

生物物理所开发出新一代肿瘤特异性PD1抗体-IL15融合蛋白免疫治疗药物

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/20479.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

生物物理所开发出新一代肿瘤特异性PD1抗体-IL15融合蛋白免疫治疗药物

。肿瘤免疫治疗作为近些年迅速发展的肿瘤治疗新方法，通过调动机体自身的免疫系统来对抗肿瘤，使得肿瘤治疗的局面焕然一新。特别是免疫检查点阻断治疗，造福了大量的癌症患者。尽管如此，免疫检查点阻断治疗还存在应答率低、肿瘤复发等问题，因此仍需更多更有效的免疫治疗手段。

细胞因子作为机体免疫调控网路中的重要分子，在机体抗肿瘤反应中也具有重要影响。其中，白细胞介素15（IL-15）能有效地促进效

应细胞，包括效应CD8⁺

T细胞和NK细胞的增殖和胞毒作用，因而在抗肿瘤治疗中颇具潜力。然而IL-15在循环系统给药治疗过程中，常伴随严重的毒副作用，限制了IL-15在临床上的应用。因此，寻找有效的修饰或改造方法使IL-15能够安全有效地发挥抗肿瘤功能是解决IL-15应用困境的关键。针对这一问题，基本的改造策略是：在外周组织限制IL-15的活性以避免毒性，而选择性地在肿瘤组织释放IL-15的活性以发挥有效的抗肿瘤作用。

中国科学院生物物理研究所研究员彭华课题组此前提出了“pro-cytokine”前药策略能够有效地降低毒性（Cell Res., 2021）。近期，彭华课题组和清华大学医学院教授傅阳心提出了不同于“pro-cytokine”的改造策略。研究人员根据对IL-15及其受体相互作用的结构分析，将IL-15置于抗体Fc的羧基端，形成空间位阻，使Fc物理性地阻碍IL-15与受体的结合，有效降低IL-15的活性。在给小鼠腹腔注射时，IL-15的毒性显著降低，保证了IL-15的安全性。

为确保遮盖的IL-15能够有效地激活肿瘤内的效应细胞而发挥抗肿瘤作用，科研人员加入了PD-1抗体（aPD-1），构建出aPD-1-IL-15融合蛋白。在系统给药时，aPD-1抗体一方面能够靶向到肿瘤组织，将IL-15更多地带到肿瘤部位；另一方面，aPD-1抗体能够将遮盖的IL-15锚定在瘤内高表达PD-1分子的效应细胞，特别是PD-1⁺CD8⁺

T细胞。研究发现，当aPD-1抗体结合到PD-1⁺

细胞时，遮盖着的IL-15的活性完全恢复。一般情况下，IL-15的毒性和抗肿瘤活性都依赖IL-15本身的活性，因而常常是伴生的。该研究提出的新改造策略，将IL-15的毒性和抗肿瘤活性有效地在空间上分割开，以物理遮盖形成空间位阻的方法降低IL-15的活性进而降低在外周组织的毒性

，以PD-1辅助靶向和辅助结合的方式特异性地恢复IL-15在瘤内PD-1⁺CD8⁺T细胞上的活性进而有效地发挥抗肿瘤功能。

受限于融合蛋白结构信息，遮盖的IL-15重新获得活性的机制尚不清楚。研究人员提出两种假设，一种是在aPD-1抗体结合到细胞上PD-1分子时，Fc与IL-15之间的结构发生构象改变，使原先遮盖的IL-15不再被遮盖，IL-15的活性完全释放。另一种是aPD-1抗体将IL-15锚定在细胞表面，提升融合蛋白的局部浓度，增强IL-15与受体的结合概率，因此活性得到大幅恢复。改造的aPD-1-IL-15融合蛋白在多种小鼠肿瘤模型中展现出显著抑制肿瘤生长的能力，且完全不会产生毒副作用。机制上，肿瘤内预先存在的CD8⁺T细胞是融合蛋白发挥抗肿瘤功能的主要效应细胞，融合蛋白能够显著促进CD8⁺T细胞的增殖、增强CD8⁺T细胞的效应能力，能够抑制原位肿瘤的生长，还能抑制肿瘤的远端转移，并提供长久的机体免疫记忆保护。

相关研究成果以An engineered concealed IL-15-R elicits tumor-specific CD8⁺T cell responses through PD-1-cis delivery为题，发表在Journal of Experimental Medicine上。研究工作得到国家科技重大专项等的支持。

[论文链接](#)

Anti-
PD-1-IL-15-R通过PD-1顺
式递送IL-15-R，特异性结合并激活肿瘤内PD-1⁺CD8⁺T细胞发挥抗肿瘤功能的模式图

研究团队单位：生物物理研究所

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发