzumab in localized prostate cancer: a single-arm, phase 2 trial. *Nat. Med.* **29**, 888–897 (2023).
11. Kramer, K. *et al.* Compartmental intrathecal radioimmunotherapy: results for treatment for metastatic CNS neuroblastoma. *J. Neurooncol.* **97**, 409–418 (2010).
12. Goldberg, M. V & Drake, C. G. LAG-3 in Cancer Immunotherapy. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **344**, 269–278 (2011).

13. Anderson, A. C., Joller, N. & Kuchroo, V. K. Lag-3, Tim-3, and TIGIT: Co-inhibitory Receptors with Specialized Functions in Immune Regulation. *Immunity* **44**, 989–1004 (2016).

14. Uboha, N. V. *et al.* Phase II study of spartalizumab (PDR001) and LAG525 in advanced solid tumors and hematologic malignancies. *J. Clin. Oncol.* **37**, 2553 (2019).

15. European Medicines Agency. *Summary of Product Characteristics, Opdualag*. (2022).

16. Tawbi, H. A. *et al.* Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N. Engl. J. Med.* **386**, 24–34 (2022).

17. Hamid, O. *et al.* Significant durable response with fianlimab (anti-LAG-3) and cemiplimab (anti-PD-1) in advanced melanoma: Post adjuvant PD-1 analysis. *J. Clin. Oncol.* **41**, 9501–9501 (2023).

18. Garralda, E. *et al.* A first-in-human study of the anti-LAG-3 antibody favezelimab plus pembrolizumab in previously treated, advanced microsatellite stable colorectal cancer. *ESMO Open* **7**, (2022).

19. Luke, J. J. *et al.* A phase I, first-in-human, open-label, dose-escalation study of MGD013, a bispecific DART molecule binding PD-1 and LAG-3, in patients with unresectable or metastatic neoplasms. *J. Clin. Oncol.* **38**, 3004–3004 (2020).

20. Sabatos, C. A. *et al.* Interaction of Tim-3 and Tim-3 ligand regulates T helper type 1 responses and induction of peripheral tolerance. *Nat. Immunol.* **4**, 1102–1110 (2003).

21. de Mingo Pulido, Á. *et al.* TIM-3 Regulates CD103+ Dendritic Cell Function and Response to Chemotherapy in Breast Cancer. *Cancer Cell* **33**, 60-74.e6 (2018).

22. Jiang, X. *et al.* Tim-3 promotes tumor-promoting M2 macrophage polarization by binding to STAT1 and suppressing the STAT1-miR-155 signaling axis. *Oncoimmunology* **5**, 1–12 (2016).

23. Curigliano, G. *et al.* Phase I/Ib Clinical Trial of Sabatolimab, an Anti-TIM-3 Antibody, Alone and in Combination with Spartalizumab, an Anti-PD-1 Antibody, in Advanced Solid Tumors. *Clin. cancer Res. an Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* **27**, 3620–3629 (2021).

24. Borate, U. *et al.* Phase Ib Study of the Anti-TIM-3 Antibody MBG453 in Combination with Decitabine in Patients with High-Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) and Acute Myeloid Leukemia (AML). *Blood* **134**, 570 (2019).

25. Battin, C. *et al.* BTLA inhibition has a dominant role in the cis-complex of BTLA and HVEM. *Front. Immunol.* **13**, 1–16 (2022).

26. Sedy, J. R. *et al.* B and T lymphocyte attenuator regulates T cell activation through interaction with herpesvirus entry mediator. *Nat. Immunol.* **6**, 90–98 (2005).

27. Derré, L. *et al.* BTLA mediates inhibition of human tumor-specific CD8+ T cells that can be partially reversed by vaccination. *J. Clin. Invest.* **120**, 157–167 (2010).

28. Ma, J. *et al.* Phase I study of the anti-BTLA antibody icatolimab as a single agent or in combination with toripalimab in relapsed/refractory lymphomas. *J. Clin. Oncol.* **40**, 7578 (2022).

29. Schilder, R. J. *et al.* Phase Ia dose-escalation study of the anti-BTLA antibody icatolimab as a monotherapy in patients with advanced solid tumor. *J. Clin. Oncol.* **40**, 2643 (2022).

30. Kurtulus, S. *et al.* TIGIT predominantly regulates the immune response via regulatory T cells. *J. Clin. Invest.* **125**, 4053–4062 (2015).

31. Johnston, R. J. *et al.* The Immunoreceptor TIGIT Regulates Antitumor and Antiviral CD8+ T Cell Effector Function. *Cancer Cell* **26**, 923–937 (2014).

32. Niu, J. *et al.* First-in-human phase 1 study of the anti-TIGIT antibody vibostolimab as monotherapy or with pembrolizumab for advanced solid tumors, including non-small-cell lung cancer☆. *Ann. Oncol.* **33**, 169–180 (2022).

33. Mettu, N. B. *et al.* A Phase 1a/b Open-Label, Dose-Escalation Study of Etigilimab Alone or in Combination with Nivolumab in Patients with Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. *Clin. Cancer Res.* **28**, 882–892 (2022).

34. Lines, J. L., Sempere, L. F., Broughton, T., Wang, L. & Noelle, R. VISTA Is a novel broad-spectrum negative checkpoint regulator for cancer immunotherapy. *Cancer Immunol. Res.* **2**, 510–517 (2014).

35. Christine Böger Hans-Michael Behrens, S. K. & Röcken, C. The novel negative checkpoint regulator VISTA is expressed in gastric carcinoma and associated with PD-L1/PD-1: A future perspective for a combined gastric cancer therapy? *Oncoimmunology* **6**, e1293215 (2017).

36. Lee, J. J. *et al.* Phase 1 trial of CA-170, a novel oral small molecule dual inhibitor of immune checkpoints PD-1 and VISTA, in patients (pts) with advanced solid tumor or lymphomas. *J. Clin. Oncol.* **35**, TPS3099–TPS3099 (2017).