



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.06.02

文章编号: 2095-1264(2023)06-0657-09

肿瘤免疫治疗新靶标 PGE₂ 受体 EP4 的研究进展

程志远, 贺梦贤, 张耀, 刘明耀*, 卢伟强*

(华东师范大学生命科学学院 上海市调控生物学重点实验室, 上海, 200241)

摘要: 肿瘤免疫治疗已成为人们对抗癌症的重要手段,但响应率低仍是目前亟需解决的关键问题。大量研究表明,逆转肿瘤免疫抑制是阻断肿瘤免疫逃逸、增强和扩大免疫疗法疗效的重要策略。前列腺素 E₂(PGE₂)是肿瘤微环境中的强效免疫介质,可特异性结合细胞膜上的七次跨膜蛋白 EP4 受体,诱导肿瘤微环境免疫抑制,驱动肿瘤免疫逃逸。特异性阻断 PGE₂/EP4 信号通路可有效解除肿瘤微环境免疫抑制,增强抗肿瘤免疫反应,促进肿瘤消退。本文从 EP4 受体的结构、信号转导、调控机制及其拮抗剂开发现状等方面阐述了 EP4 受体在肿瘤免疫治疗领域的新进展和新发现,并展望了新的发展方向。

关键词: 前列腺素 E₂; EP4 受体拮抗剂; 肿瘤免疫治疗; 临床进展

中图分类号: R730.51 **文献标识码:** A

Research progress of PGE₂ receptor EP4, a new target of cancer immunotherapy

CHENG Zhiyuan, HE Mengxian, ZHANG Yao, LIU Mingyao*, LU Weiqiang*

(Shanghai Key Laboratory of Regulatory Biology, School of Life Sciences, East China Normal University, Shanghai, 200241, China)

Abstract: Cancer immunotherapy has revolutionized the cancer treatment paradigm, but low response rate is still a key issue that needs to be addressed urgently. Numerous studies have shown that targeting tumor immunosuppression is an effective strategy to block tumor immune escape, enhance and expand the efficacy of immunotherapy. Prostaglandin E₂(PGE₂) is a potent immune mediator in the tumor microenvironment (TME), which can specifically bind to the seven-transmembrane protein EP4 receptor, thereby inducing immune suppression in TME and promoting tumor immune escape. Targeting the PGE₂/EP4 pathway is considered to be an effective strategy to relieve TME immunosuppression, thereby enhancing anti-tumor immune responses and promoting tumor regression. This review summarized the research progress of EP4 receptor in cancer immunotherapy from the aspects of structure, signal transduction, regulatory mechanism, and drug discovery.

Keywords: Prostaglandin E₂; EP4 receptor antagonist; Tumor immunotherapy; Clinical progress

前言

免疫疗法现已成为肿瘤临床治疗的重要策略^[1]。以程序性死亡受体 1(programmed death-1, PD-1)抗体为代表的免疫检查点阻断(immune checkpoint blockade, ICB)疗法,在包括黑色素瘤和

肺癌等多种实体肿瘤的临床治疗中取得了良好的效果^[2]。然而,大部分肿瘤患者仍对现有 ICB 疗法不敏感,客观响应率仅为 20%~30%^[3-4]。因此,如何提高 ICB 疗法的有效性是目前肿瘤免疫治疗领域的关键科学问题。大量研究表明,肿瘤微环境免疫抑制是驱动肿瘤免疫逃逸,导致 ICB 疗法耐药的关键

作者简介:程志远,男,博士,研究方向:靶向 G 蛋白偶联受体(GPCR)的药物发现。

*通信作者:卢伟强,男,博士,研究员,研究方向:GPCR 信号转导与肿瘤免疫治疗;刘明耀,男,博士,教授,研究方向:GPCR 及其信号转导网络研究,基因编辑技术在疾病干预和新药研发中的应用。

因素^[5]。开发全新的药物来逆转肿瘤微环境免疫抑制,是当前肿瘤治疗领域重要的研究方向。

前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 是一种强效免疫抑制分子,能够通过限制抗肿瘤免疫反应促进肿瘤的发生发展^[6]。PGE₂ 通过 G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptor, GPCR) 超家族成员 (EP1、EP2、EP3 和 EP4) 发挥生理病理调控功能^[7]。其中,EP4 受体广泛表达于肿瘤微环境各类免疫细胞中,被认为是介导 PGE₂ 免疫抑制功能的主要功能受体^[8]。临床前研究表明,阻断 PGE₂/EP4 信号通路能够重塑肿瘤免疫微环境,增强抗肿瘤免疫反应,显著提高现有 ICB 疗法的治疗效果^[9-11]。目前,已有多个 EP4 受体拮抗剂进入临床试验阶段,有望为肿瘤免疫治疗带来新的突破。本文从 EP4 受体的结构、信号转导、调控机制及其拮抗剂开发等方面阐述 EP4 受体在肿瘤免疫治疗领域的新进展和新方向。

1 PGE₂及其受体 EP1-4

1.1 肿瘤微环境中 PGE₂ 异常累积 前列腺素是一类生物活性脂质,经环氧合酶 (cyclooxygenase, COX) 生物代谢途径产生^[12]。花生四烯酸 (arachidonic acid, AA) 可在 COX 的催化下形成前列腺素 G₂ (prostaglandin G₂, PGG₂); PGG₂ 极不稳定,可迅速分解为前列腺素 H₂ (prostaglandin H₂, PGH₂); PGH₂ 在相应的前列腺素异构酶的催化下,形成不同类型的前列腺素^[13-14]。其中,PGE₂ 是人体中含量最高、分布最广的前列腺素类代谢产物。

PGE₂ 与肿瘤的发生发展密切相关。目前,已在结肠癌、胃癌、胰腺癌和肺癌等多种恶性肿瘤中

观察到 PGE₂ 含量显著升高的现象^[15-16]。肿瘤组织中 PGE₂ 的异常累积主要由 COX-2 过表达引起^[17-18]。例如,癌基因信号以及化学致癌物均能强烈诱导肿瘤细胞中 COX-2 的表达^[19-21]。细胞因子也能参与调控 COX-2 的表达。白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 可通过激活信号转导转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 促进巨噬细胞 COX-2 基因的转录^[22-23]。除了上述机制,下调 PGE₂ 降解酶 15-羟基前列腺素脱氢酶 (15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase, 15-PGDH) 的表达和活性也可间接提升肿瘤组织中 PGE₂ 的含量^[24]。以上多种生物机制共同作用导致了 PGE₂ 在肿瘤微环境中的异常累积,从而诱导肿瘤免疫抑制。

