

教师团队 > 生命科学学院 > 俞晓杰博士

## 俞晓杰博士 Xiaojie Yu, Ph.D.

生命科学学院

生物学

抗体工程与癌症免疫治疗实验室

### 联系

邮箱: yuxiaojie@westlake.edu.cn

网站:



### 个人简介

俞晓杰, 2010年毕业于帝国理工学院生物化学系, 获得学士学位; 2013年毕业于牛津大学生物化学系, 获得博士学位, 期间研究抗体糖基化对免疫功能的调节作用。2014 - 2016年在多伦多大学St Michael附属医院进行博士后工作, 主要研发抗体类药物去治疗自身免疫病。2016年进入南安普顿大学医学院继续博士后工作, 主要研究方向是用抗体工程去优化激动型抗体和癌症免疫治疗。于2022年秋季加入西湖大学生命科学学院, 担任特聘研究员, 博士生导师。

### 学术成果及研究方向

单克隆抗体疗法, 包括直接靶向抗体 (靶向肿瘤细胞) 和免疫调节抗体 (靶向免疫细胞), 已成为癌症的常规治疗方法。以PD-1、PD-L1、CTLA-4和Lag-3为靶点的免疫检查点抑制剂抗体 (Immune checkpoint inhibitor, ICI) 彻底改变了临床癌症治疗, 诱导长期缓解并完全治愈癌症。但是, 大多数患者对ICI有耐药性, 无法从中获益, 而且耐药机制尚未完全明白。激动型免疫刺激抗体 (Agonistic immunostimulatory antibody, IS) 是另一类备受关注的免疫调节抗体, 通过激活CD40、4-1BB和OX40等属于TNF受体家族的免疫共刺激受体去提高抗肿瘤免疫的活力。IS抗体为解决ICI疗法的耐药性提供了一个可行的思路。俞晓杰博士以往的研究重点是优化IS抗体格式去提高癌症免疫治疗疗效。以CD40为范例, 他发现了靶向CD40的抗体激动活性由抗体表位、亚型和亲和力决定。例如, 靶向CD40膜远端CRD1结构域的抗体比靶向膜近端结构域的抗体更具激动性。此外, 人类IgG2亚型能够赋予超级激动剂活性, 并能够将靶向CD40的抗体拮抗剂转化为激动剂, 从而提供有效的抗肿瘤活性。他还发现, 在分子层面上, 细胞膜受体簇的受体密度而不是仅仅受体簇的大小决定了受体的激动活性。

在疗效上, 虽然多个激动型IS抗体在动物模型中显示出了显著的抗肿瘤活性, 并且在人体中也体现出了良好的药效学, 但是在临床试验中癌症患者却仍然缺乏客观反应率。实验室目前的研究方向是剖析由激动型IS抗体所引起的相关耐药性机制来理解并解决这种差异。该项目以CD40为范例, 结合抗体工程、小鼠肿瘤模型和生物信息学去详细剖析肿瘤微环境中的免疫特征, 并寻找与治疗耐药性相关的生物标志物。实验中得到的机制见解将被用于设计新的联合疗法, 包括与其他靶向抗体和小分子联用。除了激动型IS抗体外, 实验室研究方向还包括使用抗体Fc工程去改进直接靶向抗体和ICI抗体疗法。目前的项目包括剖析靶向Lag-3抗体的抗肿瘤活性对Fc-FcγR相互作用的依赖性。

### 代表论文

Yu, X., Orr, C., Chan, H., James, S., Penfold, C., Kim, J., Inzhelevskaya, T., Mockridge, C., Cox, K., Essex, J., Tews, I., Glennie, M., Cragg, M. (2023) *Reducing affinity as a strategy to boost immunomodulatory antibody agonism*. **Nature**. 2023 Feb; 614 (539–547).

