

# 4-1BB (CD137)：T细胞共同刺激又一重要靶标

4-1BB是在免疫系统的多种细胞上表达的共刺激受体，特别是在CD8+ T细胞上。由于其广泛的表达，和4-1BB增强强效和持久免疫效应的能力，使4-1BB成为癌症免疫治疗的临床靶标。

4-1BB是在免疫系统的多种细胞上表达的共刺激受体，特别是在CD8+ T细胞上。由于其广泛的表达，和4-1BB增强强效和持久免疫效应的能力，使4-1BB成为癌症免疫治疗的临床靶标。

## 4-1BB

也叫CD137，和OX40同属肿瘤坏死因子（TNF）受体家族的成员，由肿瘤坏死因子受体超家族成员9（TNFRSF9）基因编码。人4-1BB位于染色体1p36，全长255aa，包含17aa信号肽、169aa的胞外区、27aa跨膜区（p.187-213）和42aa的胞内区。小鼠4-1BB位于小鼠4号染色体75.5cM位置，与人4-1BB大约有60%的序列相似性。

4-1BB是在活化的CD4+和CD8+ T细胞、NKT、NK细胞、DC、巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、嗜中性粒细胞和肥大细胞以及Tregs上表达的诱导型共刺激受体。除了在APC和Foxp3+ Tregs上4-1BB组成型表达，大多数情况下，细胞活化后表面诱导表达4-1BB。利用4-1BB-/-敲除小鼠的多项研究发现4-1BB对维持免疫稳态具有重要作用，且对抗肿瘤免疫记忆至关重要。

