

IL-17A抗体药物在炎症和癌症治疗中的研究进展

彭珊珊 梅圣圣 梁可莹 詹金彪*

(浙江大学医学院生物化学系, 杭州 310058)

摘要 白细胞介素17A(interleukin-17A, IL-17A)是T辅助细胞17(Th17)分泌的关键性促炎因子,与受体结合后可激活下游信号通路,诱导多种细胞因子及趋化因子的分泌,在自身免疫性疾病、超敏反应及恶性肿瘤的发生发展过程中发挥重要作用。已有多种IL-17A单克隆抗体获得批准用于炎症性疾病的临床治疗。该文对IL-17A抗体在炎症和癌症治疗领域的研究进展进行了综述,并分析了其面临的挑战和发展趋势。

关键词 IL-17A; 抗体药物; 炎症; 肿瘤

Research Progress of IL-17A Antibody Drugs in Inflammation and Cancer Therapy

PENG Shanshan, MEI Shengsheng, LIANG Keying, ZHAN Jinbiao*

(Department of Biochemistry, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

Abstract IL-17A (interleukin-17A) is a key pro-inflammatory factor mainly secreted by Th17 cells (T helper 17 cells). After binding with receptors, it activates downstream signaling pathways and induces the secretion of a variety of cytokines and chemokines. Importantly, IL-17A plays a significant role in the occurrence and development of autoimmune diseases, hypersensitivity and malignant tumors. Multiple IL-17A monoclonal antibodies have been approved for the clinical treatment of inflammatory diseases. This review describes the progress of IL-17A antibodies in the treatment of inflammation and cancer, and analyzes the challenge and development trends of them.

Keywords IL-17A; antibody drugs; inflammation; cancer

白细胞介素17A(interleukin-17A, IL-17A)又称CTLA-8,首次由ROUVIER等^[1]从T细胞杂交瘤中克隆得到。1995年,YAO等^[2]和FOSSIEZ等^[3]研究发现此分子具有细胞因子效应,能够促进IL-6表达,并且能够促进T细胞增殖,故将其命名为IL-17A。IL-17A分子量约为 1.7×10^4 Da,包含155个氨基酸,以二硫键连接的同型二聚体糖蛋白形式分泌并发挥作用。IL-17A是IL-17家族中重要的促炎细胞因子,以同源及异源型二聚体形式与受体结合从而行使功能。IL-17A主要由Th17细胞分泌,此外,部分固有

免疫细胞如 $\gamma\delta$ T细胞、自然杀伤T细胞(natural killer T cells, NKT cells)、LTi细胞、肥大细胞等在炎症性疾病及肿瘤环境下能够快速分泌IL-17A来发挥作用^[4]。研究表明,IL-17A在多种炎症性疾病的患者血清及组织中高表达,而且IL-17A作为重要的预后指标在一定程度上影响了患者的治疗效果。目前已上市及在研的IL-17A的靶点药物数量有所增加,2015年全球首个获得批准的抗IL-17A的单克隆抗体Secukinumab为中重度银屑病患者带来了福音,标志着IL-17A治疗药物的新起点^[5-7]。炎症性疾病与肿瘤

收稿日期: 2022-04-21

接受日期: 2022-08-05

国家自然科学基金(批准号: 81872784)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0571-88208273, E-mail: jzhan2k@zju.edu.cn

Received: April 21, 2022

Accepted: August 5, 2022

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81872784)

*Corresponding author. Tel: +86-571-88208273, E-mail: jzhan2k@zju.edu.cn

有着密切联系,慢性炎症可破坏人体内的免疫功能,从而促进肿瘤细胞的增殖、免疫逃逸等。各种免疫细胞与细胞因子同时也是肿瘤微环境的重要组成部分,多种肿瘤可通过招募炎性细胞形成促肿瘤的微环境,其中IL-17A细胞因子在肿瘤组织中高表达,可作用于肿瘤生长、转移以及血管形成等过程。近年来,针对IL-17A抑制剂在炎症和癌症治疗领域的研究引起了广泛关注。本文主要聚焦IL-17A抗体药物的研究成果,分析其面临的问题和发展趋势。

1 IL-17A的主要来源

IL-17A是Th17细胞的特征性细胞因子,主要由Th17细胞产生和分泌。其中,转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)和IL-6共同作用可激活转录因子视黄酸相关孤儿受体 γ t(retinoic acid-associated orphan receptor γ t, ROR γ t),促进CD4⁺T细胞转化为Th17细胞,刺激Th17细胞产生并分泌IL-17A,抑制Th1及Th2细胞的分化^[8]。另外,IL-23也参与调控Th17细胞中IL-17A的分泌过程^[9]。Th17细胞参与了多种炎症性疾病的发展,Th17细胞数量失衡也可作为炎症性疾病的诊断指标之一。

$\gamma\delta$ T细胞是一种天然免疫细胞群,可产生并分泌IL-17A细胞因子从而促进炎症性疾病的发生^[10]。TLR配体和细胞因子如IL-1和IL-23可以刺激 $\gamma\delta$ T细胞分泌IL-17A,并进一步增强Th17细胞的应答和自身免疫能力。 $\gamma\delta$ T细胞可连接固有性免疫及适应性免疫,从而在自体免疫方面起着重要作用,且 $\gamma\delta$ T细胞与炎症性疾病的发生发展密切相关。

