

增强激动型抗体治疗活性的平台技术以及 用于肿瘤免疫治疗的激动型抗体

背景介绍

肿瘤坏死因子受体 (TNFR) 超家族成员, 包括 T 细胞共刺激受体例如: CD40、OX40、CD137、GITR、CD27, 以及死亡受体例如: FAS、DR3、DR4、DR5, 是重要的肿瘤免疫治疗靶点。针对 TNFR 的激动型抗体被认为是与免疫检查点抑制剂具有同等治疗潜力的免疫治疗方案之一。目前已经有大量的抗 TNFR 激动型抗体被开发出来, 并进入临床测试。但这些激动型抗体的临床抗肿瘤活性都远低于预期, 在过去近十年的研发历程中没有一个激动型抗体成功进入 III 期临床 (见附录)。

研究表明抗 TNFR 激动型抗体的激动活性依赖于其 Fc 片段和抑制性 Fc γ RIIB 受体的结合¹。但目前开发的第一代激动型抗体大都为天然的 IgG, 而天然 IgG 和 Fc γ RIIB 受体的亲和力非常弱, 因而在临床上表现出低的抗肿瘤活性。为此, 第二代的激动型抗体, 例如: APX005M, 对 Fc 片段进行了修饰, 以提高 Fc γ RIIB 结合活性, 但其活性增强的效果仍旧有限。

技术介绍

本项目发明人在研究中发现理想的激动型抗体除了需要具备高的 Fc γ RIIB 受体亲和力之外, 还需要具有高的抑制性 Fc 受体: 激活性 Fc 受体亲和力比值 (I: A 比值)²。基于这一策略, 上海交大医学院的发明人筛选获得了一系列 IgG 抗体重链恒定区变体 (SJTU variants)。人源化小鼠实验表明经 SJTU 变体修饰的激动型抗体具有显著增强的激动活性 (见下页数据支持), 增强效果强于已公开的其他同类修饰, 可望用于开发新一代肿瘤免疫疗法。

竞争优势

➤ 超高活性

SJTU 变体在增强激动型抗体的激动活性的能力上比已公开 Fc 变体都要强。人源化小鼠实验表明 SJTU 变体 1 修饰的 CP-870893 在 36 μ g/鼠的剂量下即可完全清除荷瘤, 而未修饰的 CP-870893 在 200 μ g/鼠的剂量下只有部分抑制荷瘤生长的效果。(CP-870893 是最早由 Pfizer 开发的针对 CD40 靶点的全人 IgG2 激动型抗体, 用于实体瘤免疫治疗以及增强疫苗活性, 后转让给 VLST)

➤ 低潜在毒性

经过 SJTU 变体修饰的激动型抗体可以通过降低剂量, 在达到较高的治疗活性的同时获得比未修饰抗体更好的安全性, 例如降低血小板激活相关毒性²。

➤ 平台技术

SJTU 变体可用于修饰各种抗 TNFR (包括 CD40、OX40、CD137、GITR、CD27、FAS、DR3、DR4、DR5 等) 激动型抗体, 以增强其激动效果, 提高抗肿瘤活性。

更多信息, 请联系:

