

解锁细胞免疫, 点燃抗癌曙光

——2018年度诺贝尔生理学或医学奖成果简析

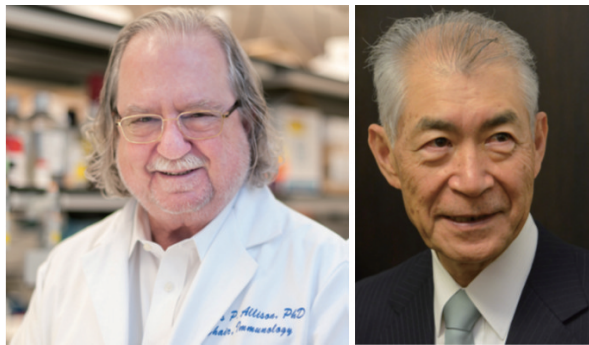
张娜, 张临政*, 刘俊香

国家知识产权局专利局医药生物发明审查部, 北京 100088

摘要 免疫检查点是指能调节机体免疫细胞活化和免疫耐受的共刺激和共抑制信号分子, 其中共抑制信号分子会降低T细胞的抗肿瘤活性, 造成肿瘤的免疫逃逸。美国科学家James P. Allison 和日本科学家Tasuku Honjo 分别发现了两个重要的共抑制信号分子——CTLA-4 和PD-1, 验证了针对二者的抑制剂抗体产生的抗肿瘤活性, 为癌症治疗提供了新思路、新手段, 并因此获得2018年的诺贝尔生理学或医学奖。介绍了获奖者及其研究经历, 解读了肿瘤与T细胞免疫的机理, 分析了免疫检查点药物发展的现状, 展望了免疫检查点研究的方向。

关键词 2018年度诺贝尔生理学或医学奖; 肿瘤免疫治疗; CTLA-4; PD-1

2018年10月1日, 瑞典皇家科学院宣布2018年度“诺贝尔生理学或医学奖”授予James P. Allison 和Tasuku Honjo(图1^[1]), 以表彰两人在通过抑制免疫负调控治疗癌症方面的贡献^[1]。他们分别发现了两个重要的共抑制信号分子——CTLA-4 和PD-1, 验证了针对二者的抑制剂抗体产生的抗肿瘤活性, 为癌症治疗提供了新思路、新手段。本文介绍了获奖者及其研究经历, 解读肿瘤与T细胞免疫的机理, 并对免疫检查点药物发展现状进行分析, 进而展望免疫检查点研究的方向。



(a) James P. Allison

(b) Tasuku Honjo

图1 2018年诺贝尔生理学或医学奖得主

Fig. 1 2018's winners of the Nobel Prize for Physiology or Medicine

收稿日期: 2018-12-11; 修回日期: 2019-03-05

作者简介: 张娜, 三级主任科员, 研究方向为蛋白质领域专利审查, 电子信箱: zhangna_6@cnipa.gov.cn; 张临政(通信作者), 三级主任科员, 研究方向为蛋白质领域专利审查, 电子信箱: zhanglinzheng@cnipa.gov.cn

引用格式: 张娜, 张临政, 刘俊香. 解锁细胞免疫, 点燃抗癌曙光——2018年度诺贝尔生理学或医学奖成果简析[J]. 科技导报, 2019, 37(21): 97-104; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2019.21.009

1 肿瘤与T细胞免疫

肿瘤是基体在各种致瘤因素作用下,局部组织的细胞在基因水平上失去对其生长的正常调控导致异常增生与分化而形成的,其中恶性肿瘤还具有生长快、浸润性、易转移等特点。所谓“癌症”一般泛指所有恶性肿瘤,已经成为人类致死率最高的疾病之一。

人体每天都会有少量肿瘤细胞产生,正常情况下,其能够被免疫系统识别为“异物”并清除,由T细胞主导的细胞免疫是这一机制的主角。在细胞免疫的过程中,APC(抗原提呈细胞)将摄入胞内的抗原分子(例如肿瘤抗原)降解,并加工成一定大小的片段,使抗原片段与MHC(主要组织相容性复合体)分子结合,然后以pMHC(抗原肽-MHC复合物)的形式表达于细胞表面,随后其被T细胞识别。T细胞的激活依靠“双信号”途径,其一为pMHC与TCR(T细胞受体)的结合,激活位于T细胞内的ITAM(免疫受体酪氨酸激酶活化基序),另一个则由APC上的共刺激分子与T细胞膜上的相应受体(例如CD28)结合,激活胞内的共刺激因子;在这两种信号共同作用下,初始T细胞活化增殖为CTL(细胞毒T细胞),当CTL再次遇到携带有相同抗原肽的靶细胞(例如肿瘤细胞)时,就会与之结合,并分泌穿孔蛋白、粒酶及细胞因子以杀死靶细胞^[1]。