Yu, X., James, S., Felce, J., Kellermayer, B., Johnston, D., Chan, H., Penfold, C., Kim, J., Inzhelevskaya, T., Mockridge, C., Watanabe, Y., Crispin, M., French, R., Duriez, P., Douglas, L., Glennie, M., Cragg, M. (2021) *TNF receptor agonists induce distinct receptor clusters to mediate differential agonistic activity*. **Communications Biology**. 2021 Jun 23;4(1):772. doi: 10.1038/s42003-021-02309-5.

Yu, X., Chan, H., Fisher, H., Penfold, C., Kim, J., Inzhelevskaya, T., Mockridge, C., French, R., Duriez, P., Douglas, L., English, V., Verbeek, J., White, A., Tews, I., Glennie, M., Cragg, M. (2020) *Isotype Switching Converts Anti-CD40 Antagonism to Agonism to Elicit Potent Antitumor Activity*. **Cancer Cell**. 2020 Jun; 37(6):850-866.

Yu, X., Chan, H., Orr, C., Dadas, O., Booth, S., Dahal, L., Penfold, C., O'Brien, L., Mockridge, C., French, R., Duriez, P., Douglas, L., Pearson, A., Cragg, M., Tews, I., Glennie, M., White, A. (2018) *Complex Interplay between Epitope Specificity and Isotype Dictates the Biological Activity of Anti-human CD40 Antibodies*. **Cancer Cell**. 2018 Apr; 33(4):664-675.

Yu, X., Menard, M., Prechl, J., Bhakta, V., Sheffield, W., Lazarus, A. (2016) *Monovalent Fc receptor blockade by an anti-Fcγ receptor-albumin fusion protein ameliorates murine ITP with abrogated toxicity*. **Blood**. 2016 Jan; 127(1):132-8.

Yu, X., Menard, M., Seabright, G., Crispin, M., Lazarus, A. (2015) *A monoclonal antibody with anti-D like activity in murine ITP requires Fc domain function for ITP ameliorative effects*. **Transfusion**. 2015 Jun; 55(6):1501-11.

Yu, X., Baruah, K., Harvey, D. J., Vasiljevic, S., Alonzi, D.S., Song, B. D., Higgins, M. K., Bowden, T. A., Scanlan, C.N., Crispin, M. *Engineering hydrophobic protein-carbohydrate interactions to fine-tune monoclonal antibodies*. **J Am Chem Soc**. 2013 Jul 3;135(26):9723-32.

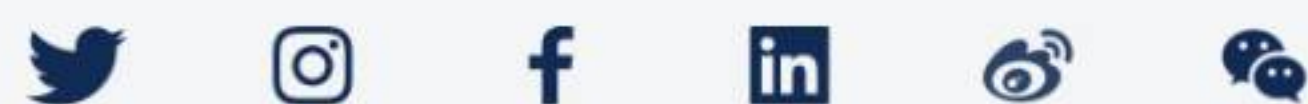
Yu, X., Vasiljevic, S., Mitchell, D. A., Crispin, M. & Scanlan, C. N. *Dissecting the molecular mechanism of IVIg therapy: the interaction between serum IgG and DC-SIGN is independent of antibody glycoform or Fc domain*. **J Mol Biol**. 2013 Apr 26;425(8):1253-8.

### 联系方式

电子邮箱: yuxiaojie@westlake.edu.cn

欢迎对抗体治疗学感兴趣的博士生、博士后、和科研助理申请加入我们的团队!

关注西湖大学



### 招生咨询

博士生招生  
短期项目

### 人才招聘

岗位信息  
教师团队

### 联系我们

捐赠通道  
媒体接洽

### 云谷校区

浙江省杭州市西湖区  
墩余路600号  
邮编: 310030  
电话: 0571-88111600  
邮箱: office@westlake.edu.cn

### 云栖校区

浙江省杭州市西湖区  
石龙山街18号  
邮编: 310024  
电话: 0571-86886859  
邮箱: office@westlake.edu.cn

浙ICP备18025489号

浙公网安备33010602007514号

Copyright © Westlake University. All Rights Reserved