



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.12.003
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.12.003
Chinese Journal of General Surgery, 2022, 31(12):1569-1577.

· 述评 ·

Fc段改造单克隆抗体在肿瘤治疗中的应用

危彤, 袁芑

(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院 特需医疗部, 北京 100021)



袁芑

摘要

单克隆抗体由抗原结合区域 (Fab) 和可结晶区域 (Fc) 组成。目前, 已有许多研究对单克隆抗体进行改造, 调节抗体与免疫系统的相互作用, 进一步提高肿瘤的治疗疗效。与传统化疗药物相比, 治疗性单克隆抗体具有高靶向性、低毒副作用等特征, 是肿瘤治疗的重要辅助手段。其中, 单克隆抗体的 Fc 段改造是重要的改造方法, Fc 段可识别并结合表达 Fc 受体的免疫细胞以及与血液中的补体结合。相比于传统单克隆抗体, Fc 段改造的单克隆抗体可增强或减弱对受体的亲和力, 通过抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用 (ADCC)、抗体依赖性细胞介导的吞噬作用 (ADCP)、补体依赖的细胞毒性作用 (CDC), 影响抗体半衰期等机制, 影响抗体的生物活性。临床上应用于肿瘤治疗的 Fc 段改造的单克隆抗体中, 更多的是通过影响单克隆抗体与其结合的 Fc γ 受体 (Fc γ R) 的亲和力, 影响 Fc 段效应功能, 增强或减弱 ADCC 效应, 从而展现出更好的抗肿瘤潜力。大多数情况下, 单克隆抗体通过 ADCC 效应介导的肿瘤细胞杀伤, 增强 ADCC 效应可提高单克隆抗体肿瘤治疗疗效。然而, 在以阻断细胞表面受体或细胞因子为目标的单克隆抗体中, 例如免疫检查点抑制剂抗体, Fc γ R 和补体参与的免疫应答反而影响其疗效, 因此需要减弱 ADCC 效应。目前, 广泛应用的 Fc 段工程化改造方法包括如下方向: 针对抗体蛋白序列的改造, 如基于氨基酸取代的蛋白工程技术; 针对抗体蛋白翻译后修饰部分的改造, 这部分以糖基化改造技术为主; 另外, 针对 IgG 亚型框架的改造, 选用新的 IgG 亚型 (如 IgG4) 框架替代传统 IgG1, 也通过影响 Fc 段与 Fc γ R 的亲和力发挥作用。许多研究数据表明, 相较于传统单克隆抗体, Fc 段改造的单克隆抗体在肿瘤治疗中的临床及基础数据具有一定优势, 在乳腺癌、血液肿瘤、肺癌等肿瘤中都展现了良好的抗肿瘤活性。笔者就单克隆抗体经典结构、作用机制, 以及 Fc 段改造单克隆抗体药物的主要策略、临床应用情况、发展前景进行系统介绍。

关键词

抗肿瘤药, 免疫; 单克隆抗体; 分子靶向治疗

中图分类号: R730.5

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82172650); 中国医学科学院临床转化与医学研究基金资助项目 (2019XK320071); 北京市希思科领航肿瘤研究基金资助项目 (Y-2019AZMS-0377)。

收稿日期: 2022-07-09; **修订日期:** 2022-10-11。

作者简介: 袁芑, 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院主任医师, 主要从事恶性肿瘤的综合治疗方面的研究。

通信作者: 袁芑, Email: yuanpeng01@hotmail.com

Application of Fc-modified monoclonal antibodies in cancer therapy

WEI Tong, YUAN Peng

(Department of VIP Medical Services, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

Abstract

Monoclonal antibodies contain an antigen-binding fragment (Fab) and a crystallizable fragment (Fc). Currently, many studies have modified monoclonal antibodies to regulate the interaction between antibodies and the immune system and further improve the therapeutic effect of the tumor. Compared with traditional chemotherapy drugs, therapeutic monoclonal antibodies have the characteristics of high targeting and low toxicity side effects and are an essential auxiliary means of tumor therapy. Among the modification methods, modification of the Fc part of monoclonal antibodies is an important one. The Fc part can recognize and bind to immune cells expressing Fc receptors and bind to the complement components in blood. Compared with traditional monoclonal antibodies, Fc-modified monoclonal antibodies can enhance or weaken the affinity to the receptor and affect the half-life of antibodies and the biological activity of antibodies through antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC), antibody-dependent cell-mediated phagocytotoxicity (ADCP), complement-dependent cytotoxicity (CDC) and other mechanisms. Among the Fc-modified monoclonal antibodies for cancer treatment in clinical practice, most of them exhibit better anti-tumor potential by affecting the affinity of monoclonal antibodies to their binding Fc γ receptor (Fc γ R), thereby affecting the function of Fc segment and enhancing or weakening the ADCC effect. In most cases, a monoclonal antibody can kill tumor cells mediated by the ADCC effect, so enhancing the ADCC effect can improve the efficacy of monoclonal antibodies in tumor treatment. However, in monoclonal antibodies that target to block cell surface receptors or cytokines, such as immune checkpoint inhibitor antibodies, the immune response mediated by Fc γ R and complement may affect the efficacy, and some attenuation of the ADCC effect is required. Currently, the widely used engineering modification methods of the Fc segment include the following directions: the modification of antibody protein sequence, such as protein engineering technology based on amino acid substitution; the modification targeting the post-translational modification of antibody protein, which mainly uses glycosylation modification technology; in addition, the modification of the structural framework of IgG subclasses selecting the framework of new IgG subclass (such as IgG4) to replace the traditional one of IgG1 also exerts function by affecting the affinity of the Fc segment to their Fc γ R. Many studies have demonstrated that compared with traditional monoclonal antibodies, Fc modified monoclonal antibodies have certain advantages in the clinical and fundamental data of tumor therapy, showing good antitumor activity in breast cancer, hematologic tumors, lung cancer and other tumors. Here, the authors systematically demonstrate the classical structures of monoclonal antibodies, the mechanisms of action as well as the main strategies for Fc part modification of the monoclonal antibody drugs, the clinical application and development prospects.