在实际情况中,尽管存在免疫监视机制,肿瘤仍然会发生并转移。早在19世纪末20世纪初期,人们就开始尝试刺激免疫系统来攻击癌细胞,例如通过给患者接种细菌等,但疗效一般^[1]。这是由于癌细胞会通过多种途径抑制免疫细胞的活性,逃避机体的免疫监视。如何阻断免疫抑制通路,是困扰人们的一项难题。

2 两位获奖者在这一领域的突出贡献

James P. Allison和Tasuku Honjo被授予“诺贝尔生理学或医学奖”,正是由于他们分别发现了免疫抑制通路中的关键靶点——CTLA-4(细胞毒性T淋巴细胞抗原)和PD-1(程序性死亡受体1),使

得免疫系统的重新激活成为可能。

James P. Allison, 1948年8月7日出生于美国德克萨斯州,1973年获得德克萨斯大学微生命科学博士学位。现任美国德克萨斯州立大学Parker癌症研究所所长、M. D. Anderson癌症中心免疫治疗平台执行主任,是美国国家科学院院士和医药研究所研究员、美国微生物学会和美国科学促进会的会员、癌症研究所科学顾问委员会主任^[3-4]。此前,他曾担任美国免疫学家协会主席。曾获生命科学突破奖、唐奖生技医药奖、霍维茨奖、盖尔德纳国际奖、哈维奖、拉斯克临床医学研究奖等荣誉。

20世纪90年代,Allison对T细胞膜蛋白CTLA-4进行了研究,并发现CTLA-4在T细胞上起到“刹车”的功能。其他科学家也观察到这一现象,并认为其可用于自身免疫疾病的治疗靶点。但Allison则尝试将其用于癌症的治疗,1996年,他首次证明抗体阻断CTLA-4可导致增强的抗肿瘤免疫反应和肿瘤排斥,并且在小鼠模型和临床试验中取得了成功^[5]。将CTLA-4表达于活化T细胞的膜上,与CD28共同享有APC表面的B7分子配体CD80/CD86。T细胞与APC接触时,CD80/CD86与T细胞膜上的CD28和CTLA-4均可发生结合,CD28产生促进T细胞激活的正调控信号,而CTLA-4通过阴性信号竞争性拮抗CD28^[6],这项工作最终带来了Ipilimumab(商品名为Yervoy)的临床开发。

Tasuku Honjo, 1942年1月27日出生于日本京都府京都市,1975年,获得京都大学医学部医学博士学位,1979年成为日本大阪大学医学院的遗传学教授,2005年3月于京都大学退休,目前仍在京都大学研究生院授课。同时担任美国免疫学会名誉会员,美国国家科学院外籍院士,日本学士院会员,京都大学客座教授^[7]。曾获得首届唐奖生技医药奖、京都奖以及华伦·阿波特奖等重要荣誉。

Honjo于1992年从小鼠上分离、鉴定了PD-1基因^[8],由于其活化会导致细胞的凋亡,因此为其命名为Programmed cell Death Protein 1,然而Honjo在随后的工作中发现PD-1敲除的小鼠产生了自身免疫反应^[9],进一步的研究显示,PD-1会在T细胞激活过程中产生负调控信号,肿瘤细胞能够上调

PD-1的配体PD-L1以抑制T细胞的抗肿瘤免疫反应^[10],而PD-1敲除的小鼠对于黑素瘤的增长及扩散具有明显的抗性^[11],由此可以确定,PD-1和CTLA-4类似,也起到分子“刹车”的作用。PD-1也表达于活化T细胞的膜上,但其配体不仅表达在APC上,在其他自体细胞中也广泛表达,其在T细胞激活过程和效应T细胞与靶细胞结合过程中均能产生抑制信号。已知的PD-1配体PD-Ls包括PD-L1和PD-L2,PD-L2与PD-1的亲合力是PD-L1的2~6倍,但是PD-L1的表达更为广泛^[12]。用于肿瘤治疗的抑制剂抗体既可以靶向PD-1也可以靶向PD-Ls(图2)。临床试验结果表明,针对PD-1信号通路的治疗比CTLA-4更有效^[1]。