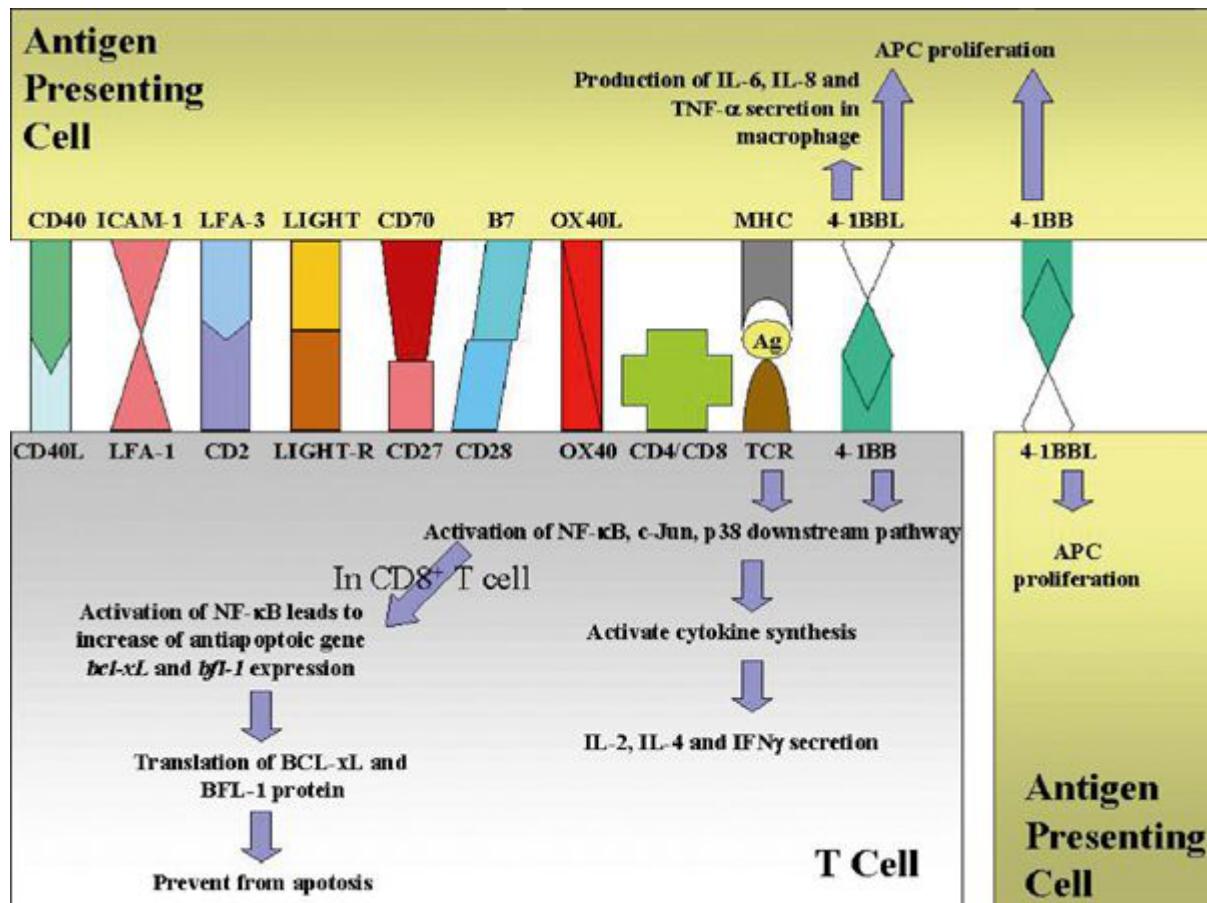
## 4-1BB配体

4-1BB的配体是4-1BBL。人4-1BBL位于染色体19p13.3，小鼠4-1BBL位于17号染色体，是含单个跨膜区段的II型糖蛋白。其在专职APC上表达，包括DC和巨噬细胞以及B细胞。