LTi细胞是固有淋巴样细胞ILC3的原型细胞,能够产生IL-17A及IL-22,参与肠道免疫的过程^[11]。研究表明,LTi细胞不仅参与炎症性肠道疾病的调节,而且对皮肤炎症发挥重要作用^[12]。LTi细胞依赖于转录因子ROR γ t的调控,在IL-1 β 和IL-23的刺激下分泌IL-17A等细胞因子。因此,ROR γ t抑制剂不但能够阻断Th17细胞的促炎作用,而且也能够抑制ILC3细胞的促炎作用,对ROR γ t靶点的干预影响了ILC3细胞的作用,这为多种炎症性疾病的治疗提供了关键思路^[13]。

肥大细胞分布于全身的黏膜和上皮组织中,其活化和脱颗粒作用促进了各种炎症性疾病的发展。研究表明,肥大细胞是人类皮肤中IL-17A含量最高的细胞,可导致患者产生银屑病斑块和动脉粥样硬

化斑块。在体外,肥大细胞在肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IgG复合物、C5a和LPS的刺激下可以产生IL-17A^[14]。肥大细胞与炎症性疾病的活动程度密切相关,在类风湿性关节炎患者中,肥大细胞发挥招募其他免疫细胞的作用,可引起组织重塑、局部炎症等^[15]。

2 IL-17A信号通路

IL-17细胞因子家族中包含IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E(又称IL-25)和IL-17F。其中,IL-17A及IL-17F的相似性最高,两者的编码基因位于染色体的同一区域6p12,而且它们作用于共同的受体IL-17RA/IL-17RC^[16]。IL-17R(interleukin 17 receptor)家族包含IL-17RA、IL-17RB、IL-17RC、IL-17RD和IL-17RE。IL-17R由单次跨膜结构域及保守序列组成,其中保守序列包含纤维连接蛋白III样结构域和SEFIR结构域。IL-17A细胞因子结合IL-17RA/IL-17RC异二聚体,进而激活下游信号通路,引起免疫反应。核因子- κ B激活剂1(nuclear factor- κ B activator 1, Act1),IL-17依赖信号通路所必需的接头蛋白,能够结合IL-17R的SEFIR结构域来介导下游信号转导。研究表明,IL-17A在TRAF^{-/-}小鼠的胚胎成纤维细胞中不能诱导IL-6细胞因子的产生,所以TRAF相关因子在IL-17A激活NF- κ B信号通路中起着关键作用。Act1作为桥梁蛋白募集TRAF相关因子TRAF6,以K63多聚泛素化的方式修饰TRAF6,从而作用于下游NF- κ B信号通路^[17]。TRAF6激活转化生长因子 β 活化激酶1(transforming growth factor- β -activated kinase 1, TAK1)与I κ B激酶(I κ B kinase, IKK)形成的复合物,作用于NF- κ B通路,启动一系列细胞因子和生长因子的转录及表达。此外,TRAF6也能够促进有丝分裂原活化的蛋白激酶(motigen-activated protein kinase, MAPK)的激活,进一步活化激活蛋白-1(activator protein-1, AP-1)从而促进下游炎症有关细胞因子IL-6、TNF- α 、G-CSF等的转录及表达,进而引发炎症反应。IL-17A可通过调控mRNA的稳定性来放大自身对靶细胞的作用。Act1与TRAF相关因子2/5结合形成复合物后进一步与剪接子2(splicing factor, SF2)结合,阻止了下游通路中趋化因子CXCL1 mRNA的降解,进一步增强了中性粒细胞及其他非造血细胞的趋化作用,使多种免疫相关细胞浸润至损伤及感染部位调节炎症反应(图1)。

