

## 免疫治疗“明星分子”：T细胞抑制性受体



免疫疗法是肿瘤研究的一个重要领域。临床研究表明，以T细胞的抑制性受体为目标进行治疗效果显著，除了在黑色素瘤、肾癌、肺癌早期适应症之外，在头颈癌、膀胱癌等其他实体瘤也显示一定疗效。2015年卫计委重大新药创制专项将PD-1、PD-L1、CTLA-4列为重要靶点，罗氏、诺华、辉瑞、葛兰素史克等众多国际药企巨头也将其列为研发的重点领域，Merck、BMS等国际巨头公司已经在该领域取得令人瞩目的成绩。Merck

公司的Keytruda是在美国获批的首个PD-1单抗药物，并且获得FDA的“突破性治疗药物”资格。2015年，BMS公司研发的免疫治疗药物nivolumab获得FDA批准，以Opdivo的商品名上市，这是第一个对肺癌有疗效的PD-1药物。2015年，罗氏、阿利斯康研制的主要治疗肺小细胞型肺癌的PD-1抑制剂产品也进入三期临床。

目前已获FDA批准的抑制性受体抗体药物主要是单抗体药物，而免疫细胞的靶点是多向性的，如果研发出双特异性抗体药物、甚至三抗体药物将会更有利于抑制性受体抗体药物药效的发挥，比如PD-1抗体与CTLA-4抗体的联合或PD-1与GITR抗体的联合等，双特异性抗体药物的应用可能会激发更强的免疫反应，更有利于对癌细胞的杀伤作用。因此，深入研究T细胞抑制性受体的种类、结构及抑制性受体对T细胞免疫反应的调控机制等，将有利于免疫疗法的发展与优化。

目前已确定的T细胞抑制性受体包括GITR、CTLA-4、BTLA、PD-1、LAIR-1、TIM-3、TIGIT等。PD-1、CTLA-4、BTLA、TIGIT等表达于CD4+T细胞，GITR、TIM-3、LARI-1等在CD4+T细胞、CD8+T均表达。受体通过与其配体结合，激活或抑制下游信号通路蛋白的

功能发挥，从而调节T细胞的免疫功能。如本期封面图片所示，GITR与GITRL的结合调节JNK、NF- $\kappa$ B蛋白活性；CTLA-4通过与B7的结合抑制T细胞中激活复合物的组装，已经FDA批准的CTLA-4单克隆抗体药物包括用于晚期转移黑色素瘤的治疗的Yervoy与用于间皮瘤的治疗的tremelimumab；肿瘤细胞表达的PD-L1结合激活的T细胞上的PD-1后通过PI3K途径抑制T细胞功能，致使T细胞分泌毒性颗粒的能力下降，从而降低对肿瘤细胞的杀伤能力；半乳糖素-9诱导TIM-3+Th1细胞的钙离子外流、细胞聚集和细胞的死亡。由此可见，尽管在调节机体免疫功能中T细胞发挥重要作用，其抑制性受体的存在使肿瘤细胞有了“可乘之机”——“冲破”免疫系统的“防线”严重威胁生命健康。因此，T细胞抑制性受体俨然成为了肿瘤免疫治疗的“明星分子”，研发更多的、更有效的针对该抑制性受体的抗体药物将有利于提高T细胞的免疫调节功能，并将有助于改善肿瘤患者的生命健康状态。

《科技导报》2015年第18期刊登了王帅威等的综述文章“T细胞抑制性受体及其免疫调节作用”，封面图片由王帅威提供，本期封面由王静毅设计。

(编辑 田恬)

### ·导 读·

#### P68 龙血竭对Lewis肺癌小鼠放疗模型的辅助治疗效果

通过在C57/BL小鼠右前腋窝皮下注射Lewis肺癌细胞，并对小鼠进行4Gy全身一次性 $\gamma$ 辐射，建立Lewis肺癌小鼠放疗模型，并给予小鼠龙血竭，进行肿瘤生长、肿瘤转移和血象变化情况检测。结果表明，龙血竭应用于肿瘤的放射治疗可以对辐射引起机体的血象损伤起到保护作用。

#### P72 重组腺相关病毒的小量制备与体内体外感染研究

重组腺相关病毒是近年发展较为成熟的一种病毒基因载体，常用于过表达或者敲低等动物模型的建立与基因治疗等。本文使用三质粒共转染方法，在HEK293细胞中包装出含绿色荧光蛋白(EGFP)基因的rAAV，通过实验确定纯化方法为脱氧胆酸钠裂解，高浓度NaCl去除杂蛋白，最后通过肝素层析柱纯化。将纯化后的rAAV感染HEK293细胞，确定使用感染复数为 $10^6$ 、感染3d的细胞能够表达出高水平的EGFP。

#### P96 欧洲民用航空安全局航空发动机适航体系

针对欧洲民用航空局(EASA)航空发动机适航体系，阐述了航空发动机审定规范CS-E在适航体系中的地位和职责，给出CS-E的逻辑架构和演变历史，分析了历次修正案中的被修订条款，概括出“科技进步，灾难性事故发生，过于苛刻的适航要求，表述错误，国际一致性”5种产生规章修订的因素。

#### P7 熠熠生辉的科学精神

科学奖项褒奖杰出的科学家和科研成果。本文将向读者介绍近期颁发的几个知名的科学奖，帮助读者对这些奖项有进一步的了解，同时展现蕴含在奖章背后的熠熠生辉的科学精神。

#### P12 关于制订国家级国产遥感卫星数据政策的建议

目前，中国国产遥感卫星应用虽然已得到很好的经济社会效益，减少了对国外遥感卫星数据的依赖，但是，当前扩大国产卫星数据应用仍存在很多问题。本文作者指出了中国国产遥感卫星数据的使用目前存在的问题，并提出了相应的对策。

#### P109 创新需要实践来检验

在大众创业、万众创新的大潮中，对于每一个创业、每一次创新，我们都应该竭尽全力，争取成功；但是，也应该有创新失败的思想准备。本文举例说明了创新失败的两种情况。