Key words

Antineoplastic Agents, Immunological; Monoclonal Antibodies; Molecular Targeted Therapy

CLC number: R730.5

在肿瘤治疗中,相比于化疗药物,单克隆抗体因其能靶向到肿瘤组织的局部,从而大大降低对正常组织器官产生毒副作用,成为肿瘤治疗的重要手段。单克隆抗体由位于两臂末端的抗原结合片段(antigen-binding fragment, Fab)和结晶片段(crystalline fragment, Fc)组成。Fab主要特异性识别肿瘤相关抗原,进而调控下游的信号通路,而Fc段可以识别并结合表达Fc受体的免疫细胞以及血液中的补体,发挥Fc段效应功能。对Fc段的改造,可影响Fc段效应功能,从而改变单克隆抗体的生物活性。而相比于传统单克隆抗体,经过Fc段工程化改造的单克隆抗体在许多肿瘤中展现出更好的抗肿瘤潜力,因而成为了当今肿瘤药物研发的热点。

1 治疗性单克隆抗体研发历程

1975年,Köhler等^[1]开发出杂交瘤技术,为单克隆抗体的研发奠定了基础,此技术在1984年获得诺贝尔医学和生理学奖。在研究人员的不断努力下,1986年第一个鼠源性单克隆抗体药物muromonab-CD3(orthoclone OKT3)在美国批准上市,但是该药物为鼠源性,免疫源性强,导致药物快速清除,而且IgE抗体可能引起致命的过敏反应。基于此缺陷,借助细胞工程技术和基因工程技术,研究人员用人源性基因序列对鼠源性单克隆抗体的恒定区进行替换,制备出人-鼠嵌合抗体。此后,研究人员又使用人源互补决定簇碱基序列替换鼠源性序列,开发出人源性抗体,将单克隆抗体研发推进至人源化改造时期^[2]。随着生物技术的快速发展,单克隆抗体生产规模的急速扩大,生产技术也正在不断完善,我国的抗体类新药上市申请数量呈井喷式增长。大量研究通过对单克隆抗体进行Fc段改造,调节抗体与免疫系统的相互作用,进一步提高疾病的治愈率。

2 Fc段作用机制

2.1 Fc段改造相关效应功能

目前临床应用的单克隆抗体类药物几乎都属于IgG类。单克隆抗体的Fab段介导特异性靶抗原结合,比如特异性识别肿瘤细胞表面的相关抗原(tumor-associated antigen, TAA),调控与该抗原相

关的信号通路。而Fc段可以识别并结合表达于免疫细胞表面的Fc γ R以及血液中的补体,通过抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)、抗体依赖性细胞介导的吞噬作用(antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP)、补体依赖的细胞毒性作用(complement-dependent cytotoxicity, CDC)影响抗体半衰期等机制,影响抗体的生物活性,从而发挥一系列的生物学作用^[3-5]。

作为Fc段最为重要的效应功能之一,ADCC效应指的是抗体的Fab段结合肿瘤细胞的抗原表位,抗体Fc段与NK细胞、巨噬细胞等表面的Fc γ R结合,介导杀伤细胞直接杀伤靶细胞的过程。

ADCP效应,指抗体的Fab段与相应的抗原表位结合,抗体的Fc段与巨噬细胞或者中性粒细胞的Fc受体结合,通过抗体的桥梁作用,促进吞噬细胞对细菌的吞噬,是治疗性抗体作用于肿瘤细胞的机制之一。例如利妥昔单抗和其他抗CD20抗体被认为在体外和体内的各种动物模型中都能引起有效的ADCP效应^[6]。基于Shields等^[7]的研究,通过在Fc段的相关区域引入氨基酸突变,可增强ADCC和ADCP等效应。

CDC效应,指的是补体参与的细胞毒作用,即通过特异性抗体与细胞膜表面相应抗原结合,形成复合物而激活补体经典途径,所形成的膜攻击复合体对靶细胞发挥裂解效应。研究^[8]表明利妥昔单抗和奥法木单抗这两个靶向CD20的单克隆抗体在清除恶性B细胞的过程中都发挥了CDC效应。通过CDC效应相关的氨基酸突变进行Fc段改造,可增强CDC效应。

Fc段改造还可延长抗体在体内半衰期。FcRn是一种位于细胞膜表面的IgG抗体受体,FcRn可以和抗体的Fc段结合,阻止抗体被溶酶体裂解,可以起到延长抗体在体内半衰期的作用^[9]。通过相关的氨基酸突变进行Fc段改造,可以增加Fc段与FcRn在细胞内的结合,或者减少Fc段和FcRn结合的解离,达到增加半衰期的目的^[6]。临床前研究^[10]显示,经Fc段工程改造的西妥昔单抗和贝伐珠单抗的半衰期明显优于未改造的单抗,从而延长了作用时间。

虽然Fc段改造作用的机制较多,但是目前临床上以增强Fc段效应功能为目的的抗体Fc段改造的应用最为广泛,主要是通过增强与Fc γ R亲和

力,提升ADCC效应,故本文着重介绍与ADCC效应相关的单克隆抗体Fc段改造。ADCC效应主要由NK细胞介导^[11],NK细胞通过激活性FcγR与抗体的Fc段结合,激活NK细胞并刺激穿孔素和颗粒酶等分子的释放,最终导致靶细胞裂解(图1)^[12]。许多临床相关的单克隆抗体类肿瘤药物,如曲妥单抗和马吉妥昔单抗等,均通过诱发ADCC效应杀伤肿瘤细胞^[13]。