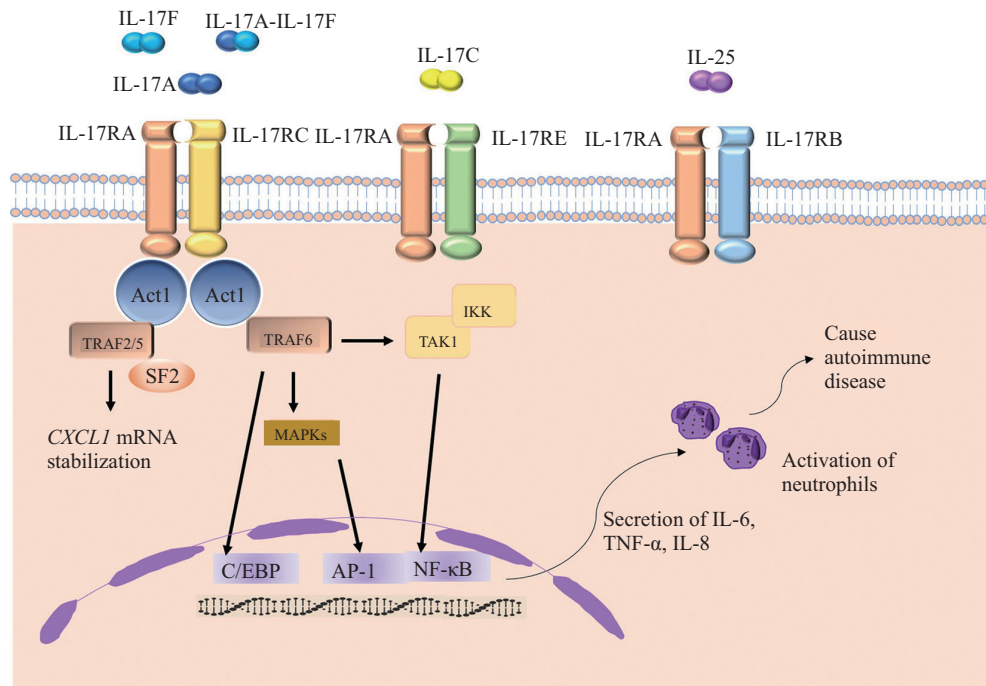


图1 IL-17A信号通路

Fig.1 IL-17A signaling pathway

3 IL-17A抑制剂在炎症性疾病中的研究进展

银屑病，以表皮细胞过度增殖及异常分化为特征，是一种常见的慢性炎症性疾病。不同国家和地区的流行病学数据分析显示，成人银屑病患病率可高达11.43%，儿童患病率也达到了1.37%，其中，约24%的银屑病患者会发展为银屑病关节炎^[18-19]。固有免疫及适应性免疫均与银屑病相关，IL-17A是连接两大免疫系统的重要细胞因子，IL-17A可以招募中性粒细胞等免疫细胞浸润皮损部位，刺激各种细胞因子如IL-6、IL-8等及趋化因子如CXCL1、CXCL8等的分泌^[20]。临床数据显示，靶向IL-17A或者IL-17A受体(IL-17RA)的药物可显著改善银屑病患者的症状，进一步表明IL-17A在银屑病中起着关键作用。Secukinumab是一种全人源抗IL-17A单克隆抗体，能够选择性结合IL-17A，阻断IL-17A与靶细胞表面的受体结合^[21]。Secukinumab于2015年初被FDA批准用于治疗中重度斑块型银屑病，2019年3月我国国家药品监督管理局正式批准“可善挺”(司库奇尤单抗注射液)用于银屑病治疗^[7]。Secukinumab临床研究数据显示，治疗12周时，Secukinumab治疗组的银屑病皮损面积和严重指数(PASI 75、PASI 90和PASI 100)明显优于安慰剂及指标药物Etanercept

组。Secukinumab组的PASI 75和PASI 100应答率分别为80%及30%，而疗效指标药物组的PASI 75和PASI 100应答率分别为63.4%及17.1%。持续一年用药后，Secukinumab组PASI 75应答率高达87.5%，表明了Secukinumab用来治疗银屑病的效果明显优于指标药物^[22]。Ixekizumab是一种人源化抗IL-17A单克隆抗体，2019年8月，我国国家药品监督管理局批准“拓咨”(依奇珠单抗注射液)用于银屑病的治疗。Ixekizumab起效较快，给药2周后，患者上皮细胞厚度变薄，PASI 50/75/90/100的应答率显著高于IL-23p19拮抗剂Guselkumab^[23]。Brodalumab是一种全人源化靶向IL-17RA的单克隆抗体，能够阻断IL-17RA与IL-17A、IL-17C、IL-17E、IL-17F等细胞因子结合，抑制IL-17A介导的IL-6、IL-8、基质金属蛋白酶及环氧化酶-2的释放^[24-25]。Brodalumab已被FDA批准用于治疗中重度斑块型银屑病成人患者。Brodalumab临床效果良好，治疗12周时，PASI 75的应答率达到83%，优于安慰剂组。与先前FDA批准的抗人IL-12/IL-23的单抗Ustekinumab头对头进行临床研究比较，发现使用Brodalumab治疗后病人达到PASI 75的时间显著短于Ustekinumab组，而且PASI 100的应答率高达40%，表明Brodalumab治疗中重度银屑病的效果良好^[26-27]。

银屑病关节炎(psoriatic arthritis, PsA)是一种与银屑病相关联的炎症性疾病。PsA在普通人中的发病率较低,但是在银屑病患者中的发病率较高。研究分析,银屑病患者在被诊断后的第5年、10年及20年,PsA发病率分别为1.7%、3.1%和5.1%^[28]。据研究统计,IL-17A抑制剂治疗PsA与肿瘤坏死因子抑制剂相比没有表现出明显的优势,在Secukinumab与抗TNF- α 单抗Adalimumab头对头的试验中,前者抑制PsA的缓解率在第52周达到67%,而后的缓解率达到62%,两者的治疗效果无显著差别^[29]。而在一项头对头有效性及安全性的比较试验中,Ixekizumab与Adalimumab相比,用药24周后,前者的ACR 50(美国风湿病协会规定的28个触痛关节计数改善达50%)并不低于后者,而且前者的PASI 100反应要明显强于后者,表明Ixekizumab在关节炎改善方面的效果优于Adalimumab。另外,随机III期试验的结果表明,Brodalumab改善银屑病关节炎的效果更显著,而且耐受性良好。

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是一种高度遗传的自身免疫性疾病,主要以骶髂关节炎为主,炎症晚期髋关节被破坏,脊柱及膝关节发展为强直畸形。AS患者病变的骨关节内存在大量浸润的巨噬细胞、中性粒细胞及其他炎性细胞,这些细胞合成分泌的细胞因子在AS发病过程中起着关键性作用。其中,IL-17A/IL-23轴是AS发病机制中重要的信号通路。COFFRE等^[30]表示在AS患者中,与IL-23相关的基因变异会影响Th17细胞的效应功能,抑制IL-17A的合成分泌。APPEL等^[31-32]研究发现,IL-17A及IL-23等细胞因子在AS患者中高表达,证明了IL-17A/IL-23轴在AS的发病过程中发挥关键作用,对AS患者的诊断及治疗具有重要意义。临床研究数据表明,给药16周时,Secukinumab组AS缓解率达到61%,并且改善效果可持续到52周,而安慰剂组缓解率仅为29%^[33]。同样地,Ixekizumab(80 mg)每2周或每4周给药至第16周,AS的缓解率可达到69%或者64%,高于Adalimumab组的59%与安慰剂组的40%^[34]。Bimekizumab作为首个能够特异性抑制IL-17A/IL-17F双靶点的单克隆抗体,在AS临床研究中取得了良好的进展。在体外研究中,与单独IL-17A或IL-17F阻断药物相比,Bimekizumab可更有效地降低自身免疫病相关的细胞因子及趋化因子的表达量,减少浸润至滑膜细胞与成纤维细胞的

