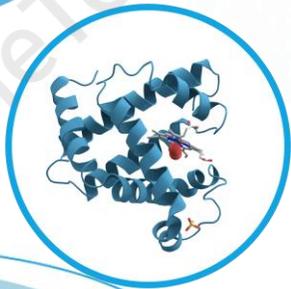
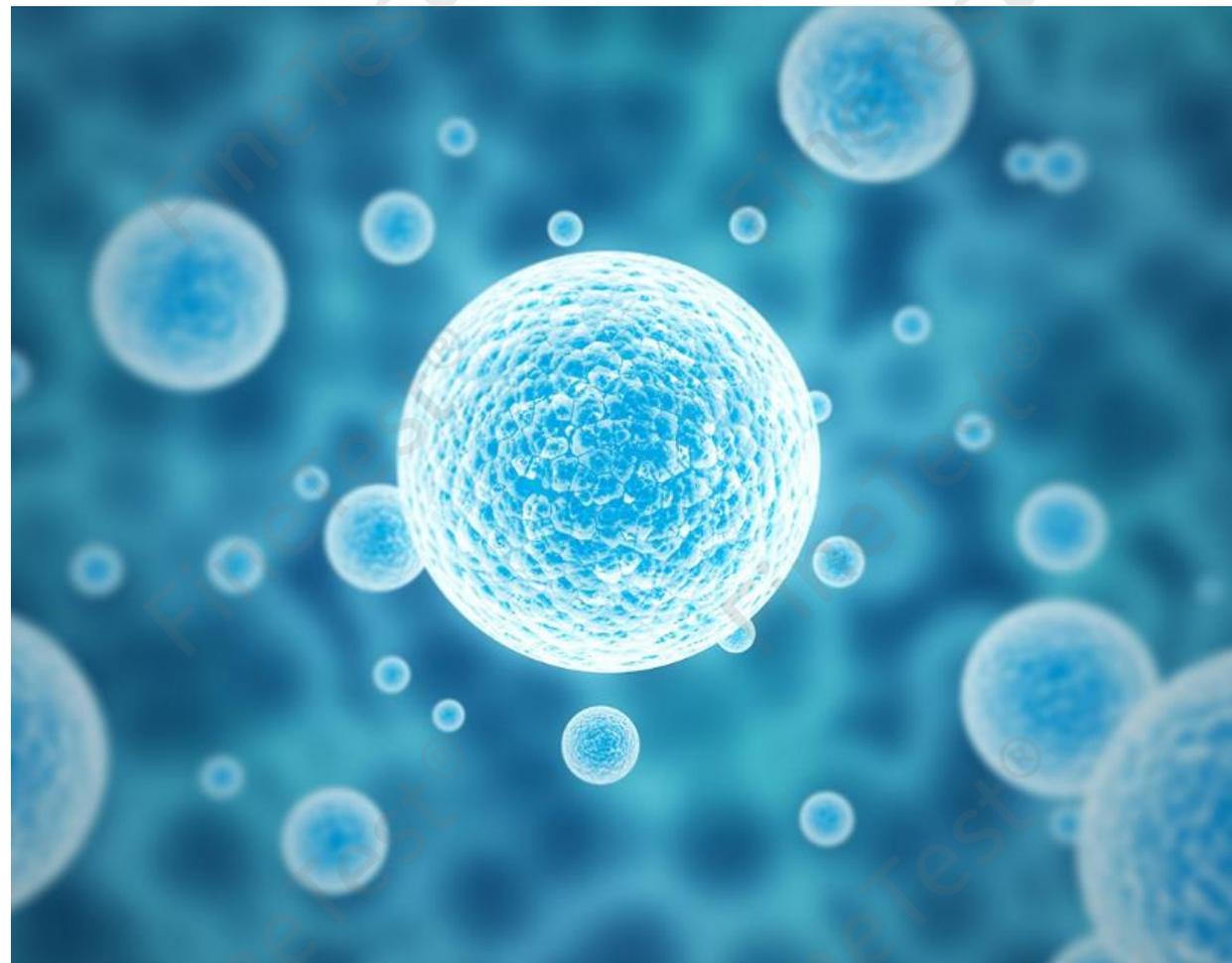


# 免疫检查点蛋白



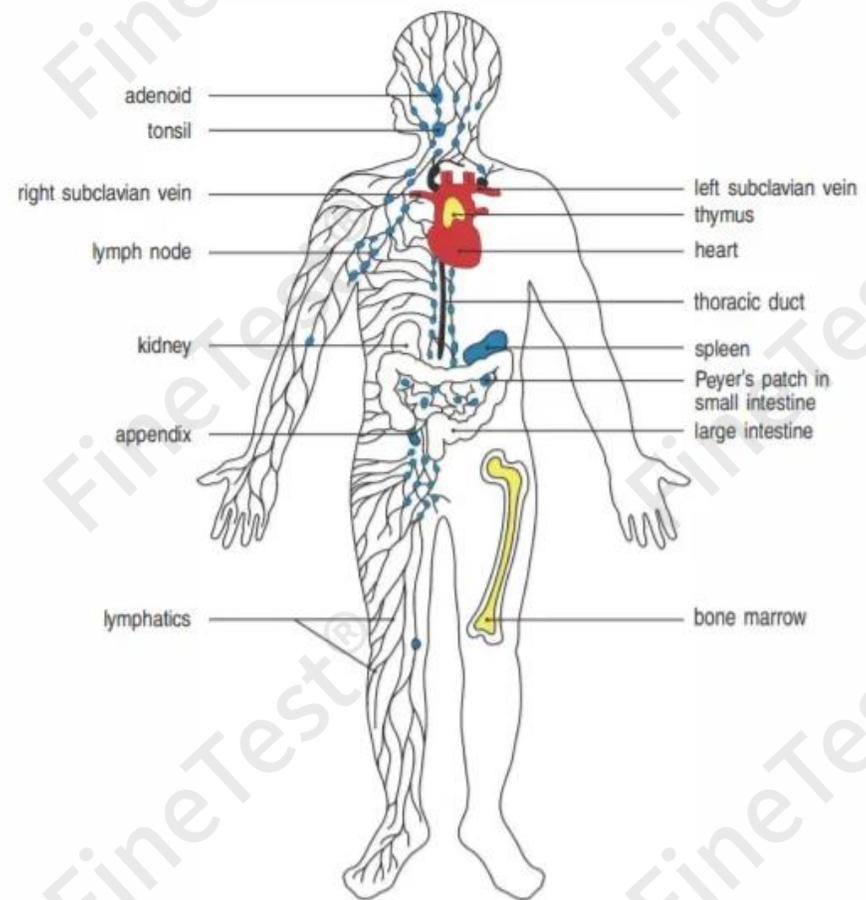
# 目录

1. 免疫检查点的定义
2. 免疫检查点与癌症
3. 免疫检查点的分类
4. 热门免疫检查点详细介绍



# 免疫系统 (Immune system)

- 免疫系统是机体的细胞，组织和器官的集合，可以抵御“外来”入侵者的攻击。一旦入侵者被识别，免疫反应就会启动。
- 先天性免疫系统充当人体的第一道防线，缺乏特异性，即不针对某一种特定细菌或病毒。
- 适应性免疫系统构成了第二道防线，其反应具有高度特异性。可以针对入侵微生物的不同，“定制”出具有高度特异性的免疫反应。



# 适应性免疫系统的激活

- 我们知道，在CTL（杀伤性T细胞）和Th（辅助性T细胞）行使功能之前，它们都必须先被激活。
- 辅助性T细胞激活的第一步是识别被MHC分子展示在抗原提呈细胞（APC）表面的同源抗原。