阻断 COX-2 介导的 PGE₂ 生成被认为是一种有效的癌症治疗策略^[25-26]。非甾体抗炎药 (non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID) 和选择性 COX-2 拮抗剂,例如阿司匹林和塞来昔布等,已被临床证明可用于癌症的预防和治疗^[27]。然而,大量临床试验结果显示,长期使用 NSAIDs 和选择性 COX-2 拮抗剂会影响其他前列腺素的代谢和信号转导通路,从而导致严重的胃肠道副作用,并增加脑中风和心脏病的风险^[28]。选择性靶向 PGE₂ 下游功能受体被认为具有更好的安全性和特异性,为药物开发提供了新的方向和思路。

1.2 EP1-4 受体 PGE₂ 通过活化下游 4 个受体 (EP1-4) 并激活相应信号通路发挥生物学功能^[29]。其中,EP1 受体可通过偶联 G_{α_q} 蛋白诱导细胞内 Ca²⁺ 动员和蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 激活; EP2 受体和 EP4 受体均可偶联 G_{α_s} 蛋白,增强腺苷酸环化酶 (adenylyl cyclase, AC) 的活性,进而增加环磷

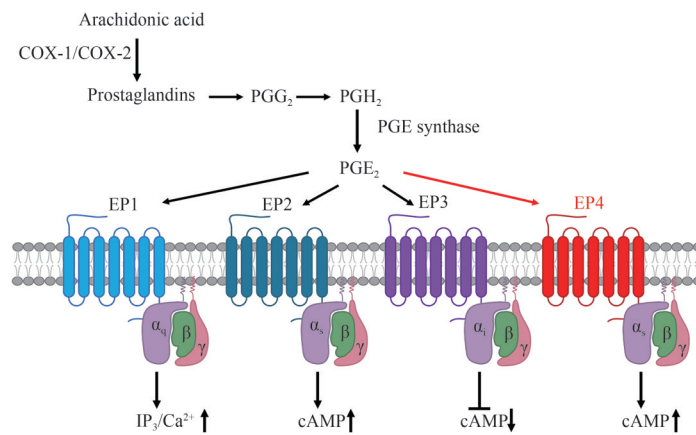


图 1 PGE₂ 及 EP 受体信号通路

Fig. 1 PGE₂-EP receptors signal pathways

酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 的产生;EP3 受体可偶联 $G\alpha_i$ 蛋白,抑制 AC 活性,从而减少 cAMP 的产生^[30-31](图 1)。此外,EP2 和 EP4 还可通过 β -arrestin 途径激活胞内磷脂酰肌醇激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 通路^[32]。EP 受体间的同源性较低,在体内的分布范围也存在明显差异:EP1 受体在肾脏中表达丰富,在肺、骨骼肌和脾脏中有所表达;EP2 受体在生殖系统、中枢神经系统中表达丰富;EP3 受体在肾脏、心血管系统中表达丰富,在小肠、心脏、胰腺、胃底黏膜和肺血管中有所表达;而 EP4 受体主要表达于淋巴细胞、心血管系统、平滑肌及骨骼^[29]。

2 EP4 受体的结构及信号转导通路

2.1 EP4 受体的结构 EP4 受体作为 GPCR 超家族成员之一,具有 GPCR 家族典型的七次跨膜 α 螺旋结构,通过三个胞外环 (ECL1-3) 和三个胞内环 (ICL1-3) 依次交替连接跨膜区段,并包含一个胞外氨基末端和一个胞内羧基末端。EP4 受体的胞外环 2 (ECL2) 折叠成一个长 β 发夹环,并通过 Cys92 和 Cys170 之间保守的二硫键束缚在细胞膜上,以帽状结构覆盖配体结合位点^[33-34]。此外,EP4 受体在结构上包含两个侧面开口,一个是位于跨膜螺旋 1 (TM1) 和 TM7 之间的大间隙,一个是 TM2、TM3 和 ECL1 之间的小间隙,表明 EP4 受体的配体结合口袋虽然对细胞外区域关闭,但对磷脂双分子层开放,

其疏水配体如 PGE_2 可能通过大间隙从磷脂双分子层进入结合口袋。当 EP4 受体被激活时,该间隙则会闭合^[34-35]。此外,处于激活状态的 EP4 受体还表现出 TM6 向受体外侧移动的特征,这与其他 GPCR 脂质受体的典型激活特征相一致^[33, 35]。突变和截短实验显示,细胞内环 3 (ICL3) 和长羧基末端对 EP4 的内化和脱敏至关重要^[36-38]。

近年来,得益于膜蛋白结晶技术和冷冻电镜技术的快速发展,EP4 受体的三维结构也陆续被成功解析。EP4 受体与其拮抗剂 ONO-3AE-208 的复合物结构揭示了 EP4 蛋白中的多个配体结合关键残基,主要包括 Thr76、Tyr80、Leu99、Trp169、Leu312、Ile315 和 Arg316^[33]。EP4 受体与 $G\alpha_s$ 蛋白的复合物结构分析表明:EP4 受体的跨膜螺旋 TM1、TM2、TM3、TM5、TM6、TM7 和胞内环 ICL1、ICL2 均参与了与 $G\alpha_s$ 的偶联。进一步分析发现, Phe54、Glu116、Arg117 和 Try125 是 EP4- $G\alpha_s$ 相互作用的关键残基^[35]。

2.2 EP4 受体介导的 G 蛋白信号通路 G 蛋白信号通路是 EP4 受体的经典信号转导途径(图 2)。活化的 EP4 受体通过偶联的 $G\alpha_s$ 蛋白将信号传递至 AC,进而引起胞内第二信使 cAMP 水平升高并激活 PKA^[8]。活化的 PKA 磷酸化 cAMP 反应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB) 的 Ser133 残基^[39], p-CREB 与靶基因启动子区结合,调控基因转录。此外,cAMP 还可通过 cAMP 激活的