中性粒细胞的数量。临床III期研究数据显示,给药16周后,Bimekizumab药物的皮损清除率明显高于安慰剂、Adalimumab、Secukinumab等抑制剂,其中60%的患者皮损完全清除。使用Bimekizumab出现的不良反应为鼻咽炎,而且大多数出现不良反应的患者均为轻中度反应,表明Bimekizumab具有良好的耐受性^[35]。

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种对称性的、多关节病变的自身免疫性疾病,其病理特征为滑膜增生、滑膜炎症、关节软骨及骨基质破坏。其中,炎症细胞浸润到滑膜组织为RA发病过程的重要环节,相关炎症因子参与调节RA的发展进程,发挥促炎作用^[36]。IL-17A在RA发病过程中起着关键的调节作用,IL-17A可以通过促进IL-6、IL-8、粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)及趋化因子配体20(chemokine ligand 20, CCL20)的表达,募集中性粒细胞浸润损伤部位,同时能够促进中性粒细胞及T细胞活化,维持组织的炎症状态^[3-4]。IL-17A是影响RA疾病发展的重要细胞因子,靶向IL-17A的药物可通过抑制IL-17A减少其他细胞因子及趋化因子的表达,从而缓解RA病人组织炎症、关节及骨破坏等症状。在一项针对RA患者的试验中,第24周时,ACR 20/50/70数据显示,Secukinumab组与安慰剂组相比有明显差异,前者效果较好,而且使用Secukinumab治疗在第16周不会增加不良反应及严重不良反应的风险^[37]。Ixekizumab药物在给药16周时产生了明显的改善作用,并且持续给药至64周,ACR 20/50/70效果仍能够维持,与安慰剂组相比,Secukinumab治疗组的不良反应发生率降低,安全性提高^[38]。ABT-122是一种新型的双可变结构域免疫球蛋白,可同时靶向TNF- α 和IL-17A。TNF- α 和IL-17A能够独立或协同作用于RA患者,研究显示,单独靶向TNF- α 会引起IL-17A表达量提高或者Th17细胞数量增加,从而加重炎症反应,因此双特异性抗体研发成为治疗RA的重要选择。ABT-122是一种双特异性抗体,在I期临床研究中,与安慰剂组相比,ABT-122治疗后,趋化因子CXCL9、CXCL10和CCL23的表达水平下降,而且在一项为期12周的II期临床研究中,每隔1周皮下注射ABT-122(60 mg)的ACR 20达到了62%,结果表明ABT-122在RA患者中存在一定程度的抗炎作用^[39-40]。

IL-17A抑制剂虽然不能彻底治愈多种炎症性

表1 IL-17A治疗炎症性疾病的临床试验结果
Table 1 Clinical trials results of IL-17A in treating inflammatory diseases

IL-17A抑制剂 IL-17A inhibitors	患者 Patients	主要疗效终点 Primary efficacy end point	结果 Results	文献 References
Secukinumab	Plaque psoriasis in children	Week 12 PASI 75/90/100	Continuous effectiveness and high safety	[12]
	Psoriatic arthritis	Week 12 ASAS 20	Improved signs and symptoms of axial disease	[41]
	Ankylosing spondylitis	Week 16 ASAS 20	Reduced signs and symptoms of ankylosing spondylitis by 150 mg dose	[16]
	Rheumatoid arthritis	Week 24 ACR 20/50/70	Good clinical efficacy of TNF- α inhibitor with 150 mg dose and no adverse reaction	[28]
Ixekizumab	Psoriasis	Week 16 PASI 100	Take effect quickly and good clearance of skin lesion	[13]
	Psoriatic arthritis	Week 24 PASI 100	Better effect than Akdalimumab	[42]
	Ankylosing spondylitis	Week 16 ASAS 40	Better effect than placebo in different administration regimens	[26]
Brodalumab	Rheumatoid arthritis	Week 16 ACR 20/50/70	Continuous effect and high safety	[30]
	Psoriasis	Week 12 PASI 100	Better effect than Ustekinumab	[20]
	Psoriatic arthritis	Week 24 ACR 20/50/70	Rapid and significant effect and well tolerant	[43]
	Rheumatoid arthritis	Week 16 ASAS 40	Response rate is higher than placebo	[44]

PASI: 银屑病皮损面积和严重指数; ASAS 20: 国际脊柱关节炎评估协会评估20%的改善; ACR 20/50/70: 美国风湿病协会评分系统规定的28个触痛关节中20%/50%/70%改善。

PASI: psoriasis area and severity index; ASAS 20: an improvement of $\geq 20\%$ in assessment of Ankylosing Spondylitis International Society; ACR 20/50/70: an improvement of 20%/50%/70% in 28 tender joints assessment of American College of Rheumatology.

