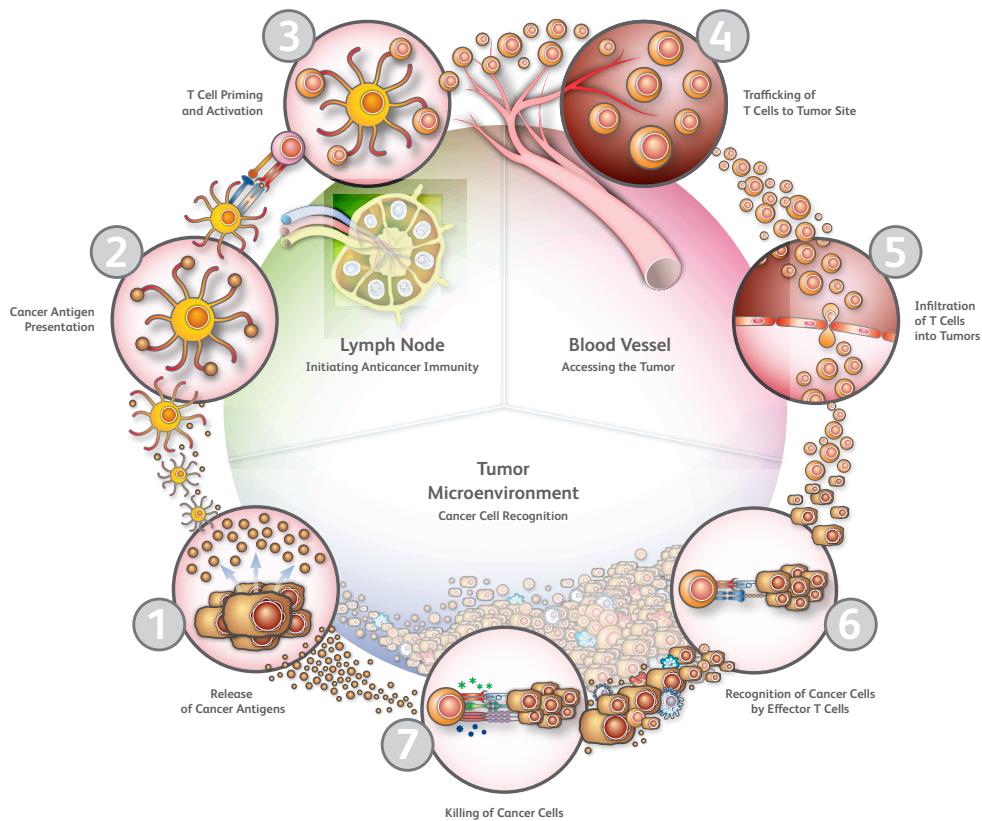




癌症免疫療法：免疫檢查點

Cancer Immunotherapy : Immune Checkpoint



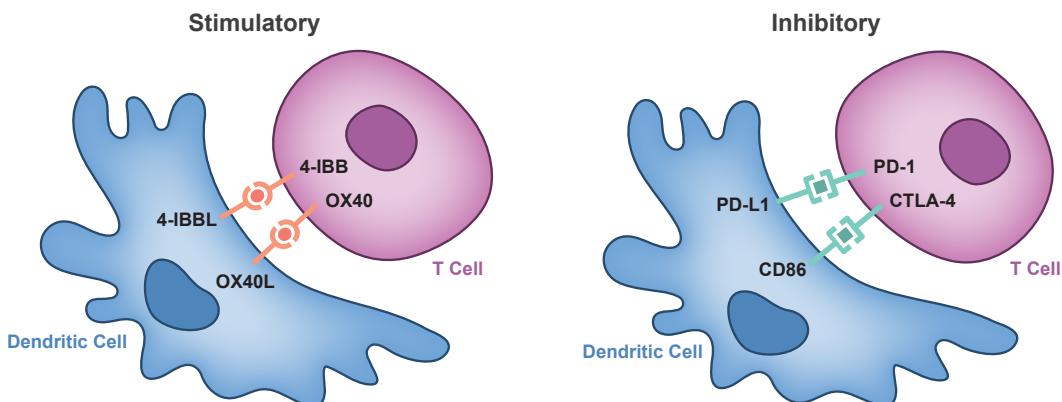
癌症免疫療法：免疫檢查點

Cancer Immunotherapy : Immune Checkpoint

免疫檢查點是生物體內的保護機制之一，在正常免疫系統啟動下，T 細胞可以執行抗原專一性的細胞毒殺作用，並誘發後續免疫反應，對抗外來生物體；同時 T 細胞也需要免疫檢查點來進行調節，避免對抗外來細胞時傷及自身細胞或組織。

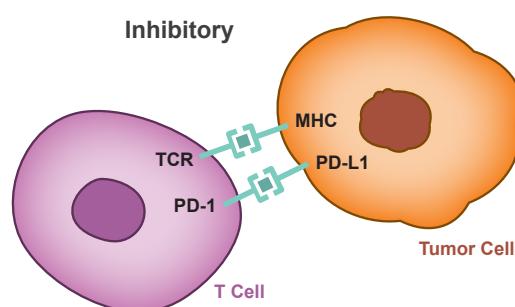
T 細胞與抗原呈現細胞 (antigen-presenting cells) 之間的交互作用

樹突細胞 (DC) 是專業的抗原呈現細胞 (APC)，負責捕捉、處理和呈遞抗原給 T 細胞。T 細胞上的 OX40 與 DC 上的 OX40L 結合後，可增強 T 細胞的增殖和存活，並促進細胞因子的分泌。反之，T 細胞上的 CTLA-4 與 DC 上的 CD86 結合後，可抑制 T 細胞的活化，防止過度免疫反應，避免自體免疫的發生。



T 細胞與癌細胞之間的交互作用