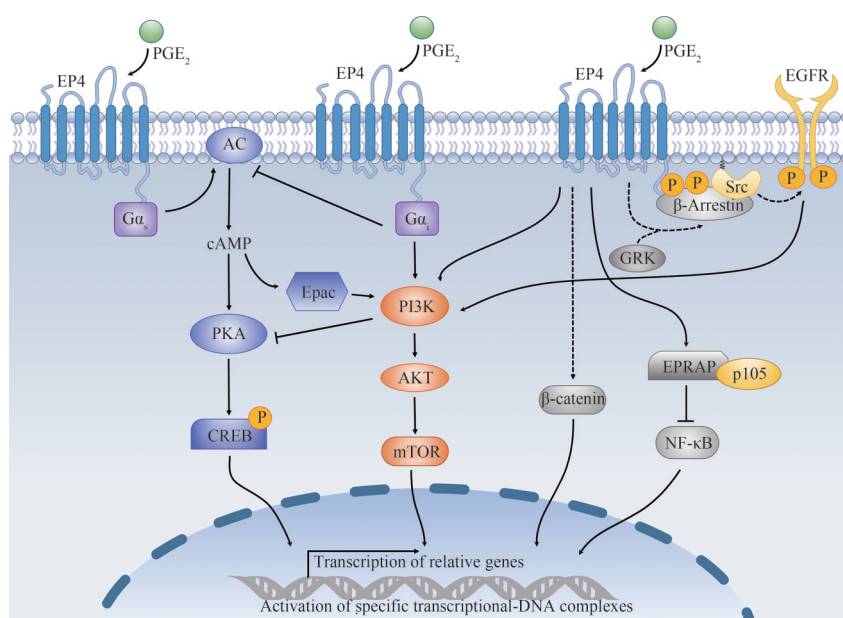


图 2 EP4 受体相关信号通路

Fig. 2 EP4 receptor-related signal pathways

交换蛋白(exchange protein directly activated by cAMP, Epac)上调 Ras-MAPK 和 PI3K-Akt-mTOR 信号级联反应,促进细胞增殖和存活^[40]。近年来也有研究表明,EP4 受体还可以偶联 G α_i 蛋白,从而限制 cAMP 的生成^[41]。

2.3 EP4 受体介导的非 G 蛋白信号通路 除了介导经典的 G 蛋白信号通路,EP4 受体还能通过非 G 蛋白依赖的方式传递信号(图 2)。EP4 受体被激活后,其胞内 C 末端被 G 蛋白偶联受体激酶(G protein-coupled receptor kinase, GRK)磷酸化,从而招募 β -arrestin^[42]。 β -arrestin 通过活化 c-Src 反式激活表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR),再通过 PI3K/Akt 通路介导细胞增殖和迁移^[42-44]。此外,激活的 EP4 受体还能增强 Wnt/ β -catenin 信号转导,从而促进肠道干细胞自我更新^[45]。2006 年,EP4 受体相关蛋白(EP4 receptor-associated protein, EPRAP)被鉴定出来,该蛋白包含 8 个可能招募其他蛋白分子的锚定蛋白基序^[46],预示其可能与多种蛋白分子相互作用,发挥多种生物学功能。例如,PGE₂/EP4 信号可通过 EPRAP 蛋白增强核因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)亚基 p105 的稳定性,从而抑制巨噬细胞活化^[47]。

3 EP4 受体调控肿瘤免疫微环境

近年来,单细胞多组学技术的蓬勃发展为理解 EP4 受体在肿瘤微环境中的生物学功能提供了新的契机。肠癌患者肿瘤组织单细胞转录组学分析发现^[48],EP4 受体在肿瘤微环境中的髓系细胞、T 淋巴细胞、上皮细胞、肥大细胞、B 细胞、浆细胞和基质细胞中均有不同程度的表达,以髓系细胞和 T 淋巴细胞中含量最为丰富(图 3)。以下我们将介绍 EP4 受体在髓系细胞[巨噬细胞、髓源抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)、树突状细胞

(dendritic cell, DC)]和 T 淋巴细胞[细胞毒性 T (CD8⁺ T)细胞、辅助性 T(helper T, Th)细胞、自然杀伤(natural killer, NK)细胞]中的功能。

3.1 EP4 受体对髓系细胞的调控和机制

3.1.1 巨噬细胞 肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)是肿瘤微环境中最丰富的成分之一,在部分肿瘤中甚至可达到 50%^[49-51]。依据巨噬细胞在机体炎症反应中的功能状态可分为两个亚型:M1 型和 M2 型。M1 型 TAM 可以大量表达肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等促炎性细胞因子,从而增强 Th1 免疫反应;同时还可以通过增强抗原递呈来激活 T 细胞对肿瘤的杀伤作用。M2 型 TAM 可通过上调 IL-10 和精氨酸酶 1(arginase-1, ARG-1)等抗炎因子及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达,诱导肿瘤微环境免疫抑制和血管新生,从而促进肿瘤的恶性演进^[52]。PGE₂/EP4 信号能够增强 M2 型 TAM 的极化、活化和招募,对肿瘤微环境中 M2 型 TAM 细胞群的形成和维持至关重要^[53]。临床前和临床研究表明,阻断 PGE₂/EP4 信号可以显著抑制 TAM 的活化和聚集,有效降低 IL-10 和 ARG-1 等抗炎因子的表达,重新激活 T 细胞介导的抗肿瘤免疫反应,从而延缓肿瘤的发展进程^[9, 54-55]。

3.1.2 MDSC MDSC 是具备高度免疫抑制活性的细胞亚群,可显著抑制 T 细胞和 NK 细胞等效应细胞的功能。MDSC 的活化、扩增和招募是其发挥强效免疫抑制活性的必要基础^[56]。PGE₂/EP4 信号可强效驱动 MDSC 分化和扩增,增强 MDSC 中免疫抑制分子 ARG-1 和 IL-10 的表达,阻碍 T 细胞的活化和杀伤功能^[9]。此外,PGE₂/EP4 可通过活化 p38 MAPK/ERK 信号通路促进 MDSC 表达和分泌转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β),从而抑制 NK 细胞对肿瘤细胞的识别和杀伤^[57]。

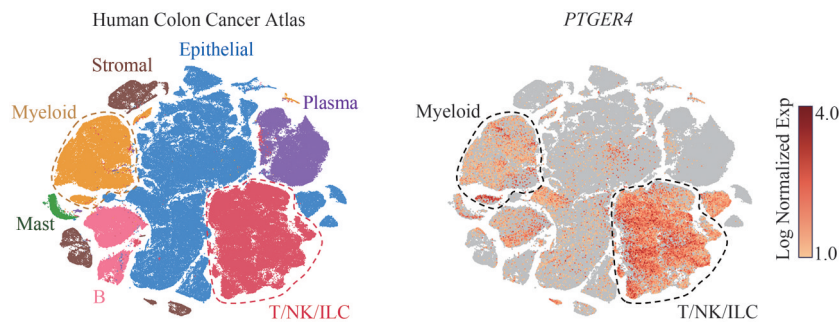


图 3 EP4 受体在免疫细胞中的表达分布^[48]

Fig. 3 Expression distribution of EP4 receptor in immune cells^[48]