疾病,但在疗效、耐受性及安全性方面都展现出了明显的优势。以IL-17A为靶点的药物如Secukinumab、Ixekizumab及Brodalumab等通过临床研究(表1),已经被批准用于治疗炎症性病人,如今它们占据着治疗炎症性疾病的主要市场,另外其他相关抑制剂的临床表现日益突出,标志着靶向IL-17A的抑制剂进入了治疗炎症性疾病的新时代。

4 IL-17A及其抑制剂在肿瘤中的研究进展

4.1 IL-17A在肿瘤微环境中的作用及调节机制

IL-17A的作用与STAT3的活动密切相关,IL-17A可使STAT3磷酸化激活下游细胞因子如IL-23的表达,从而对肿瘤的生长产生正反馈作用。IL-17A结合IL-17RA/IL-17RC异二聚体,诱导IL-6的分泌,激活下游信号通路,通过多种调节机制作用于肿瘤生长、迁移、侵袭、增殖和血管生成等。IL-17A通过激活下游NF- κ B通路增加基质金属蛋白酶MMP2和MMP9的表达量,从而促进肝癌细胞迁移及侵袭^[45]。而且,IL-17A也能够通过JAK2/STAT3信号通路上调MMP2的表达以促进肿瘤细胞迁移^[46]。

肿瘤微环境中不同类型细胞间相互作用以此调节肿瘤的发生发展过程,其中,各种免疫细胞及

相关炎性因子构成了肿瘤微环境的重要组成部分。研究发现,IL-17A通过不同的调节机制在肿瘤微环境中促进不同类型肿瘤的发生发展,以及转移等过程^[47]。KUANG等^[48]研究发现,肝癌患者瘤周基质中IL-17A的表达量约为正常肝组织IL-17A表达量的3倍,而且肿瘤周围的单核细胞通过提高IL-1 β 、IL-6及IL-23等细胞因子的分泌量来促进Th17细胞的分化。KRYCZEK等^[49]通过研究201例未经治疗的卵巢癌患者发现,肿瘤微环境中99%的IL-17A由肿瘤浸润的Th17细胞表达,1%由CD8⁺T细胞表达。肿瘤腹水中IL-17A的表达量高低与病人的存活率相关,低表达水平IL-17A可能是预后不良的信号。研究表明,与对照组相比,IL-17A在乳腺癌患者中的表达水平明显升高,IL-17A可促进人及小鼠乳腺癌细胞表面PD-L1分子的表达^[50]。另外,WEI等^[51]发现肿瘤微环境中淋巴内皮细胞分泌的IL-17A可通过STAT3信号通路促进肝癌干细胞表面PD-L1的表达,从而增强肝癌干细胞自我更新以及逃避免疫攻击等的的能力。因此,IL-17A在多种肿瘤中起着关键作用,是肿瘤治疗的潜在靶标。

4.2 IL-17A抑制剂在肿瘤治疗中的研究进展

IL-17A靶向药物治疗炎症性疾病患者的临床疗

效良好,给处于病痛中的患者带来了福音,但是它们在癌症中的作用需要进一步探究以此优化肿瘤治疗方案。CHANDLER等^[52]研究发现,在骨巨细胞瘤患者中使用Secukinumab抑制IL-17A信号通路不仅会促进新骨形成,而且会抑制MMP9、CathK和RANK配体(receptor activator for nuclear factor- κ B ligand, RANKL)的表达进而抑制肿瘤的发展。与其他药物如抗RANKL抑制剂Denosumab相比,Secukinumab副作用更轻微,将Secukinumab应用于治疗骨巨细胞瘤患者具有一定的研究前景。XU等^[53]发现,IL-17A通过激活AKT信号通路促进肝癌细胞的侵袭及迁移,与单独使用多重激酶抑制剂Sorafenib药物相比,Secukinumab/Sorafenib联合治疗使肝癌细胞迁移率明显降低,治疗效果可观。此外,Secukinumab与IL-35抑制剂共同使用可抑制Notch信号通路的作用,有效抑制肝癌细胞侵袭^[54]。因此,Secukinumab有潜力成为临床治疗肝癌患者的候选药物。在多发骨髓瘤中,Secukinumab能够下调IL-6的表达,抑制肿瘤生长。在重度联合免疫缺陷(server combined immune-deficiency, SCID)小鼠模型中,持续给药4周,与对照组相比,Secukinumab治疗显著抑制了小鼠的肿瘤生长并减轻了小鼠的骨损伤症状^[55]。研究发现,银屑病患者患癌症特别是角化细胞癌、淋巴瘤及肺癌等的风险增加^[56]。通过临床数据分析发现,使用Secukinumab、Guselkumab、Brodalumab、Ixekizumab等抑制剂治疗银屑病患者后,其患癌症的风险并没有增加。在有既往恶性肿瘤病史并且接受生物抑制剂治疗的患者中,癌症复发的风险同样较低^[57]。

越来越多的实验研究发现,IL-17A及肿瘤发生发展之间具有相关性,而且使用IL-17A抑制剂阻断IL-17A与其受体的结合在不同的肿瘤类型中会引发不同的调节机制,以发挥抑制肿瘤发展的效果。LI等^[58]研究分析了327例胃癌患者样本,他们发现在胃癌患者的肿瘤微环境中,中性粒细胞是IL-17A的主要来源,分泌的IL-17A不仅可促进胃癌细胞的侵袭、迁移及上皮间质细胞转化,而且也能激活下游JAK2/STAT3信号通路。IL-17A中和抗体的使用可上调E-钙黏蛋白的表达,抑制JAK2或STAT3的磷酸化。LIU等^[59]分析了160例结直肠癌患者的肿瘤标本中IL-17A、NRF1、miR-15b-5p和PD-L1表达之间的相关性,研究发现,IL-17A能够抑制miR-15b-5p的表达,并促进PD-L1的表达。阻断IL-17A/miR-15b-

