

肿瘤免疫治疗热门靶点：CD24-SIGLEC10

发表在Nature上的一项研究报道[1]，CD24是卵巢癌和乳腺癌细胞表达的另一种“don't eat me”信号蛋白，被癌细胞用来保护自己，是开发癌症免疫疗法一个非常有前途的靶点。南模生物构建了CD24-SIGLEC10相关小鼠及细胞系，可用于体外功能和体内药效评价。

卵巢癌和三阴性乳腺癌是引起女性癌症患者死亡的两大疾病，这两种癌症具有高转移率，且对抗PD-L1/PD-1免疫治疗的反应都比其他癌症弱，因此其靶向治疗对策较少。我们已经知道癌细胞通过“don't eat me”信号（包括CD47、PD-L1、B2M等）的高表达能够逃脱巨噬细胞的吞噬。而单克隆抗体可以结合它们表面这种抗吞噬信号，从而避免其逃脱巨噬细胞的吞噬。



图片来源：Nature Reviews Cancer, CD24 — a novel 'don't eat me' signal

发表在Nature上的一项研究报道[1]，CD24是卵巢癌和乳腺癌细胞表达的另一种“don't eat me”信号蛋白，被癌细胞用来保护自己，是开发癌症免疫疗法一个非常有前途的靶点。

该研究表明，CD24与巨噬细胞上的Siglec-10分子结合，减少巨噬细胞吞噬，传递“don't eat me”信号。许多肿瘤过度表达CD24，而肿瘤相关的巨噬细胞表达高水平的Siglec-10。敲除CD24或Siglec-10，以及使用CD24单克隆抗体来阻断CD24与Siglec-10的相互作用，都可以强有力地增强实验中巨噬细胞对所有表达CD24的人类肿瘤细胞的吞噬能力。小鼠模型试验表明，同样可以减少肿瘤生长，提高生存时间。该研究揭示了CD24是在多种癌症中高表达的抗吞噬的信号，也证明阻断CD24在癌症免疫疗法中具有治疗潜力。

LETTER

<https://doi.org/10.1038/s41586-019-1456-0>

CD24 signalling through macrophage Siglec-10 is a target for cancer immunotherapy

Amira A. Barkal^{1,2,3,4}, Rachel E. Brewer^{1,2,3}, Maxim Markovic^{1,2,3}, Mark Kowarsky⁵, Sammy A. Barkal¹, Balyn W. Zaro^{1,2,3}, Venkatesh Krishnan⁶, Jason Hatakeyama^{1,7}, Oliver Dorigo⁶, Layla J. Barkal⁸ & Irving L. Weissman^{1,2,3,9*}

CD24，又称热稳定抗原 (heat stable antigen) 或小细胞肺癌簇4抗原 (small-cell lung carcinoma cluster 4)，是一个仅含31个氨基酸的短肽，与鼠热稳定抗原 (HAS, heat stable antigen) 高度同源。CD24是一种高糖基化糖基磷脂酰肌醇锚定表面蛋白，高度糖基化的CD24通过磷脂酰肌醇 (glycosyl-phosphatidyl-inositol, GPI) 锚定在细胞膜内的脂质筏上。作为细胞连接位点上分子间相互作用的媒介，介导细胞间、细胞和基质间的黏附。CD24参与细胞的识别、活化、信号转导、细胞增殖与分化、细胞的伸展与运动等。

CD24的配体Siglec-10是唾液酸结合免疫球蛋白型凝集素 (Siglecs) 的一种。Siglecs在细胞表面表达，大多数Siglecs具有1个或多个基于细胞质免疫受体酪氨酸的抑制基序或ITIM。Siglecs通常在先天免疫系统的细胞上表达（但B细胞表达的Siglec-6除外），并在免疫细胞信号传导中起关键作用。Siglecs通过识别含唾液酸的聚糖作为配体，它们有助于免疫系统区分自身和非自身，应用于调节自适应免疫反应、自身免疫性疾病和免疫耐受、癌症等研究。

Siglec-10能够特异性地结合 α -2,3-或 α -2,6-连接的唾液酸，在单核细胞、嗜酸性粒细胞、B细胞和NK细胞的一个亚群中表达。与大多数Siglecs一样，Siglec-10在其胞质结构域中带有ITIM（基于免疫受体酪氨酸的抑制性基序）。除CD24以外，Siglec-10也是CD52（治疗性单克隆抗体Alemtuzumab的靶点）[2]的配体。

CD24能与先天免疫细胞上的Siglec-10相互作用，抑制响应感染、败血症、肝损伤和慢性移植物抗宿主疾病的破坏性炎症反应。CD24与Siglec-10的结合引发了一种抑制性信号级联，该信号级联是由Src homology region 2 domain中含有磷酸化酶SHP-1和/或SHP-2介导的。这些磷酸酶与Siglec-10细胞质尾部的两个ITIM相关，从而阻断Toll样受体介导的炎症和巨噬细胞吞噬细胞所需的细胞骨架重排。