3.1.3 DC 经典DC(conventional DC, cDC)是最重要的抗原提呈细胞,在机体免疫应答中承担着关键作用。肿瘤微环境中的cDC能够识别肿瘤细胞,呈递肿瘤相关抗原,分泌IL-12和IL-18等多种细胞因子,激发T细胞免疫监视功能。PGE₂/EP4信号通过抑制NK细胞表达和分泌趋化因子CCL5(C-C motif chemokine ligand 5)和XCL1(X-C motif chemokine ligand 1),阻断cDC向肿瘤部位聚集,从而限制肿瘤抗原提呈^[58]。同时,PGE₂/EP4信号通路还可以诱导cDC重编程,使其失去活化T细胞的能力^[59]。除了诱导免疫反应的cDC外,还存在一类诱导免疫耐受的DC亚群,即成熟调节性DC(mature dendritic cell enriched in immunoregulatory molecules, mregDC)。此外,PGE₂/EP4信号能够促进mregDC分泌趋化因子CCL17和CCL2,招募调节性T(regulatory T, Treg)细胞向肿瘤部位迁移,从而抑制抗肿瘤免疫反应^[60]。

3.2 EP4受体对淋巴细胞的调控和机制

3.2.1 CD8⁺ T细胞 CD8⁺ T细胞可特异性识别和杀死肿瘤细胞,是抗肿瘤免疫反应中的核心细胞亚群^[61]。CD8⁺ T细胞主要通过分泌穿孔素和颗粒酶等效应分子直接杀伤肿瘤细胞。然而,肿瘤会通过多种细胞和分子机制上调CD8⁺ T细胞中免疫检查点的蛋白表达水平,减少穿孔素等效应分子的分泌,诱导CD8⁺ T细胞处于耗竭和失能状态,从而诱发肿瘤免疫逃逸^[62]。本课题组利用单细胞测序手段对前列腺癌患者的临床样本进行分析,发现EP4受体是CD8⁺ T细胞耗竭和失能的潜在标志物^[10]。阻断PGE₂/EP4信号能够增加免疫微环境中CD8⁺ T细胞的招募,逆转CD8⁺ T细胞的耗竭状态,激活抗肿瘤免疫反应,显著抑制肿瘤生长^[9-10]。

3.2.2 Th细胞 Th细胞(CD4⁺ T细胞)是调控获得性免疫反应的一类重要免疫细胞。初始型CD4⁺ T细胞在受到抗原刺激后,可在细胞因子的刺激下分化成Th1、Th2、Th17和Treg等不同类型的Th细胞亚群^[63]。其中,Th1细胞主要参与细胞免疫,介导与细胞毒和局部炎症相关的免疫应答;Th2细胞可辅助B细胞产生抗体,增强和维持CD8⁺ T细胞的应答;Th17细胞主要参与固有免疫和慢性炎症的发生,协调针对各种致病微生物的免疫应答;而Treg细胞则对细胞维持自我耐受和调节免疫系统的稳态至关重要^[64]。激活PGE₂/EP4信号通路可促进Th1细胞分化,并增强由IL-23介导的Th17细胞增殖,从而介导过度的免疫反应^[65]。此外,PGE₂/EP4信号通路也可通过招募和活化Treg细胞引发强效免疫抑制,

诱导肿瘤免疫逃逸^[60]。

3.2.3 NK细胞 NK细胞是肿瘤免疫监视的重要组成部分。NK细胞可释放含有穿孔素和颗粒酶的细胞毒性颗粒直接杀死肿瘤细胞,或分泌促进CD8⁺ T细胞增殖与活化相关的细胞因子,促进抗肿瘤免疫反应^[66]。PGE₂/EP4信号通路可抑制NK细胞的成熟和细胞杀伤活性,引发免疫逃逸,促进肿瘤进展^[11, 67]。此外,PGE₂/EP4信号通路对NK-DC轴的抑制被认为是诱导肿瘤微环境中cDC缺失和功能障碍的关键因素^[68-69]。

4 EP4受体拮抗剂的研发进展

EP4受体已成为肿瘤免疫治疗的重要靶标,越来越多的制药企业和科研机构投入到EP4受体拮抗剂的开发中。EP4受体拮抗剂的开发主要分为以下三个阶段:第一阶段是基于对内源性配体PGE₂的模拟修饰;第二阶段是利用传统的电子等排、骨架跃迁等药物开发策略,对高通量/虚拟筛选得到的苗头化合物进行构效关系探究和结构改造;第三阶段是基于蛋白晶体结构和人工智能(artificial intelligence, AI)辅助的高效药物开发新策略。经过多年的不懈探索,多种骨架类型的EP4受体拮抗剂被陆续报道,部分药物分子已进入临床试验阶段。目前,靶向EP4受体的临床药物分子可根据结构特征分为两类:第一代的磺酰胺(脲)类、第二代的苯甲酸类及烷基酸类。

4.1 磺酰胺(脲)类EP4受体拮抗剂 辉瑞公司开发的CJ-023423(又名RMX1002)属于第一代磺酰胺类EP4受体拮抗剂^[70]。CJ-023423在2016年3月21日作为动物保健药被批准上市,商品名为“Grapiprant”,其适应证为宠物狗的骨关节炎相关疼痛。这是第一个成功上市的EP4受体拮抗剂^[71]。此外,CJ-023423与特瑞普利单抗(PD-1抗体)的药物组合正在开展针对晚期实体瘤患者的临床I期试验(NCT03658772)。

4.2 苯甲酸类EP4受体拮抗剂 受限于较差的药代动力学特征及理化性质,以CJ-023423为代表的磺酰胺(脲)类EP4受体拮抗剂临床进展较为缓慢,而含有酰胺甲基苯甲酸药效团的第二代EP4受体拮抗剂逐渐成为主流。根据结构特征,第二代EP4受体拮抗剂主要分为三个部分:核心骨架、酰胺甲基苯甲酸侧链和末端疏水性侧链^[72]。其中,羧酸基团与磺酰胺(脲)基团相比,具有相似的电子云密度和氢键受体,并能有效避免磺酰胺基团易被代谢和分

子量较大的缺点,这使得化合物的成药性得到极大地提升。迄今为止,多种类型的结构片段被引入核心骨架,如吡啶、噻吩、吡唑、吡啶、萘基和喹啉等。国内外已有多个第二代 EP4 受体拮抗剂被推入临床研究阶段,其中以 YY001、E7046、LY-3127760 和 CR6086 等化合物为代表(图 4)。

4.2.1 YY001 YY001 是本课题组基于前期研究基础^[9, 73-75]与宇耀生物合作开发的新一代 EP4 受体拮抗剂^[10]。临床前研究数据表明,YY001 具有单纳摩尔的 EP4 拮抗活性及优异的成药性。YY001 能够显著抑制 MDSC 的分化和免疫抑制功能,并可增加 CD8⁺ T 细胞的浸润和活化,逆转肿瘤微环境免疫抑制。YY001 单药及与 PD-1 抗体联合在多种肿瘤小鼠模型中展现了强大的抗肿瘤活性^[10]。目前,YY001 正在积极开展 I 期临床试验,适应证为晚期实体肿瘤(CXHL2101820)。