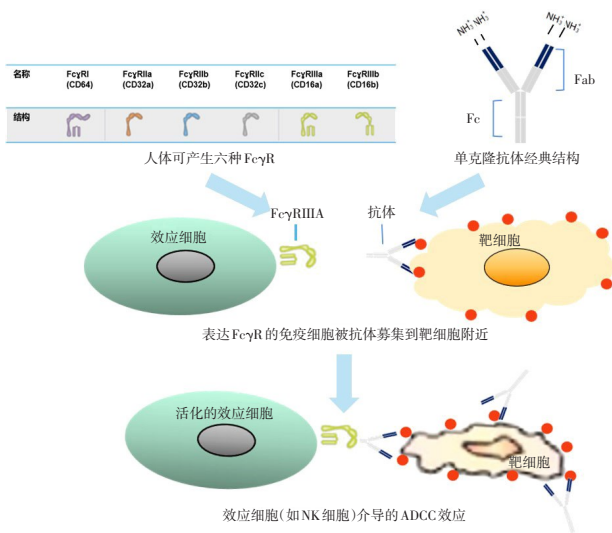


图1 ADCC作用机制示意图

Figure 1 Schematic illustration of the mechanism of ADCC

2.2 FcγR 相关介绍

人体可产生6种FcγR: FcγRI (CD64)、FcγRII (CD32, 包括FcγRIIA、FcγRIIB、FcγRIIC)、FcγRIII (CD16, 包括FcγRIIIA和FcγRIIIB)^[14], 它们均能够结合IgG, 但亲和力大小不同。FcγR在功能上分为两种类型: 激活性FcγR和抑制性FcγR。激活性FcγR (FcγRI、FcγRIIA、FcγRIIC、FcγRIIIA) 与免疫酪氨酸激活基序 (immune tyrosine activation motif, ITAM) 相关。在人类两种激活受体 (FcγRIIA和FcγRIIC) 中, ITAM包含在FcγR本身的胞质结构域内, 而在其余激活受体上, ITAM包含在相关的FcγR中。FcγRIIB包含免疫酪氨酸抑制基序 (immune tyrosine inhibitory motif, ITIM), 是人类中唯一的抑制性FcγR。

由于大多数免疫细胞同时表达激活性和抑制性FcγR, 抗体与FcγR结合后发挥的Fc段效应功能是与激活性和抑制性FcγR结合的综合结果, 因此将抗体对FcγR的相对亲和力定义为激活抑

制比 (A/I)。A/I率是对后续细胞效应的预测标志物, A/I率越高, Fc段效应功能越强^[15-16]。

3 单克隆抗体Fc段改造的策略

抗体Fc段结合活性除了由氨基酸序列决定外, 以糖基化为主的翻译后修饰也有重要影响。目前, 广泛应用的Fc段工程化改造方法包括如下方向: 针对抗体蛋白序列的改造, 如基于氨基酸取代的蛋白工程技术; 针对抗体蛋白翻译后修饰部分的改造, 这部分以糖基化改造技术为主。另外, 针对IgG亚型框架的改造, 选用新的IgG亚型 (如IgG4) 框架替代传统IgG1, 尽管不是典型的Fc段改造, 但也通过影响Fc段与FcγR的亲和力发挥作用。应用不同改造技术, 可以增强或降低其与FcγR的亲和力, 在不同疾病领域中发挥重要作用。大多数情况下, 单克隆抗体通过ADCC效应介导的肿瘤细胞杀伤, 则增强ADCC效应可提高单克隆抗体肿瘤治疗疗效。然而, 在以阻断细胞表面受体或细胞因子为目标的单克隆抗体中, 例如免疫检查点抑制剂抗体, FcγR和补体参与的免疫应答过强反而影响其疗效, 因此需要一些减弱ADCC效应。

3.1 糖基化改造工程

蛋白质糖基化是在内质网和高尔基体中发生的一种翻译后蛋白质修饰^[17]。人类IgG有两个位于Asn297的双触角聚糖, 其中一个N-聚糖修饰是岩藻糖基化^[18]。岩藻糖会阻碍IgG与CD16A的最佳空间结合构象, 去岩藻糖即可增强Fc段与CD16A的结合能力, 提高细胞效应功能^[19-21]。例如, 抗G蛋白偶联受体的抗体莫格利珠单抗对Fc段进行非岩藻糖基化改造, 显著提高了ADCC效应^[22-23]。应用该技术的还有去岩藻糖化的奥滨尤妥珠单抗^[24-29]。乌利妥昔单抗是另一种具有低岩藻糖含量的抗CD20抗体^[30]。糖基化改造后增强了对所有FcRIIIa变体的亲和力, 增强ADCC效应^[31]。

FcγR和补体相互作用与免疫效应物的结合, 也可能对某些单克隆抗体的作用机制有害, 因此可能需要Fc段功能下调或无效的抗体。例如免疫检查点抑制剂不需要Fc段效应功能, 反而需要防止ADCC效应带来的毒性。例如PD-L1单抗阿替利珠单抗通过丙氨酸替换N-糖基化位点实现了该目的。

