

# 南模生物OX40人源化小鼠助推信达生物IB101抗体研发

目前公开的数据显示，有多种OX40的抗体药物已经进入临床研究阶段。2017年信达生物申请了首个OX40抗体专利（IBI101），并于2018年3月完成了临床申请。2020年2月20日，信达生物在Cancer Immunology, Immunotherapy发表了题为“Development and characterization of a novel anti-OX40 antibody for potent immune activation”的论文，研究中发现，IBI101的表位与罗氏pogalizumab不同，与OX40L没有竞争结合效应；IBI101与PD-1抗体有很好的协同效应等。

PD-1和CTLA4是肿瘤免疫中重要的T细胞活性抑制剂，以PD-1和CTLA4为靶点的抗体药物在临床上已经取得了很好的治疗效果。在免疫检查点药物中除了以PD1和CTLA4为代表靶点的抑制剂，另一类就是以OX40为代表靶点的激活剂。

OX40是主要表达于活化的效应T细胞（Teffs）和调节性T细胞（Tregs）的活化受体，是NGFR/TNFR超家族成员之一，为I型跨膜糖蛋白。机体的免疫应答过程中，OX40/OX40L和其它免疫共刺激因子一起可促进CD8+T细胞和CD4+T细胞的存活与扩增；还可降低Tregs的免疫抑制活性，进一步放大T细胞的活化效应。

目前公开的数据显示，有多种OX40的抗体药物已经进入临床研究阶段。2017年信达生物申请了首个OX40抗体专利（IBI101），并于2018年3月完成了临床申请。2020年2月20日，信达生物在Cancer Immunology, Immunotherapy发表了题为“Development and characterization of a novel anti-OX40 antibody for potent immune activation”的论文，研究中发现，IBI101的表位与罗氏pogalizumab不同，与OX40L没有竞争结合效应；IBI101与PD-1抗体有很好的协同效应等。

Cancer Immunology, Immunotherapy  
<https://doi.org/10.1007/s00262-020-02501-2>

ORIGINAL ARTICLE



## Development and characterization of a novel anti-OX40 antibody for potent immune activation

Zhihui Kuang<sup>1</sup> · Hua Jing<sup>1</sup> · Zhihai Wu<sup>1</sup> · Jie Wang<sup>1</sup> · Yiming Li<sup>1</sup> · Haiqing Ni<sup>1</sup> · Pan Zhang<sup>1</sup> · Weiwei Wu<sup>1</sup> · Min Wu<sup>1</sup> · Shuaixiang Zhou<sup>1</sup> · Xuan Qiu<sup>1</sup> · Dongdong Wu<sup>1</sup> · Bianka Prinz<sup>2</sup> · Hemanta Baruah<sup>2</sup> · Bingliang Chen<sup>1</sup> · Michael Yu<sup>1</sup> · Junjian Liu<sup>1</sup>

南模生物为该项研究提供了重要的OX40人源化小鼠模型。

经过几轮筛选，研究人员发现IBI101是最有前景的抗-OX40抗体。首先通过表面等离子共振实验（SPR）及交叉物种亲和力测定发现，IBI101可以与人类和猴子的OX40受体结合，不能够与鼠，兔子等非灵长类的OX40受体结合（该结果提示了构建OX40人源化小鼠作为研究模型的必要性）。

基于细胞的结合 (binding) 和阻断 (blocking) 实验结果发现IBI101与pogalizumab都能够结合OX40受体 (图1a), 但是IBI101阻断OX40/OX40L结合的能力却是pogalizumab的10倍 (图1b)。CD3/CD28诱导刺激CD4+T细胞表达OX40后, IBI101能够以一种浓度依赖的方式激活CD4+T细胞 (图1c, d)。以上的种种证据表明, IBI101是一种潜在的特异性很好的OX40靶点抗体药物。