目前,CTLA-4和PD-1均被归类于“免疫检查点”,这一概念泛指能调节机体免疫细胞活化和免疫耐受的共刺激和共抑制信号分子。无论是在正常生理过程和诸如肿瘤的病理状态,机体均能通过免疫检查点来调节外周组织中免疫反应的持续性和强度,避免组织损伤,并参与维持对于自身抗原的耐受。

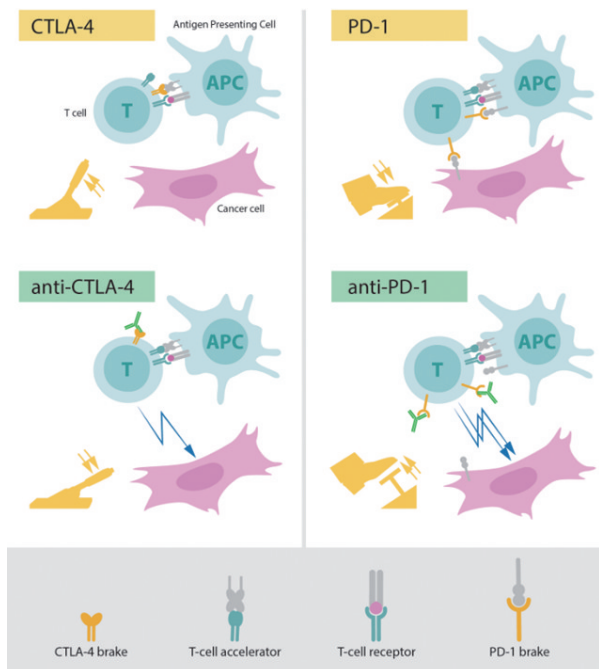


图2 CTLA-4和PD-1对T细胞产生抑制的作用机制^[1]

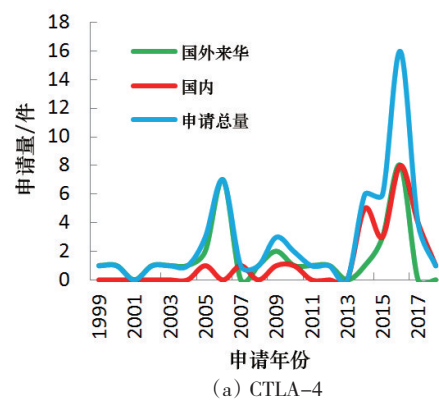
Fig. 2 Mechanisms of CTLA-4 (left) and sPD-1 (right) inhibition of T cell

3 免疫检查点药物发展现状

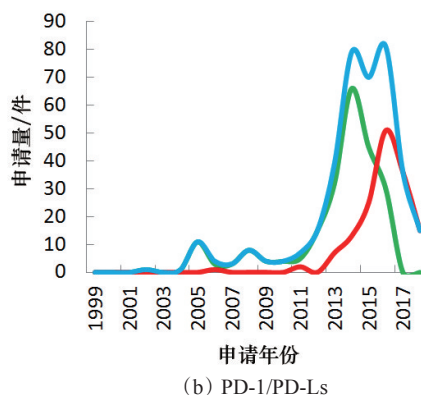
在Allison和Honjo展示了CTLA-4和PD-1的抑制剂抗体所产生的抗癌效果后,世界各大知名药企纷纷投入相关抗体药物的研发,包括BMS(百时美施贵宝)、MSD(默沙东)、Roche(罗氏)、AstraZeneca(阿斯利康)、Pfizer(辉瑞)等多家制药巨头正在火速推进各自的专利申请和临床试验。