3.2 基于氨基酸取代的蛋白工程

氨基酸取代方法可以改造单克隆抗体的Fc段

结构,增加A/I率,从而增强Fc γ R介导的细胞效应功能。Shields等^[7]对IgG1的Fc段进行丙氨酸筛选,发现Ser298、Glu333和Lys334对丙氨酸的组合取代增加了对CD16A的结合亲和力。而其他点突变也已被证明可有效增加IgG对CD16A的亲和力,包括Ser239Asp、Ile332Glu,以及GASDALIE变异组合(即Gly236Ala、Ser239Asp、Ala330Leu和Ile332Glu突变组合)^[32-33]。GASDALIE变异组合使IgG的Fc段与CD16A的结合亲和力增加了20倍,而与抑制性Fc γ RIIB的结合亲和力仅略微增加^[33]。另外,研究^[34]结果发现Phe243Leu、Arg292Pro、Tyr300Leu、Val305Ile和Pro396Leu(称为variant 18)的氨基酸变异组合也可以提高与CD16A的结合亲和力。

马吉妥昔单抗是一款Fc段优化型抗HER-2单克隆抗体,它同时优化修饰Fc段5个氨基酸(L235V、F243L、R292P、Y300L和P396L),增强CD16A的亲和力,降低Fc γ RIIB的亲和力。既往研究发现,相较CD16A-158VV基因型患者,F基因型患者曲妥珠单抗临床获益较少,而FF/FV基因型患者,占HER-2阳性乳腺癌患者的85%~90%。马吉妥昔单抗临床前研究^[35]发现,其应用提高了CD16A-158FF/FV基因型细胞的ADCC效应。

另外,在风湿免疫系统疾病中,也有研究^[36-37]通过氨基酸取代后的单克隆抗体增强对抑制性Fc γ R(Fc γ R II B)的亲和力,从而抑制Fc段介导的免疫效应。而在肿瘤治疗中,也有单克隆抗体药物利用蛋白质工程技术实现降低ADCC效应的作用。研究^[38-39]表明,L235A/G237A/E318A IgG1变异抗体无法与效应细胞结合,导致ADCC效应降低25%。一项研究^[38]指出了氨基酸取代L234F/L235E/P331S,可导致与低亲和力Fc γ R的亲和力降低。靶向PD-L1的度伐利尤单抗就包含了这三重突变,使其失去了结合所有Fc γ R的能力^[40-41]。

3.3 IgG4取代IgG1

不同的IgG1类型框架的单克隆抗体,其Fc段受体亲和力不同,其亲和力排序为:IgG1>IgG3>IgG4>IgG2。改变Fc段引发的细胞效应可通过使用不同的亚型抗体作为替代。不同IgG亚型的单克隆抗体的功能差异归因于它们与Fc γ R和C1q的结合能力差异^[42-44],特别是已知IgG4同种型对除Fc γ RI之外的所有Fc γ R均具有低亲和力,因此使用IgG4作为抗体亚型有利于开发Fc段惰性抗体^[42]。

以奥尼妥单抗为例:这是一种基于Veloci-Bi双特异性抗体平台生成的全人源化IgG4型CD3 \times CD20全长双特异性抗体,通过同时靶向成熟T细胞表面的CD3分子以及B细胞肿瘤蛋白CD20,将T细胞与肿瘤细胞接合,实现靶向杀灭B系肿瘤的效果。同时由于奥尼妥单抗是IgG4型抗体,其Fc段功能微弱有效减少ADCC效应,避免T细胞损耗,从而发挥更强效、持久的抗肿瘤作用^[45]。

4 Fc段改造抗体药物的临床应用

4.1 乳腺癌

乳腺癌是目前女性发病率最高的癌种^[46]。对于HER-2阳性晚期乳腺癌,曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗联合紫杉类是目前未用过曲妥珠单抗或曾用过曲妥珠单抗但符合再用条件的HER-2阳性晚期乳腺癌的一线解救治疗方案。

SOPHIA是一项马吉妥昔单抗与曲妥珠单抗头对头比较的随机、开放标签、III期临床研究^[35],其研究表明:相较曲妥珠单抗,马吉妥昔单抗可降低24%疾病进展风险($HR=0.76$, $P=0.03$)。CD16A-158F基因携带者无进展生存期(progression-free survival, PFS)分别为6.9个月 vs. 5.1个月($HR=0.68$, $P=0.005$)。基于SOPHIA研究结果,2020年12月6日美国食品药品监督管理局(food and drug administration, FDA)批准马吉妥昔单抗联合化疗治疗既往接受过两种或以上抗HER-2方案治疗(至少一种用于转移治疗)的HER-2阳性转移乳腺癌患者。NCCN乳腺癌指南推荐马吉妥昔单抗联合化疗作为HER-2阳性转移性乳腺癌的三线治疗方案^[35]。

此外,三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)约占乳腺癌患者的15%,其临床特征是侵袭性强,预后差^[47]。过去几十年中,TNBC的治疗以化疗为主,疗效一直未取得突破。直至近两年,免疫检查点抑制剂等新型药物的应用,为TNBC患者带来了新希望。Fc γ R对靶向检查点抑制受体PD-1的抗体活性的有害作用是显而易见的,经过合理改造的Fc沉默抗体已获得批准。在一项针对不可切除的局部晚期或转移性TNBC的III期临床试验^[48]中,阿替利珠单抗联合白蛋白紫杉醇显著延长了转移性TNBC的无进展生存期(7.2个月 vs. 5.5个月)。

4.2 血液肿瘤

弥漫大B细胞淋巴瘤（diffuse large B cell lymphoma, DLBCL）是成人淋巴瘤中最常见的类型，占到大B细胞淋巴瘤总数的80%以上^[49]。在免疫化疗时代，仍有40%~50%的患者存在难治或复发，DLBCL的治疗一直是临床上的难点。

tafasitamab（MOR208）作为一种抗CD19靶向药物，于2020年获FDA批准用于治疗复发/难治性DLBCL。在RE-MIND研究中，研究者将接受Tafasitamab联合来那度胺治疗的DLBCL患者与单独接受来那度胺的患者的疗效数据进行比较，发现联合治疗组的客观缓解率（overall response rate, ORR）显著优于来那度胺单药治疗患者（67.1% vs. 34.2%）。基于RE-MIND的阳性结果，目前正在进行的L-MIND试验中，研究者将tafasitamab与利妥昔单抗联合苯达莫司汀进行直接比较，该研究的终点结果即将公布^[50]。