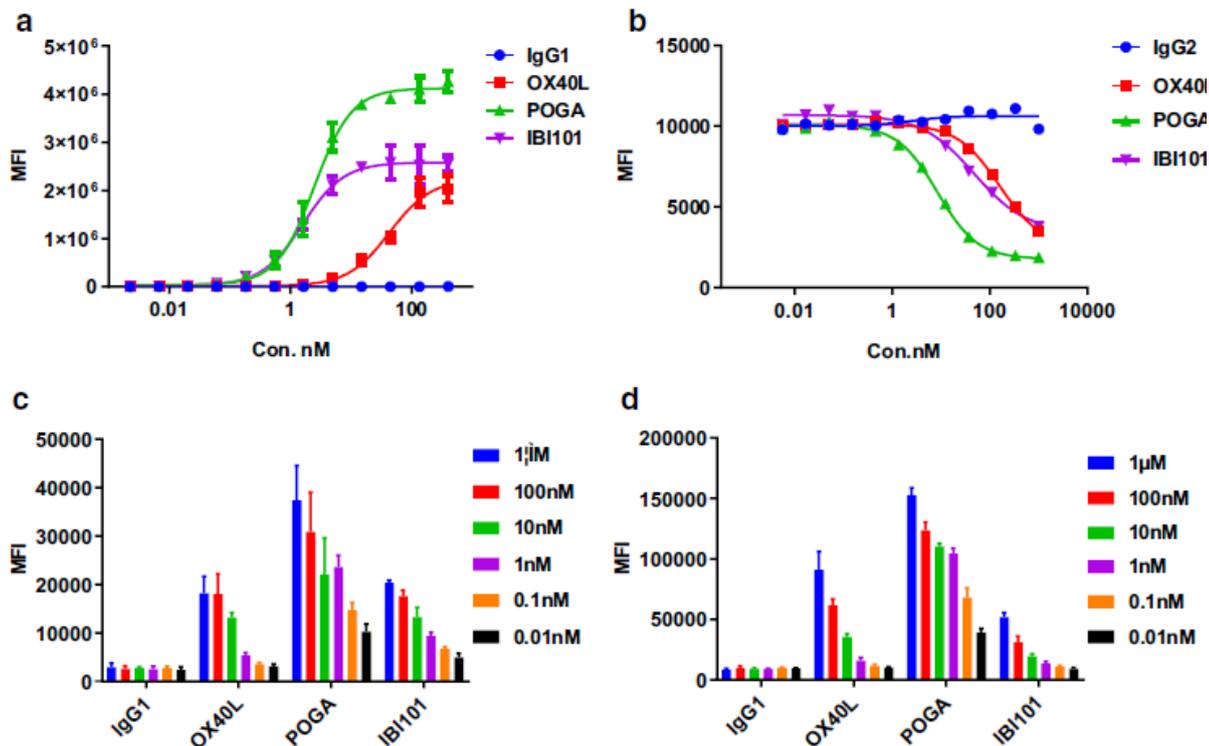


图 1. IBI101的结合和阻断能力实验

前期的研究表明, OX40可激活经典的NF- $\kappa$ B1途径从而促进细胞因子基因的转录以及细胞因子受体的表达。为了进一步探究IBI101体外激活T细胞的效果, 研究人员进行了NF- $\kappa$ B荧光报告实验和发现IBI101能够显著激活依赖于OX40的NF- $\kappa$ B信号通路(图2a)。

以前关于OX40、4-1BB等免疫检验点的研究均发现, Fc $\gamma$ RIIB依赖的cross-linking对于抗体的激动活性至关重要, 而IBI101的激动活性则完全不依赖于Fc $\gamma$ RIIB的cross-linking (图2b), 且与OX40L没有竞争结合效应 (图2c)。与pogalizumab一样, IBI101以一种浓度依赖的方式促进细胞因子IL-2的分泌 (2d), 在CD3/CD28刺激的情况下促进人PBMC中T细胞的增殖 (2e)。

