

免疫疗法三篇重磅！解读CTLA-4抗体在肿瘤治疗中的作用

作者：writer 来源：本站

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/90.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！

近期，越来越多的表明针对CTLA-4靶点的抗体药物并没有通过阻断CTLA-4/B7信号的方式来发挥功效。伴随着对癌症免疫治疗中的CTLA-4免疫检查点学说的质疑，一些最新研究指出，通过优化抗体等手段来增强抗体对肿瘤内调节性T细胞的清除，可以让CTLA-4的癌症免疫疗法“更上一层楼”。

通过阻断人体抗肿瘤反应的信号来增强患者对肿瘤的免疫应答被认为是当前最有希望的新型癌症免疫疗法。CTLA-4和PD-1被认为是免疫系统的两个重要的检查点 (Checkpoint)，它们对T细胞的免疫反应起着负向调控作用。

近年来，CTLA-4的抗体药物，特别是美国FDA批准用于临床治疗的Ipilimumab，在治疗晚期转移性黑色素瘤等肿瘤上取得了较好的疗效。随着对CTLA-4抗体药物的作用机制的深入研究，流行的CTLA-4免疫检查点学说(CTLA-4 Checkpoint Blockade Hypothesis)受到了挑战(详见本网先前发表的《华人科学家叫板CTLA-4免疫检查点阻断》)。

美国马里兰大学医学院教授和郑盼教授领导的免疫治疗联合课题组，是第一个发表论文公开质疑CTLA-4免疫检查点阻断的研究团队。近日，来自此研究团队的唐飞博士撰文指出，针对CTLA-4靶点的药物开发和疗效提升需要依赖于强化肿瘤微中调节性T细胞 (Treg cell) 的去除，而不是提高抗体阻断CTLA-4/B7相互作用的能力。

VIEWPOINT

<https://doi.org/10.1186/s13578-018-0229-z>

Open Access



Anti-CTLA-4 antibodies in cancer immunotherapy: selective depletion of intratumoral regulatory T cells or checkpoint blockade?

Received: 24 March 2018 Accepted: 13 April 2018

Fei Tang^{1*}, Xuexiang Du¹, Mingyue Liu¹, Pan Zheng^{1,2} and Yang Liu^{1,2}

与此对应的是，最近发表的来自不同研究小组的最新研究，则进一步支持CTLA-4抗体药物的作用机理是依赖于抗体重链恒定区Fc和免疫细胞Fc受体所介导的肿瘤内Treg细胞的清除。

结合以前报道的接受Ipilimumab治疗的黑色素瘤病人的临床数据的一篇文献，笔者将一一解读这些与CTLA-4抗体在肿瘤治疗中的作用机理相关的文章，并简要阐述其主要观点。

PNAS Proceedings of the
National Academy of Sciences
of the United States of America

Anti-CTLA-4 therapy requires an Fc domain for efficacy

Jessica R. Ingram, Olga S. Blomberg, Mohammad Rashidian, Lestat Ali, Scott Garforth, Elena Fedorov, Alexander A. Fedorov, Jeffrey B. Bonanno, Camille Le Gall, Stephanie Crowley, Camilo Espinosa, Tamara Biary, Edmund J. Keliher, Ralph Weissleder, Steven C. Almo, Stephanie K. Dougan, Hidde L. Ploegh and Michael Dougan

PNAS April 10, 2018, 115 (15) 3912-3917; published ahead of print March 26, 2018.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1801524115>

此篇来自美国哈佛大学麻省总医院和Dana-Farber癌症研究所的报道明显驳斥了CTLA-4免疫检查点的，在其论文的摘要中，对“Checkpoint”这一说法也加上了引号。

研究者开发了针对CTLA-4的高亲和力羊驼重链抗体片段H11。H11缺少抗体恒定区Fc部分，但它能单价结合CTLA-4，并且通过封闭CTLA-4上的配体结合基序来有效CTLA-4与其配体B7之间的相互作用。利用标记H11和全动物免疫-PET体内可视化技术，他们发现表面可及的CTLA-4主要局限于肿瘤微。

尽管如此，H11介导的CTLA-4阻断不能发挥抗肿瘤的功。如果在H11上安装鼠IgG2a重链恒定区Fc，则显著增强其抗肿瘤反应。若同时没有Fc片段的H11，则安装了鼠IgG2a Fc片段的H11则被大大减弱抗肿瘤效果。这些小鼠活体实验，强有力地证明了CTLA-4依赖的抗体和Fc受体的结合，而不是对CTLA-4/B7作用的阻断，能解释CTLA-4抗体的抗肿瘤作用。