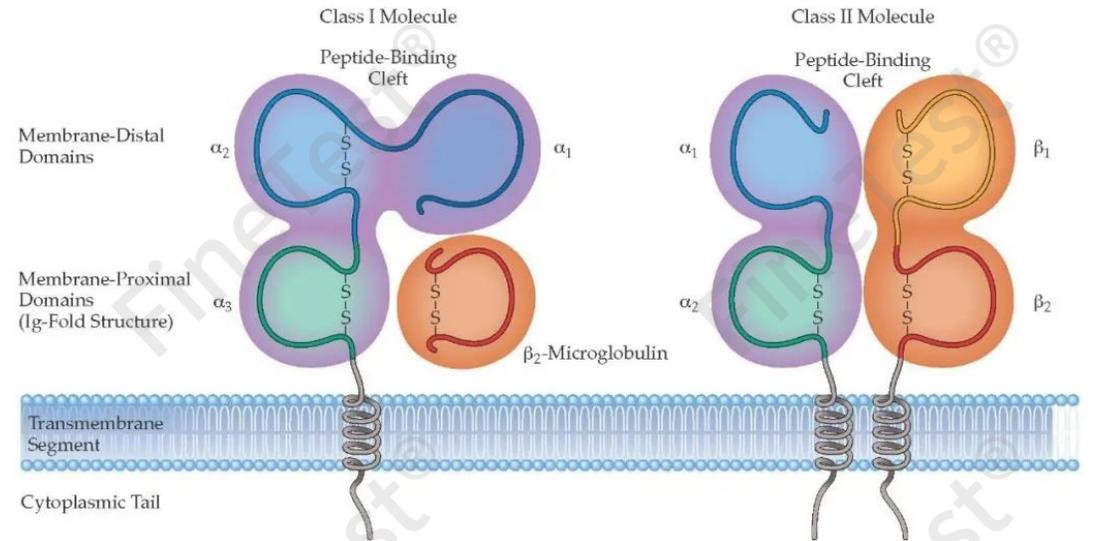


# 适应性免疫系统的激活

主要组织相容性复合体 ( MHC ) 是一组编码动物主要组织相容性抗原的基因群的统称。

MHC分子最主要的功能是参与抗原呈递，即MHC分子通过其肽结合槽与抗原肽结合，并将其呈现于细胞表面，供T细胞识别并促发免疫应答反应。

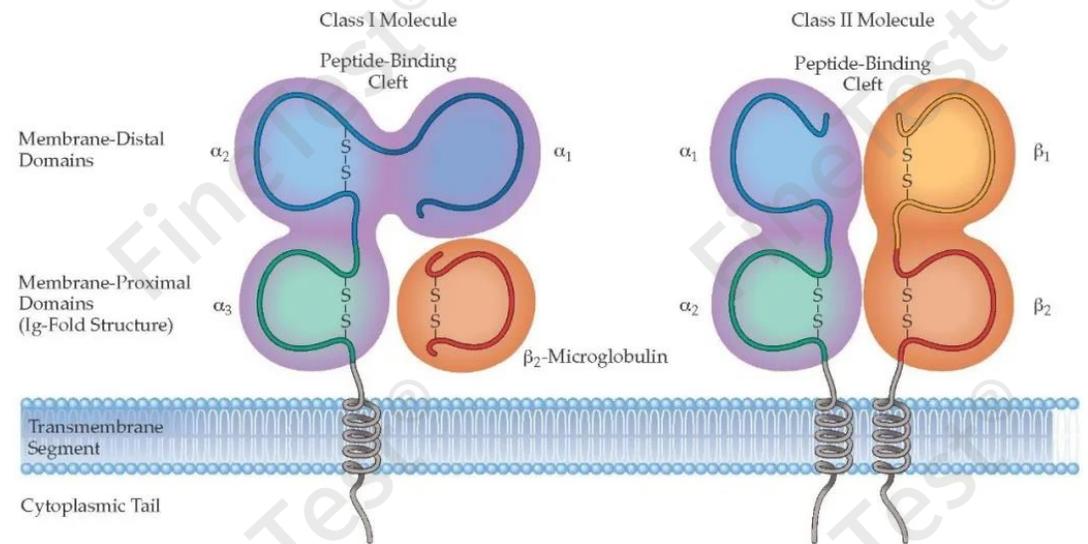
## Differences between MHC Class I and MHC Class II



# MHC ( major histocompatibility complex )

- MHC分子有两类，**MHC I 类分子**和**II类分子**。  
MHC I 类分子就像是一块广告牌，告知杀伤性T细胞这些细胞内部的情况。
- 例如，当一个人体细胞被病毒感染后，病毒蛋白的片段——多肽就会装载到MHC I 类分子上，并被运输到病毒感染细胞表面。
- 通过检查这些被MHC I 类分子展示蛋白片段，杀伤性T细胞可以用其受体窥探到这些细胞内部的情况，发现该细胞已经被病毒感染并且应该被消灭。

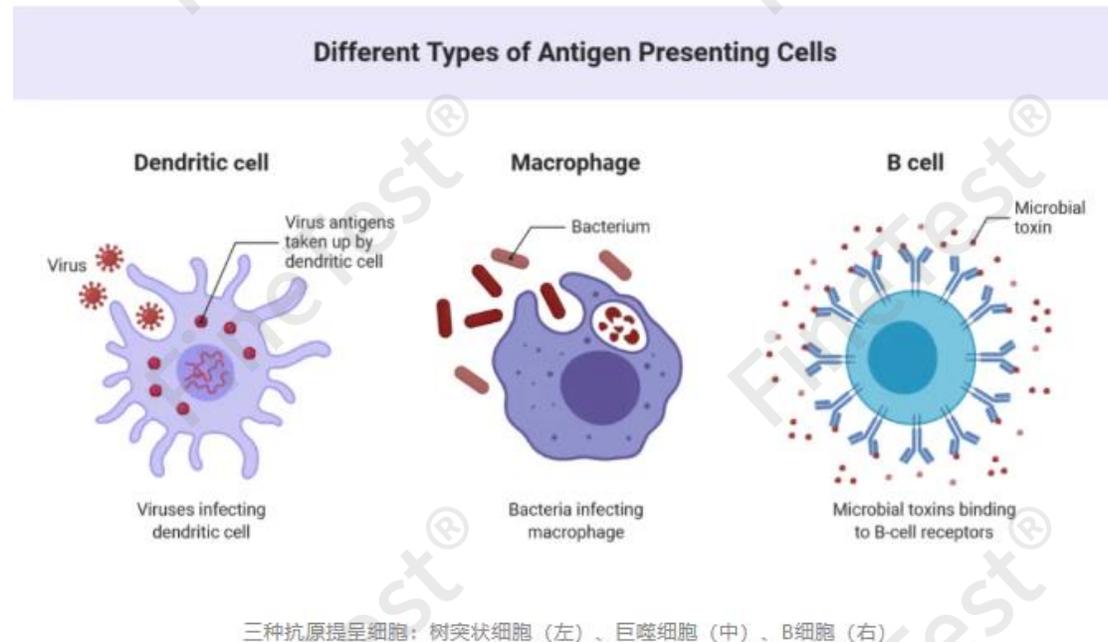
## Differences between MHC Class I and MHC Class II



# MHC ( major histocompatibility complex )

MHC II类分子也发挥一种“告示牌”的作用，但这种展示主要针对辅助性T细胞的激活。

在机体中，只有一些特定类型的细胞才能产生MHC II类分子，这些细胞被称作**抗原提呈细胞** (APC)，比如巨噬细胞就是一种优秀的抗原提呈细胞。在细菌感染过程中，巨噬细胞会吞噬细菌，并将消化了的细菌蛋白片段装载到MHC II类分子上，以复合物形式展示在巨噬细胞表面。通过T细胞受体的识别，辅助性T细胞可扫描到巨噬细胞MHC II类分子上的细菌感染信息。



# 适应性免疫系统的激活

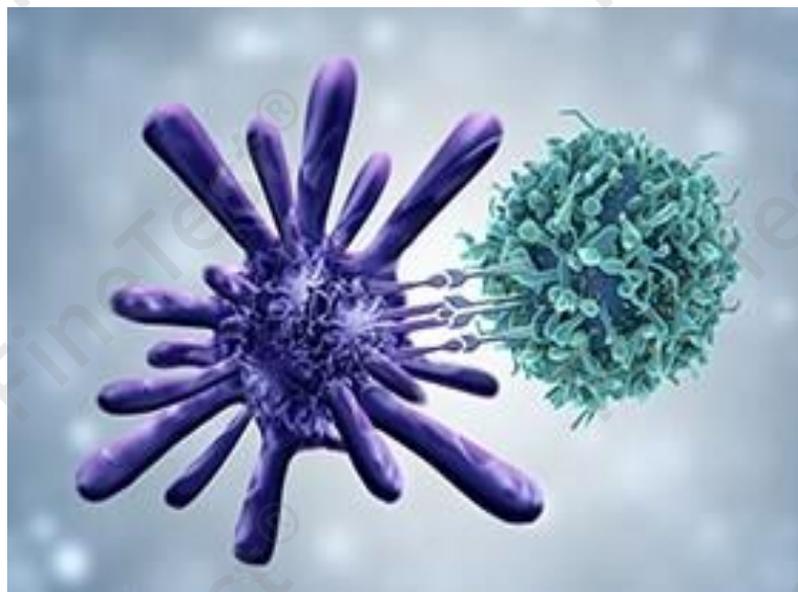
第二个信号是非特异性的，即对所有抗原均相同，它涉及到抗原提呈细胞表面的一个蛋白(B7)，该蛋白与辅助性T细胞表面相应受体(CD28)结合时，就形成了第二信号。

一旦辅助性T细胞被两个信号系统激活后，它就会迅速增殖，形成一个由能够识别相同抗原的许多辅助性T细胞组成的克隆。随后这些细胞逐渐成熟，变成可以产生细胞因子以指挥免疫系统反应的细胞。