T 細胞的活化或抑制可透過如 OX40, 4-1BB, PD-1, CTLA-4 等分子進行調控，以維持免疫系統的平衡，而癌細胞利用了這些免疫檢查點來逃避免疫系統的追殺，通過表達 PD-L1 與 T 細胞上的 PD-1 結合，來抑制 T 細胞的活化，讓癌細胞得以生存。



免疫檢查點分子介紹



OX40 (CD134)

主要表達在活化的 T 細胞及嗜中性白血球 (neutrophil)，尤其是 CD4+ T 細胞，提供必要的共刺激信號，增強 T 細胞的增殖和壽命，也增強 T 細胞消滅病原體的能力。癌症療法中，透過刺激 CD134 可以增強抗腫瘤免疫反應。



4-1BB (CD137)

主要表達在活化的 T 細胞 (包括 CD8+ 和 CD4+ T 細胞) 以及 NK 細胞、DC，可增強 T 細胞的增殖和壽命，誘導多種細胞因子的產生，增強 T 細胞消滅病原體的能力。癌症療法中，透過刺激 CD137 可以增強抗腫瘤免疫反應。



PD-L1

廣泛表達於包括 T 細胞、B 細胞、DC 、 Macrophages 以及多種腫瘤細胞，PD-L1 與 PD-1 結合後，向 T 細胞傳遞抑制信號，減少 T 細胞的活化和增殖，可防止自體免疫反應；而有些腫瘤細胞可以表達高水平的 PD-L1，通過與 PD-1 結合，抑制 T 細胞的抗腫瘤活性，來逃避免疫系統的攻擊。



MHC class II

主要表達在 B 細胞、DC 和 Monocytes，透過將抗原呈現給 T 細胞受體 (TCR) 結合，來調控 T 細胞的活化和分化，且 HLA-DR 與多種自身免疫性疾病有關。