## 4-1BB在免疫调节中的作用

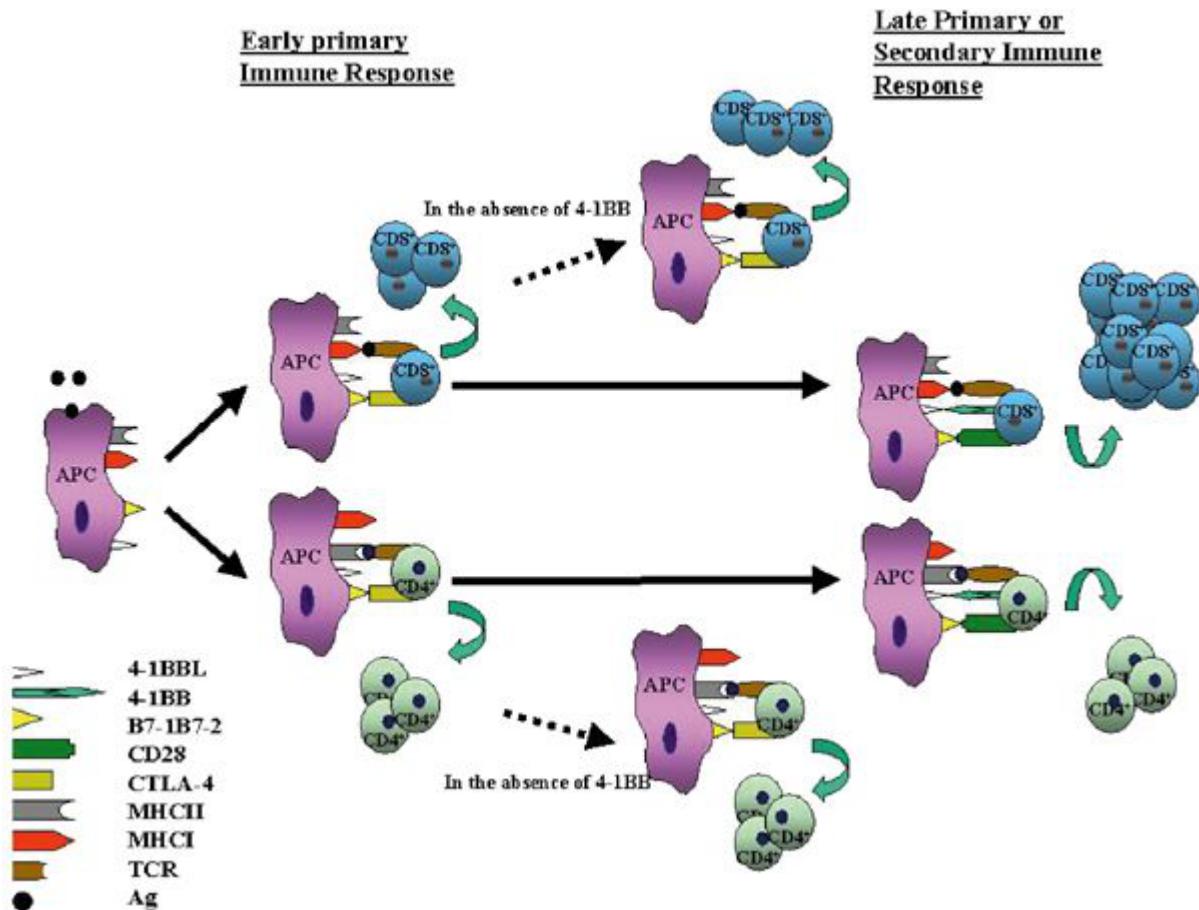
### T细胞活化

在捕获抗原后，APC处理抗原并在其表面上提呈抗原肽。APC上的B7-1，B7-2和抗原肽成为幼稚T细胞的初始激活信号。作为激活的结果，T细胞上的4-1BB和CTLA-4上调。4-1BB募集TNFR相关因子TRAF1和TRAF2形成异源三聚体，通过c-Jun N末端激酶（JNK）途径，细胞外信号调节激酶（ERK）途径，以及通过β-catenin和AKT途径加强信号转导，并通过主转录因子NF-κB调节4-1BB信号，促使细胞因子的产生和分泌。NF-κB的激活还通过增加抗凋亡基因bcl-XL和bfl-1的表达来促进CD8+ T淋巴细胞的存活。



4-1BB: 4-1BBL介导的细胞表面信号传导 (Adam T C Cheuk, et al. 2004)

在晚期免疫应答或二次免疫应答中，CD28被负反馈受体CTLA-4下调。而由 APC表面4-1BBL触发的T细胞上的4-1BB提供了共刺激信号，能维持B-7: CD28介导的细胞激活并进一步增强CD8<sup>+</sup> T细胞增殖和存活能力。对于CD4<sup>+</sup> T细胞而言，4-1BB: 4-1BBL信号传导能诱导细胞扩增，但没有延长细胞存活的作用。