张志云
高级项目经理

zyzhang@sinoipro.com

电话: 021-60737039

上海盛知华知识产权服务有限公司
上海市徐汇区肇嘉浜路 446 弄 1 号楼 6 楼

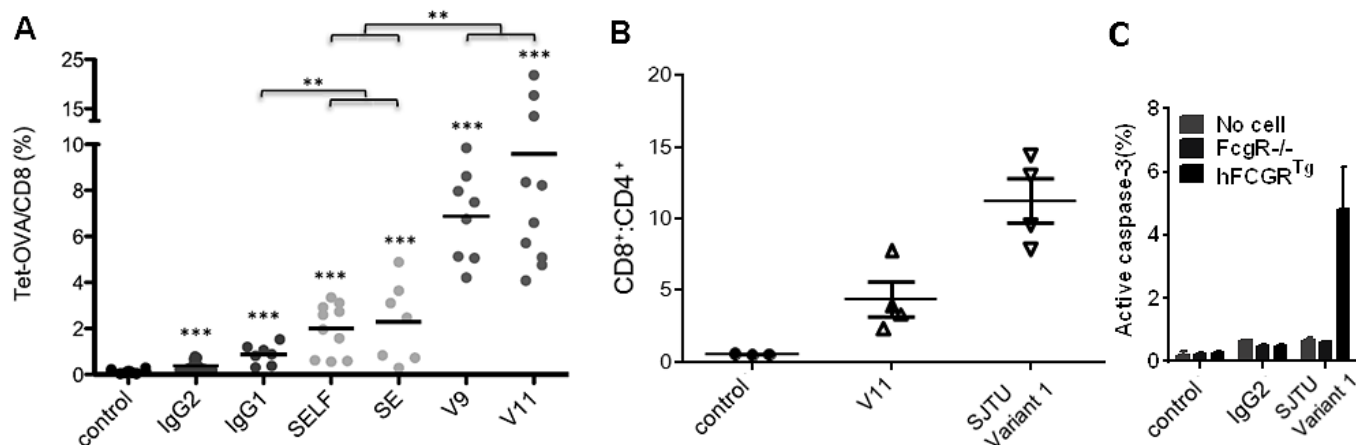
www.sinoipro.com

专利保护

已经申请专利保护，正准备进入 PCT。

数据支持

1. SJTU 变体 1 可以赋予抗 TNFR 激动型抗体超强的激动活性。



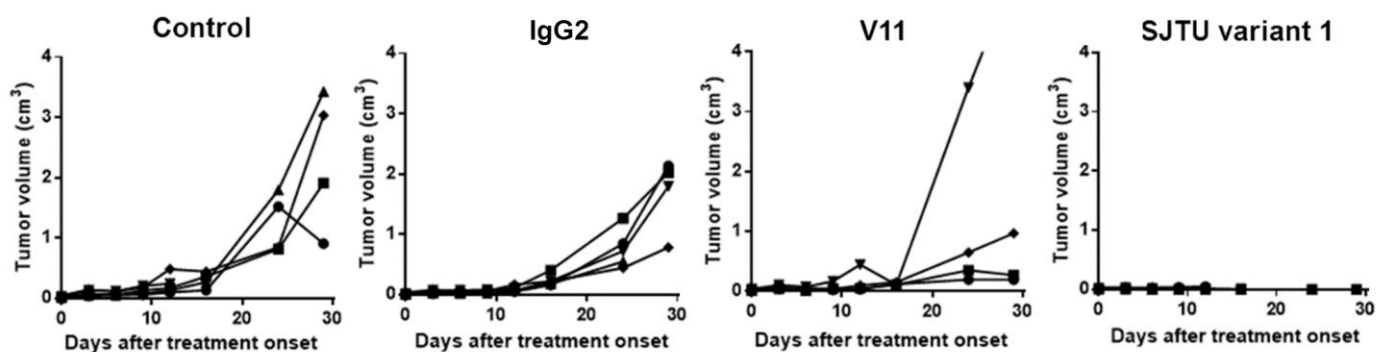
构建了包含不同 Fc 或者重链恒定区修饰的抗体并在动物模型中测试了其免疫激动活性（图 A 和图 B）以及促进细胞凋亡的活性（图 C）。

图 A 引自于本项目发明人共同发表的一篇文章²，数据表明 V11 突变修饰的 CP-870893 较其他众多已经披露的 Fc 突变修饰的 CP-870893 具有更强的刺激 CD8⁺T 细胞增殖的活性。

图 B 显示 SJTU 变体 1 修饰的 CP-870893 在 hCD40/Fc γ R 小鼠中显示出比 V11 修饰的 CP-870893 更强的刺激 CD8⁺T 细胞增殖以及 IFN γ 分泌的活性。

图 C 显示 SJTU 变体 1 修饰的抗鼠 DR5 抗体在 hFc γ R 小鼠中显示出显著增强的细胞凋亡诱导活性。

2. SJTU 变体 1 修饰的 CP-870893 在 hCD40/Fc γ R 小鼠中显示出超强的抗肿瘤活性。



SJTU 变体 1 修饰的 CP-870893 (SJTU variant 1) 在 36 μ g/鼠的剂量下可完全清除荷瘤，V11 变体修饰的 CP-870893 (V11) 在 100 μ g/鼠的剂量下可在部分小鼠中完全抑制荷瘤生长，而未修饰的 CP-870893 (IgG2) 在 200 μ g/鼠的剂量下只有部分抑制荷瘤生长的效果。

参考文献

- Li, F. & Ravetch, J. V. Inhibitory Fc γ receptor engagement drives adjuvant and anti-tumor activities of agonistic CD40 antibodies. *Science* 333, 1030-1034, doi:10.1126/science.1206954 (2011).
- Dahan, R. et al. Therapeutic Activity of Agonistic, Human Anti-CD40 Monoclonal Antibodies Requires Selective Fc γ R Engagement. *Cancer cell* 29, 820-831, doi:10.1016/j.ccell.2016.05.001 (2016).