临床研究^[50-51]数据显示，与利妥昔单抗相比，奥滨尤妥珠单抗使慢性淋巴细胞白血病（chronic lymphocytic leukemia, CLL）患者的PFS显著延长，以及微小病灶残留的检出率下降。在一项治疗急性髓系白血病（AML）患者临床I/II期试验（NCT02789254）中，靶向Fms样酪氨酸激酶3（FLT3）的单克隆抗体也有良好的表现，FLT3单克隆抗体对Fc受体CD16a具有增强的亲和力，但其临床疗效仍待进一步探索^[52]。

另一种类型的药IgG4取代类药物奥尼妥单抗的临床研究^[45]结果显示：在滤泡性淋巴瘤患者中，≥5 mg剂量组ORR达到92.9%，完全缓解率（complete response, CR）为75.0%；中位缓解持续时间（duration of overall response, DoR）为7.7个月；在复发或难治性DLBCL患者中，≥80 mg剂量组未接受过CAR-T治疗的DLBCL患者，ORR和CR率为60%，DoR为10.3个月。

外周T细胞淋巴瘤是一类较少见的淋巴瘤亚型。由于发病率较低，异质性高，目前其临床预后和疗效尚落后于DLBCL。其标准治疗方案是化疗联合自体造血干细胞移植^[53]。随着近年研究的深入，新型药物的出现为患者争取了更长的生存获益。莫格利珠单抗早在2012年已在日本批准，用于治疗复发或难治性患者T细胞白血病/淋巴瘤（adult T-cell leukemia/lymphoma, ATLL）^[23]。随后在系列临床研究^[22]结果支持下，莫格利珠单抗被FDA

批准用于成人T细胞白血病/淋巴瘤（ATLL）以及真菌性真菌病（MF）和Sézary综合征。在皮肤T细胞淋巴瘤（cutaneous T cell lymphoma, CTCL）的临床试验中，与HDAC抑制剂伏立诺他相比，莫格利珠单抗组患者的PFS更优（7.7个月 vs. 3.1个月）^[54]。在ATLL中，莫格利珠单抗也具有显著的ORR获益^[55]。

4.3 肺癌

肺癌是免疫检查点抑制剂应用较成熟的癌种之一，特别是对于无驱动基因突变的非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）患者。小细胞肺癌（small cell lung cancer, SCLC）是预后较差的肺癌亚型，约占肺癌患者的15%^[56]。近20年，以铂类药物为基础的化疗一直是SCLC的一线标准治疗方案。如今，免疫治疗的应用，也改变了SCLC的治疗格局。在针对SCLC的CASPIAN临床试验中，与单独化疗相比，度伐利尤单抗与化疗联合延长了患者总生存期（overall survival, OS）（13.0个月 vs. 10.3个月）^[57]，目前，度伐利尤单抗在小细胞肺癌及非小细胞肺癌患者中都有较好的临床获益。

在KEYNOTE-024研究^[58]中，与铂类化疗相比，帕博利珠单抗显著改善了晚期一线NSCLC患者的PFS和OS。另外，替雷利珠单抗、帕博利珠单抗和纳武利尤单抗都已在鳞状NSCLC中开展了临床研究。随着更多临床研究数据的发布，Fc段改造工程类抗体药物的获益将越来越明显。

5 讨论与展望

目前在肿瘤治疗中，单克隆抗体的Fc段改造技术要考虑人激活FcγR（FcγRIa、FcγRIIa、FcγRIIIa）和抑制FcγR（FcγRIIb）的比例^[59]。其中，NK细胞介导ADCC效应的关键受体FcγRIIIa有两个基因多态性变异：与IgG1亲和力较高的V158基因型和与IgG1亲和力较低的F158基因型^[60]。这些多态性可增强与FcγR结合以及由此产生的先天免疫细胞功能的增强，研究人员已经使用多种方法来设计单克隆抗体，包括Fc段氨基酸的改变和糖基化工程。另外，改进Fc段ADCC效应与介导抗体依赖的细胞吞噬作用ADCP效应的协同效应以增加肿瘤治疗的效能也是当今的一个重要研究方向^[61]。

目前已有较多的临床证据证明, Fc段改造的单克隆抗体能够使多类型肿瘤患者临床获益。目前国内已上市的抗体类药物中, 越来越多药物通过Fc段工程改造增强对靶细胞的杀伤作用。临床研究中的相关药物疗效也值得期待, 比如针对HER-2阳性晚期乳腺癌的马吉妥昔单抗、应用于淋巴瘤的奥尼妥单抗在临床试验中都展现出了潜力。

但不容忽视的是, 研发单个Fc段改造的单克隆抗体需要高昂的时间、经济成本, 对其研发效率造成一定限制^[62]。抗体改造工程需要面对的另一个挑战是抗体活性和毒性之间的平衡。所以, 虽然Fc段改造的单克隆抗体与传统抗体药物相比表现出了疗效优势, 但是还有很长一段路要走, 如何在保证药物疗效的同时兼顾其他因素, 也需要更多探索。