4.2.2 E7046 (又名 AN0025) E7046 是由 Eisai 公司原研的以吡唑环为母核的第二代苯甲酸类 EP4 受体拮抗剂。I 期临床试验(NCT02540291)结果显示,E7046 未显示出剂量限制性毒性,也未达到最大耐受药物剂量;药代动力学数据显示,口服剂量为 125~500 mg 时,药物暴露量呈剂量依赖性增加,至 750 mg 时则不再增加;同时,部分受试者出现了不同程度的与治疗相关的副反应,比如皮疹、过敏、腹泻和高尿酸^[76]。此外,E7046 联合放疗/放化疗的 Ib 期临床试验(NCT03152370)结果显示,E7046 在 250 mg 和 500 mg 的口服剂量下展现出较好的耐受性^[77]。目前,E7046 与帕博利珠单抗(PD-1 抗体)联合使用正在开展 I 期临床试验(NCT04432857),适应证为局部晚期/转移性肿瘤;同时,另一项 I 期临床试验(NCT04975958)正在评估 E7046 与 AN2025 (PI3K 拮抗剂)和阿替利珠单抗(PD-L1 抗体)双重或三重联合治疗的安全性、耐受性、药代性质和初步疗效。

4.2.3 LY-3127760 LY-3127760 是由礼来公司开

发的第二代苯甲酸类 EP4 受体拮抗剂,I 期临床试验结果显示,LY3127760 具有良好的安全性和耐受性,最常见的不良反应是与 COX-2 抑制剂塞来昔布相类似的胃肠道反应(NCT01968070)^[78]。

4.2.4 CR6086 CR6086 是由 Rottapharm 公司开发的以哌啶环为母核的第二代苯甲酸类 EP4 受体拮抗剂。临床前研究数据显示,在对 ICB 疗法耐药的小鼠结直肠癌模型中,CR6086 和 PD-1 抗体单独使用时抗肿瘤效果不显著,而 CR6086 (30 mg·kg⁻¹) 与 PD-1 抗体联合使用可显著抑制肿瘤生长,展现出较好的抗肿瘤效果^[79]。CR6086 与巴替利单抗(PD-1 抗体)的药物组合正在进行早期临床研究,适应证为转移性结直肠癌(NCT05205330)。

4.3 烷氨酸类 EP4 受体拮抗剂 烷氨酸类 EP4 受体拮抗剂的设计思路是采用电子等排的药物开发策略,利用环烷氨基酸片段代替苯甲酸药效团。烷氨酸类 EP4 受体拮抗剂进一步丰富了结构类型,并为药物开发提供了更多设计改造思路。ONO-4578 (又名 BMS-986310) 是由小野制药原研的烷氨酸类 EP4 受体拮抗剂。I 期临床试验(NCT03661632)表明,ONO-4578 具有较好的安全性、耐受性^[80]。

5 展望

代谢重编程是肿瘤的关键生物学特征之一^[81],肿瘤细胞的异常代谢会引起多种代谢产物异常累积。其中,PGE₂ 作为重要的免疫抑制性代谢产物,可激活其下游的 EP4 受体。活化的 PGE₂/EP4 信号通路可促进巨噬细胞、MDSC 等免疫抑制性细胞的分化和功能,并抑制 CD8⁺ T 细胞和 NK 细胞的浸润和活化,促进肿瘤微环境免疫抑制,驱动肿瘤免疫逃逸。EP4 受体作为肿瘤免疫治疗的潜力靶标,国内外众多制药企业和科研机构围绕其进行药物开发,目前已有多个小分子拮抗剂处于早期临床试验阶段,并展现出初步的临床治疗效果。但如何选择合适的生物标志物,精准筛选合适的临床受试者,

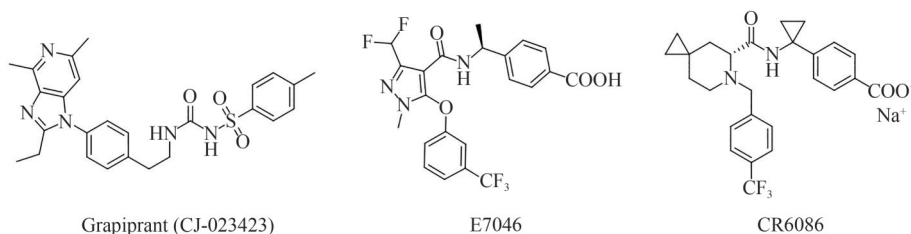


图 4 处于临床试验阶段的代表性 EP4 拮抗剂

Fig. 4 Representative EP4 antagonists in clinical trials

是制约后续临床疗效评价的关键因素;如何更科学地评估由阻断 PGE₂/EP4 信号通路介导的免疫应答所获得的临床治疗效果,也应该被更多关注。在临床试验中,EP4 受体拮抗剂目前主要通过与放/化疗或 PD-1/PD-L1 疗法联合使用来探究其抗肿瘤疗效,未来可与其他免疫检查点药物或 CAR-T 等创新细胞疗法联合使用,有望进一步提高免疫治疗的有效率和治疗效果。此外,NSAIDs 和选择性 COX-2 拮抗剂在临床治疗中可用于肿瘤的化学预防,而靶向 PGE₂ 下游的 EP4 受体理论上具有更好的安全性和特异性。EP4 受体拮抗剂未来可能成为 NSAIDs 和 COX-2 拮抗剂的有效替代,在临床试验中进一步验证其疗效。总体而言,通过靶向 EP4 受体来逆转肿瘤微环境免疫抑制,提高免疫治疗的响应率和有效率,是极具潜力和竞争力的药物开发策略,期待 EP4 受体拮抗剂能够作为新型小分子免疫治疗药物应用于肿瘤的临床治疗。