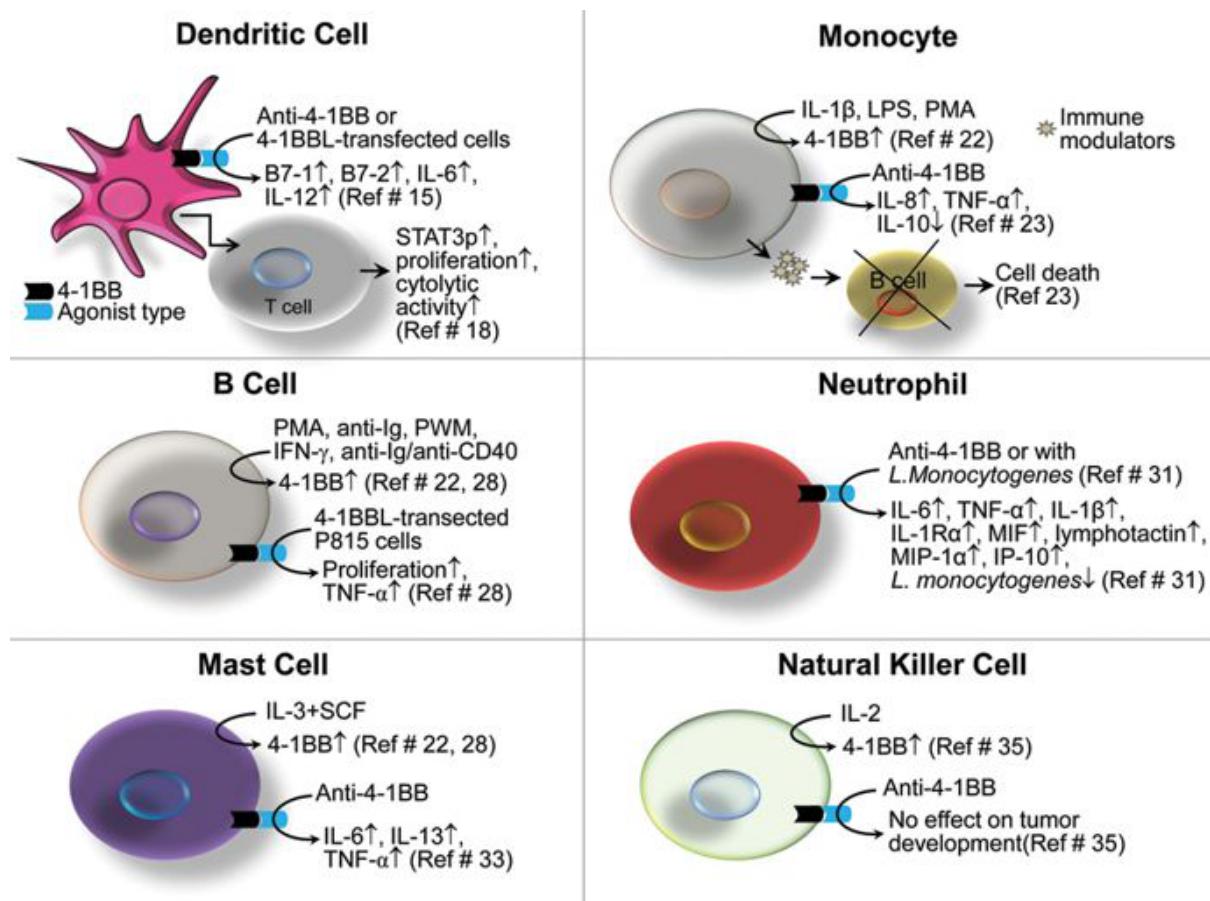


4-1BB: 4-1BBL途径在T细胞活化中的作用 (Adam T C Cheuk, et al. 2004)

## 其它免疫细胞

4-1BB作为一种强大的T细胞特异性共刺激分子，也在许多非T细胞表达，如：DC细胞、单核细胞、B细胞、肥大细胞、NK细胞和中性粒细胞。通过抗-4-1BB激动剂或4-1BBL转染激活4-1BB共刺激信号，可诱导细胞增殖、细胞因子表达、杀菌活性和支持T细胞效应器功能。

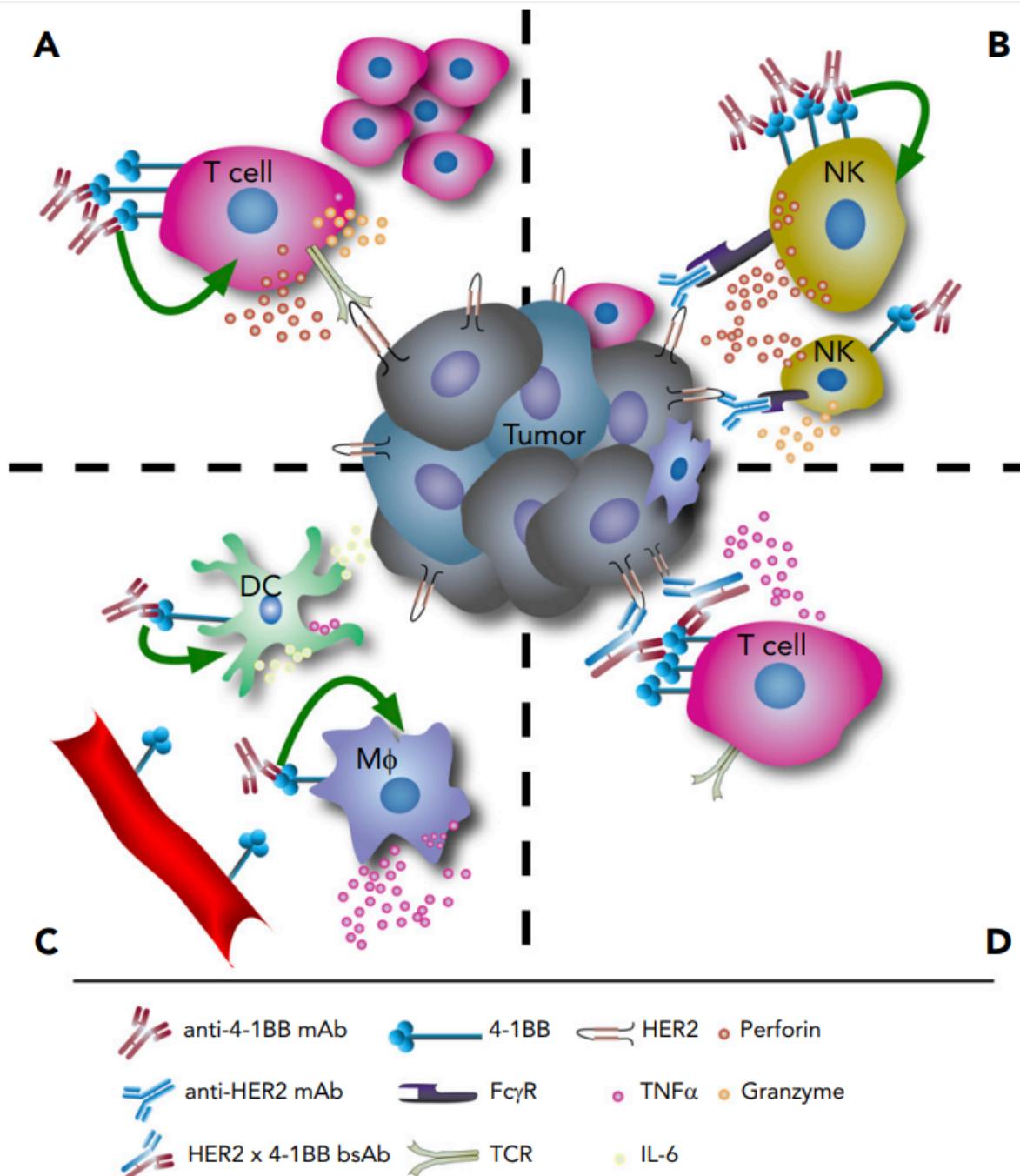
例如：DC细胞中的4-1BB信号传导上调B7-1和B7-2，并增加DC细胞IL-6和IL-12的分泌。激动性抗-4-1BB单克隆抗体增强了DC刺激T细胞增殖的能力，增加STAT3磷酸化，从而加强CD8+ T细胞反应。单核细胞中通过固定化抗-4-1BB激动剂激活原代单核细胞，可诱导IL-8和TNF- $\alpha$ 的产生，但引起IL-10的下调；还会导致B细胞缺失。在4-1BB被触发后，NK细胞上调4-1BB并增加细胞毒性功能以响应4-1BB激动，但在静息NK细胞上的4-1BB激动会减少NK细胞并损害NK细胞的细胞毒性功能。