综上, 随着医药技术的快速发展, 越来越多的Fc段改造的单克隆抗体进入临床应用, 抗体类药物会随着技术的进步克服目前的问题。相信在不久的将来, Fc段改造的单克隆抗体将在肿瘤治疗中占据更重要的地位。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity[J]. *Nature*, 1975, 256(5517):495-497. doi: 10.1038/256495a0.
- [2] Baah S, Laws M, Rahman KM. Antibody-drug conjugates-a tutorial review[J]. *Molecules*, 2021, 26(10): 2943. doi: 10.3390/molecules26102943.
- [3] Chan HTC, Hughes D, French RR, et al. CD20-induced lymphoma cell death is independent of both caspases and its redistribution into triton X-100 insoluble membrane rafts[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(17):5480-5489.
- [4] Nimmerjahn F, Ravetch JV. Fcγ receptors as regulators of immune responses[J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(1): 34-47. doi: 10.1038/nri2206.
- [5] Diebold CA, Beurskens FJ, de Jong RN, et al. Complement is activated by IgG hexamers assembled at the cell surface[J]. *Science*, 2014, 343(6176): 1260-1263. doi: 10.1126/science.1248943.
- [6] Liu RN, Oldham RJ, Teal E, et al. Fc-engineering for modulated effector functions-improving antibodies for cancer treatment[J]. *Antibodies (Basel)*, 2020, 9(4):64. doi: 10.3390/antib9040064.
- [7] Shields RL, Namenuk AK, Hong K, et al. High resolution mapping of the binding site on human IgG1 for Fc γRI, Fc γRII, Fc γRIII, and FcγRn and design of IgG1 variants with improved binding to the Fc γRI[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(9):6591-6604. doi: 10.1074/jbc.M009483200.
- [8] Davis TA, Grillo-López AJ, White CA, et al. Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of re-treatment[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(17):3135-3143. doi: 10.1200/JCO.2000.18.17.3135.
- [9] Blumberg LJ, Humphries JE, Jones SD, et al. Blocking FcγRn in humans reduces circulating IgG levels and inhibits IgG immune complex-mediated immune responses[J]. *Sci Adv*, 2019, 5(12): eaax9586. doi: 10.1126/sciadv.aax9586.
- [10] Zalevsky J, Chamberlain AK, Horton HM, et al. Enhanced antibody half-life improves in vivo activity[J]. *Nat Biotechnol*, 2010, 28(2): 157-159. doi: 10.1038/nbt.1601.
- [11] Lo Nigro C, Macagno M, Sangiolo D, et al. NK-mediated antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in solid tumors: biological evidence and clinical perspectives[J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(5): 105. doi: 10.21037/atm.2019.01.42.
- [12] Zahavi D, AlDeghaither D, O'Connell A, et al. Enhancing antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity: a strategy for improving antibody-based immunotherapy[J]. *Antibody Ther*, 2018, 1(1): 7-12. doi: 10.1093/abt/tby002.
- [13] Herter S, Birk MC, Klein C, et al. Glycoengineering of therapeutic antibodies enhances monocyte/macrophage-mediated phagocytosis and cytotoxicity[J]. *J Immunol*, 2014, 192(5): 2252-2260. doi: 10.4049/jimmunol.1301249.
- [14] Ravetch JV, Bolland S. IgG Fc receptors[J]. *Annu Rev Immunol*, 2001, 19:275-290. doi: 10.1146/annurev.immunol.19.1.275.
- [15] Dahal LN, Dou L, Hussain K, et al. STING activation reverses lymphoma-mediated resistance to antibody immunotherapy[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(13): 3619-3631. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2784.
- [16] Nimmerjahn F, Ravetch JV. Divergent immunoglobulin g subclass activity through selective Fc receptor binding[J]. *Science*, 2005, 310(5753):1510-1512. doi: 10.1126/science.1118948.
- [17] Reily C, Stewart TJ, Renfrow MB, et al. Glycosylation in health and disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(6): 346-366. doi: 10.1038/s41581-019-0129-4.
- [18] Mizushima T, Yagi H, Takemoto E, et al. Structural basis for improved efficacy of therapeutic antibodies on defucosylation of their Fc glycans[J]. *Genes Cells*, 2011, 16(11): 1071-1080. doi: 10.1111/j.1365-2443.2011.01552.x.
- [19] Ferrara C, Grau S, Jäger C, et al. Unique carbohydrate-carbohydrate interactions are required for high affinity binding between FcγRIII and antibodies lacking core fucose[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(31): 12669-12674. doi: 10.1073/