参考文献

- [1] SHARMA P, SIDDIQUI B A, ANANDHAN S, et al. The next decade of immune checkpoint therapy [J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(4): 838–857. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-1680.
- [2] SHARMA P, ALLISON J P. Immune checkpoint therapy: forging ahead [J]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(670): eadf2947. DOI: 10.1126/scitranslmed.adf2947.
- [3] ASAOKA Y, IJICHI H, KOIKE K. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch–Repair Deficiency [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(20): 1979. DOI: 10.1056/NEJMc1510353.
- [4] HE X, XU C Q. Immune checkpoint signaling and cancer immunotherapy [J]. *Cell Res*, 2020, 30(8): 660–669. DOI: 10.1038/s41422-020-0343-4.
- [5] HINSHAW D C, SHEVDE L A. The tumor microenvironment innately modulates cancer progression [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(18): 4557–4566. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-3962.
- [6] XIA L Z, OYANG L, LIN J G, et al. The cancer metabolic reprogramming and immune response [J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 28. DOI: 10.1186/s12943-021-01316-8.
- [7] YOKOYAMA U, IWATSUBO K, UMEMURA M, et al. The prostanoid EP4 receptor and its signaling pathway [J]. *Pharmacol Rev*, 2013, 65(3): 1010–1052. DOI: 10.1124/pr.112.007195.
- [8] KONYA V, MARSCHKE G, SCHULIGOI R, et al. E-type prostanoid receptor 4 (EP4) in disease and therapy [J]. *Pharmacol Ther*, 2013, 138(3): 485–502. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.03.006.
- [9] LU W Q, YU W W, HE J C, et al. Reprogramming immunosuppressive myeloid cells facilitates immunotherapy for colorectal cancer [J]. *EMBO Mol Med*, 2021, 13(1): e12798. DOI: 10.15252/emmm.202012798.
- [10] PENG S H, HU P, XIAO Y T, et al. Single-cell analysis reveals EP4 as a target for restoring T-cell infiltration and sensitizing prostate cancer to immunotherapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(3): 552–567. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0299.
- [11] BONAVIDA E, BROMLEY C P, JONSSON G, et al. Antagonistic inflammatory phenotypes dictate tumor fate and response to immune checkpoint blockade [J]. *Immunity*, 2020, 53(6): 1215–1229.e8. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.10.020.
- [12] FOLCO G, MURPHY R C. Eicosanoid transcellular biosynthesis: from cell–cell interactions to *in vivo* tissue responses [J]. *Pharmacol Rev*, 2006, 58(3): 375–388. DOI: 10.1124/pr.58.3.8.
- [13] HATA A N, BREYER R M. Pharmacology and signaling of prostaglandin receptors: multiple roles in inflammation and immune modulation [J]. *Pharmacol Ther*, 2004, 103(2): 147–166. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2004.06.003.
- [14] WANG B, WU L J, CHEN J, et al. Metabolism pathways of arachidonic acids: mechanisms and potential therapeutic targets [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 94. DOI: 10.1038/s41392-020-00443-w.
- [15] WANG D Z, CABALAG C S, CLEMONS N J, et al. Cyclooxygenases and prostaglandins in tumor immunology and microenvironment of gastrointestinal cancer [J]. *Gastroenterology*, 2021, 161(6): 1813–1829. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.09.059.
- [16] NAKANISHI M, ROSENBERG D W. Multifaceted roles of PGE2 in inflammation and cancer [J]. *Semin Immunopathol*, 2013, 35(2): 123–137. DOI: 10.1007/s00281-012-0342-8.
- [17] WANG D, DUBOIS R N. The role of COX-2 in intestinal inflammation and colorectal cancer [J]. *Oncogene*, 2010, 29(6): 781–788. DOI: 10.1038/onc.2009.421.
- [18] HASHEMI GORADEL N, NAJAFI M, SALEHI E, et al. Cyclooxygenase-2 in cancer: A review [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 5683–5699. DOI: 10.1002/jcp.27411.
- [19] ZELENAY S, VAN DER VEEN A G, BÖTTCHER J P, et al. Cyclooxygenase-dependent tumor growth through evasion of immunity [J]. *Cell*, 2015, 162(6): 1257–1270. DOI: 10.1016/j.cell.2015.08.015.
- [20] MARKOSYAN N, LI J Y, SUN Y H, et al. Tumor cell-intrinsic EPHA2 suppresses anti-tumor immunity by regulating PTGS2 (COX-2) [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(9): 3594–3609. DOI: 10.1172/JCI127755.
- [21] DANILUK J, LIU Y, DENG D F, et al. An NF-κB pathway-mediated positive feedback loop amplifies Ras activity to pathological levels in mice [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(4): 1519–1528. DOI: 10.1172/JCI59743.
- [22] KITAMURA H, OHNO Y, TOYOSHIMA Y, et al. Interleukin-6/STAT3 signaling as a promising target to improve the efficacy of cancer immunotherapy [J]. *Cancer Sci*, 2017, 108(10): 1947–1952. DOI: 10.1111/cas.13332.
- [23] LI A, CHEN P, LENG Y, et al. Histone deacetylase 6 regulates the immunosuppressive properties of cancer-associated fibroblasts in breast cancer through the STAT3–COX2-dependent pathway [J]. *Oncogene*, 2018, 37(45): 5952–5966. DOI: 10.1038/s41388-018-0379-9.
- [24] BU L K, YONEMURA A, YASUDA-YOSHIHARA N, et al. Tumor microenvironmental 15-PGDH depletion promotes fibrotic tumor formation and angiogenesis in pancreatic cancer [J]. *Cancer Sci*, 2022, 113(10): 3579–3592. DOI: 10.1111/cas.15495.
- [25] WANG D Z, DUBOIS R N. Eicosanoids and cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10(3): 181–193. DOI: 10.1038/nrc2809.
- [26] CHA Y I, DUBOIS R N. NSAIDs and cancer prevention: targets downstream of COX-2 [J]. *Annu Rev Med*, 2007, 58: 239–252. DOI: 10.1146/annurev.med.57.121304.131253.