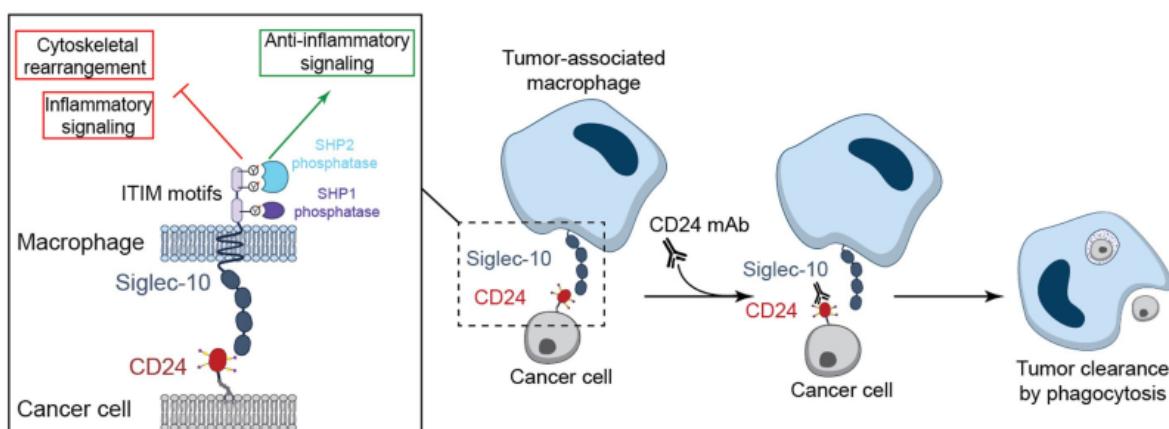


Fig.1 CD24-Siglec-10抑制吞噬作用的示意图[1]

CD24的高表达可能抑制对依赖巨噬细胞功能的治疗的反应，因此CD24的表达可直接预测肿瘤对现有免疫治疗的反应性。CD24和CD47在弥漫性大B细胞淋巴细胞瘤患者中的表达呈负相关。CD24过表达患者的比例与抗CD47+利妥昔单抗联合治疗本病的反应率比较良好，这为特定肿瘤对抗CD24和/或抗CD47单克隆抗体治疗可能产生不同反应提供了可能性。确定癌症和相关巨噬细胞表达的促吞噬和抗吞噬信号的集体表达，可以更好地预测哪些患者可能对治疗产生反应。很多研究者将CD24-Siglecl-10定义为一种天然免疫检查点，是介导抗肿瘤免疫的关键，并为治疗提供了依据CD24具有潜在的抑制作用，尤其有望用于治疗卵巢癌和乳腺癌。

目前CD24相关药物研发情况（不完全统计）：

Product	Phase	Target	Related Disease
SWA11 (mAb)	Preclinical	CD24	Ovarian cancer, Pancreatic cancer, Colorectal cancer
rG7S-MICA (mAb)	Unknown	CD24/NKG2D	Liver cancer
CD24-Fc(MK-7110)	Phase 3	CD24	GVHD、COVID-19

值得一提的是，CD24也与新冠肺炎治疗有密切关系，昂科免疫公司开发的CD24-Fc是一种重组人CD24胞外域和人免疫球蛋白G1 (IgG1) 的Fc段的融合蛋白，最初适用于治疗植抗宿主病 (GVHD)，2020年新冠疫情爆发，科学家们发现该药物可以用于治疗新型冠状病毒肺炎。同年3月，CD24-Fc获得NMPA临床试验批件用于治疗新冠肺炎，4月份获得美国FDA批准三期临床试验，用于治疗住院新冠病毒COVID-19患者 (SAC-COVID) (NCT04317040)。9月份昂科免疫三期临床结果显示，CD24-Fc可以明显缩短痊愈时间，显著减少疾病进展和死亡率。

南模生物构建了CD24-SIGLEC10相关小鼠及细胞系，可用于体外功能和体内药效评价。

模型目录

名称	目录号	类别	状态
CD24-HU	NM-HU-2000060	人源化小鼠	活体
SIGLEC10-HU	NM-HU-2000061	人源化小鼠	活体
Cd24a-KO	NM-KO-190031	基因敲除小鼠	胚胎冻存
Siglecg-KO	NM-KO-200485	基因敲除小鼠	活体
MC38-hCD24	NM-S13-TM08	人源化结肠癌细胞系	可售
MCF-7-Luc	NM-R05A-1	荧光素酶示踪乳腺癌细胞系	可售

验证信息

CD24-HU

品系全称：C57BL/6-Cd24atm1(hCD24)/Smoc

遗传背景：C57BL/6

修饰方式：Humanization

SIGLEC10-HU

品系全称：C57BL/6-Siglecgtm1(hSIGLEC10)/Smoc

遗传背景：C57BL/6

修饰方式：Humanization

MC38-hCD24

品系全称：MC38-Cd24em1(hCD24)/Smoc

品系描述：CD24基因人源化的MC38结肠癌细胞系

Reference:

- [1] Barkal AA, CD24 signalling through macrophage Siglec-10 is a target for cancer immunotherapy. *Nature*. 2019 Aug;572(7769):392-396. doi: 10.1038/s41586-019-1456-0.
- [2] Clark, M. & A. Cooke (2013). Regulation unmasked by activation. *Nat Immunol*. 14 (7): 696-697.