- pnas.1108455108.
- [20] Okazaki A, Shoji-Hosaka E, Nakamura K, et al. Fucose depletion from human IgG1 oligosaccharide enhances binding enthalpy and association rate between IgG1 and FcγRIIIa[J]. *J Mol Biol*, 2004, 336(5):1239–1249. doi: [10.1016/j.jmb.2004.01.007](https://doi.org/10.1016/j.jmb.2004.01.007).
- [21] Matsumiya S, Yamaguchi Y, Saito JI, et al. Structural comparison of fucosylated and nonfucosylated fc fragments of human immunoglobulin G1[J]. *J Mol Biol*, 2007, 368(3): 767–779. doi: [10.1016/j.jmb.2007.02.034](https://doi.org/10.1016/j.jmb.2007.02.034).
- [22] Ollila TA, Sahin I, Olszewski AJ. Mogamulizumab: a new tool for management of cutaneous T-cell lymphoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12:1085–1094. doi: [10.2147/OTT.S165615](https://doi.org/10.2147/OTT.S165615).
- [23] Beck A, Reichert JM. Marketing approval of mogamulizumab: a triumph for glyco-engineering[J]. *MAbs*, 2012, 4(4):419–425. doi: [10.4161/mabs.20996](https://doi.org/10.4161/mabs.20996).
- [24] Mössner E, Brünker P, Moser S, et al. Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell-mediated B-cell cytotoxicity[J]. *Blood*, 2010, 115(22):4393–4402. doi: [10.1182/blood-2009-06-225979](https://doi.org/10.1182/blood-2009-06-225979).
- [25] Klein C, Lammens A, Schäfer W, et al. Epitope interactions of monoclonal antibodies targeting CD20 and their relationship to functional properties[J]. *MAbs*, 2013, 5(1): 22–33. doi: [10.4161/mabs.22771](https://doi.org/10.4161/mabs.22771).
- [26] Niederfellner G, Lammens A, Mundigl O, et al. Epitope characterization and crystal structure of GA101 provide insights into the molecular basis for type I/II distinction of CD20 antibodies[J]. *Blood*, 2011, 118(2): 358–367. doi: [10.1182/blood-2010-09-305847](https://doi.org/10.1182/blood-2010-09-305847).
- [27] Lee HZ, Miller BW, Kwitkowski VE, et al. U.S. food and drug administration approval: obinutuzumab in combination with chlorambucil for the treatment of previously untreated chronic lymphocytic leukemia[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(15): 3902–3907. doi: [10.1158/1078-0432.ccr-14-0516](https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-14-0516).
- [28] Capuano C, Pighi C, Molfetta R, et al. Obinutuzumab-mediated high-affinity ligation of FcγRIIIA/CD16 primes NK cells for IFNγ production[J]. *OncoImmunology*, 2017, 6(3): e1290037. doi: [10.1080/2162402x.2017.1290037](https://doi.org/10.1080/2162402x.2017.1290037).
- [29] Reddy V, Klein C, Isenberg DA, et al. Obinutuzumab induces superior B-cell cytotoxicity to rituximab in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus patient samples[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2017, 56(7): 1227–1237. doi: [10.1093/rheumatology/kex067](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex067).
- [30] Sharman JP, Farber CM, Mahadevan D, et al. Ublituximab (TG-1101), a novel glycoengineered anti-CD20 antibody, in combination with ibrutinib is safe and highly active in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukaemia: results of a phase 2 trial[J]. *Br J Haematol*, 2017, 176(3): 412–420. doi: [10.1111/bjh.14447](https://doi.org/10.1111/bjh.14447).
- [31] Le Garff-Tavernier M, Herbi L, de Romeuf C, et al. Antibody-dependent cellular cytotoxicity of the optimized anti-CD20 monoclonal antibody ublituximab on chronic lymphocytic leukemia cells with the 17p deletion[J]. *Leukemia*, 2014, 28(1): 230–233. doi: [10.1038/leu.2013.240](https://doi.org/10.1038/leu.2013.240).
- [32] Lazar GA, Dang W, Karki S, et al. Engineered antibody Fc variants with enhanced effector function[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(11):4005–4010. doi: [10.1073/pnas.0508123103](https://doi.org/10.1073/pnas.0508123103).
- [33] Ahmed AA, Keremane SR, Vielmetter J, et al. Structural characterization of GASDALIE Fc bound to the activating Fc receptor FcγRIIIa[J]. *J Struct Biol*, 2016, 194(1): 78–89. doi: [10.1016/j.jsb.2016.02.001](https://doi.org/10.1016/j.jsb.2016.02.001).
- [34] Stavenhagen JB, Gorlatov S, Tuailon N, et al. Fc optimization of therapeutic antibodies enhances their ability to kill tumor cells in vitro and controls tumor expansion in vivo via low-affinity activating Fcγ receptors[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(18):8882–8890. doi: [10.1158/0008-5472.CAN-07-0696](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-0696).
- [35] Rugo HS, Im SA, Cardoso F, et al. Efficacy of margetuximab vs trastuzumab in patients with pretreated ERBB2-positive advanced breast cancer: a phase 3 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(4):573–584. doi: [10.1001/jamaoncol.2020.7932](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.7932).
- [36] Chu SY, Vostiar I, Karki S, et al. Inhibition of B cell receptor-mediated activation of primary human B cells by coengagement of CD19 and FcγRIIb with Fc-engineered antibodies[J]. *Mol Immunol*, 2008, 45(15): 3926–3933. doi: [10.1016/j.molimm.2008.06.027](https://doi.org/10.1016/j.molimm.2008.06.027).
- [37] Zhang D, Goldberg MV, Chiu ML. Fc engineering approaches to enhance the agonism and effector functions of an anti-OX40 antibody[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(53): 27134–27146. doi: [10.1074/jbc.M116.757773](https://doi.org/10.1074/jbc.M116.757773).
- [38] Hutchins JT, Kull FC Jr, Bynum J, et al. Improved biodistribution, tumor targeting, and reduced immunogenicity in mice with a gamma 4 variant of Campath-1H[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995, 92(26):11980–11984. doi: [10.1073/pnas.92.26.11980](https://doi.org/10.1073/pnas.92.26.11980).
- [39] Duncan AR, Winter G. The binding site for C1q on IgG[J]. *Nature*, 1988, 332(6166):738–740. doi: [10.1038/332738a0](https://doi.org/10.1038/332738a0).
- [40] Stewart R, Morrow M, Hammond SA, et al. Identification and characterization of MEDI4736, an antagonistic anti-PD-L1 monoclonal antibody[J]. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3(9): 1052–1062. doi: [10.1158/2326-6066.CIR-14-0191](https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-14-0191).
- [41] Oganessian V, Gao CS, Shirinian L, et al. Structural characterization of a human Fc fragment engineered for lack of effector functions[J]. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*, 2008, 64(Pt 6): 700–704. doi: [10.1107/S0907444908007877](https://doi.org/10.1107/S0907444908007877).
- [42] Kretschmer A, Schwanbeck R, Valerius T, et al. Antibody isotypes for tumor immunotherapy[J]. *Transfus Med Hemother*, 2017, 44(5): 320–326. doi: [10.1159/000479240](https://doi.org/10.1159/000479240).