CD80/86

主要表達於 DC 和 B 細胞，與 T 細胞上的 CD28 和 CTLA-4 相互作用，對 T 細胞的活化和抑制起重要作用。CD80/86 是癌症免疫治療的潛在靶點，利用調節 CD86 的信號傳導可以增強或抑制免疫反應，進而影響腫瘤的生長和免疫逃逸。



CTLA-4 (CD152)

主要表達在活化的 T 細胞和 NK 細胞，尤其是調節性 T 細胞，CD152 與 CD80 和 CD86 結合，傳遞抑制信號，減少 T 細胞的活化和增殖，有助於防止免疫反應過度。CTLA-4 是癌症免疫治療的重要靶點，CTLA-4 抑制劑被用於解除腫瘤微環境中的免疫抑制，提高 T 細胞對腫瘤的攻擊能力，已在多種癌症 (如黑色素瘤、非小細胞肺癌和腎細胞癌) 中展示了顯著的療效。



PD-1

主要表達在活化的 T 細胞、B 細胞和 NK 細胞，PD-1 與 PD-L1 結合，傳遞抑制信號，減少 T 細胞的活化和增殖，有助於防止免疫反應過度。PD-1 是癌症免疫治療的重要靶點，PD-1 抑制劑被用於解除腫瘤微環境中的免疫抑制，提高 T 細胞對腫瘤的攻擊能力，已在多種癌症（如黑色素瘤、非小細胞肺癌）中展示了顯著的療效。



LAG-3

主要表現在 T 細胞、NK 細胞、B 細胞和 DC 的表面，在腫瘤微環境中，LAG-3 和 MHC-II 結合，傳遞抑制信號，降低 T 細胞的增殖和活性，幫助腫瘤細胞逃避免疫監視。LAG-3 已成為癌症免疫療法的潛在靶點，透過抑制 LAG-3，可以重新激活 T 細胞，增強抗腫瘤免疫反應。已有多種針對 LAG-3 的單株抗體正在進行臨床試驗，用於治療各類癌症，尤其是那些對其他免疫檢查點抑制劑（如 PD-1、CTLA-4）反應不佳的癌症。



TIM-3

常表現在 CD4+ T 細胞的 Th1 和 CD8+ T 細胞的表面，在腫瘤微環境中，與 Galectin-9 結合時，會抑制 T 細胞的活性和增殖，使腫瘤細胞能夠逃避免疫監視，從而促進腫瘤生長和轉移。TIM-3 是癌症免疫療法的重要靶點，通過抑制 TIM-3，可以恢復 T 紹細胞的功能，增強對腫瘤的免疫反應。



TIGIT

主要表現在 T 細胞、NK 細胞，TIGIT 在調控免疫反應、維持免疫平衡和參與腫瘤免疫逃逸中扮演著關鍵角色。與 PVR (CD155) 結合，傳遞抑制信號，抑制 T 紹細胞和 NK 紹細胞的活性，減少炎症反應，有助於防止過度免疫反應，還能夠促進 DC 分泌 IL-10，從而增強免疫耐受性。TIGIT 在腫瘤微環境中高表達，使 T 紹細胞和 NK 紹細胞受到抑制，幫助腫瘤細胞逃避免疫系統的監視和攻擊，使 TIGIT 成為癌症免疫療法的重要靶點。

Table 1. 抗原呈現細胞或癌細胞與 T 紹細胞之間的交互作用

APC/Tumor	T cell	Cell to cell regulation
OX40L	OX40	Stimulatory
4-1BBL	4-1BB	Stimulatory
PD-L1	PD-1	Inhibitory
HLA-DR	LAG-3	Inhibitory
CD86/CD80	CTLA-4	Inhibitory
CD86/CD80	CD28	Stimulatory
Galectin-9	TIM-3	Inhibitory
CD155	TIGIT	Inhibitory

免疫檢查點抑制劑

Immune Checkpoint Inhibitors

在癌症治療中，通過抑制免疫檢查點來增強免疫反應已成為一種有效的方法。免疫檢查點抑制劑如抗 CTLA-4、抗 PD-1 和抗 PD-L1 抗體，能夠解除腫瘤微環境對 T 細胞的抑制，從而增強抗腫瘤免疫反應。