5p/PD-L1信号轴可能会增强结直肠癌抗PD-L1治疗的疗效。MOAAZ等^[60]研究50例乳腺癌患者的局部组织发现,抗IL-17A单克隆抗体可抑制PD-L1的表达及骨髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)在乳腺癌肿瘤微环境中的功能。另外,抗IL-17A抗体的作用与肿瘤所处时期、血管转移及激素状况存在关联。PENG等^[61]研究IL-17A中和抗体与MEK抑制剂及抗PD-L1抗体联合使用治疗肺癌的效果,他们发现这种三联疗法与单独疗法相比可以有效抑制肺癌细胞的转移,并降低肺癌细胞对药物的抗药性。以上的研究均证明了IL-17A抗体在不同肿瘤中发挥不同的作用,其可通过调节不同的通路抑制肿瘤生长、发展以及血管形成等过程,单独使用或者联合使用IL-17A抗体均能够在不同程度上达到抑制肿瘤的效果,这些研究为IL-17A抗体用于临床肿瘤治疗奠定了基础。

5 总结与展望

IL-17A作为促炎因子,在多种炎症性疾病及肿瘤的发生发展过程中起到了关键性作用。目前,国内外学者通过对细胞因子IL-17A信号转导途径的深入研究,进一步阐明了多种炎症性疾病及肿瘤的发病机理,为研发有效的IL-17A靶向药物提供了理论基础。IL-17A是多种已上市抗体药物如Secukinumab、Ixekizumab、Bimekizumab和Netakimab等的主要靶点。IL-17A抑制剂相较于TGF- α 及IL-23等抑制剂具有一定的优势:(1)在疾病发展的前期,部分固有免疫细胞如 $\gamma\delta$ T细胞、NKT细胞、LTi细胞及肥大细胞等能够通过分泌IL-17A来发挥作用,应用IL-17A抑制剂作用效果更快、更显著,疗效优于其他细胞因子的抑制剂;(2)IL-17A作用于多种疾病的下游信号通路,诱导其他细胞因子及生长因子的表达,使用IL-17A抑制剂能够明显抑制下游的作用位点从而减少副作用的产生;(3)IL-17A在多种炎症性疾病中发挥了至关重要的作用,这使IL-17A抑制剂在银屑病、银屑病关节炎及强直性脊柱炎等自身免疫性疾病中取得了良好的进展,疗效显著。例如,IL-17A抑制剂Secukinumab在一项强直性脊柱炎的II期临床研究中与TGF- α 抑制剂相比疗效更为可观,能够达到主要终点^[62]。IL-17A抑制剂不仅在炎症性疾病患者中已取得较好的疗效,在癌症患者中也能够有效抑制肿瘤的生长、迁移及侵袭等。因此,IL-17A抗体或IL-

17A抗体与其他药物(如抗PD-L1抗体)联合治疗炎症性疾病及肿瘤具有良好的应用前景。未来深入开展对IL-17A及其多种形式抗体的研究,可为炎症性疾病和肿瘤的诊断及治疗提供新思路。

参考文献 (References)