附录

临床在研的激动型抗体

激动型抗体(开发单位)	靶点	Fc 修饰	临床阶段	I 期临床剂量范围 (最大耐受剂量)	临床抗肿瘤活性 (适应症)
Urelumab (Bristol-Myers Squibb)	4-1BB	天然	II 期	0.3, 1.0, 3.0, 6.0, 10 or 15 mg/kg (>15 mg/kg)	6% PR(Melanoma), 17% SD(Melanoma), 14% SD(Renal cell)
PF-05082566(Pfizer)	4-1BB	天然	II 期	NA	NA
Varlilumab (Celldex)	CD27	天然	II 期	0.1,0.3,1.0,3.0 or 10mg/kg (>10mg/kg)	2% PR+CR, 15% SD (Various solid and hematologic tumors)
XmAb2513(Xencor)	CD30	S239D/I332E	I 期	0.3, 1.0, 3.0, 6.0, 9.0, 12 mg/kg (>12mg/kg)	9% CR+PR, 57% CR+PR+SD (Relapsed or refractory Hodgkin lymphoma)
SGN-30(Seattle Genetics)	CD30	天然	II 期	2, 4, 8, or 12 mg/kg (>12mg/kg)	4% CR, 25% SD (Refractory or recurrent CD30+ hematologic malignancies)
MDX-1401(Medarex)	CD30	non-fucosylated	I 期	NA	NA
CP-870893(VLST)	CD40	天然	I 期	0.01, 0.03, 0.06, 0.1,0.2, 0.3 mg/kg (0.2 mg/kg)	27% OR (Melanoma), 14% OR+24% SD (Advanced solid tumors)
APX005M(Apexigen)	CD40	S267E	I 期	NA	NA
SEA-CD40(Seattle Genetics)	CD40	non-fucosylated	I 期	NA	NA
RO7009789(Roche)	CD40	native	I 期	NA	NA
ADC-1013(Alligator Bioscience)	CD40	native	I 期	NA	NA
SGN-40 (Genentech/ Seattle Genetics)	CD40	天然	II 期	2, 3, 4, 6, or 8 mg/kg (>8mg/kg)	9% OR, 37% CR+PR+SD (Relapsed diffuse large B-cell lymphoma)
PDL 192(Abbott)	Fn14	天然	I 期	NA	NA
TRX518(GITR)	GITR	天然	I 期	0.0001-8 mg/kg (>8mg/kg)	4/41 SD (Advanced solid tumors)
MEDI6469(AstraZeneca)	OX40	天然	II 期	NA	NA
MEDI0562(AstraZeneca)	OX40	天然	I 期	NA	NA
PF-04518600 (Pfizer)	OX40	天然	I 期	NA	NA
HGS-ETR1 (GSK)	DR4	天然	II 期	0.01, 0.03, 0.3, 3, 10, 20mg/kg (>20mg/kg)	无临床活性 (Refractory colorectal cancer); 无临床获益(Non-small-cell lung cancer); 12/41 SD (Advanced solid malignancies)
Conatumumab(Amgen)	DR5	天然	II 期	0.3, 1, 3, 10, 20mg/kg (>20mg/kg)	1/37 PR, 14/37 SD (Advanced solid tumors)
Droxitumab (Genentech)	DR5	天然	II 期	1, 4, 10, 15, 20mg/kg (>20mg/kg)	无临床活性 (Advanced malignancies)
LBY135(Novartis)	DR5	天然	I 期	0.3, 1, 3, 10, 15, 20, 40mg/kg (>40mg/kg)	55.3 % SD (Advanced solid tumors)

OR: 客观有效率; CR: 完全缓解率; PR: 部分缓解率; SD: 疾病稳定率; NA: 不可知。