4-1BB信号对其他免疫细胞的作用 (Dass S Vinay, et al. 2011)

## 4-1BB靶向免疫疗法的多功能作用

抗4-1BB激动剂疗法最有效的途径是通过增加干扰素 $\gamma$ 和多种颗粒酶的表达来刺激CD8+细胞毒性T细胞增殖并增加其效应。也可以刺激CD4+效应T细胞扩增并产生促炎细胞因子。然而，4-1BB刺激对调节性T细胞(Treg)的作用仍有很大争议：4-1BB激动剂治疗可以抑制常规效应细胞分化成Treg，同时抑制Treg的抑制作用，或者相反地，维持Treg的扩增和抑制能力。NK细胞也受益于4-1BB激动剂治疗。4-1BB抗体不仅可以通过Fc / FcR相互作用刺激抗体依赖性细胞介导的细胞毒性，而且活化的NK细胞表达4-1BB成为治疗的靶标。靶向树突细胞的4-1BB激动剂诱导DC成熟和抗原呈递。此外，4-1BB抗体刺激的DC开始表达IL-12和IL-27以及酶IDO以调节T细胞功能。还可以刺激4-1BB +巨噬细胞以增加抗原呈递并产生IL-8以及IDO。



抗4-1BB疗法的免疫调节作用。 (A) 激动性抗-4-1BB mAb疗法诱导T细胞增殖和细胞因子分泌。 (B) 在NK细胞上，4-1BB的刺激增强ADCC。 (C) 激动性抗-4-1BB mAb还可以刺激DC和巨噬细胞以诱导抗肿瘤免疫应答，并且4-1BB在肿瘤相关血管内皮中表达。 (D) 靶向4-1BB和肿瘤抗原（例如HER2）的双特异性抗体可以使免疫效应物和靶细胞紧密接近并促进肿瘤细胞裂解。 (Cariad Chester, et al. 2018)

## 4-1BB抗体的临床研究

尽管可以通过多种机制靶向4-1BB，但其作为单一疗法治疗肿瘤，特别是晚期肿瘤的能力仍是有限的。另外，由于4-1BB的广泛表达，4-1BB激动剂容易造成系统性不良反应。

目前有两种4-1BB激动剂抗体正在进行临床实验：

- Urelumab (BMS-663513, by Bristol-Myers Squibb)
- Utomilumab (PF-05082566, by Pfizer)