通過檢測生物標記 (biomarkers) 可以讓病患在接受免疫藥物治療前，預測是否適用免疫檢查點抑制劑，也可以監控後期療效，追蹤病患是否有疾病惡化的風險，以提高癌症患者的存活率。

BD 公司提供 10 色流式抗體 panel，可以應用於 BD FACS Lyric 平台，利用多參數分析來監控這些免疫檢查點的變化，以利及時調整治療癌症的方法。

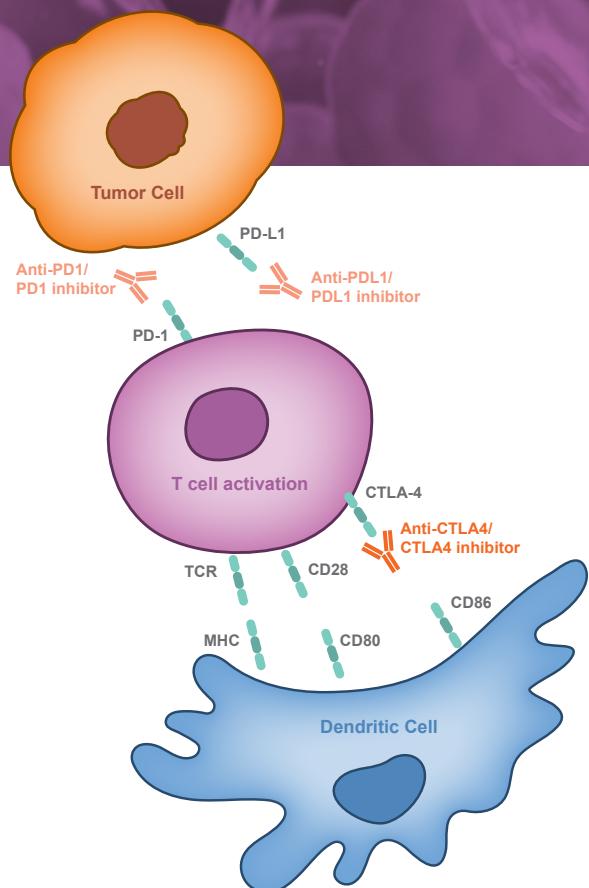
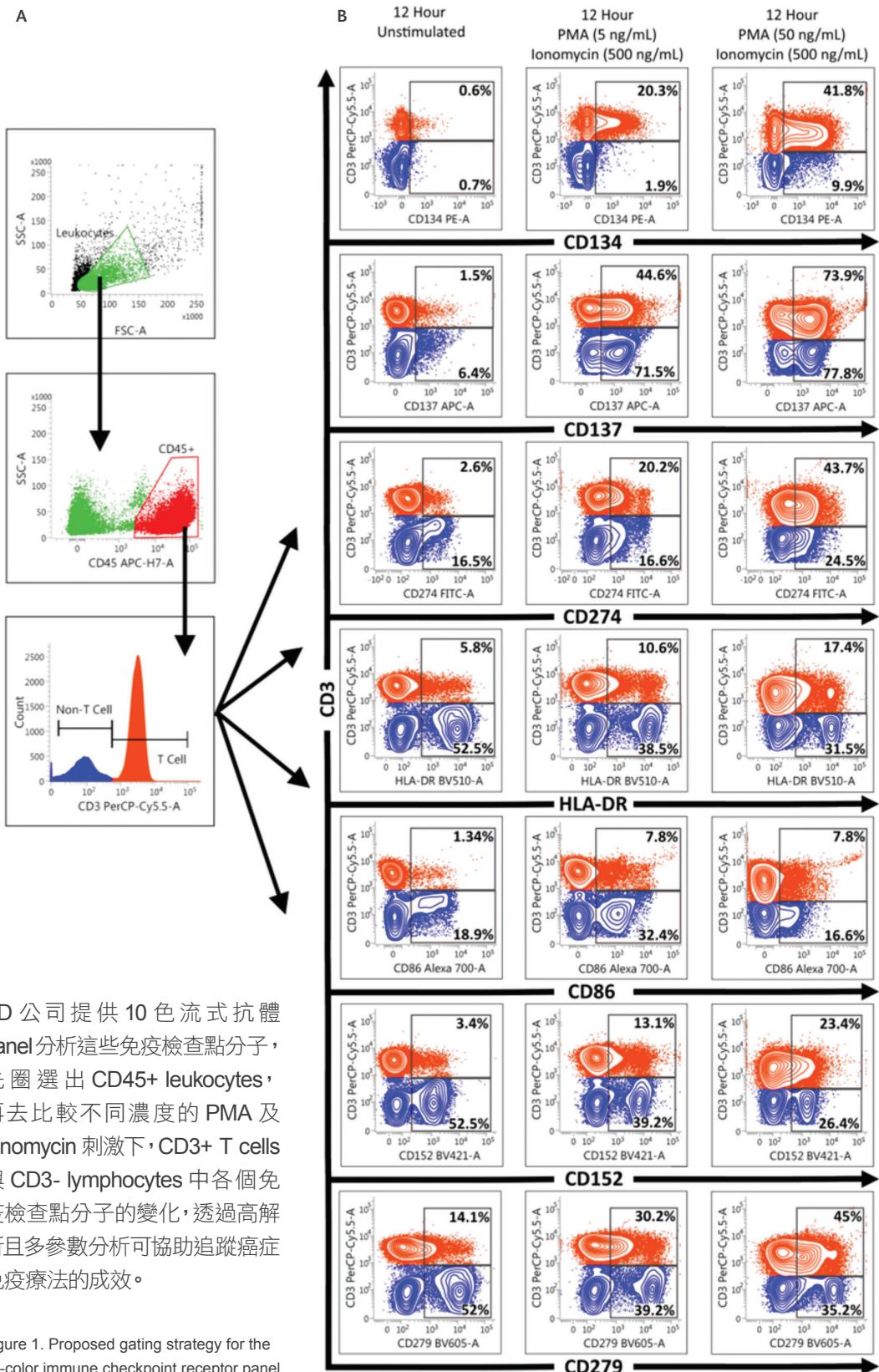