- [27] ALGRA A M, ROTHWELL P M. Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(5): 518–527. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70112-2.
- [28] CUZICK J, THORAT M A, BOSETTI C, et al. Estimates of benefits and harms of prophylactic use of aspirin in the general population [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(1): 47–57. DOI: 10.1093/annonc/mdu225.
- [29] WOODWARD D F, JONES R L, NARUMIYA S. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXIII: classification of prostanoid receptors, updating 15 years of progress [J]. *Pharmacol Rev*, 2011, 63(3): 471–538. DOI: 10.1124/pr.110.003517.
- [30] NARUMIYA S, SUGIMOTO Y, USHIKUBI F. Prostanoid receptors: structures, properties, and functions [J]. *Physiol Rev*, 1999, 79(4): 1193–1226. DOI: 10.1152/physrev.1999.79.4.1193.
- [31] SLUTER M N, HOU R D, LI L X, et al. EP2 antagonists (2011–2021): a decade’s journey from discovery to therapeutics [J]. *J Med Chem*, 2021, 64(16): 11816–11836. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c00816.
- [32] MIZUNO R, KAWADA K, SAKAI Y. Prostaglandin E2/EP signaling in the tumor microenvironment of colorectal cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(24): 6254. DOI: 10.3390/ijms20246254.
- [33] TOYODA Y, MORIMOTO K, SUNO R, et al. Ligand binding to human prostaglandin E receptor EP(4) at the lipid-bilayer interface [J]. *Nat Chem Biol*, 2019, 15(1): 18–26. DOI: 10.1038/s41589-018-0131-3.
- [34] HOLLENSTEIN K. Structures shed light on prostanoid signaling [J]. *Nat Chem Biol*, 2019, 15(1): 3–5. DOI: 10.1038/s41589-018-0178-1.
- [35] NOJIMA S, FUJITA Y, TERAOKA KIMURA K, et al. Cryo-EM structure of the prostaglandin E receptor EP4 coupled to G protein [J]. *Structure*, 2021, 29(3): 252–260. e6. DOI: 10.1016/j.str.2020.11.007.
- [36] DESAI S, APRIL H, NWANESHIUDU C, et al. Comparison of agonist-induced internalization of the human EP2 and EP4 prostaglandin receptors: role of the carboxyl terminus in EP4 receptor sequestration [J]. *Mol Pharmacol*, 2000, 58(6): 1279–1286. DOI: 10.1124/mol.58.6.1279.
- [37] BASTEPE M, ASHBY B. The long cytoplasmic carboxyl terminus of the prostaglandin E2 receptor EP4 subtype is essential for agonist-induced desensitization [J]. *Mol Pharmacol*, 1997, 51(2): 343–349. DOI: 10.1124/mol.51.2.343.
- [38] BASTEPE M, ASHBY B. Identification of a region of the C-terminal domain involved in short-term desensitization of the prostaglandin EP4 receptor [J]. *Br J Pharmacol*, 1999, 126(1): 365–371. DOI: 10.1038/sj.bjp.0702291.
- [39] FUJINO H, SALVI S, REGAN J W. Differential regulation of phosphorylation of the cAMP response element-binding protein after activation of EP2 and EP4 prostanoid receptors by prostaglandin E2 [J]. *Mol Pharmacol*, 2005, 68(1): 251–259. DOI: 10.1124/mol.105.011833.
- [40] MISRA U K, PIZZO S V. Evidence for a pro-proliferative feedback loop in prostate cancer: the role of Epac1 and COX-2-dependent pathways [J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e63150. DOI: 10.1371/journal.pone.0063150.
- [41] FUJINO H, REGAN J W. EP(4) prostanoid receptor coupling to a pertussis toxin-sensitive inhibitory G protein [J]. *Mol Pharmacol*, 2006, 69(1): 5–10. DOI: 10.1124/mol.105.017749.
- [42] BUCHANAN F G, GORDEN D L, MATTA P, et al. Role of beta-arrestin 1 in the metastatic progression of colorectal cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(5): 1492–1497. DOI: 10.1073/pnas.0510562103.
- [43] KIM J I, LAKSHMIKANTHAN V, FRILOT N, et al. Prostaglandin E2 promotes lung cancer cell migration via EP4-beta-Arrestin1-c-Src signaling [J]. *Mol Cancer Res*, 2010, 8(4): 569–577. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-09-0511.
- [44] TAN S, CHEN X, XU M, et al. PGE(2)/EP(4) receptor attenuated mucosal injury via beta-arrestin1/Src/EGFR-mediated proliferation in portal hypertensive gastropathy [J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(9): 848–866. DOI: 10.1111/bph.13752.
- [45] ZHU P P, LU T K, WU J Y, et al. Gut microbiota drives macrophage-dependent self-renewal of intestinal stem cells via niche enteric serotonergic neurons [J]. *Cell Res*, 2022, 32(6): 555–569. DOI: 10.1038/s41422-022-00645-7.
- [46] TAKAYAMA K, SUKHOVA G K, CHIN M T, et al. A novel prostaglandin E receptor 4-associated protein participates in antiinflammatory signaling [J]. *Circ Res*, 2006, 98(4): 499–504. DOI: 10.1161/01.Res.0000204451.88147.96.
- [47] MINAMI M, SHIMIZU K, OKAMOTO Y, et al. Prostaglandin E receptor type 4-associated protein interacts directly with NF-kappaB1 and attenuates macrophage activation [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(15): 9692–9703. DOI: 10.1074/jbc.M709663200.
- [48] PELKA K, HOFREE M, CHEN J H, et al. Spatially organized multicellular immune hubs in human colorectal cancer [J]. *Cell*, 2021, 184(18): 4734–4752. e20. DOI: 10.1016/j.cell.2021.08.003.
- [49] SIVEEN K S, KUTTAN G. Role of macrophages in tumour progression [J]. *Immunol Lett*, 2009, 123(2): 97–102. DOI: 10.1016/j.imlet.2009.02.011.
- [50] POH A R, ERNST M. Targeting macrophages in cancer: from bench to bedside [J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 49. DOI: 10.3389/fonc.2018.00049.
- [51] VINOGRADOV S, WARREN G, WEI X. Macrophages associated with tumors as potential targets and therapeutic intermediates [J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2014, 9(5): 695–707. DOI: 10.2217/nnm.14.13.
- [52] FUNES S C, RIOS M, ESCOBAR-VERA J, et al. Implications of macrophage polarization in autoimmunity [J]. *Immunology*, 2018, 154(2): 186–195. DOI: 10.1111/imm.12910.
- [53] YLÖSTALO J H, BARTOSH T J, COBLE K, et al. Human mesenchymal stem/stromal cells cultured as spheroids are self-activated to produce prostaglandin E2 that directs stimulated macrophages into an anti-inflammatory phenotype [J]. *Stem Cells*, 2012, 30(10): 2283–2296. DOI: 10.1002/stem.1191.
- [54] CHANG J, VACHER J, YAO B, et al. Prostaglandin E receptor 4 (EP4) promotes colonic tumorigenesis [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(32): 33500–33511. DOI: 10.18632/oncotarget.5589.
- [55] OSHIMA H, HIOKI K, POPIVANOVA B K, et al. Prostaglandin E2 signaling and bacterial infection recruit tumor-promoting macrophages to mouse gastric tumors [J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(2): 596–607. e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.11.007.
- [56] BRONTE V, BRANDAU S, CHEN S H, et al. Recommenda-