3.1 CTLA-4及PD-1/PD-Ls单抗在华专利申请及批准上市情况

在中国专利文摘数据库中,分别以CTLA-4和PD-1/PD-Ls及其拓展形式结合国际专利分类号进行检索,人工筛选出与针对二者抗体的相关专利并以件计数,得到图3。由于专利申请的公开需要一定的周期,PCT申请自申请日起至至少要30个月才进入国家阶段,在指定的国家或地区公布时间就更晚,因



(a) CTLA-4



(b) PD-1/PD-Ls

图3 CTLA-4及PD-1/PD-L1单抗相关专利在华申请数量

Fig. 3 Patents of yearly applications about CTLA-4 and PD-1/PD-L1 monoclonal antibodies drugs

此,近两年的申请数量下滑并不意味着实际申请量的减少,就整体而言仍然处在迅速发展的上升期。

由图3可见,PD-1/PD-Ls 抗体相关专利申请虽然起步较晚,但其增长趋势和总量均远高于CTLA-4,说明国内外药企更愿意在这一靶点上投入更多的研发资源,这与二者的作用机制和临床效果

上的差异不无关系。目前,美国食品和药品监督管理局(FDA)已经批准的12个癌症免疫疗法中,占比最多的为单克隆抗体类免疫检查点单抗药物,其中已有2个PD-1单抗药物在国内上市(表1)。在免疫检查点单抗药物中,PD-1/PD-Ls 的数量远多于CTLA-4,与专利申请量的情况一致。

表1 CTLA-4及PD-1/PD-L1单抗药物

Table 1 CTLA-4 and PD-1/PD-L1 Monoclonal antibodies drugs

商品名	通用名	靶点	企业	FDA 批准上市时间	国内申报上市情况
Yervoy	Ipilimumab	CTLA-4	BMS	2011年3月28日	III期临床中
Opdivo	Nivolumab	PD-1	Ono、BMS	2014年12月22日	2018年6月15日上市
Keytruda	Pembrolizumab	PD-1	MSD	2014年9月4日	2018年7月26日上市
Tecentriq	Atezolizumab	PD-L1	Genentech	2016年5月18日	III期临床中
Bavencio	Avelumab	PD-L1	Pfizer	2017年3月23日	III期临床中
Imfinzi	Durvalumab	PD-L1	AstraZeneca	2017年5月1日	III期临床中
Libtayo	Cemiplimab-rwlc	PD-1	Sanofi、Regeneron	2018年9月28日	

2007年以前,CTLA-4单抗领域的国内专利申请申请人主要是Pfizer和Medarex(梅达里克斯)两大公司,其中Pfizer仅在2006年就提交了4件专利申请,造成了图3(a)中2006年申请量的尖峰。2005年,Medarex与BMS合作共同进行Ipilimumab的临床研究;2009年,BMS以高达24亿美元的价格将Medarex收入囊中,获得了后者有关PD-1和CTLA-4单抗药物的研发成果。2011年3月25日,FDA批准由BMS研发的CTLA-4单抗Ipilimumab治疗晚期(转移)黑色素瘤患者,Ipilimumab成为首个上市的免疫检查点抑制剂药物,其核心专利公开号为WO03086459A1(其中国同族CN1652820 A失效),是由原研公司Medarex于2003年提交的PCT申请。与之相比,Pfizer尽管更早地将旗下CTLA-4单抗Tremelimumab投入临床试验,但在2008年中期分析结果显示总生存无区别后将之放弃。此后,由AstraZeneca对Tremelimumab继续进行临床研究,其在2016年发表的Tremelimumab单独用于间皮瘤的临床试验结果显示总生存无区别,随后AstraZeneca又将其与PD-L1单抗药物Imfinzi联合用于肺癌治疗试验,然而2017年公布的III期临床试验结果显示,其未能和传统化疗在无进展生存期上产生显著差异。

Nivolumab(商品名为Opdivo)是全球首个上市的PD-1单抗药物,于2014年7月4日获得日本医药品医疗器械综合机构(PMDA)批准上市,2014年12月22日获得FDA批准上市,2015年6月19日获得欧洲药物管理局(EMA)批准上市,2018年6月15日获得中国国家药品监督管理局(NMPA)批准上市,成为国内第一个上市的PD-1抗体药物。原研公司Ono(小野制药)、Medarex共同申请了该PD-1抗体的核心专利以及检测方法的专利,核心专利的公开号为WO2006121168A1(其中国同族CN103059138 A有效),在日本、美国、中国以及欧洲等药品主流市场均已获得授权。BMS收购了Medarex后针对医疗用途、联合用药等进行了大量的专利布局,图4展示了围绕Nivolumab的专利布局及相关事件。

