

## 微生物及免疫學研究所專題討論摘要

**Speaker:** Chi-Wei Wang 王麒璋

**Time:** 14:00-15:00, May 10, 2023

**Commentator:** Kwang-Yu Chang, Ph.D. 張光裕老師

**Place:** Lecture room 601

**Title:** An oncolytic virus expressing a full-length antibody enhances antitumor innate immune response to glioblastoma

**Authors:** Bo Xu, Lei Tian, Jing Chen, Jing Wang, Rui Ma, Wenjuan Dong, Aimin Li, Jianying Zhang, E. Antonio Chiocca, Balveen Kaur, Mingye Feng, Michael A. Caligiuri, and Jianhua Yu

**Journal:** *Nature Communications* (2021) 12: 5908

### 背景

Glioblastoma (GBM) 是一種快速生長的惡性腫瘤，是最常見和最具侵略性的腦癌形式。目前對 GBM 的治療包括手術切除、化療和放射治療。然而，GBM 仍然具有致命性，預後極差，中位生存期僅為 15 個月。先前的研究表明，CD47 和 SIRP $\alpha$  的合作抑制腫瘤細胞被免疫細胞吞噬的能力。在這項研究中，利用已研究良好的溶瘤性單純疱疹病毒-1 (oHSV) 工程化了完整長度的 Anti-Human CD47 IgG1 或 IgG4，以抑制 CD47 和 SIRP $\alpha$  之間的相互作用，使免疫系統能夠消除 GBM 腫瘤細胞。

### 方法

作者設計了一種重組 oHSV，稱為 OV-Q1，其具有無活性的核苷酸還原酶基因 (ICP6) 和神經病毒基因 (ICP34.5) 的刪除，這限制了病毒在腫瘤細胞中的複製並減少其對神經的致病性。基於 OV-Q1，利用病毒的即時早基因啟動子 IE4/5，製備了兩種重組 oHSV，即 OV- $\alpha$ CD47-G1 和 OV- $\alpha$ CD47-G4，分別表達 Anti-Human CD47 IgG1 和 IgG4。

### 結果

這三種重組 oHSV (OV-Q1、OV- $\alpha$ CD47-G1 和 OV- $\alpha$ CD47-G4) 顯示出類似的病毒產量。CD47 結合試驗的結果顯示，由 OV- $\alpha$ CD47-G1 和 OV- $\alpha$ CD47-G4 分泌的  $\alpha$ CD47-IgG1 和  $\alpha$ CD47-IgG4 對 GBM 細胞具有類似的劑量依賴性結合親和力。在 CD47 阻斷試驗中， $\alpha$ CD47-IgG1 和  $\alpha$ CD47-IgG4 也表現出類似的劑量依賴性 CD47 阻斷能力。然而，僅有  $\alpha$ CD47-IgG1 能夠通過抗體依賴的細胞吞噬作用 (ADCP) 誘導 GBM 的吞噬，並能夠誘導強烈的自然殺手 (NK) 細胞毒性，表明具有更強的抗腫瘤效果。在腫瘤誘導小鼠中，相較於對照組，OV- $\alpha$ CD47-G1 對抑制腫瘤生長更為有效，並顯著延長了生存時間。

### 結論

在本研究中，作者以 CD47 和 SIRP $\alpha$  之間的相互作用為目標，抑制腫瘤的免疫逃避機制。在治療 OV- $\alpha$ CD47-G1 重組病毒的情況下，可以誘導更強大的免疫反應，更有效地抑制腫瘤生長，從而最終導致更好的整體生存。

### 參考文獻

1. Willingham, S. B. et al. The CD47-signal regulatory protein alpha (SIRP $\alpha$ ) interaction is a therapeutic target for human solid tumors. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 109, 6662–6667 (2012).
2. Mineta, T., Rabkin, S. D., Yazaki, T., Hunter, W. D. & Martuza, R. L. Attenuated multi-mutated herpes simplex virus-1 for the treatment of malignant gliomas. *Nat. Med.* 1, 938–943 (1995).