

DOI: 10.13376/j.cbls/2018088

文章编号: 1004-0374(2018)07-0746-06

FcγRs功能研究及其对疫苗设计策略的启示

杨淑凤, 邓国英, 刘欣, 孙文长*

(大连医科大学微生物学教研室, 大连 116044)

摘要: Fcγ受体(FcγRs)与免疫球蛋白IgG Fc的特异作用介导了广谱的免疫学功能,并对天然免疫和适应性免疫产生影响。近些年的研究表明,免疫反应中Fc与FcγRs的相互作用是动态调节过程,由IgG的亚型、IgG Fc的糖链结构以及免疫细胞FcγRs的选择性表达决定。IgG和免疫细胞共同决定了Fc和FcγRs结合的细胞特异性。现全面阐述FcγRs家族分子的生物学功能以及Fc与FcγRs的相互作用对疫苗设计策略所产生的深远影响。

关键词: Fcγ受体; 免疫球蛋白; 疫苗

中图分类号: R392.11 **文献标志码:** A

Functions of Fcγ receptors and the implications to vaccine design strategies

YANG Shu-Feng, DENG Guo-Ying, LIU Xin, SUN Wen-Chang*

(Department of Microbiology, Dalian Medical University, Dalian 116044, China)

Abstract: The specific interactions between Fc of immunoglobulin G (IgG) and Fcγ receptors (FcγRs) mediate a wide spectrum of immunological functions which influence both innate and adaptive immunities. Recent studies show that IgG Fc-FcγRs interactions are determined dynamically through the Fc-associated glycan structure, IgG subclass and the selective FcγRs expression on the immune cells. Here, we summarized the biological functions of FcγRs. The fully illustration of FcγRs pathways will shed light on vaccine design strategies.

Key words: Fcγ receptors (FcγRs); immunoglobulin (IgG); vaccine

免疫球蛋白IgG Fc与Fcγ受体(Fcγ receptors, FcγRs)的相互作用是很多免疫反应和免疫治疗背后的普遍机制^[1],如目前应用较广的单克隆抗体治疗领域和抗感染疫苗研究领域等。因此,对FcγRs生物学功能的全面阐述有助于这些治疗手段更为广泛的应用和疫苗设计策略的拓展。

1 FcγRs的生物学特征概述

1.1 分类

根据与IgG Fc结合的位点以及化学当量,人FcγRs分为两大类:I型和II型(表1)^[2]。I型FcγRs与IgG Fc CH2结构域的近铰链区相结合,其与IgG Fc结合的化学当量为1:1。I型FcγRs根据其在胞内介导的信号模序不同,又分为激活型和抑制型^[2]。激活型的I型FcγRs包括FcγR I、FcγR II a、FcγR II c和FcγR III a,抑制型只有一

种FcγR II b。此外,I型FcγRs还包括一个既不属于激活型也不属于抑制型的亚型FcγR III b。II型FcγRs与IgG的结合部位位于IgG Fc的CH2和CH3的交界区域,其与IgG Fc结合的化学当量为2:1,主要包括DC-SIGN(dendritic cell-specific ICAM-grabbing non-integrin,又称为CD206)和CD23。此外,与Fc段相互作用的受体还包括新生儿受体(neonatal Fc receptors, FcRn)、胞内T细胞受体互作分子(T cell receptor interacting molecule, TRIM)等。小鼠体内的FcγRs与人大致相似,抑制型受体也是FcγR II b,激活型略为不同,包括FcγR I、FcγR III和FcγR IV。本文重点介绍人FcγRs。

收稿日期: 2018-01-04; 修回日期: 2018-04-09

*通信作者: E-mail: 2981264350@qq.com

表1 人FcγRs的分类和在白细胞的表达^[1]

FcγRs分类	组成性表达部位	诱导表达部位
I 型		
激活型		
FcγR I (CD64)	单核细胞和巨噬细胞	中性粒细胞、嗜酸性细胞和树突细胞
FcγR II a (CD32a)	中性粒细胞、嗜酸性细胞、单核细胞, 树突细胞、巨噬细胞和血小板	
FcγR II c (CD32c)	NK细胞	
FcγRIIIa (CD16a)	单核细胞、巨噬细胞和NK细胞	树突细胞
抑制型		
FcγR II b (CD32b)	中性粒细胞、嗜酸性细胞、树突细胞、巨噬细胞、B细胞和浆细胞	
II 型		
FcγRIIIb (CD16b)	中性粒细胞	NK细胞
DC-SIGN (CD206)	树突细胞和巨噬细胞	
CD23	B细胞	中性粒细胞、嗜酸细胞、T细胞、单核细胞和巨噬细胞