Table 2. A 10-color antibody panel for the characterization and quantitation of immune checkpoint receptors on activated T cells.

Target Antigen	Alternate Name	Clone	Fluorophore	BD Catalog No.
1 CD45	PTPRC	2D1	APC-H7	560178
2 CD3	n/a	SK7	PerCP-Cy™5.5	340949
3 HLA-DR	n/a	G46-6	BD Horizon BV510	563083
4 CD28	n/a	CD28.2	PE-Cy™7	560684
5 CD134	OX40	ACT35	PE	555838
6 CD137	4-1BB	4B4-1	APC	550890
7 CD274	PD-L1	M1H1	FITC	558065
8 CD86	B7-2	2331	Alexa Fluor® 700	561124
9 CD152	CTLA-4	BNI3	BD Horizon BV421	562743
10 CD279	PD-1	EH12.1	BD Horizon BV605	563245



BD 公司提供 10 色流式抗體 panel 分析這些免疫檢查點分子，先圈選出 CD45+ leukocytes，再去比較不同濃度的 PMA 及 Ionomycin 刺激下，CD3+ T cells 與 CD3- lymphocytes 中各個免疫檢查點分子的變化，透過高解析且多參數分析可協助追蹤癌症免疫療法的成效。

Figure 1. Proposed gating strategy for the 10-color immune checkpoint receptor panel



癌症免疫療法 免疫檢查點

Cancer
Immunotherapy
Immune
Checkpoint