Cancer Cell
Article

Arce Vargas et al., 2018, Cancer Cell 33, 649-663
April 9, 2018 © 2018 The Author(s). Published by Elsevier Inc.
<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.02.010>

Fc Effector Function Contributes to the Activity of Human Anti-CTLA-4 Antibodies

Frederick Arce Vargas,^{1,2,11} Andrew J.S. Furness,^{1,2,3,11} Kevin Litchfield,⁴ Kroopa Joshi,^{1,2,3} Rachel Rosenthal,^{5,6} Ehsan Ghorani,^{1,2} Isabelle Solomon,^{1,2} Marta H. Lesko,^{1,2} Nora Ruef,^{1,2} Claire Roddie,^{1,2} Jake Y. Henry,^{1,2} Lavinia Spain,³ Assma Ben Aissa,^{1,2} Andrew Georgiou,^{1,2} Yien Ning Sophia Wong,^{1,2} Myles Smith,³ Dirk Strauss,³ Andrew Hayes,³ David Nicol,³ Tim O'Brien,⁷ Linda Mårtensson,⁸ Anne Ljungars,⁸ Ingrid Teige,⁸ Björn Frenndéus,⁸ TRACERx Melanoma, TRACERx Renal, TRACERx Lung consortia, Martin Pule,² Teresa Marafioti,⁹ Martin Gore,³ James Larkin,³ Samra Turajlic,^{3,4} Charles Swanton,^{4,6,10} Karl S. Peggs,^{1,2,4} and Sergio A. Quezada^{1,2,12,*}

此项来自英国伦敦大学学院癌症研究所的研究清楚地表明，对高免疫原性的肿瘤，通过优化抗体的Fc片段，或者采用高亲合力的Fc受体突变体，可以增强抗体依赖的细胞介导的细胞毒性(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)，从而明显改善CTLA-4抗体的治疗结果。

作者分析了来自human Fc受体人源化小鼠的样品以及黑色素瘤、肺癌和肾癌病人的临床标本，发现CTLA-4异常高表达于肿瘤浸润的Treg细胞表面，其表达水平显著高于外周的Treg细胞以及外周和肿瘤中的效应T细胞。这些进一步提供了CTLA-4抗体能够选择性删除肿瘤微中Treg细胞的理论基础，而一系列的小鼠抗肿瘤实验也支持肿瘤内Treg细胞的消除是human IgG1(如Ipilimumab)和IgG2 (如Tremelimumab)亚型的CTLA-4抗体活性的基础。

此外，作者发现在晚期黑色素瘤患者中，病人对Ipilimumab的反应与其Fc的III性受体CD16a-V158F高亲和力多态性相关。



Ipilimumab-dependent cell-mediated cytotoxicity of regulatory T cells ex vivo by nonclassical monocytes in melanoma patients

Emanuela Romano, Monika Kusio-Kobialka, Periklis G. Foukas, Petra Baumgaertner, Christiane Meyer, Pierluigi Ballabeni, Olivier Michielin, Benjamin Weide, Pedro Romero and Daniel E. Speiser

PNAS May 12, 2015. 112 (19) 6140-6145; published ahead of print April 27, 2015.

<https://doi.org/10.1073/pnas.1417320112>

这项研究来自洛桑大学医院的Ludwig癌症研究中心和肿瘤免疫生物学实验室。作者对经过Ipilimumab治疗的29位患有晚期皮肤黑素瘤的病人进行了临床研究，其中有15位患者对Ipilimumab的治疗有响应，而14位对Ipilimumab无反应。

通过多色流式细胞术，ADCC测定和免疫组织化学，作者分析了病人的外周血单个核细胞和转移的肿瘤样本。他们首次发现Ipilimumab可以使离体(ex vivo)的表达CD16(Fc γ RIIIA)的非经典单核细胞参与到ADCC介导的对Treg细胞的裂解，而CD16阴性的经典单核细胞却不能。此外，与非反应患者相比，响应Ipilimumab单抗的患者其表达Fc γ RIIIA的非经典单核细胞在治疗前的基线外周频率明显更高。在肿瘤微中，应答者在基线时具有较高的高表达Fc受体的巨噬细胞的比率，并且在治疗4周后其肿瘤浸润的Treg细胞明显减少。

这项利用临床病本的研究，相对于利用小鼠肿瘤模型的研究，更可靠地表明了Ipilimumab是通过活体靶向清除肿瘤内Treg细胞来发挥治疗效果的。

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

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