1.2 表达部位

FcγRs 在不同类型的白细胞有着不同的表达 (表 1)^[1], 除了 NK 细胞和 B 细胞外, 许多白细胞都可以同时表达激活型和抑制型的 I 型 FcγRs, 并且同一个细胞亚型可表达多种 FcγRs, 如巨噬细胞可表达 FcγR I、FcγR II a、FcγR III a、FcγR II b 和 DC-SIGN 等多种 FcγRs^[2]。除此之外, FcγRs 的表达还受白细胞的进化和分化、炎症、组织损伤以及感染等影响 (表 1 也列举了经诱导后的 FcγRs 表达)^[2]。FcγRs 的表达变化也影响 FcγRs 所介导的各种生物学功能。

1.3 结构

FcγRs 的结构与免疫球蛋白家族相关^[3]。I 型中除 FcγR III b 为糖磷脂酰肌醇锚定蛋白外, 其他均为跨膜蛋白。胞外区与 IgG 结合的区域数目除了 FcγR I a 为 3 个外, 其余均为 2 个 (图 1)^[1], 并且这些区域均参与了 I 型 FcγRs 与 IgG Fc 段 CH2 结构域近铰链区的结合。I 型 FcγRs 除了胞外结构高度保守外, 胞内区的信号结构也具有高度保守性。这些胞内结构通过偶联相应的受体, 从而介导下游功能效应。激活型偶联的受体为免疫受体酪氨酸激活模序 (immunoreceptor tyrosine activation motifs, ITAMs)^[1]。ITAMs 主要分布在 FcγR II a、FcγR II c 的胞内区 (图 1 ②) 以及 FcγR I、FcγR III a 表达必需的 FcγR 相关链上 (图 1 ①、④)。抑制型偶联的受体为免疫受体酪氨酸抑制模序 (immunoreceptor tyrosine inhibition motif, ITIM)。ITIM 分布在 FcγR II b 的胞内区 (图 1 ③)^[1]。I 型中的 FcγR III b 既不属

于激活型也不属于抑制型, 为糖磷脂酰肌醇锚定蛋白 (图 1 ⑤), 无胞内结构。II 型 FcγRs 也是跨膜蛋白结构^[4]。DC-SIGN 和 CD23 均属于 C 型凝集素家族 (图 1 ⑥)。胞外结构为特征性的低聚体, 通过特征性的 α-螺旋柄茎结构来稳定, 含有多个配体结合位点。除了 IgG 的 Fc 外, DC-SIGN 和 CD23 还可以和多重配体相互作用。以 DC-SIGN 为例, 许多糖复合物尤其是高甘露糖结构的糖蛋白, 例如 HIV 的 gp160、结核分枝杆菌的甘露聚糖帽式-脂阿拉伯甘露聚糖 (mannose-capped lipoarabinomannan, Man-LAM) 等都是 DC-SIGN 识别的配体^[5]。CD23 还可与 IgE Fc 相互结合。正是由于 II 型 FcγRs 胞外结合的复杂多样导致其胞内结构复杂多样。目前对 II 型 FcγRs 胞内结构的研究不是太清晰。FcRn 也是跨膜结构, 胞外为围绕 β2 微球蛋白的 3 个 IgG 结合区域 (图 1 ⑦), 主要决定 IgG 的半衰期和胎盘转运^[1]。

2 FcγRs的酶学特征和调控的信号路径

2.1 I 型 FcγRs

I 型 FcγRs 的酶学特征相对清晰。I 型 FcγRs 的所有亚型中, 除了 FcγRs I 外, 其他的 I 型 FcγRs 均表现为对 IgG 的低亲和力, 与人 IgG1 的 K_D 为 $10^{-5} \sim 10^{-7} / \text{molL}$ ^[1]。尽管 I 型 FcγRs 不能介导与单体 IgG 的高亲和作用, 但却能介导高效的与多聚 IgG- 抗原免疫复合物的亲和作用。IgG 免疫复合物与 I 型 FcγRs 的结合也代表受体信号路径的起始, IgG 免疫复合物可诱导 FcγRs 的聚类和聚集^[4]。对