多个案例指出Urelumab具有肝毒性和疲劳等不良反应；而Utomilumab在安全性具有优势，但相对于Urelumab，它对受体激动活性较低。

为发挥更强的抗肿瘤效用，同时限制4-1BB相关不良反应，将4-1BB激动剂与其他治疗方式联合使用不失为有效的手段，例如：与基因治疗和溶瘤病毒疗法相结合、与放射治疗或化学疗法相结合、CAR-T细胞治疗相结合等等。当然，最诱人的组合疗法也许就是将4-1BB激动剂与已经批准或临床试验的免疫检查点靶点药物相结合，如：CTLA-4阻滞剂、PD-1/PD-L1轴阻滞剂、TNF受体激动剂（OX40等），多项临床研究正蓄势待发。

4-1BB					
CCR4	Utomilumab and mogamulizumab	Advanced-stage solid tumours	Pfizer	Recruiting	NCT02444793
HER2	Utomilumab and trastuzumab or trastuzumab emtansine	HER2 <sup>+</sup> breast carcinoma	Stanford University	Recruiting	NCT03364348
PD1	Utomilumab and pembrolizumab	Solid tumours	Pfizer	Completed	NCT02179918
CD20	Utomilumab and rituximab	CD20 <sup>+</sup> NHL	Pfizer	Recruiting	NCT01307267
OX40	PF-04518600 and utomilumab	Advanced or metastatic carcinoma	Pfizer	Recruiting	NCT02315066
PDL1	Utomilumab and avelumab	Selected tumour types	Pfizer	Recruiting	NCT02554812
OX40 and PDL1	Utomilumab, PF-04518600 and avelumab	Selected tumour types	Pfizer	Recruiting	NCT02554812
PDL1 and CD20	Utomilumab, avelumab and rituximab (triple combo)	Relapsed or refractory DLBCL	Pfizer	Recruiting	NCT02951156
PDL1 and azacitidine	Utomilumab, avelumab and azacitidine (triple combo)	Relapsed or refractory DLBCL	Pfizer	Recruiting	NCT02951156
LAG3 and PD1	Urelumab, BMS986016 and nivolumab	Recurrent GBM	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center	Recruiting	NCT02658981
Chemotherapy	BMS663513 and chemotherapy	Advanced solid malignancies	Bristol-Myers Squibb	Terminated	NCT00351325
Chemotherapy and RT	BMS-663513 and chemoradiation	NSCLC	Bristol-Myers Squibb	Terminated	NCT00461110
CD20	BMS663513 and rituximab	B cell NHL	Bristol-Myers Squibb	Completed	NCT01775631
EGFR	Urelumab and cetuximab	Advanced or metastatic CRC or advanced or metastatic HNSCC	Bristol-Myers Squibb	Active, not recruiting	NCT02110082
SLAMF7	Urelumab and elotuzumab	Multiple myeloma	Bristol-Myers Squibb	Active, not recruiting	NCT02252263
	Urelumab and nivolumab	Solid tumours and B cell NHL	Bristol-Myers Squibb	Recruiting	NCT02253992
PD1	Neoadjuvant urelumab and nivolumab	Cisplatin-ineligible MIBC	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center	Recruiting	NCT02845323
	Urelumab and nivolumab	Recurrent GBM	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center	Recruiting	NCT02658981
PD1 and cell therapy	Urelumab, nivolumab and adoptive cell therapy	Metastatic melanoma	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute	Recruiting	NCT02652455

抗4-1BB激动剂联合用药的抗肿瘤临床研究（Patrick A. Mayes, et al. 2018）

## 南模生物可提供的成品小鼠：

[4-1BB-HU](#)

[4-1BBL-HU](#)

[PD-1&4-1BB-HU](#)

[PD-L1&4-1BB-HU](#)

[CTLA4&4-1BB-HU](#)

## 参考文献

Cheuk AT, Mufti GJ, Guinn BA. Role of 4-1BB:4-1BB ligand in cancer immunotherapy. *Cancer Gene Ther.* 2004 Mar;11(3):215-26.

Vinay DS, Kwon BS. 4-1BB signaling beyond T cells. *Cell Mol Immunol.* 2011 Jul;8(4):281-4.

Bartkowiak T, Curran MA. 4-1BB Agonists: Multi-Potent Potentiators of Tumor Immunity. *Front Oncol.* 2015 Jun 8;5:117.

Chester C, Sanmamed MF, Wang J, Melero I. Immunotherapy targeting 4-1BB: mechanistic rationale, clinical results, and future strategies. *Blood.* 2018 Jan 4;131(1):49-57.

Mayes PA, Hance KW, Hoos A. The promise and challenges of immune agonist antibody development in cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2018 Jul;17(7):509-527.