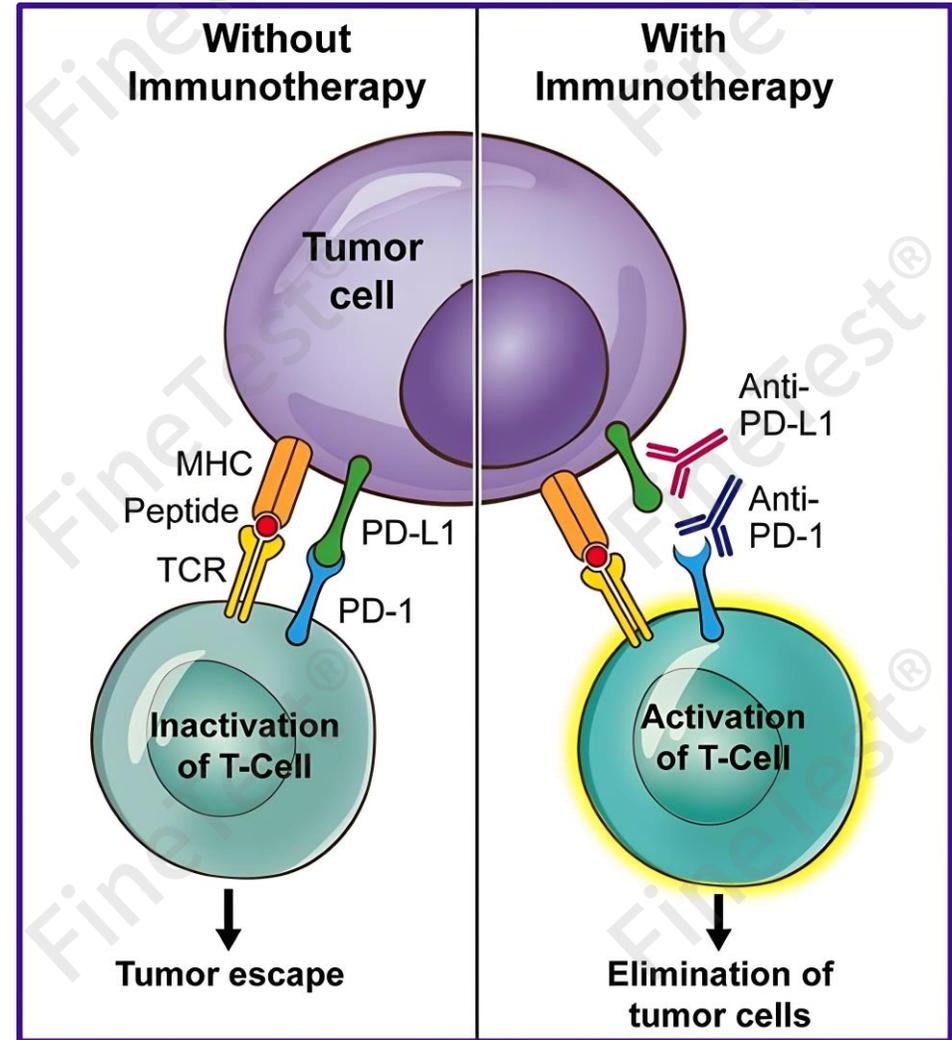
# 什么是免疫检查点 ( Immune checkpoint )

- 机体需要调节免疫反应，因为过强的免疫反应可能导致机体攻击其自身的健康组织和细胞，而过弱的免疫反应则无法保护机体免受入侵者的侵害。
- **免疫检查点** ( Immune Checkpoint , IC ) 是一类在免疫细胞上表达、能调节免疫激活程度的关键因子。他们能够使免疫系统的活化保持在适当范围之内，在有效抵御病原体入侵的同时，防止过度的免疫防疫反应和自身免疫性疾病的发生。
- 免疫检查点和共刺激分子共同维持机体的免疫平衡。



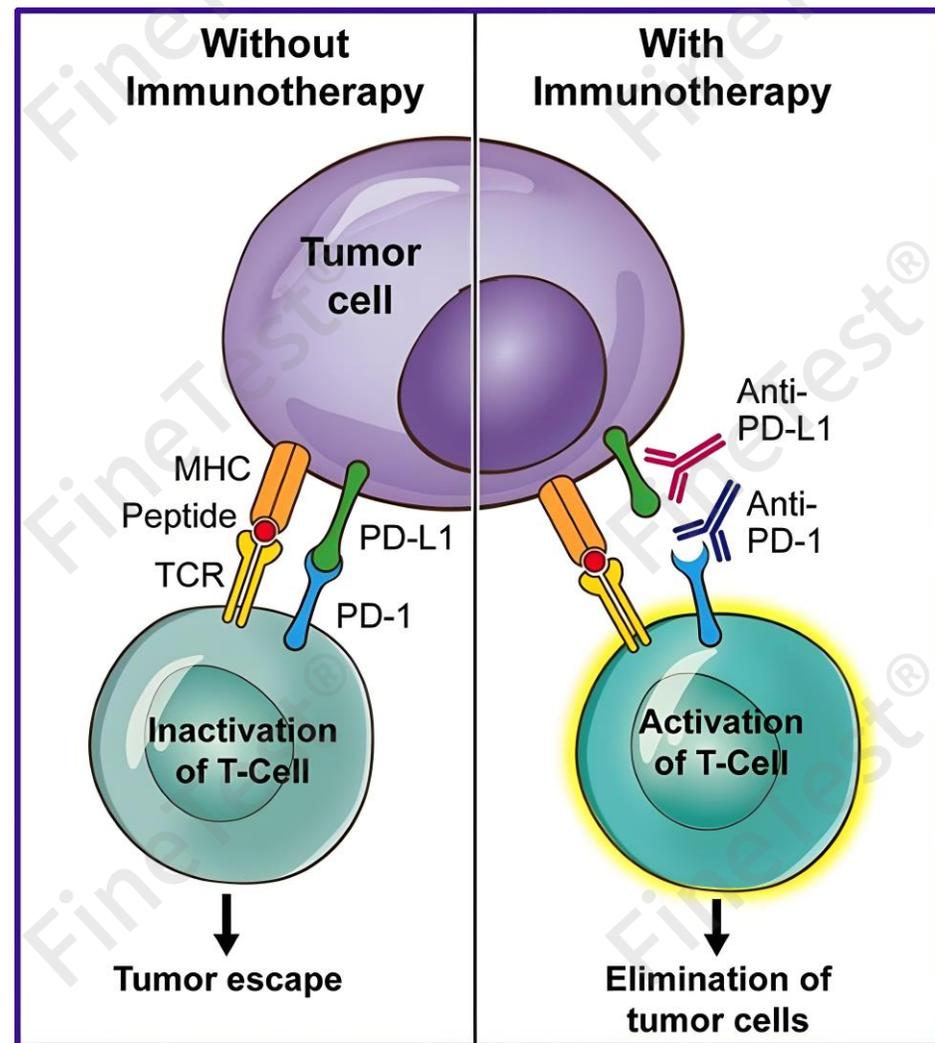
# 免疫检查点与癌症

先天免疫和适应性免疫共同识别和消除人体内的恶性细胞，在大多数情况下，它们在根除早期癌症方面是相当有效的，然而，癌细胞发展出各种机制来逃避免疫系统，免疫检查点就是癌细胞在体内伪装自己的机制之一。



# 免疫检查点与癌症

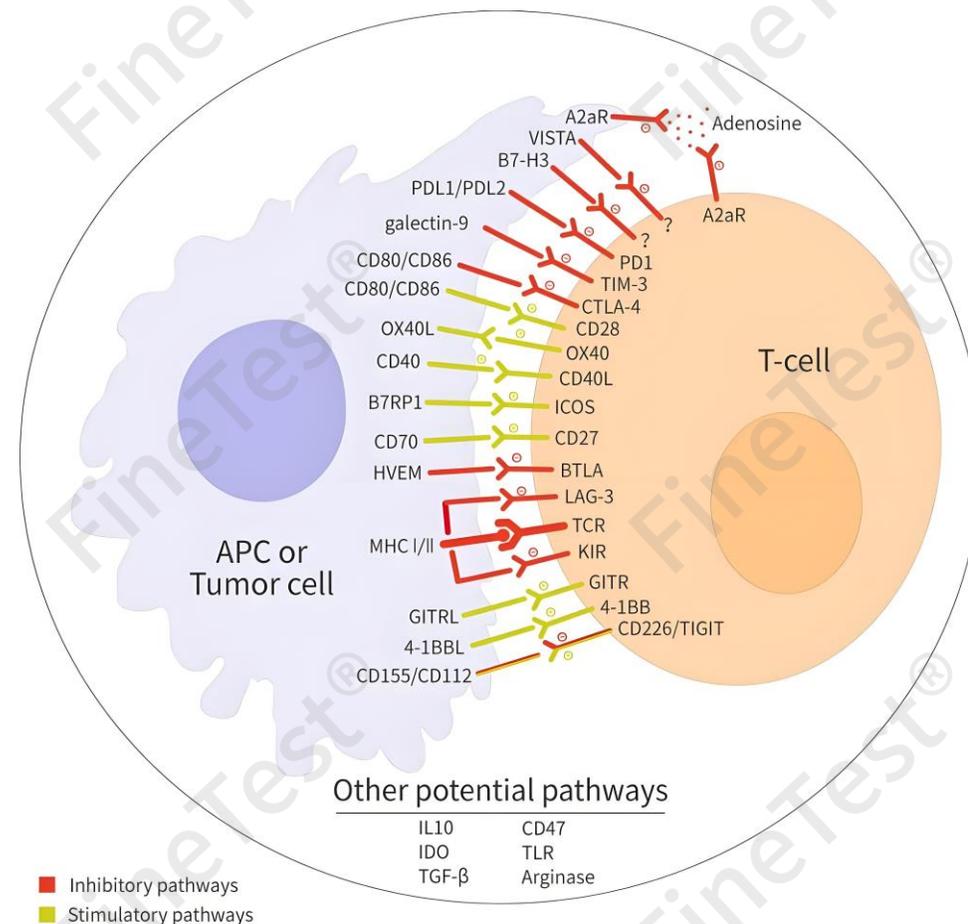
- 在肿瘤微环境中，T淋巴细胞是细胞介导免疫的核心参与者，攻击表达肿瘤特异性抗原的肿瘤细胞。
- 这些抗原由主要组织相容性复合体（MHC）分子呈递到细胞表面，使T细胞能够识别。
- 活化的T细胞能够表达表面抑制受体，如细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4（CTLA-4）和程序性死亡1（PD-1）。