Pembrolizumab(商品名为Keytruda)由MSD研发,于2014年9月4日获得FDA批准,是FDA批准的首个PD-1单抗药物,2015年7月17日获得EMA批准上市,2018年7月26日获得NMPA批准上市。MSD于2008年提交了PCT申请,公开号为WO2008156712 A1(其中国同族CN102131828 A有效),该申请已在美国、欧洲、日本、中国获得授权,同时MSD对Pembrolizumab针对多种癌症的治

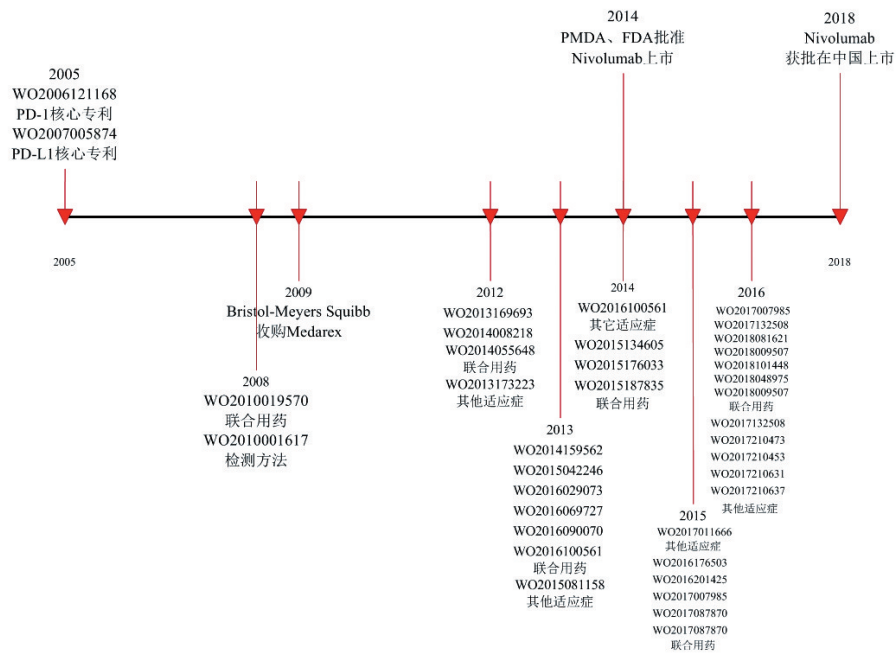


图4 Nivolumab重大事件及相关专利(专利信息来源于德温特世界专利索引数据库)

Fig. 4 Major events and patents of Nivolumab (patent information from DWPI)