- [1] ROUVIER E, LUCIANI M F, MATTEI M G, et al. CTLA-8, cloned from an activated T cell, bearing AU-rich messenger RNA instability sequences, and homologous to a herpesvirus saimiri gene [J]. *J Immunol*, 1993, 150(12): 5445-56.
- [2] YAO Z, FANSLAW W C, SELDIN M F, et al. Herpesvirus saimiri encodes a new cytokine, IL-17, which binds to a novel cytokine receptor [J]. *J Immunol*, 2011, 187(9): 4392-402.
- [3] FOSSIEZ F, DJOSSOU O, CHOMARAT P, et al. T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines [J]. *J Exp Med*, 1996, 183(6): 2593-603.
- [4] CUA D J, TATO C M. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system [J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(7): 479-89.
- [5] GRIFFIN L, BOGGS J, RAMSAY B, et al. Practical experience of secukinumab in the treatment of psoriasis: experience from a single centre [J]. *Ir J Med Sci*, 2021, 190(2): 639-41.
- [6] REICH K, BLAUVELT A, ARMSTRONG A, et al. Secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, exhibits low immunogenicity in psoriasis patients treated up to 5 years [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019, 33(9): 1733-41.
- [7] SANFORD M, MCKEAGE K. Secukinumab: first global approval [J]. *Drugs*, 2015, 75(3): 329-38.
- [8] YANG X O, PAPPU B P, NURIEVA R, et al. T helper 17 lineage differentiation is programmed by orphan nuclear receptors ROR alpha and ROR gamma [J]. *Immunity*, 2008, 28(1): 29-39.
- [9] MOSCHEN A R, TILG H, RAINE T. IL-12, IL-23 and IL-17 in IBD: immunobiology and therapeutic targeting [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(3): 185-96.
- [10] PONOMAREV E D, DITTEL B N. Gamma delta T cells regulate the extent and duration of inflammation in the central nervous system by a Fas ligand-dependent mechanism [J]. *J Immunol*, 2005, 174(8): 4678-87.
- [11] HOORWEG K, PETERS C P, CORNELISSEN F, et al. Functional differences between human NKp44⁻ and NKp44⁺ RORC⁺ innate lymphoid cells [J]. *Front Immunol*, 2012, 3: 72.
- [12] VILLANOVA F, FLUTTER B, TOSI I, et al. Characterization of innate lymphoid cells in human skin and blood demonstrates increase of NKp44⁺ ILC3 in psoriasis [J]. *J Invest Dermatol*, 2014, 134(4): 984-91.
- [13] PERRY J S, HAN S, XU Q, et al. Inhibition of LTi cell development by CD25 blockade is associated with decreased intrathecal inflammation in multiple sclerosis [J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(145): 106r-45r.
- [14] HUEBER A J, ASQUITH D L, MILLER A M, et al. Mast cells express IL-17A in rheumatoid arthritis synovium [J]. *J Immunol*, 2010, 184(7): 3336-40.
- [15] RIVELLESE F, MAURO D, NERVIANI A, et al. Mast cells in early rheumatoid arthritis associate with disease severity and superantigen-induced B cell autoantibody production [J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(12): 1773-81.
- [16] GAFFEN S L. Structure and signalling in the IL-17 receptor family [J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(8): 556-67.
- [17] AMATYA N, GARG A V, GAFFEN S L. IL-17 signaling: the Yin and the Yang [J]. *Trends Immunol*, 2017, 38(5): 310-22.
- [18] PREY S, PAUL C, BRONSARD V, et al. Assessment of risk of psoriatic arthritis in patients with plaque psoriasis: a systematic review of the literature [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010, 24: 31-5.
- [19] MICHALEK I M, LORING B, JOHN S M. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017, 31(2): 205-12.
- [20] LONNBERG A S, ZACHARIAE C, SKOV L. Targeting of interleukin-17 in the treatment of psoriasis [J]. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2014, 7: 251-9.
- [21] GAN E Y, CHONG W S, TEY H L. Therapeutic strategies in psoriasis patients with psoriatic arthritis: focus on new agents [J]. *BioDrugs*, 2013, 27(4): 359-73.
- [22] BODEMER C, KASZUBA A, KINGO K, et al. Secukinumab demonstrates high efficacy and a favourable safety profile in paediatric patients with severe chronic plaque psoriasis: 52-week results from a Phase 3 double-blind randomized, controlled trial [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021, 35(4): 938-47.
- [23] BLAUVELT A, LEONARDI C, ELEWSKI B, et al. A head-to-head comparison of ixekizumab vs. guselkumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 24-week efficacy and safety results from a randomized, double-blinded trial [J]. *Br J Dermatol*, 2021, 184(6): 1047-58.
- [24] TOMALIN L E, RUSSELL C B, GARCET S, et al. Short-term transcriptional response to IL-17 receptor-A antagonism in the treatment of psoriasis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(3): 922-32.
- [25] BECK K M, KOO J. Brodalumab for the treatment of plaque psoriasis: up-to-date [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2019, 19(4): 287-92.
- [26] TIMMERMANN S, HALL A. Population pharmacokinetics of brodalumab in patients with moderate to severe plaque psoriasis [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2019, 125(1): 16-25.
- [27] LOOS A M, LIU S, SEGEL C, et al. Comparative effectiveness of targeted immunomodulators for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2018, 79(1): 135-44.
- [28] OGDIE A, WEISS P. The epidemiology of psoriatic arthritis [J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2015, 41(4): 545-68.
- [29] BLAIR H A. Secukinumab: a review in psoriatic arthritis [J]. *Drugs*, 2021, 81(4): 483-94.
- [30] COFFRE M, ROUMIER M, RYBCZYNSKA M, et al. Combinatorial control of Th17 and Th1 cell functions by genetic variations in genes associated with the interleukin-23 signaling pathway in spondyloarthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(6): 1510-21.
- [31] APPEL H, MAIER R, WU P, et al. Analysis of IL-17⁺ cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response [J]. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13(3): R95.