# 免疫检查点与癌症

在与各自的配体结合后，这些检查点分子向其宿主T细胞传递“停止”信号，并减弱T细胞的激活。因此，许多肿瘤细胞利用这一过程通过表达PD-L1等配体来逃避T细胞介导的破坏，这些配体被PD-1 T细胞受体识别。

使用阻断抗体干扰肿瘤细胞（或抗原呈递细胞）和T细胞之间的受体-配体相互作用可以解锁T细胞介导的抗肿瘤作用。检查点阻断抗体已被证明在多种肿瘤中非常有效。



# 免疫检查点的分类

- **共抑制性免疫检查点**作为免疫系统的“刹车系统”，被激活之后能够及时制动，防止免疫系统攻击机体正常细胞。
- 目前比较热门的抑制性免疫检查点有：  
PD-1 , CTLA-4 , LAG-3 , TIGIT , BTLA/TIM-3/AA2R/CEACAM1/SIRP $\alpha$ /CD200R

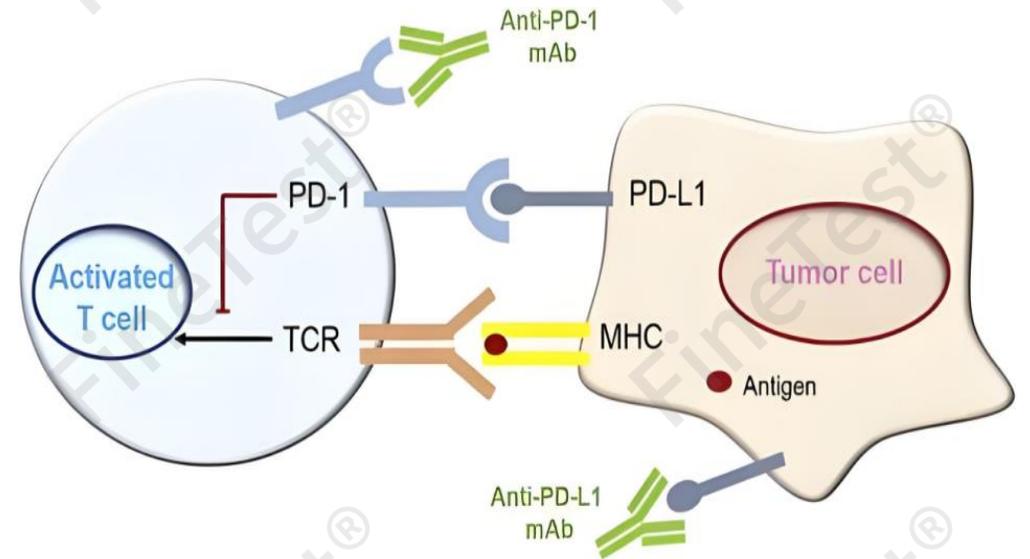
# 免疫检查点的分类

- T细胞的激活不仅需要T细胞受体（TCR）识别抗原提呈细胞（APC）提呈的抗原肽MHC I /II复合物，另一方面还需要额外的共刺激信号。介导这个共刺激信号的受体和配体就是**共刺激性免疫检查点**。
- 目前比较热门的共刺激性免疫检查：ICOS，4-1BB，OX40，CD40L，CD28/CD27/GITR



# PD-1

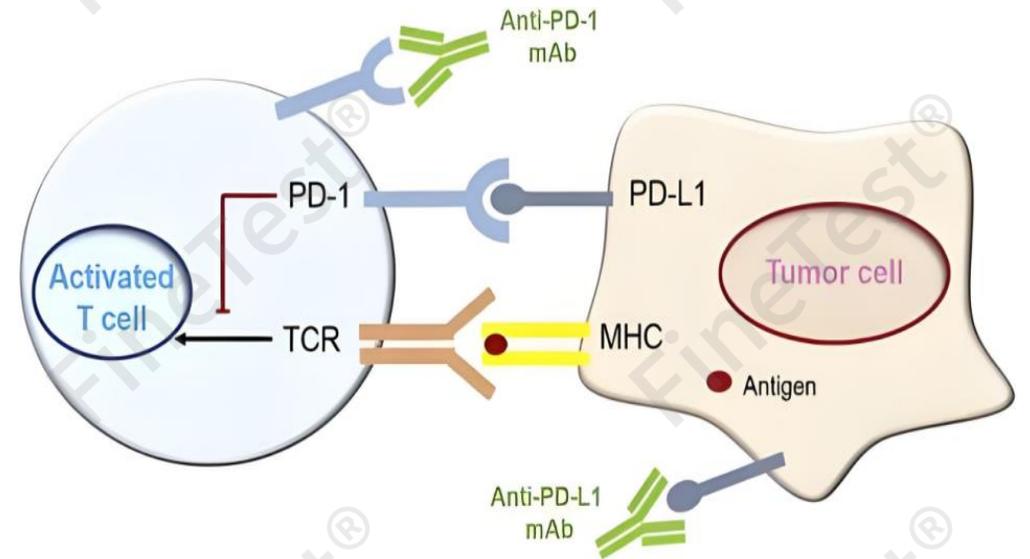
PD-1/PD-L1通路是防止过度免疫。PD-1主要在激活的T细胞和B细胞中表达，功能是抑制细胞的过度激活，这是免疫系统的一种正常的自稳机制。使免疫系统的活化保持在正常的范围之内，不至于“超速”。



# PD-1

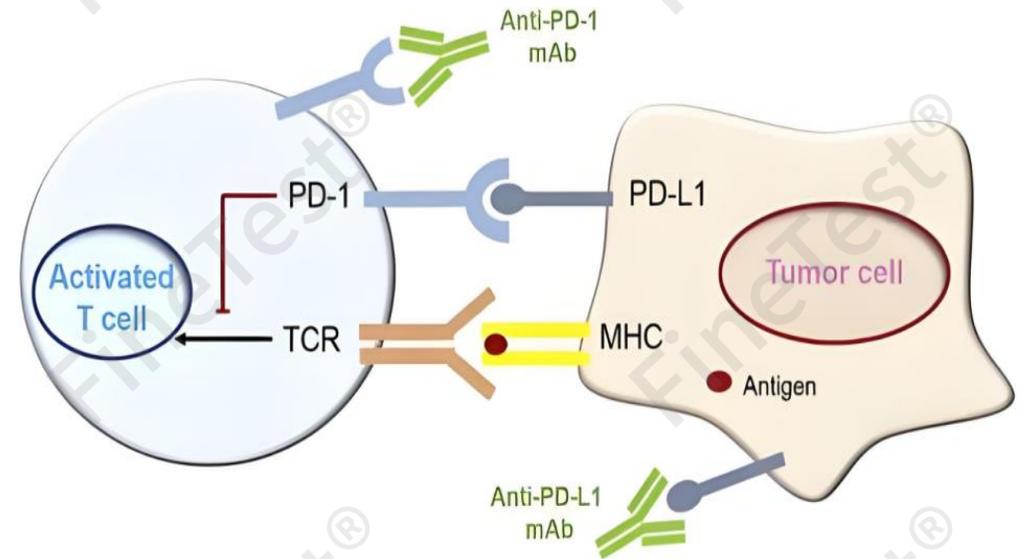
PD-1和PD-L1分别位于活化的T淋巴细胞和肿瘤细胞表面，二者一旦结合，就能启动T细胞的程序性死亡，使肿瘤细胞获得免疫逃逸。

“PD-1”抑制剂或“PD-L1”抑制剂进入身体以后，可以与PD-1或PD-L1相结合，这样就阻止了PD-1和PD-L1的结合，从而使肿瘤细胞现出了原形，无法逃脱免疫系统的追杀。