疗提出了专利申请,包括结肠癌、膀胱癌、前列腺癌、乳腺癌、肾细胞癌等,且其中涉及了与多种现有

抗癌药物的联合给药方案,图5展示了围绕 Pembrolizumab 的专利布局及相关事件。

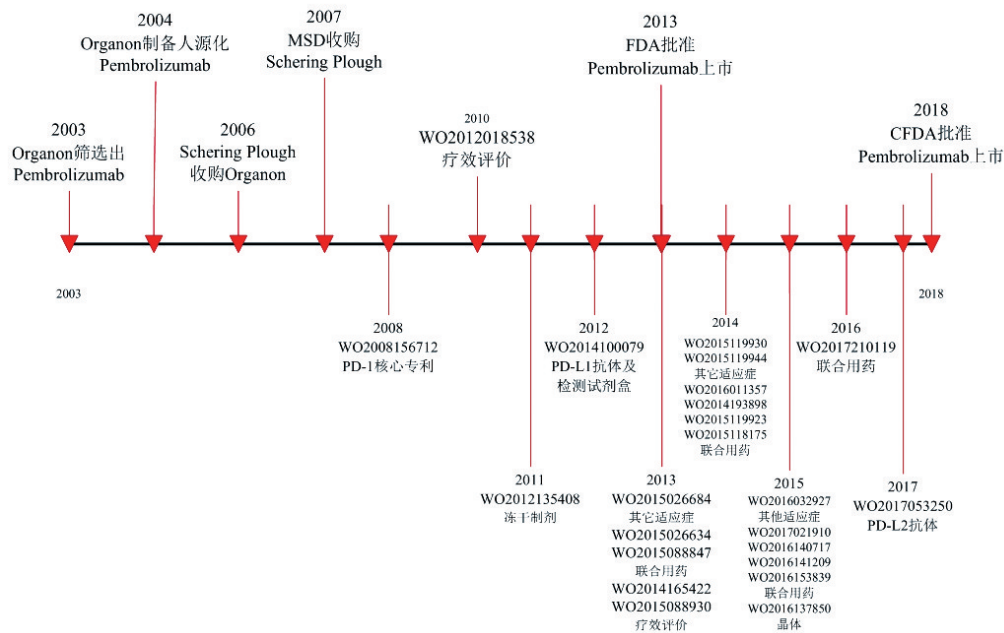


图5 Pembrolizumab 重大事件及相关专利(专利信息来源于德温特世界专利索引数据库)

Fig. 5 Major events and patents of Pembrolizumab (patent information from DWPI)

3.2 CTLA-4 及 PD-1/PD-L1 单抗的中国主要研发机构

中国药企在免疫检查点抑制剂领域研究起步较晚,2012年以前,该领域在中国的专利主要是国外来华申请。在2011年FDA批准第一个免疫检查点抗体药物Ipilimumab上市后,中国企业和科研院所对于这一领域逐渐开始重视,投入更多的研究力量,自2013年开始,中国申请量快速增长,在2015年已经接近总申请量的一半。

2015年,国家卫计委将针对肿瘤靶向及免疫治疗(包括PD-1、PD-L1、CTLA-4等靶点)的新机制和新靶点药物品种研究列入重大新药创制科技重大专项重点内容方向,中国企业和研究机构紧跟步伐积极展开了相关研究。

根据NMPA的药物临床试验申请数据,截至2018年12月31日,中国企业向NMPA提交临床试验申请的PD-1抗体药物有14种,PD-L1抗体药物9种。2018年12月17日,NMPA批准首个国产PD-1单抗——苏州众合生物医药股份有限公司研制开发的特瑞普利单抗注射液上市,用于治疗既往标准治疗失败后的局部进展或转移性黑色素瘤,该药是中国企业独立研发、具有完全自主知识产权的生物制品创新药品。2018年12月27日,信达生物制药(苏州)有限公司(以下简称信达生物)宣布该公司开发的信迪利单抗注射液正式获得NMPA的上

市批准,用于至少经过二线系统化疗的复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤的治疗。信迪利单抗注射液同样属于中国企业自主研发并拥有完全自主知识产权的创新药。此外,恒瑞医药和百济神州研发的PD-1单抗也已进入III期临床阶段,适应症包括肝细胞癌、食管癌、肺鳞癌、非小细胞肺癌、黑色素瘤和食管癌。

信达生物成立于2011年,由“千人计划”国家特聘专家俞德超等创立,目前已建立起了一条包括17个单克隆抗体新品种的产品链,覆盖肿瘤、眼底病、自身免疫疾病、心血管病等四大疾病领域,其中2个品种入选国家“重大新药创制”专项,10个品种进入临床研究,4个品种进入临床III期研究。2016年1月28日,信达生物提交了信迪利单抗的临床申请,成为中国第一家提请PD-1单抗上市的国内创新药企,NMPA于2018年4月23日将其列入优先审评品种。2018年10月15日,信迪利单抗联合抗VEGF单抗治疗恶性肿瘤获得临床试验批件。与此同时,其Ipilimumab类似药CTLA-4单抗IBI310也正在进行I期临床。

专利布局方面,信达生物就PD-1/PD-L1抗体提交了多件PCT专利申请,在世界专利文摘数据库和Global Dossier数据库中检索可知,这些PCT申请主要分为6个族(表2前6项)。信达生物在CTLA-4单抗方面提出了3件本国专利申请,但均处

