



【字体: 大 中 小】

### 研究人员发现新型抗胰蛋白酶抗体治疗肥大细胞介导的严重哮喘

日期: 2019年10月25日 07:57 来源: 科技部

2019年10月3日, 来自美国基因泰克公司(Genentech, Inc.)Tangsheng Yi、Robert A. Lazarus和Joseph R. Arron团队在Cell杂志上发表了题为An Allosteric Anti-tryptase Antibody for the Treatment of Mast Cell-Mediated Severe Asthma的长文。研究人员发现在二型免疫反应低的哮喘中胰蛋白酶水平显著上升。胰蛋白酶水平高的患者对于抗IgE治疗效果较差。该团队开发出一款针对人β-胰蛋白酶的抑制性抗体, 能将激活的四聚体胰蛋白酶解离成无活性的单体。此款抗体能够降低人源化小鼠IgE介导的全身过敏反应以及抑制蛔虫致敏食蟹猴的气道胰蛋白酶活性, 并且具有良好的药代动力学。

为了验证胰蛋白酶活性水平是否与二型免疫反应相关, 研究人员发现在轻度哮喘的患者中, 二型免疫反应相关的血清中的嗜酸性粒细胞和血清骨髓素水平与肺泡灌洗液中的胰蛋白酶水平呈正相关。然而在重度哮喘患者中, 二者则没有明显相关性。肺泡灌洗液中的胰蛋白酶的活性会随着哮喘疾病的严重程度增加而升高。利用全基因组测序技术, 研究人员还发现具有活性的胰蛋白酶等位基因的数量与重度哮喘患者存在相关性。进一步的分析也发现, 具有活性的胰蛋白酶等位基因的数量与临床Omalizumab治疗效果呈反相关。于是作者接下来致力开发出针对胰蛋白酶的抑制性抗体。研究人员用重组人单体和四聚体βI-胰蛋白酶对小鼠, 大鼠和兔进行了免疫, 经过筛选后得到了能够抑制大于90%的βI-胰蛋白酶活性的抗体。同时通过解开抗体的晶体结构来揭示抗体解离胰蛋白酶四聚体结构的机制。

由于这种抗体是针对人胰蛋白酶, 作者利用人肥大细胞移植的NOD.scidIL2rgnullSCF/GM-CSF/IL-3 (NSG-SGM3) 小鼠进行有效性试验。移植的人肥大细胞表面表达hFceRI、hKIT (CD117) 和胰蛋白酶。最终发现这种抗体能够抑制IgE引起的全身过敏反应。利用非人类的灵长类动物进行试验发现抗胰蛋白酶IgG4具有较慢的系统清除率, 半衰期约为15天。抗胰蛋白酶IgG4能够显著抑制蛔虫吸入致敏的食蟹猴的肺部胰蛋白酶和尿组胺代谢产物水平。

综上, 这款抗体以其良好的药代动力学和体内抑制胰蛋白酶活性的作用, 为临床治疗肥大细胞介导的人重度哮喘提供了坚实的依据。

扫一扫在手机打开当前页

打印本页

关闭窗口