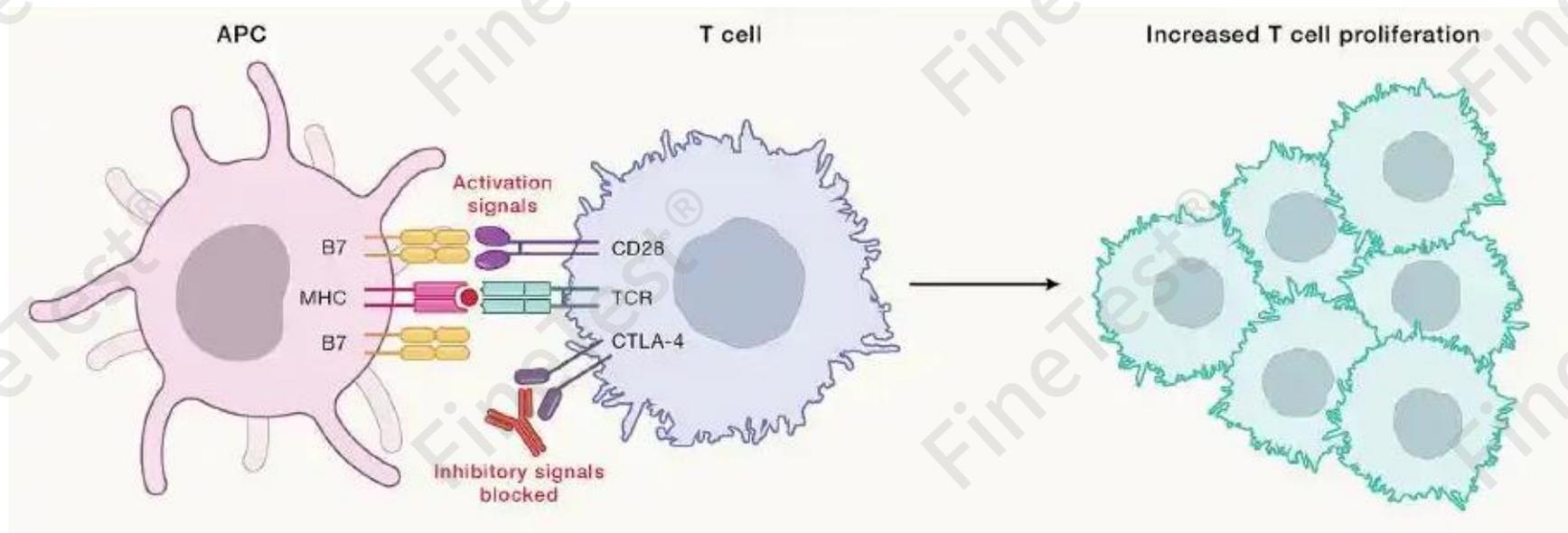
# PD-1

这类抑制剂是目前来看治疗恶性肿瘤最具前景的免疫治疗药物，如果细分的话，可以分为“PD-1”抑制剂和“PD-L1”抑制剂。它们虽然是两种药物，但是抗肿瘤的机制基本相同，肿瘤细胞逃避免疫攻击最为关键的一个环节，就是让活化的T淋巴细胞无法识别。这里面PD-1、PD-L1这两种蛋白质起到了关键性作用。



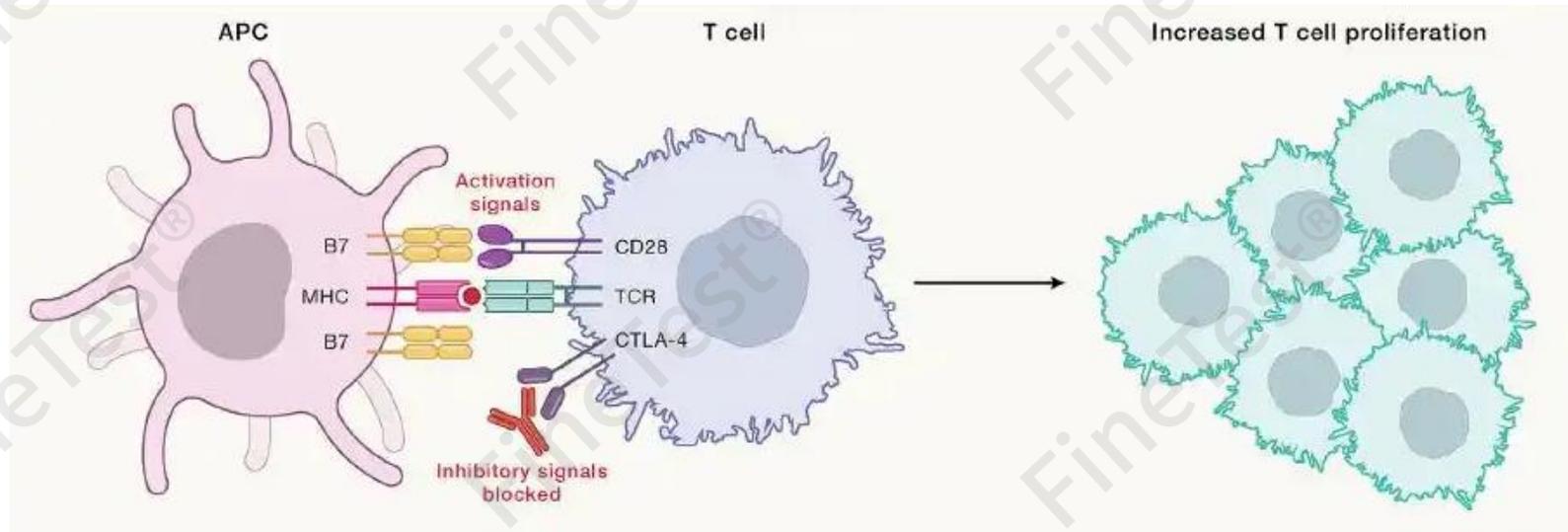
# CTLA-4

肿瘤的免疫逃避机制中，其中的一个环节是DC细胞在淋巴结中无法将肿瘤信息传递给幼稚T淋巴细胞，使得幼稚T淋巴细胞无法活化成为成熟T淋巴细胞阶段。这里面最主要的原因在于一种叫做CTLA-4的蛋白质的存在。这种蛋白质位于幼稚T淋巴细胞的表面，它一旦发挥功能，就阻碍了携带有肿瘤信息的DC细胞刺激幼稚T淋巴细胞的活化。



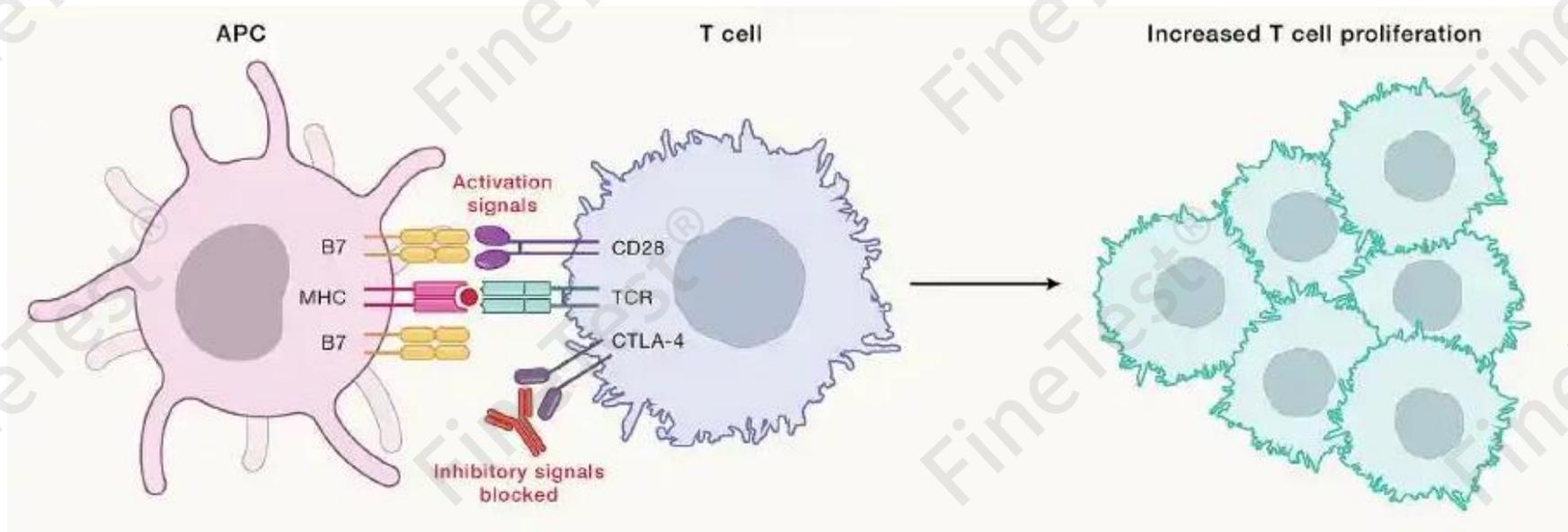
# CTLA-4

当机体免疫系统被激活后，T细胞膜上的CTLA-4通过复杂的机制被上调，过量表达的CTLA-4与自己的“亲兄弟”CD28竞争性结合表达于抗原提呈细胞（APC）表面的CD80和CD86分子，抑制共刺激信号，在淋巴结中控制T细胞的活化，从而抑制T细胞的功能。