表2 信达生物在免疫检查点抑制剂抗体领域的专利布局

Table 2 Patents of innoventbio of immunological checkpoint inhibitor antibodies

公开号	申请/优先权日	国家/地区	技术主题	状态
WO2018106588 A1	20161208	美国	PD-1单抗与TIM-3单抗联用	未决
WO2018068336 A1	20161015	中国/加拿大/澳大利亚/欧洲	PD-1单抗	未决
WO2018028383 A1	20160809	中国	PD-1单抗药物制剂	未决
WO2018024237 A1	20160804	中国/韩国/欧洲/加拿大/澳大利亚	PD-L1纳米抗体	未决
WO2017132827 A1	20160202	中国	PD-1单抗	未决
WO2017025016 A1	20150810	中国/阿根廷/中国台湾/美国/欧洲/澳大利亚/加拿大/韩国	PD-1单抗	未决
CN106913869 A	20170317	中国	CTLA-4单抗制剂	未决
CN106916226 A	20170317	中国	CTLA-4单抗	未决
CN106620691 A	20151104	中国	CTLA-4单抗制剂	未决

注:专利信息来源于世界专利文摘数据库

于未决状态。总体来看,信达生物使用最佳预定 HC:LC 载体比率的用于分泌抗体的表达系统,或编码 HC 和 LC 两者的单一载体系统,瞬时或稳定转染适当的宿主细胞,并将纯化后的抗体进行体内活性测定,筛选出高活性的 PD-1 抗体;与同类技术(例如 Nivolumab 和 Pembrolizumab)的主要优势在于,其单抗能够以更强的亲和性与靶点进行结合,并在动物实验中更大程度地抑制肿瘤的生长。

除了针对 PD-1/PD-L1、CTLA-4 靶点的单抗药物及联合用药,中国企业也将目光投向了双功能抗体和海外布局。中山康方生物医药有限公司由海归创业团队于 2012 年创立,目前在研的抗体新

药项目达 25 个,其中 15 个进入了临床前开发,已拥有临床前研究平台、工艺开发及中试平台、GMP 生产平台、蛋白质及抗体分析鉴定平台等多个研发平台;建立了针对肿瘤、自身免疫性疾病、炎症和心血管疾病的丰富的产品线。康方生物的抗 CTLA-4 和 PD-1 的双特异性抗体药物 AK104 于 2017 年 9 月启动了国际多中心 I 期临床试验,成为国际上首个进入临床试验的、同时针对 CTLA-4 和 PD-1 这两个重要靶点的双特异性抗体。康方生物也是国内最早进行海外免疫检查点抑制剂抗体专利布局的企业之一(表 3)。

表 3 康方生物在免疫检查点抑制剂抗体领域的专利布局

Table 3 Patents of akesobio of immunological checkpoint inhibitor antibodies

公开号	申请/优先权日	国家/地区	技术主题	状态
WO2018129714 A1	20170113	未知	PD-1 单抗	未决
WO2018035710 A1	20160823	未知	CTLA-4 单抗	未决
WO2017166804 A1	20160401	中国	PD-1 单抗	未决
WO2017166804 A1	20160401	中国	PD-1 单抗	未决
WO2018036472 A1	20160823	中国	PD-1 单抗	有效(中国)
WO2018036473 A1	20160823	中国	PD-1 和 CTLA-4 双特异性抗体	未决
WO2017071625 A1	20151030	中国/新加坡/巴西/澳大利亚/日本/欧洲/墨西哥/美国/韩国/摩尔多瓦/加拿大/菲律宾	PD-1 单抗	有效(中国)
WO2016015675 A1	20140801	加拿大/菲律宾	CTLA-4 单抗	未决

注:专利信息来源于世界专利文摘数据库

康方生物通过以重组的 PD-1 或 PD-1-mIgGfc 融合蛋白作为抗原,使小鼠产生免疫应答,通过 Elisa 法筛选获得与 PD-1 特异性结合的新的抗体的杂交瘤细胞。该公司目前进入临床阶段的相关抗体还有 AK105(全人源抗 PD-1 单克隆抗体,国际多中心 I 期临床试验 2017 年 12 月开始在澳大利亚多个中心入组患者)等。此外,康方生物还着力寻找针对肿瘤的新靶点,多项针对肿瘤新靶点的药物正在研发之中。

由此可见,中国企业在政策、投资引领下,在免疫检查点抑制剂抗体领域已经大大缩短了与国际制药巨头之间的距离,甚至在某些细分领域实现反超,为癌症患者降低医疗成本、提供了更多选择。