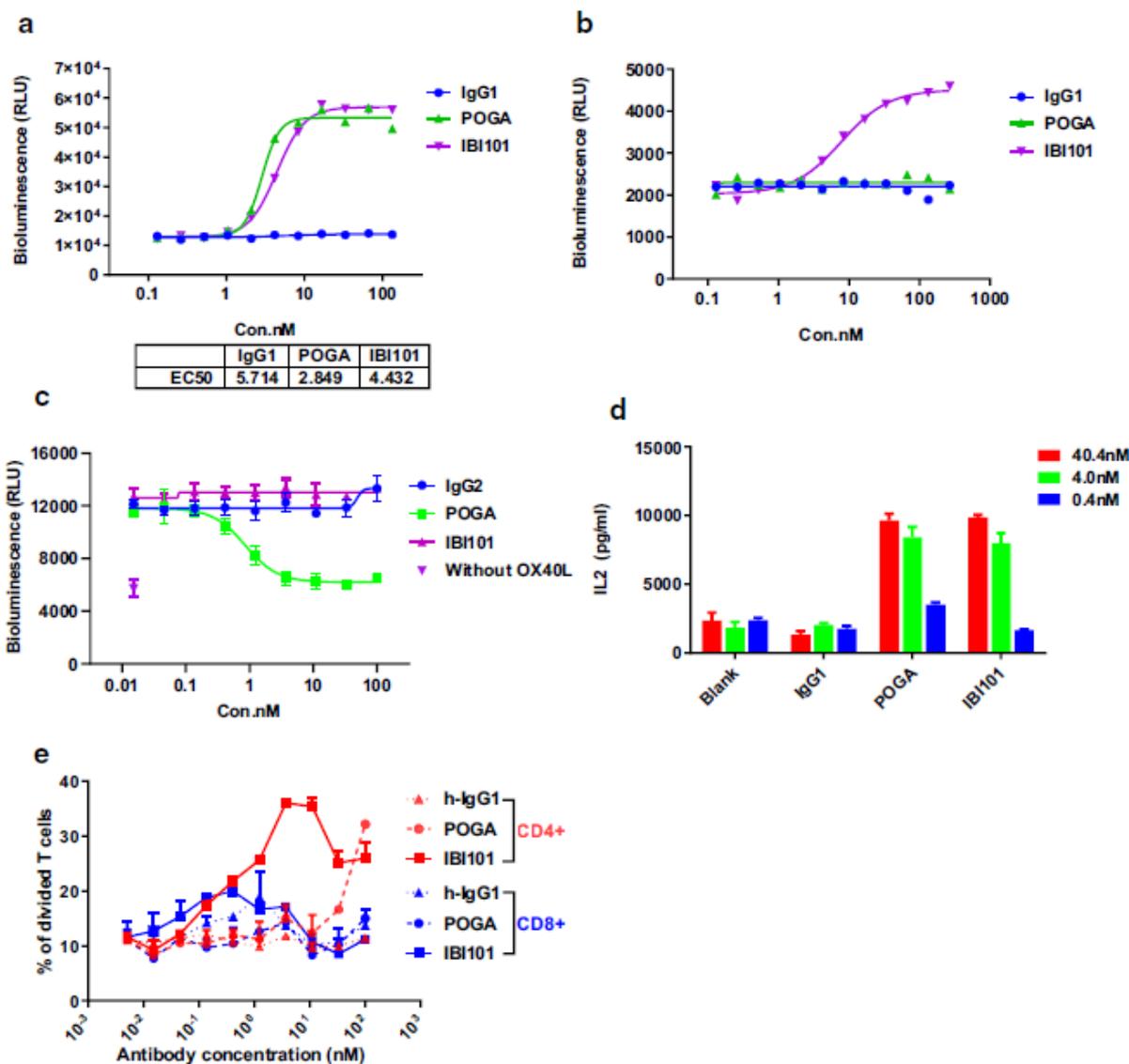


图2. 基于细胞实验的IBI101功能探究

接着，研究人员进行了IBI101体内功能的研究。由于IBI101不能结合鼠源的OX40，因此在重度免疫缺陷小鼠中重建人的免疫细胞，并在该模型中接种人源结肠癌Lovo肿瘤细胞系进行研究。结果发现，相对于pogalizumab来说IBI101有更好的肿瘤抑制效果（图3）。