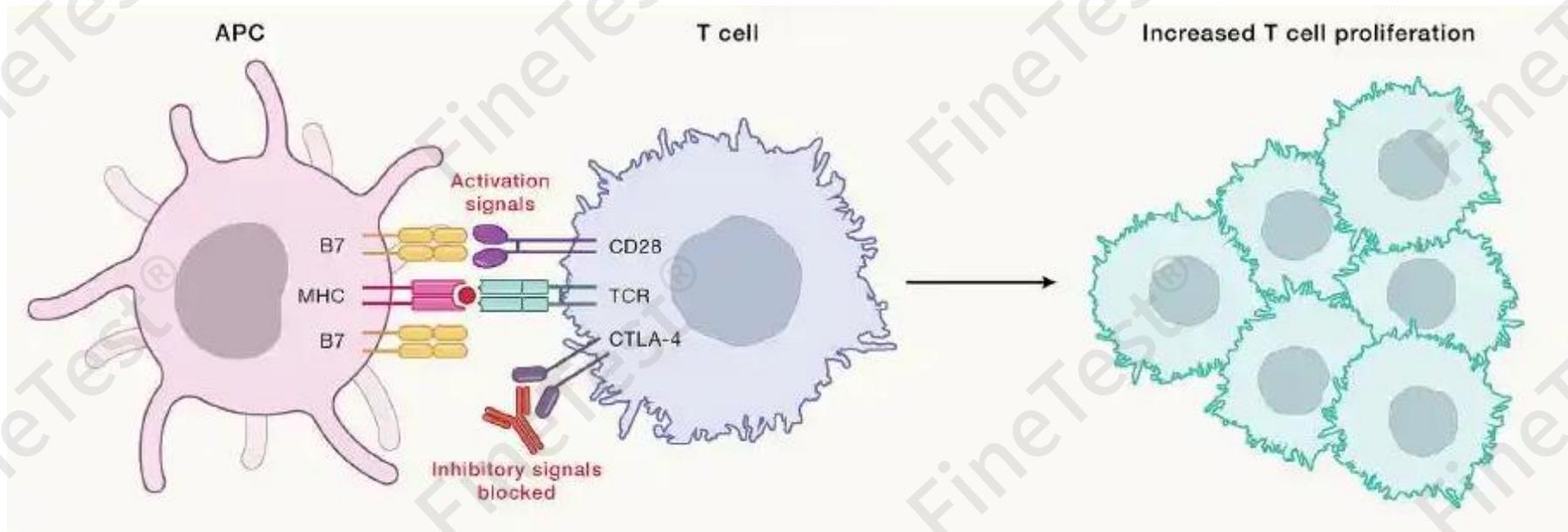
# CTLA-4

而且，对于CD80/86配体，CTLA-4比CD28具有更高的亲和性。因此，CTLA-4在与这些配体的结合中胜过CD28，以防止和控制初始T细胞应答的进一步扩大。这些检查点作为免疫系统判断“自己”和“异己”的重要关卡，癌细胞想要在体内发展壮大，就必须想出一些方法在免疫系统检查的时候伪装自己。



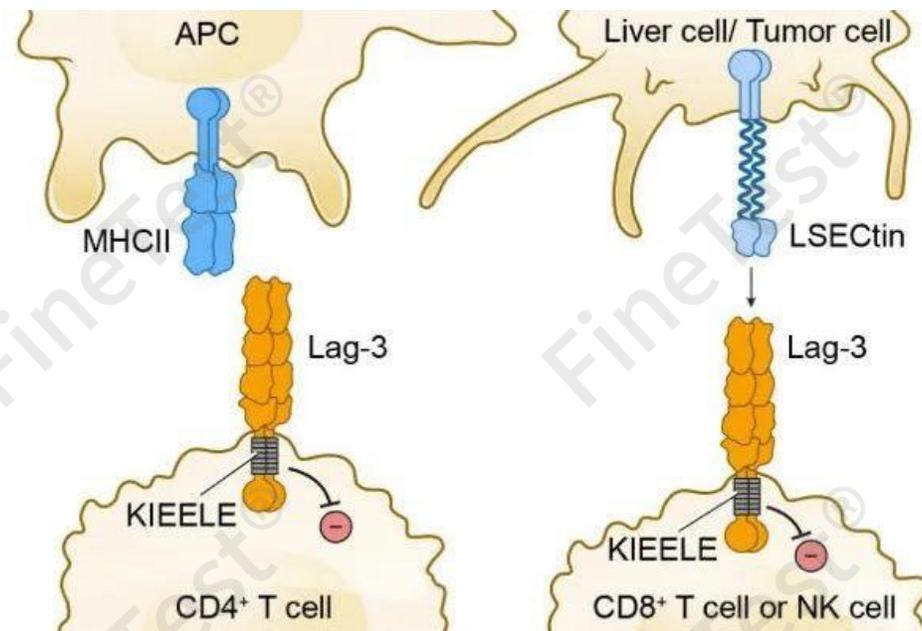
# CTLA-4

换句话说，在蛋白质CTLA-4存在的条件下，我们身体里产生的能够杀伤肿瘤的“特种兵”的数量会大大下降，使我们没有足够的“兵力”应对肿瘤细胞的侵袭。而“CTLA-4”抑制剂一旦与CTLA-4相结合，幼稚的T淋巴细胞就会大量转化为可以杀灭肿瘤的成熟T淋巴细胞，于是，杀灭肿瘤细胞的“兵力”大大加强。



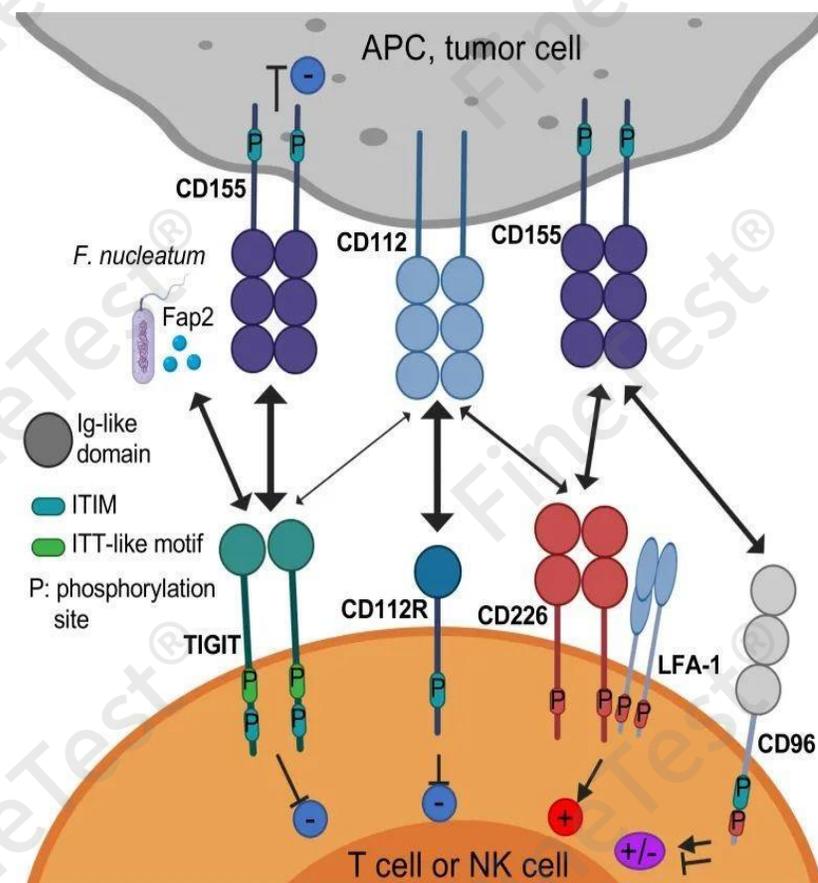
# LAG-3

- 淋巴细胞活化基因3 ( Lymphocyte Activation Gene-3 , LAG-3 ) 又称CD223 , 主要表达在活化的T细胞、NK细胞、B细胞和浆细胞树突细胞 , 它能与主要组织相容性复合体II类分子 ( MHC II ) 高亲和力结合 , 负向调节T细胞增殖和效应T细胞功能。
- 2022年 , 首个LAG-3单抗 ( relatlimab ) 获FDA批准 , 可联合nivolumab用于治疗12岁或以上且患有不可切除或转移性黑色素瘤的成人和儿童患者 , 代表着LAG-3成为继CTLA-4和PD-1之后 , 第三个应用于临床的免疫检查点。



