
免疫激活型抗体药物作用机制研究获进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/2659.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！

生命在于运动，免疫在于平衡。一个健康的个体体内的免疫细胞足以消灭体内不断出现的病变细胞，其中就包括一些可能会发生癌变的细胞。T细胞是机体所有抗肿瘤免疫体系的主力军，T细胞的活性很大程度上受到“阴”“阳”两类分子的调节，也就是抑制型和激活型“免疫检查点”平衡分子。通过抗体来阻断这些抑制型免疫检查点分子受体-配体之间的相互作用，从而解除对T细胞的抑制，使得肿瘤特异性T细胞恢复其肿瘤杀伤能力，进而达到治疗肿瘤的效果。对T细胞负调控机制研究和应用方面做出开创性贡献的美国科学家James Allison和日本科学家Tasuku Honjo共同获得了2018年诺贝尔生理学或医学奖。

除了抑制型免疫检查点，T细胞活性还受到激活型免疫检查点分子的调节。4-1BB(基因为：CD137)就是一种重要的激活型免疫检查点分子，目前已经有多种4-1BB激活型抗体进入临床研究阶段，包括百时美施贵宝公司(Bristol-Myers Squibb)的urelumab抗体和辉瑞公司(Pfizer)的utomilumab抗体，这些抗体单独或与其它肿瘤治疗方法联合使用，能够显著提高肿瘤治疗效率(图)。因此，对4-1BB与其配体及激活型抗体作用机制的研究，不仅能够阐明其激活机制，而且对于4-1BB为靶点的肿瘤免疫治疗性药物的开发具有重要价值。

10月24日出版的Cell Reports杂志报道了中国科学院苏州生物医学工程技术研究所研究员高山团队联合中国科学院微生物研究所中科院院士高福、田波团队关于4-1BB与配体及激活型抗体作用机制的研究成果。

研究团队发现4-1BB配体(4-1BBL)以三聚体的形式结合三个4-1BB单体分子(mono-4-1BB)。进一步发现4-1BB的配体(4-1BBL)与激活型抗体utomilumab结合4-1BB的表位存在一定程度的重叠，提示二者竞争性结合4-1BB。通过流式细胞技术与Octet分子相互作用分析实验的验证表明二者结合4-1BB时存在显著的竞争关系，utomilumab结合4-1BB后能够抑制4-1BB与4-1BBL的结合，表明在utomilumab的作用过程中会阻断4-1BBL介导的4-1BB活化信号。而之前的报道称针对4-1BB靶点的另外一个临床阶段的抗体药物urelumab并不能阻断4-1BBL介导的4-1BB活化信号。Utomilumab和urelumab的临床研究表明，utomilumab具有更好的临床耐受性，推测其对于4-1BBL介导的4-1BB活化信号的阻断可能是引起这一临床差异的因素之一。

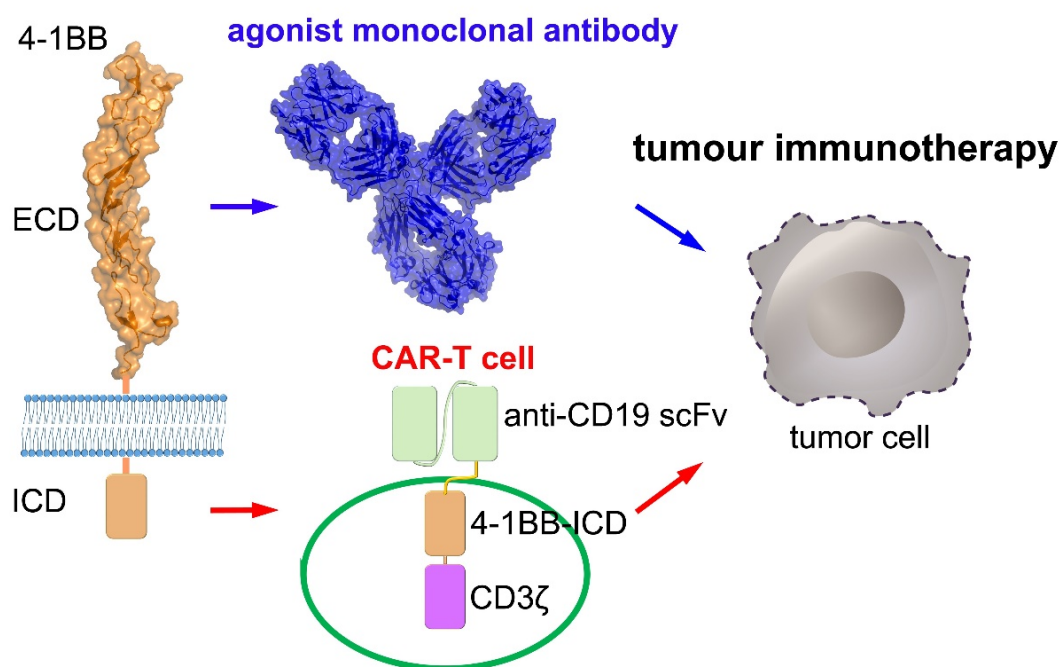
通过对活化的T细胞进行检测，发现T细胞能够表达单体(mono-4-1BB)和二聚(di-4-1BB)两种形式的4-1BB分子，并对两种不同形式的4-1BB分子，尤其是di-4-1BB与配体作用的结合模式进行了研究。通过对di-4-1BB与4-1BBL结合模式的研究，发现一个三聚体4-1BBL只能够结合两个di-4-1BB。进一步对di-4-1BB形成机制进行了研究，通过突变实验发现和验证了121位半胱氨酸介导了二聚体形式的形成。在进化保守性分析中发现，对比不同物种的4-1BB分子，只有灵长类和部分哺乳动物中存在121位半胱氨酸，说明其121位半胱氨酸介导的二聚体形式存在是独特的，并且4-1BB二

聚体的形成可能与免疫系统进化有关。该研究为开发以4-1BB为代表的激活型免疫检查点抗体药物提供了重要的理论基础。

近年来，三团队合作在免疫检查点抗体药物作用机制方面开展了系列研究工作，在PD-1, PD-L1及CTLA-4等靶点抗体药物的结合机制、PD-1糖基化修饰对抗体药物影响等方面取得了新进展，为相关靶点药物开发提供了重要的理论依据。

论文信息：Li Y#, Tan S#, Zhang C#, Chai Y, He M, Zhang C. W., Wang Q, Tong Z, Liu K, Lei Y, Liu W, Liu Y, Tian Z, Cao X, Yan J, Qi, J, Tien P*, Gao S*, Gao G.F.* Limited cross-linking of 4-1BB by 4-1BB ligand and the agonist monoclonal antibody utomilumab. Cell Rep. 2018. Volume 25, Issue 4, 23 October 2018, Pages 909-920.e4. doi.org/10.1016/j.celrep.2018.09.073.

论文链接



图：4-1BB分子在肿瘤抗体药物开发及CAR-T细胞治疗中具有重要应用价值

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