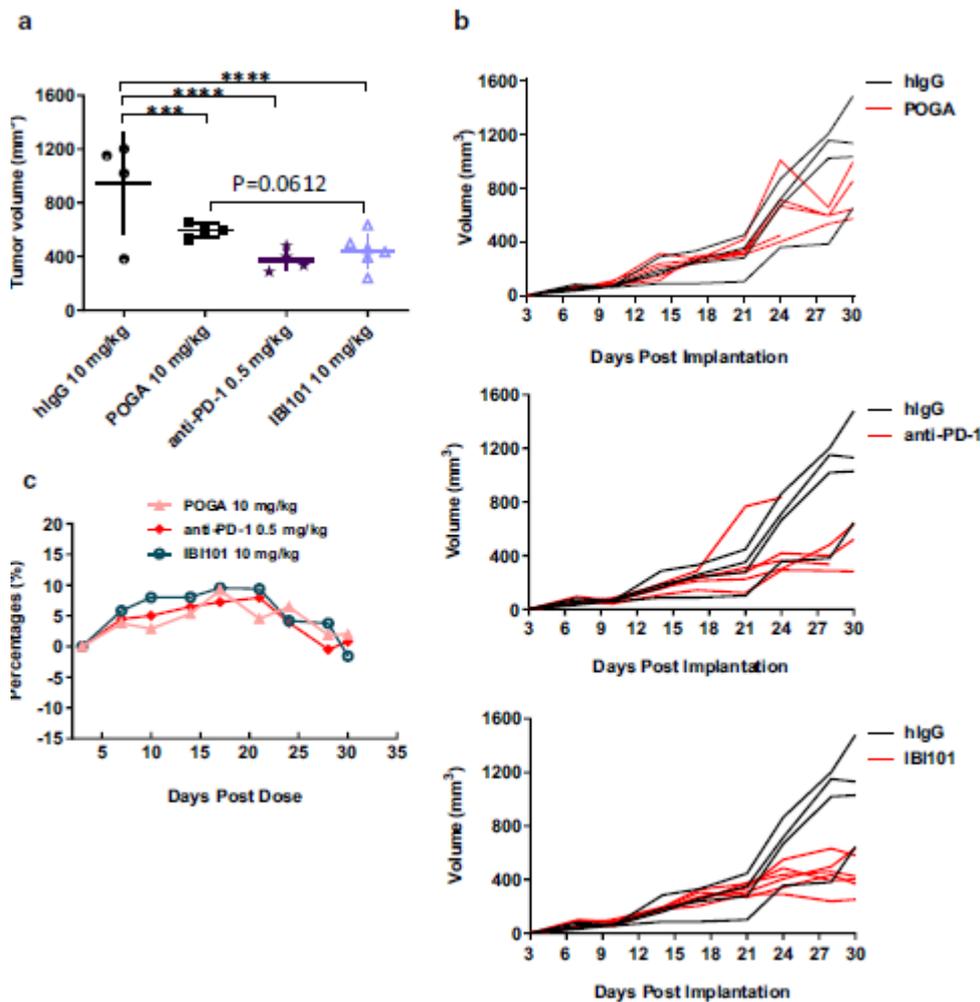


图3. 在NOG免疫细胞人源化小鼠模型中，IBI101能够显著抑制结肠癌细胞系Lovo的增殖

研究人员进一步在南模生物构建的OX40人源化小鼠中通过单药或药物联用治疗，进一步探究IBI101在体内的抗肿瘤效果。研究发现，IBI101单独使用时能够抑制肿瘤的生长，且当和PD-1抗体联用时，具有更加明显的抗肿瘤效果（图4a, b）。在IBI101处理过的肿瘤环境CD4<sup>+</sup>T细胞和Tregs细胞的总量显著增加（图4c），并且肾脏中Tregs细胞的比例显著增加（图4d）。在肿瘤环境中或者肾脏内，肿瘤特异性分泌细胞因子的CD8<sup>+</sup>和CD4<sup>+</sup>细胞数量均显著增加（图4e,f）。