4 结论

免疫检查点作用机制的揭示,使得人们能够通过相应的激动剂/抑制剂来实现针对 T 细胞免疫的可控激活和抑制,为自身免疫疾病及癌症等提供了全新的治疗手段。免疫检查点抑制剂抗体的适用范围广、疗效明显,是目前抗肿瘤药物领域的研究热点,也是各大知名药企竞相争夺的战略高地。作为最早发现并将 CTLA-4 和 PD-1 应用于临床抗肿瘤的 Allison 和 Honjo,获得诺贝尔生理学或医学奖实至名归。免疫检查点抑制剂相关药物的上市,不仅给癌症患者带来了延长生存的预期,也给制药企业带来了丰厚的回报。在相关政策的引导下,中国

药企紧跟步伐,其中的佼佼者已经达到了国际领先水平,但仍应注意专利布局,注重差异化发展,进一步发挥赶超优势。目前,除了单独用药外,已有临床试验将不同的免疫检查点抑制剂/激动剂联用,以期取得最佳的疗效。

参考文献(References)

- [1] The Nobel Committee for Physiology or Medicine. Released the brakes of immunity[EB/OL]. (2018-10-01) [2019-01-22]. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/press-release/>.
- [2] Smith-Garvin J E, Koretzky G A, Jordan M S. T cell activation[J]. *Annual Review of Immunology*, 2009, 27: 591-619.
- [3] James P A. Department of immunology, division of science [EB/OL]. [2018-11-01]. https://faculty.mdanderson.org/profiles/james_allison.html.
- [4] James P A. Immunotherapy immunotherapy stories scientists the University of Texas at MD Anderson Cancer Center[EB/OL]. [2018-11-01]. <https://www.cancerresearch.org/immunotherapy/stories/scientists/james-p-allison-phd>.
- [5] Leach D R, Krummel M F, Allison J P. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade[J]. *Science*, 1996, 271(5256): 1734-1736.
- [6] Krummel M F. CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cell stimulation[J]. *Journal of Experimental Medicine*, 1995, 182: 459-465.
- [7] Tasuku Honjo[EB/OL]. [2018-11-01]. <https://kyouindb.iimc.kyoto-u.ac.jp/j/gA0zR>.
- [8] Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, et al. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death[J]. *The EMBO Journal*, 1992, 11(11): 3887-3895.
- [9] Nishimura H, Nose M, Hiai H, et al. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor[J]. *Immunity*, 1999, 11(2): 141-151.
- [10] Freeman G J, Long A J, Iwai Y, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation[J]. *Journal of Experimental Medicine*, 2000, 192(7): 1027-1034.
- [11] Iwai Y, Terawaki S, Honjo T. PD-1 blockade inhibits hematogenous spread of poorly immunogenic tumor cells by enhanced recruitment of effector T cells[J]. *International immunology*, 2004, 17(2): 133-144.
- [12] Ghiotto M, Gauthier L, Serriari N. PD-L1 and PD-L2 differ in their molecular mechanisms of interaction with PD-1[J]. *International Immunology*, 2010, 22(8): 651-660.

Release the brake on the immune system, constitute a landmark in the fight against cancer ——Introduction of the 2018 Nobel Prize in Physiology or Medicine

ZHANG Na, ZHANG Linzheng*, LIU Junxiang

The Pharmaceutical and Biological Invention Examination Department, National Intellectual Property Administration, PRC, Beijing 100088, China

Abstract Immune checkpoints, known as regulators of the immune system, are crucial to self-tolerance. The inhibitory checkpoint molecules function as brakes on the T cells, inhibiting immune activation, which contributes to tumor immune escape. James P. Allison and Tasuku Honjo individually studied two of the inhibitory checkpoint molecules, CTLA-4 and PD-1, showed their inhibitor antibodies' anti-tumor effect, provided new strategies for cancer therapy, and therefore won the 2018 Nobel Prize in Physiology or Medicine. In this paper, we introduce the laureates and their research experiences, interpret the mechanism of tumor and T-cell immunity, analyze the development status of checkpoint therapy, and finally predict the research direction of immune checkpoint.

Keywords 2018 Nobel Prize in Physiology or Medicine; cancer immunotherapy; CTLA-4; PD-1 ●



(责任编辑 田恬)