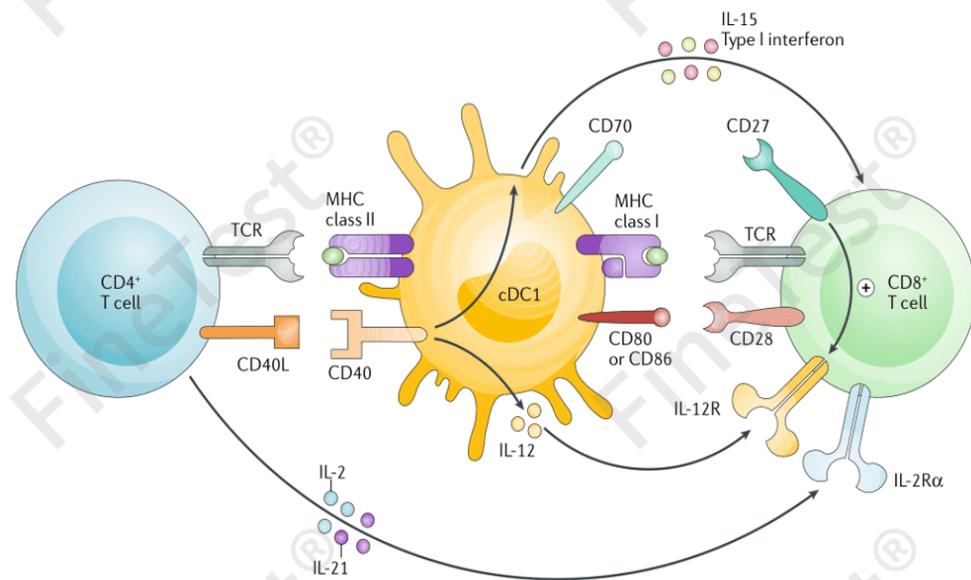
# TIGIT

- T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域蛋白 ( T cell immunoglobulin and ITIM domain , TIGIT ) , 从属于脊髓灰质炎病毒受体结合素家族 , 该家族为免疫球蛋白超家族的一员 , 主要表达在活化的T细胞、NK细胞、Treg细胞、辅助性T细胞中 , 是一种T细胞和NK细胞共抑制性受体。
- TIGIT通过与表达在抗原呈递细胞上的配体CD155和CD112相互作用 , 介导对NK细胞和T细胞激活的抑制作用 , 其中TIGIT-CD155之间的相互作用最强。



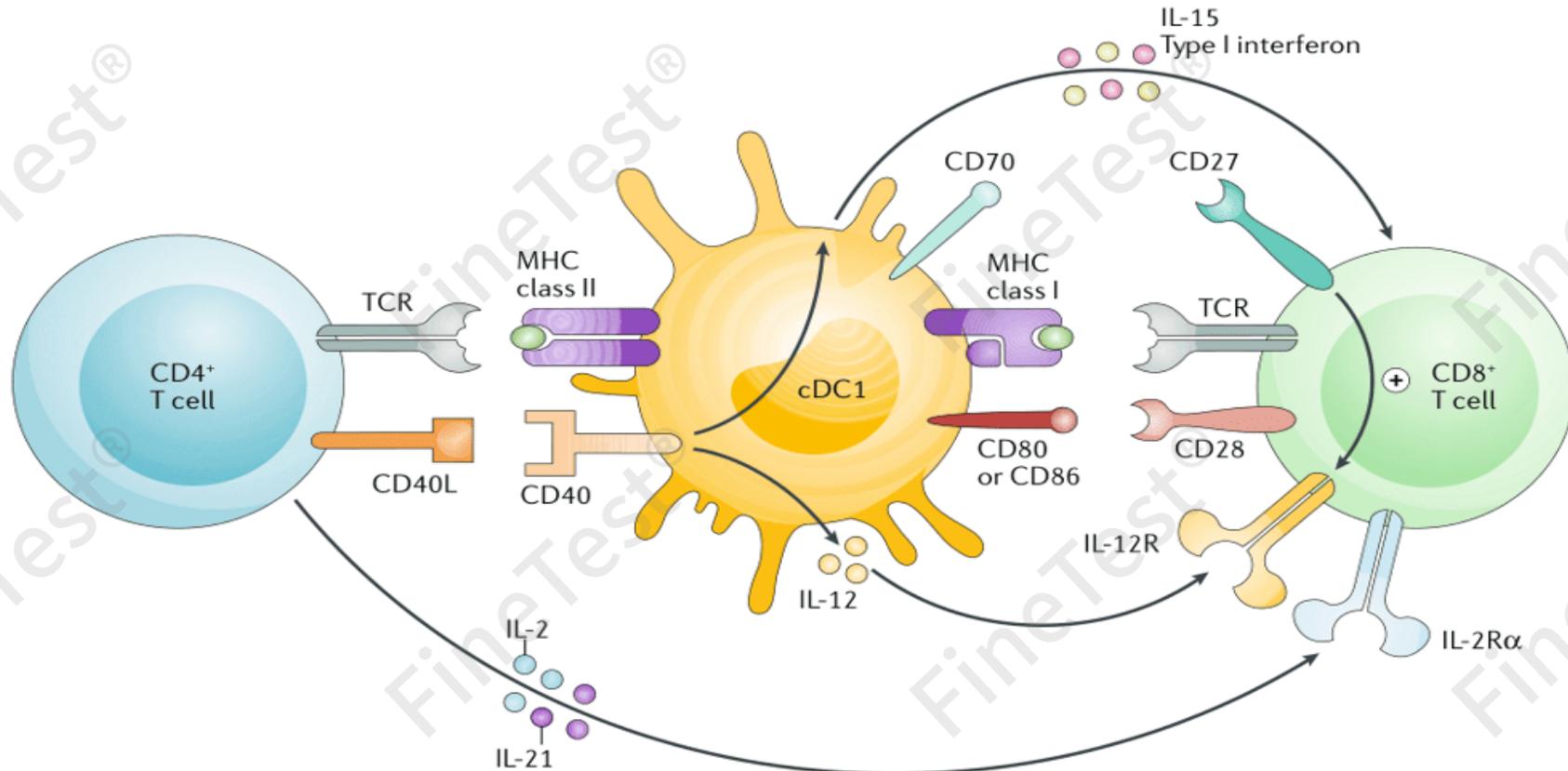
# CD40L

CD40L ( CD154、 TNFSF5 ) 是TNF超家族成员，优先由活化的CD4+T细胞以及活化的B细胞和血小板表达，提供B淋巴细胞活化所必须的协同刺激信号。在炎症条件下，它也在单核细胞、自然杀伤细胞、肥大细胞和嗜碱性粒细胞上被可变地诱导。CD40L是CD40的配体，后者是TNFR超家族成员，主要在抗原呈递细胞表面、T细胞表面表达。



# CD40L

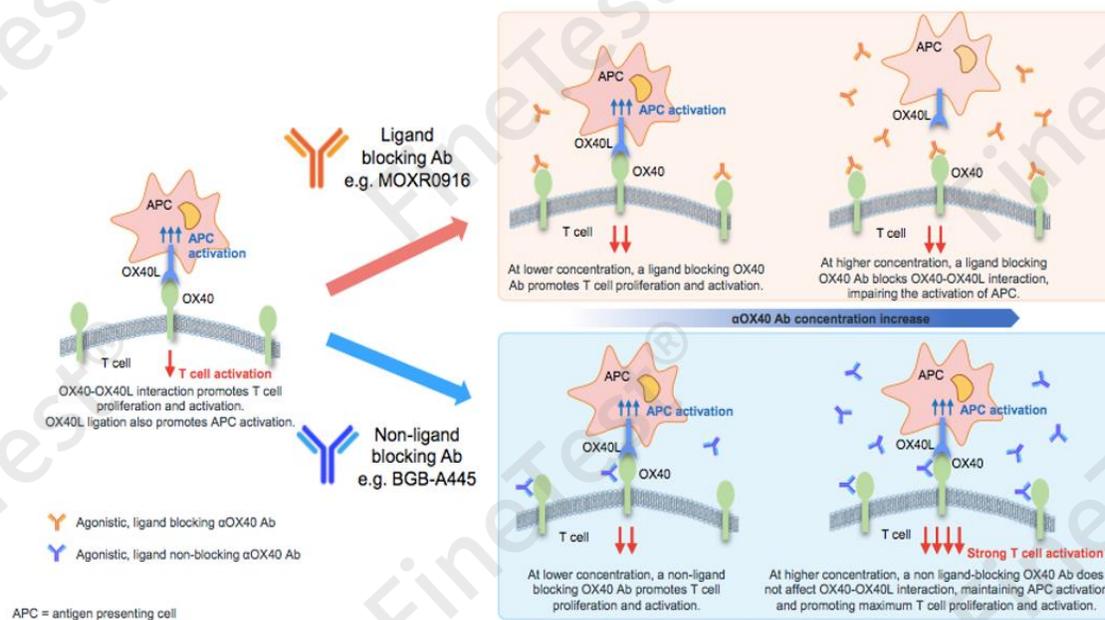
CD40-CD40L相互作用在T细胞依赖性B细胞活化、分化和免疫球蛋白产生中发挥着关键作用，两者的相互作用主要通过NF- $\kappa$ B上调多种细胞因子和黏附分子的表达，以及下调免疫抑制分子的表达来提高抗原呈递能力。



# OX40

OX40又名肿瘤坏死因子受体超家族成员4 ( TNFRSF4 ) 或CD134 , 是一个共刺激分子 , 主要在活化的调节性T细胞、 NKT细胞、 NK细胞和嗜中性粒细胞上有表达。