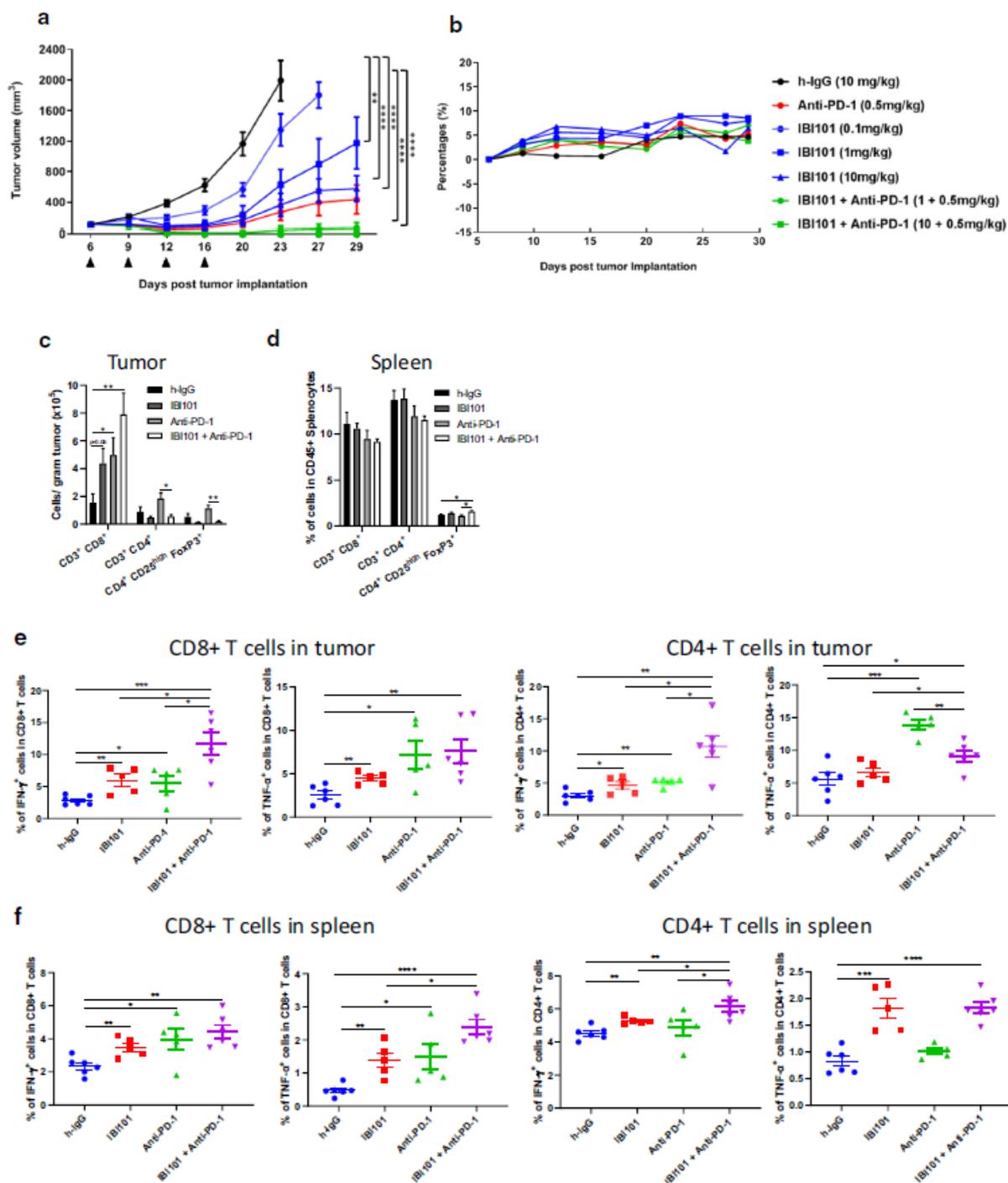


图4. 在OX40人源化小鼠中，IBI101通过激活CD8+T细胞反应从而抑制肿瘤增殖

接下来研究人员进行了IBI101药物的PK检测，发现随着IBI101给药浓度的增加(0.1, 0.5, 2.5 and 12.5 mg/kg)食蟹猴血液中药物的含量也相应直线增加（图5a），并且药物的积累与注射的剂量有着密切的关系（图5b）。

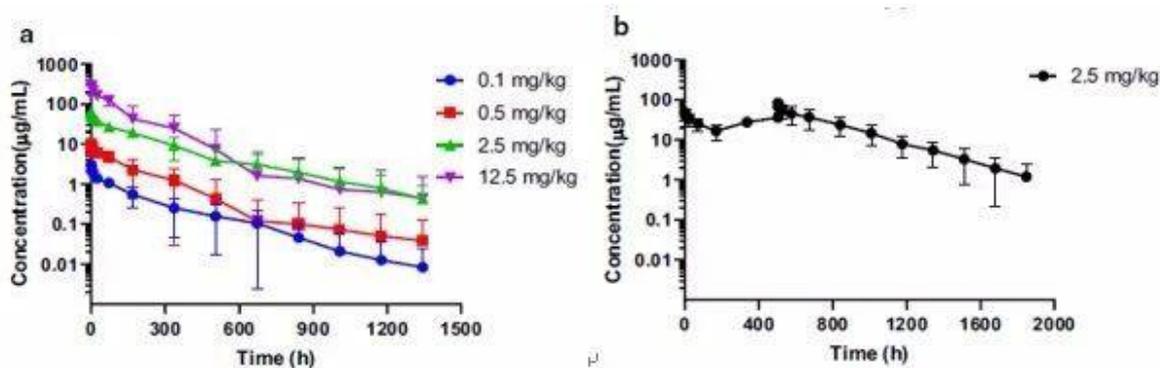


图5. BI101在食蟹猴中的PK 检测

最后，研究人员在食蟹猴中进行了药物安全性的评价，发现IBI101在体内最大的安全浓度是200 mg/kg，且没有观察到任何异常症状。

**最终得出结论：IBI101是一种新型的针对OX40的激动性抗体。**

以上的例子证明了南模生物自主研发的OX40-HU（OX40人源化）小鼠模型是小鼠体内anti-OX40抗体药物筛选和药效评价的有效工具。有关OX40-HU的详细材料及验证数据，请阅读原文。为了配合激活抗肿瘤免疫应答的联合抗体疗法，南模生物还自主研发了OX40与其他靶点的双人源化及三人源化小鼠模型,具体如下：

净化类型	需提供亲本数量	子代数量
IVF净化	雄鼠：≥ 8 周龄，≥ 2 只	6-10 只新生小鼠
体内胚胎移植	雄鼠：≥ 8 周龄，≥ 2 只	新生小鼠（具体数量视雌鼠数量及周龄而定）
	雌鼠：3-8 周龄，≥ 4 只	
IVF净化+ 快速繁育	雄鼠：≥ 8 周龄，≥ 2 只	30-50 只新生小鼠

除此之外，南模生物还自主研发了多种靶点的人源化小鼠模型，为国内外靶向药物的研发提供强有力的支持。如果您有这方面的需求，您可以直接在官网中查询或拨打400-728-0660电话进行咨询。