- tions for myeloid-derived suppressor cell nomenclature and characterization standards [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12150. DOI: 10.1038/ncomms12150.
- [57] MAO Y M, SARHAN D, STEVEN A, et al. Inhibition of tumor-derived prostaglandin-E2 blocks the induction of myeloid-derived suppressor cells and recovers natural killer cell activity [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(15): 4096–4106. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0635.
- [58] BÖTTCHER J P, BONAVIDA E, CHAKRAVARTY P, et al. NK cells stimulate recruitment of cDC1 into the tumor microenvironment promoting cancer immune control [J]. *Cell*, 2018, 172(5): 1022–1037.e14. DOI: 10.1016/j.cell.2018.01.004.
- [59] BAYERL F, MEISER P, DONAKONDA S, et al. Tumor-derived prostaglandin E2 programs cDC1 dysfunction to impair intratumoral orchestration of anti-cancer T cell responses [J]. *Immunity*, 2023, 56(6): 1341–1358.e11. DOI: 10.1016/j.immuni.2023.05.011.
- [60] THUMKEO D, PUNYAWATTHANANUKOOL S, PRASONGTANAKIJ S, et al. PGE(2)-EP2/EP4 signaling elicits immunosuppression by driving the mregDC-Treg axis in inflammatory tumor microenvironment [J]. *Cell Rep*, 2022, 39(10): 110914. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.110914.
- [61] REINA-CAMPOS M, SCHARPING N E, GOLDRATH A W. CD8(+) T cell metabolism in infection and cancer [J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(11): 718–738. DOI: 10.1038/s41577-021-00537-8.
- [62] KURACHI M. CD8(+) T cell exhaustion [J]. *Semin Immunopathol*, 2019, 41(3): 327–337. DOI: 10.1007/s00281-019-00744-5.
- [63] SPEISER D E, CHIJOKE O, SCHAEUBLE K, et al. CD4(+) T cells in cancer [J]. *Nat Cancer*, 2023, 4(3): 317–329. DOI: 10.1038/s43018-023-00521-2.
- [64] BORST J, AHRENDTS T, BAŁAŁA N, et al. CD4(+) T cell help in cancer immunology and immunotherapy [J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(10): 635–647. DOI: 10.1038/s41577-018-0044-0.
- [65] YAO C C, SAKATA D, ESAKI Y, et al. Prostaglandin E2-EP4 signaling promotes immune inflammation through Th1 cell differentiation and Th17 cell expansion [J]. *Nat Med*, 2009, 15(6): 633–640. DOI: 10.1038/nm.1968.
- [66] LIU S Z, GALAT V, GALAT Y, et al. NK cell-based cancer immunotherapy: from basic biology to clinical development [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 7. DOI: 10.1186/s13045-020-01014-w.
- [67] PARK A, LEE Y, KIM M S, et al. Prostaglandin E2 secreted by thyroid cancer cells contributes to immune escape through the suppression of natural killer (NK) cell cytotoxicity and NK cell differentiation [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1859. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01859.
- [68] VAN ELSSEN C H M J, VANDERLOCHT J, OTH T, et al. Inflammation-restraining effects of prostaglandin E2 on natural killer-dendritic cell (NK-DC) interaction are imprinted during DC maturation [J]. *Blood*, 2011, 118(9): 2473–2482. DOI: 10.1182/blood-2010-09-307835.
- [69] HARIZI H. Reciprocal crosstalk between dendritic cells and natural killer cells under the effects of PGE2 in immunity and immunopathology [J]. *Cell Mol Immunol*, 2013, 10(3): 213–221. DOI: 10.1038/cmi.2013.1.
- [70] NAKAO K, MURASE A, OHSHIRO H, et al. CJ-023, 423, a novel, potent and selective prostaglandin EP4 receptor antagonist with antihyperalgesic properties [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 322(2): 686–694. DOI: 10.1124/jpet.107.122010.
- [71] RAUSCH-DERRA L, HUEBNER M, WOFFORD J, et al. A prospective, randomized, masked, placebo-controlled multi-site clinical study of grapiprant, an EP4 prostaglandin receptor antagonist (PRA), in dogs with osteoarthritis [J]. *J Vet Intern Med*, 2016, 30(3): 756–763. DOI: 10.1111/jvim.13948.
- [72] BORRIELLO M, STASI L P. Prostaglandin EP4 antagonists [J]. *Pharm Pat Anal*, 2013, 2(3): 387–397. DOI: 10.4155/ppa.13.15.
- [73] CHENG Z Y, WANG Y J, ZHANG Y, et al. Discovery of 2H-indazole-3-carboxamide derivatives as novel potent prostanoic EP4 receptor antagonists for colorectal cancer immunotherapy [J]. *J Med Chem*, 2023, 66(9): 6218–6238. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.2c02058.
- [74] WANG W, HE J, YANG J, et al. Scaffold Hopping Strategy to Identify Prostanoid EP4 Receptor Antagonists for Cancer Immunotherapy [J]. *J Med Chem*, 2022, 65(11): 7896–7917. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.2c00448.
- [75] YANG J J, YU W W, HU L L, et al. Discovery and characterization of 1H-1, 2, 3-triazole derivatives as novel prostanoid EP4 receptor antagonists for cancer immunotherapy [J]. *J Med Chem*, 2020, 63(2): 569–590. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b01269.
- [76] HONG D S, PARIKH A, SHAPIRO G I, et al. First-in-human phase I study of immunomodulatory E7046, an antagonist of PGE(2)-receptor E-type 4 (EP4), in patients with advanced cancers [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000222. DOI: 10.1136/jitc-2019-000222.
- [77] WYRWICZ L, SAUNDERS M, HALL M, et al. AN0025, a novel antagonist of PGE2-receptor E-type 4 (EP4), in combination with total neoadjuvant treatment of advanced rectal cancer [J]. *Radiother Oncol*, 2023, 185: 109669. DOI: 10.1016/j.radonc.2023.109669.
- [78] JIN Y, SMITH C, HU L J, et al. LY3127760, a selective prostaglandin E4 (EP4) receptor antagonist, and celecoxib: a comparison of pharmacological profiles [J]. *Clin Transl Sci*, 2018, 11(1): 46–53. DOI: 10.1111/cts.12497.
- [79] CASELLI G, BONAZZI A, LANZA M, et al. Pharmacological characterisation of CR6086, a potent prostaglandin E(2) receptor 4 antagonist, as a new potential disease-modifying anti-rheumatic drug [J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1): 39. DOI: 10.1186/s13075-018-1537-8.
- [80] IWASA S, KOYAMA T, NISHINO M, et al. First-in-human study of ONO-4578, an antagonist of prostaglandin E(2) receptor 4, alone and with nivolumab in solid tumors [J]. *Cancer Sci*, 2023, 114(1): 211–220. DOI: 10.1111/cas.15574.
- [81] HANAHAN D. Hallmarks of cancer: new dimensions [J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(1): 31–46. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059.

校稿: 刘颖 李征

本文引用格式: 程志远, 贺梦贤, 张耀, 等. 肿瘤免疫治疗新靶标 PGE₂ 受体 EP4 的研究进展[J]. 肿瘤药学, 2023, 13(6): 657–665. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.06.02.

Cite this article as: CHENG Zhiyuan, HE Mengxian, ZHANG Yao, et al. Research progress of PGE₂ receptor EP4, a new target of cancer immunotherapy [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2023, 13(6): 657–665. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.06.02.