

# 免疫检查点及其靶向药物的研究进展

李迪 盛伸 丁冬梅 韩佳沛 凌志鹏

(扬子江药业集团有限公司 江苏泰州 225321)

摘要：靶向免疫检查点的单克隆抗体为癌症治疗提供了巨大的突破，以靶向 PD-1/PD-L1 和 CTLA-4 抑制型免疫检查点分子为代表的药物显示出良好的治疗效果，其中一些已获批用于某些癌症治疗，而另一些则处于临床试验阶段。本文主要概述免疫检查点分子的研究现状和它们作为抗肿瘤药物靶点的研究进展。

关键词：免疫检查点；肿瘤；靶向治疗；

## 一、免疫检查点概念和分类

免疫检查点信号分子是免疫系统的重要信号通路成员，它们对于调节针对病原体感染的免疫反应的质量和维持外周组织的自我耐受性以最大限度地减少组织损伤至关重要。免疫检查点信号分子分为两类：抑制型分子和共刺激型分子。其中抑制型典型靶点主要有 CTLA-4、PD-1/PD-L1、LAG-3 (CD223)、TIGIT、TIM-3；共刺激型典型靶点主要有 4-1BB、CD137)、GITR、OX40 (CD134)。

## 二、抑制型免疫检查点分子抑制剂

抑制型免疫检查点分子能够引发抑制 T 细胞活化的抑制信号，以避免过度炎症和自身免疫攻击维持自身耐受并有助于避免免疫应答过程中产生的附带损伤。抑制型免疫检查点分子抑制剂，通过负调控抑制型免疫检查点分子活性，释放肿瘤微环境中的免疫“刹车”，重新激活 T 细胞对肿瘤的免疫应答效应，有效地杀死癌细胞，从而达到抗肿瘤的作用。

### 1. CTLA-4

CTLA4，也叫做 CD152，是第一个临床靶向的免疫检查点受体分子，仅在 T 细胞上表达，主要调节 T 细胞活化早期阶段的幅度。CTLA4 主要抵消 T 细胞共刺激受体 CD28 的活性。在无同源抗原与 TCR 结合时，CD28 不会影响 T 细胞活化。而一旦发生抗原识别，CD28 信号会强烈放大 TCR 信号以激活 T 细胞。CD28 和 CTLA4 共享相同的配体：CD80（也称为 B7.1）和 CD86（也称为 B7.2）。作为一种共抑制分子，CTLA-4 在免疫耐受和免疫反应的阴性控制中具有关键作用。Ipilimumab (Yervoy) 是与 2011 年获批的 CTLA-4 的单抗药物，也是第一个获批临床的免疫检查点抑制剂。

### 2. PD-1/PD-L1

PD-L1 是 T 淋巴细胞中的负调节剂和外周耐受诱导剂，属于 CTLA-4/CD28 的免疫球蛋白超家族和共刺激信号，作为单体存在于细胞上。与 CTLA4 相比，PD1 的主要作用是在对感染产生炎症反应时限制外周组织中 T 细胞的活性并限制自身免疫。这在肿瘤微环境中就表现为免疫抵抗机制。PD1 在 TReg 细胞上高度表达，在配体存在的情况下它可以增强它们的增殖。由于许多肿瘤被 TReg 细胞高度浸润，可能会进一步抑制效应免疫反应，因此阻断 PD1 通路也可能通过减少肿瘤内 TReg 细胞的数量和/或抑制活性来增强抗肿瘤免疫反应。目前共有 13 个 PD-1/PD-L1 的单抗获得 FDA 批准上市，其中 Pembrolizumab (Keytruda) 是首个在 2014 年获得 FDA 批准上市。

### 3. LAG3 (CD223)

LAG-3 (淋巴细胞激活蛋白 3) 是另一种类似于 PD-1 的检查点受体，在活性 CD4+ 和 CD8+ T 细胞、NK 细胞、B 细胞、Treg 和 DC 上表达。LAG-3 是免疫球蛋白超家族的成员，与 MHC II 类相互作用。LAG-3 信号传导会导致 T 细胞细胞因子增殖和产生减少，IL-10 和 TGF- $\beta$  产生增加。目前有两个项目处于临床 III 期。其中一个是在百时美施贵宝和被许可方日本小野药业正在开发的靶向 LAG-3 的 relatimab (BMS-986016 / ONO-4482)，通过静脉给药用于非小细胞肺癌 (NSCLC)、血液肿瘤、胃癌、转移性食管