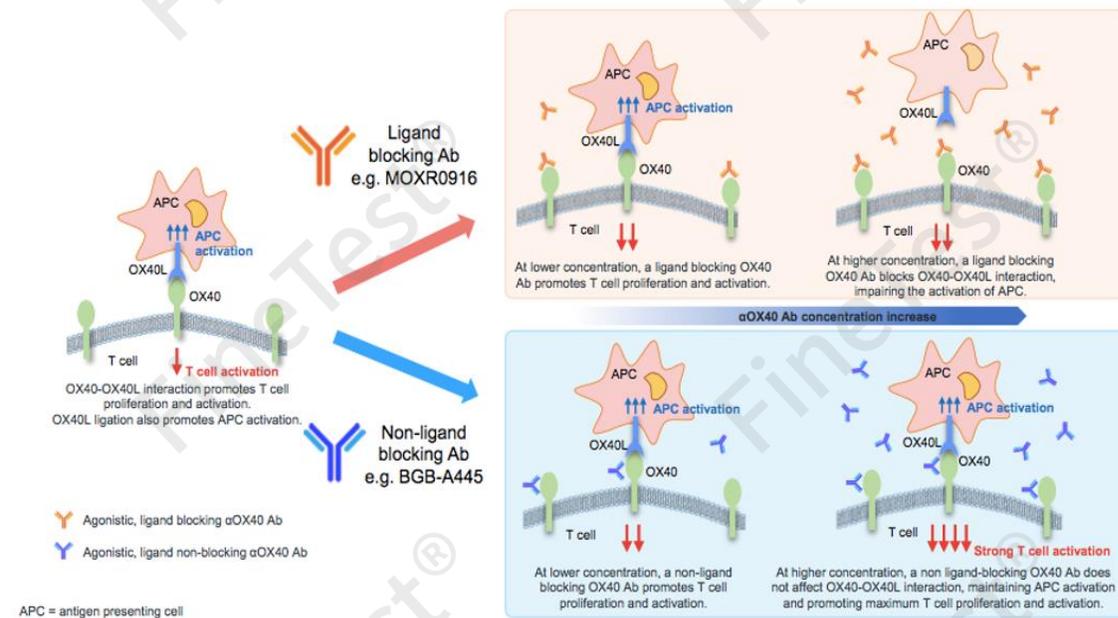
OX40L ( CD252、 TNFSF4 ) 是配体 , 属于TNF超家族 , 主要在活化的抗原呈递细胞 ( APCs ) 上表达。



# OX40

它起着辅助共刺激免疫检查点的作用。其配体OX40L通常在炎症过程中表达，在APC上发现，包括树突状细胞、B细胞和巨噬细胞。OX40L在活化的APC上表达，但在静止的APC上未发现。

OX40信号通过支持活化T细胞的存活和扩增以及T细胞记忆的建立，帮助实现对T细胞的活化。



# 免疫检查点蛋白产品推荐

免疫检查点	货号	产品名称	种属	表达宿主	标签
PD-1	P8898	Recombinant Human PDCD1	Human	HEK293 cells	C-terminal His Tag
PD-L1	P6857	Recombinant Human CD274	Human	HEK293 cells	C-terminal His Tag
CTLA-4	P4807	Recombinant Human CTLA4	Human	E.Coli	N-terminal His Tag
	Pr22459	Recombinant Mouse CTLA-4	Mouse	Mammalian Cells	C-terminal His Tag
LAG3	Pr22921	Recombinant Mouse LAG-3	Mouse	Mammalian Cells	C-terminal His Tag
TIGIT	Pr22883	Recombinant Human TIGIT	Human	Mammalian Cells	C-terminal His Tag
BTLA	Pr22984	Recombinant Human BTLA	Human	Mammalian Cells	C-terminal His Tag
TIM-3	Pr22220	Recombinant Human TIM-3	Human	Mammalian Cells	C-terminal His Tag
OX40L	P9714	Recombinant Human OX40L	Human	CHO cells	C-terminal hFc-His Tag
OX40	Pr22671	Recombinant Human OX40	Human	Mammalian Cells	C-terminal His Tag
CD40L	P8322	Recombinant Human CD40LG	MOUSE	E.Coli	N-terminal His Tag
	P8634	Recombinant Mouse Cd40lg	Human	CHO cells	C-terminal rbFc-His Tag

## 菲恩生物蛋白优势

### 真核表达系统：

HEK293、CHO等哺乳动物细胞表达活性蛋白。

- ▶ 纯度高：SDS PAGE纯度大于95%；
- ▶ 活性好：验证催化活性，细胞活性；
- ▶ 内毒素低：小于1EU/μg，鲎试剂法；
- ▶ 覆盖多重种属：人、大鼠、小鼠、猴子；
- ▶ 自主研发生产，不含动物源；
- ▶ 提供His标签，Fc标签以及无标签蛋白。

ELISA法比较CD147重组蛋白：FineTest®P2750与R&D 972-EMN

Conc. (pg/ml)	OD (450nm)	
	R&D	FineTest®
7.8125	0.079	0.090
15.625	0.308	0.379
31.25	0.532	0.624
62.5	0.858	0.960
125	1.377	1.555
250	2.071	2.297
500	2.853	2.961
1000	3.383	3.322

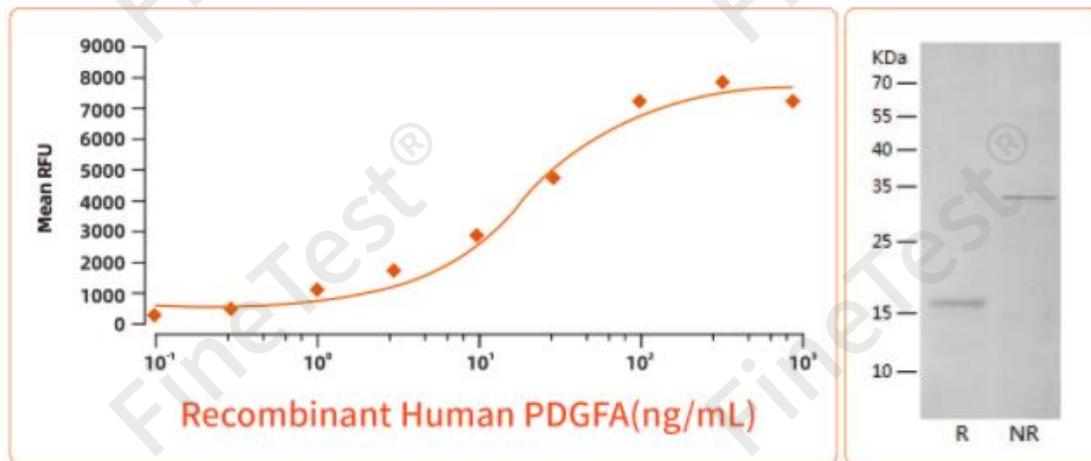
## 菲恩生物蛋白优势

### • 活性验证 •

P8189

Recombinant Human PDGFA

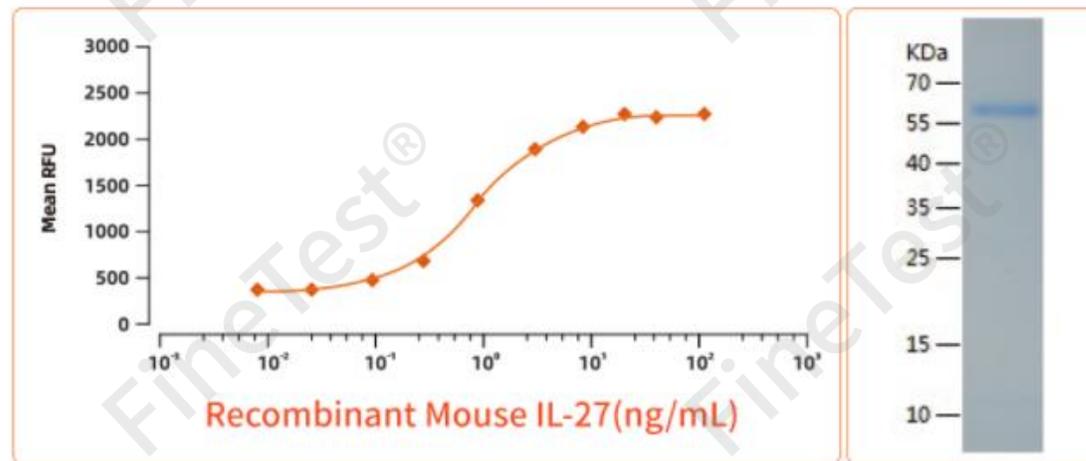
**Activity:** Measured in a cell proliferation assay using NR6R-3T3 mouse fibroblast cells. The ED50 for this effect is 60-230 ng/mL in a fluorometric assay.



P3449

Recombinant Mouse IL-27

**Activity:** Measured in an anti-viral assay using HepG2 human hepatocellular carcinoma cells infected with encephalomyocarditis (EMC) virus. The ED50 for this effect is 0.6-8 ng/mL.



# 谢谢观看

THANKS FOR WATCHING



武汉菲恩生物科技有限公司

## 公司概况

**公司产品：**ELISA试剂盒、抗体、蛋白、细胞功能试剂盒

**研发团队：**技术研发团队：由海内外教授、博士组成的研发和管理团队

**公司人员：**现有人员110余人，技术人员占比70%

**公司荣誉：**高新技术企业、科技小巨人、3551人才计划

**质量体系：**ISO9001:2015、CE认证

**拥有专利：**38项

**累积文献：**4000余篇