- [43] Bruhns P, Jönsson F. Mouse and human FcR effector functions[J]. *Immunol Rev*, 2015, 268(1):25–51. doi: [10.1111/imr.12350](https://doi.org/10.1111/imr.12350).
- [44] Bindon CI, Hale G, Brüggemann M, et al. Human monoclonal IgG isotypes differ in complement activating function at the level of C4 as well as C1q[J]. *J Exp Med*, 1988, 168(1):127–142. doi: [10.1084/jem.168.1.127](https://doi.org/10.1084/jem.168.1.127).
- [45] Topp MS, Duell J, Li JJ, et al. A phase 2 study of REGN1979, an anti-CD20 x anti-CD3 bispecific antibody (ab), in patients with relapsed/refractory (R/R) B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL) [J]. *Blood*, 2019, 134: 4007. doi: [10.1182/blood-2019-126670](https://doi.org/10.1182/blood-2019-126670).
- [46] 郑向欣, 吴骥, 顾书成, 等. 首诊HER-2阳性局部晚期年轻乳腺癌行改良PCH方案新辅助治疗的临床观察[J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29(11): 1311–1318. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2020.11.004](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2020.11.004).
- Zheng XX, Wu J, Gu SC, et al. Clinical observation of using modified PCH regimen neoadjuvant therapy in young patients with treatment-naïve locally advanced HER-2 positive breast cancer[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2020, 29(11):1311–1318. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2020.11.004](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2020.11.004).
- [47] Lin YT, Lin J, Liu YE, et al. USP7 induces chemoresistance in triple-negative breast cancer via deubiquitination and stabilization of ABCB1[J]. *Cells*, 2022, 11(20): 3294. doi: [10.3390/cells11203294](https://doi.org/10.3390/cells11203294).
- [48] Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(22):2108–2121. doi: [10.1056/NEJMoa1809615](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809615).
- [49] Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(9):842–858. doi: [10.1056/NEJMra2027612](https://doi.org/10.1056/NEJMra2027612).
- [50] Salles G, Duell J, González Barca E, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(7):978–988. doi: [10.1016/S1470-2045\(20\)30225-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30225-4).
- [51] Sehn LH, Martelli M, Trněný M, et al. A randomized, open-label, Phase III study of obinutuzumab or rituximab plus CHOP in patients with previously untreated diffuse large B-Cell lymphoma: final analysis of GOYA[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1):71. doi: [10.1186/s13045-020-00900-7](https://doi.org/10.1186/s13045-020-00900-7).
- [52] Schmied BJ, Lutz MS, Riegg F, et al. Induction of NK cell reactivity against B-cell acute lymphoblastic leukemia by an fc-optimized FLT3 antibody[J]. *Cancers*, 2019, 11(12): 1966. doi: [10.3390/cancers11121966](https://doi.org/10.3390/cancers11121966).
- [53] Abeyakoon C, van der Weyden C, Harrop S, et al. Advances in frontline management of peripheral T-cell lymphoma[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2021, 21(6):368–378. doi: [10.1016/j.clml.2021.01.012](https://doi.org/10.1016/j.clml.2021.01.012).
- [54] Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, et al. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(9): 1192–1204. doi: [10.1016/S1470-2045\(18\)30379-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30379-6).
- [55] Ishida T, Utsunomiya A, Jo T, et al. Mogamulizumab for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma: updated follow-up analysis of phase I and II studies[J]. *Cancer Sci*, 2017, 108(10):2022–2029. doi: [10.1111/cas.13343](https://doi.org/10.1111/cas.13343).
- [56] Farid S, Liu SV. Chemo-immunotherapy as first-line treatment for small-cell lung cancer[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2020, 12: 1758835920980365. doi: [10.1177/1758835920980365](https://doi.org/10.1177/1758835920980365).
- [57] Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen YB, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10212):1929–1939. doi: [10.1016/S0140-6736\(19\)32222-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32222-6).
- [58] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(7):537–546. doi: [10.1200/JCO.18.00149](https://doi.org/10.1200/JCO.18.00149).
- [59] Chen TF, Sazinsky SL, Houde DM, et al. Engineering aglycosylated IgG variants with wild-type or improved binding affinity to human fc gamma RIIA and fc gamma RIIIA[J]. *J Mol Biol*, 2017, 429(16):2528–2541. doi: [10.1016/j.jmb.2017.07.001](https://doi.org/10.1016/j.jmb.2017.07.001).
- [60] Viansone AA, Boggiani D, Musolino A. Prognostic role of immunoglobulin G fragment C receptor polymorphisms in solid tumors[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(1): 132. doi: [10.1001/jamaoncol.2017.2802](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.2802).
- [61] Saxena A, Wu DH. Advances in therapeutic fc engineering - modulation of IgG-associated effector functions and serum half-life[J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 580. doi: [10.3389/fimmu.2016.00580](https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00580).
- [62] Yamane-Ohnuki N, Satoh M. Production of therapeutic antibodies with controlled fucosylation[J]. *mAbs*, 2009, 1(3): 230–236. doi: [10.4161/mabs.1.3.8328](https://doi.org/10.4161/mabs.1.3.8328).

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式:危彤,袁芃. Fc段改造单克隆抗体在肿瘤治疗中的应用[J]. *中国普通外科杂志*, 2022, 31(12):1569–1577. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2022.12.003](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.12.003)

Cite this article as: Wei T, Yuan P. Application of Fc-modified monoclonal antibodies in cancer therapy[J]. *Chin J Gen Surg*, 2022, 31(12): 1569–1577. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2022.12.003](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.12.003)