癌和转移性黑色素瘤等。百时美施贵宝还在开发以固定剂量的 relatimab 与靶向 PD-1 的纳武利尤单抗 (nivolumab, Opdivo) 的联合给药。另一个临床后期开发项目不是传统的 I-O 候选药物：绿原酸 (Ivyansuan)，它多年来一直被作为广谱抗肿瘤药广泛研究，直到最近才被发现其与 LAG-3 有相互作用。

## 三、共刺激型免疫检查点分子激动剂

T 细胞的激活必须接收两个刺激信号，肿瘤中通常缺少提供第二信号的共刺激配体。激活 T 细胞中肿瘤坏死因子受体 (TNFR) 超家族的共刺激受体是增强抗肿瘤免疫的一种有前景的替代方法，可以补充专注于阻断 PD-1/PD-L1 等共抑制途径的策略。

### 1. 4-1BB (CD137)

4-1BB 是 TNFRSF 的诱导型共刺激受体，在活化的免疫细胞（包括效应 T 细胞，调节性 T 细胞，NK 细胞和树突状细胞）上表达。激活后，4-1BB 产生的信号通过核因子- $\kappa$  B (NF- $\kappa$  B) 和 MAPK 信号途径在细胞内传递，从而促进细胞增殖、存活和细胞因子的产生。目前由 Pfizer 和 Morpho 共同研发的 Sysutomilumab 在乳腺癌，套细胞淋巴瘤，结直肠癌，弥漫性大 B 细胞淋巴瘤，滤泡性淋巴瘤，弥漫性大 B 细胞淋巴瘤等适应症上处于 III 期临床。

### 2. GITR

糖皮质激素诱导的 TNFR 家族相关蛋白 (GITR) 是 TNFRSF 的成员，在淋巴组织中表达，并在活化的 T 淋巴细胞中表达量上调。它具有控制调节性 T 细胞的反应性以及介导效应 T 细胞中的共刺激信号等系列功能。目前有十多个针对 GITR 的药物正处于临床研究阶段，其中由 Incyte 和 Agenus 共同研发的 ragifilimab 为 GITR 的激动剂抗体，正处于实体瘤的 III 期临床试验。

## 四、总结和展望

靶向抑制型免疫检查点分子的药物在肿瘤治疗领域，取得了巨大的成功，每一个药物的适应症也在逐渐扩大中。虽然目前还尚无靶向共刺激免疫检查点分子的药物获批上市，但从现有的临床数据看来，此类药物将会很快在肿瘤治疗领域大放异彩。然而，开发靶向治疗性免疫检查点药物的机会同时带来了两个挑战，第一个挑战是潜在生物标志物的鉴定，用以评估免疫检查点通路或支配特定肿瘤的通路，第二个挑战是组合方法的临床扩展。治疗药物应在可控范围内具有最小的副作用，故应探索联合免疫疗法（针对免疫检查点分子的抗体或免疫检查点阻断与化学疗法和放射疗法）以更好地增强治疗效果并确定与临床反应完全平行的生物标志物或免疫检查点疗法的副作用。通过解决这些问题，免疫检查点阻断疗法可以与进一步安全和有效的癌症治疗方案一起使用。

## 参考文献：

[1]. Edner, N. M.; Carlesso, G.; Rush, J. S.; Walker, L. S. K., Targeting co-stimulatory molecules in autoimmune disease. *Nat Rev Drug Discov* 2020, 19 (12), 860-883.

[2]. Wakeley, M. E.; Gray, C. C.; Monaghan, S. F.; Heffernan, D. S.; Ayala, A., Check Point Inhibitors and Their Role in Immunosuppression in Sepsis. *Critical Care Clinics* 2020, 36 (1), 69-+.