- [32] APPEL H, MAIER R, BLEIL J, et al. *In situ* analysis of interleukin-23- and interleukin-12-positive cells in the spine of patients with ankylosing spondylitis [J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(6): 1522-9.
- [33] BAETEN D, SIEPER J, BRAUN J, et al. Secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(26): 2534-48.
- [34] VAN DER HEIJD E, CHENG-CHUNG W J, DOUGADOS M, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 weeks results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2018, 392(10163): 2441-51.
- [35] GORDON K B, LANGLEY R G, WARREN R B, et al. Bimekizumab safety in patients with moderate to severe plaque psoriasis: pooled results from phase 2 and phase 3 randomized clinical trials [J]. *JAMA Dermatol*, 2022, 158(7): 735-44.
- [36] TU Y, WANG K, LIANG Y, et al. Glycine tabacina ethanol extract ameliorates collagen-induced arthritis in rats via inhibiting pro-inflammatory cytokines and oxidation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 237: 20-7.
- [37] HUANG Y, FAN Y, LIU Y, et al. Efficacy and safety of secukinumab in active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: a meta-analysis of phase III randomized controlled trials [J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38(10): 2765-76.
- [38] GENOVESE M C, BRAUN D K, ERICKSON J S, et al. Safety and efficacy of open-label subcutaneous Ixekizumab treatment for 48 weeks in a phase II study in biologic-naive and TNF-IR patients with rheumatoid arthritis [J]. *J Rheumatol*, 2016, 43(2): 289-97.
- [39] FLEISCHMANN R M, WAGNER F, KIVITZ A J, et al. Safety, tolerability, and pharmacodynamics of ABT-122, a tumor necrosis factor- and interleukin-17-targeted dual variable domain immunoglobulin, in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(12): 2283-91.
- [40] GENOVESE M C, WEINBLATT M E, AELION J A, et al. ABT-122, a bispecific dual variable domain immunoglobulin targeting tumor necrosis factor and interleukin-17A, in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: a randomized, double-blind study [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70(11): 1710-20.
- [41] BARALIAKOS X, GOSSEC L, POURNARA E, et al. Secukinumab in patients with psoriatic arthritis and axial manifestations: results from the double-blind, randomised, phase 3 MAXIMISE trial [J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(5): 582-90.
- [42] MEASE P J, SMOLEN J S, BEHRENS F, et al. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naive patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial [J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(1): 123-31.
- [43] MEASE P J, HELLIWELL P S, HJULER K F, et al. Brodalumab in psoriatic arthritis: results from the randomised phase III AMVISION-1 and AMVISION-2 trials [J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(2): 185-93.
- [44] WEI J C, KIM T H, KISHIMOTO M, et al. Efficacy and safety of brodalumab, an anti-IL17RA monoclonal antibody, in patients with axial spondyloarthritis: 16-week results from a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(8): 1014-21.
- [45] LI J, LAU G K, CHEN L, et al. Interleukin 17A promotes hepatocellular carcinoma metastasis via NF- κ B induced matrix metalloproteinases 2 and 9 expression [J]. *PLoS One*, 2011, 6(7): e21816.
- [46] GU F M, LI Q L, GAO Q, et al. IL-17 induces AKT-dependent IL-6/JAK2/STAT3 activation and tumor progression in hepatocellular carcinoma [J]. *Mol Cancer*, 2011, 10: 150.
- [47] COFFELT S B, KERSTEN K, DOORNEBAL C W, et al. IL-17-producing gammadelta T cells and neutrophils conspire to promote breast cancer metastasis [J]. *Nature*, 2015, 522(7556): 345-8.
- [48] KUANG D M, PENG C, ZHAO Q, et al. Activated monocytes in peritumoral stroma of hepatocellular carcinoma promote expansion of memory T helper 17 cells [J]. *Hepatology*, 2010, 51(1): 154-64.
- [49] KRYCZEK I, BANERJEE M, CHENG P, et al. Phenotype, distribution, generation, and functional and clinical relevance of Th17 cells in the human tumor environments [J]. *Blood*, 2009, 114(6): 1141-9.
- [50] LYON D E, MCCAIN N L, WALTER J, et al. Cytokine comparisons between women with breast cancer and women with a negative breast biopsy [J]. *Nurs Res*, 2008, 57(1): 51-8.
- [51] WEI Y, SHI D, LIANG Z, et al. IL-17A secreted from lymphatic endothelial cells promotes tumorigenesis by upregulation of PD-L1 in hepatoma stem cells [J]. *J Hepatol*, 2019, 71(6): 1206-15.
- [52] CHANDLER A, BARTELSTEIN M K, FUJIWARA T, et al. Anti-IL17 antibody Secukinumab therapy is associated with ossification in giant cell tumor of bone: a case report of pathologic similarities and therapeutic potential similar to Denosumab [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2021, 22(1): 320.
- [53] XU Q G, YU J, GUO X G, et al. IL-17A promotes the invasion-metastasis cascade via the AKT pathway in hepatocellular carcinoma [J]. *Mol Oncol*, 2018, 12(6): 936-52.
- [54] LI H, ZHANG Y X, LIU Y, et al. Effect of IL-17 monoclonal antibody Secukinumab combined with IL-35 blockade of Notch signaling pathway on the invasive capability of hepatoma cells [J]. *Genet Mol Res*, 2016, 15(2): gmr.15028174.
- [55] PRABHALA R H, FULCINITI M, PELLURU D, et al. Targeting IL-17A in multiple myeloma: a potential novel therapeutic approach in myeloma [J]. *Leukemia*, 2016, 30(2): 379-89.
- [56] VAENGEBJERG S, SKOV L, EGEBERG A, et al. Prevalence, incidence, and risk of cancer in patients with psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Dermatol*, 2020, 156(4): 421-9.
- [57] MASTORINO L, DAPAVO P, AVALLONE G, et al. Biologic treatment for psoriasis in cancer patients: should they still be considered forbidden [J]? *J Dermatolog Treat*, 2022, 33(5): 2495-502.
- [58] LI S, CONG X, GAO H, et al. Tumor-associated neutrophils induce EMT by IL-17a to promote migration and invasion in gastric cancer cells [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 6.
- [59] LIU C, LIU R, WANG B, et al. Blocking IL-17A enhances tumor response to anti-PD-1 immunotherapy in microsatellite stable

- colorectal cancer [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(1): e001895.
- [60] MOAAZ M, LOTFY H, MOTAWEA M A, et al. The interplay of interleukin-17A and breast cancer tumor microenvironment as a novel immunotherapeutic approach to increase tumor immunogenicity [J]. *Immunobiology*, 2021, 226(2): 152068.
- [61] PENG D H, RODRIGUEZ B L, DIAO L, et al. Th17 cells contribute to combination MEK inhibitor and anti-PD-L1 therapy resistance in KRAS/p53 mutant lung cancers [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 2606.
- [62] BAETEN D, BARALIAKOS X, BRAUN J, et al. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2013, 382(9906): 1705-13.