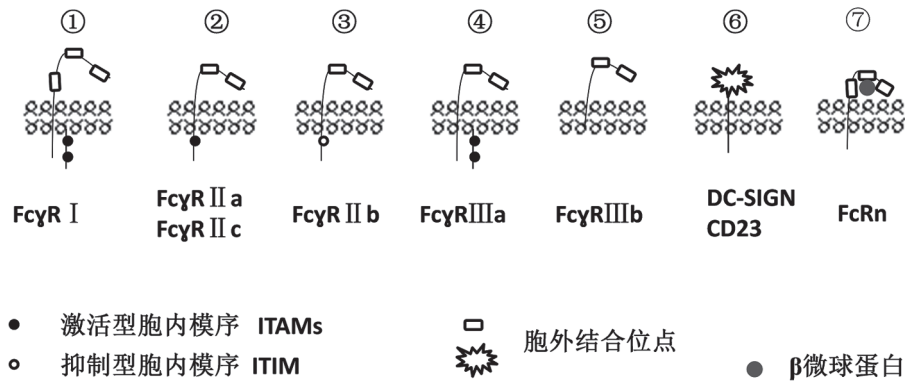


图1 Fc γ Rs的结构示意图^[1]

于激活型的 Fc γ Rs (Fc γ R I、Fc γ R II a、Fc γ R II c 和 Fc γ R III a) 来说, 受体聚集启动胞内 ITAMs 的磷酸化, 继而引起胞质 Src 和 Syk 激酶家族的激活, 也就是促炎症信号路径的激活。激活效应呈现多样性, 包括抗体依赖性细胞毒效应 (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC)、噬菌作用、细胞因子和趋化因子的释放、白细胞分化和存活、T 细胞和 B 细胞的调节等效应^[4]。相反, 对于抑制型的 I 型 Fc γ R (Fc γ R II b) 来说, 受体聚集后, 胞内 ITIM 磷酸化, 继而导致 SHIP (Src homology 2 domains of inositol 5-phosphatases) 磷酸酶募集, SHIP 磷酸酶促进磷脂酰肌醇 3,4,5-三磷酸水解为磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸, 抑制 Src 酶和磷脂酶 C γ (phospholipase C γ , PLC γ) 的募集和激活, 从而平衡由激活型 Fc γ Rs 和 B 细胞受体 (B cell receptor, BCR) 路径诱发的促炎症效应^[5]。此外, 结构上既不属于激活型也不属于抑制型的 Fc γ R III b 能通过与 Fc γ R II a 和补体受体在内的相关受体作用诱导激活型信号路径^[1]。

2.2 II型Fc γ Rs

II型 Fc γ Rs 由于胞外配体的多样性和胞内信号路径的复杂性, 其酶学特征不是太明确。触发的下游信号路径取决于胞外结合配体的特性、结合力的强弱和所涉白细胞类型等^[2]。单就与 IgG 的 Fc 相互作用来讲, 研究表明 DC-SIGN 的参与能诱导调节型巨噬细胞表达和释放 IL-33, 有助于 Th2 细胞极化^[6]。IL-33 能激活并增强调节型 T 细胞 (T regulatory cells, Treg) 的作用, 从而有效抑制 Th1 和 Th17 细胞的反应。此外, IL-33 还能诱导嗜碱性粒细胞释放 IL-4^[6]。DC-SIGN 这些调节作用可进一步诱导巨噬细胞中抑制型受体 Fc γ R II b 的表达, 从而抑制 IgG 介导的炎症反应。另一方面, CD23 与 IgG Fc 结合能通过自分泌的方式影响 B 细胞中抑制

型受体 Fc γ R II b 的表达, 从而调节 B 细胞的分选和与 IgG 的亲合力^[6]。

3 Fc γ Rs的调控

Fc γ Rs 与 IgG Fc 的相互作用实质上是蛋白质与蛋白质的相互作用^[1]。因此, 主要的调控因素除了氨基酸序列之外, 蛋白质翻译后修饰如糖链修饰也能调控 Fc γ Rs 与 Fc 的相互作用。

3.1 氨基酸的调控

3.1.1 氨基酸序列

IgG 的氨基酸序列是 Fc γ Rs 与 Fc 相互作用的主要调控因素^[1]。人 IgG 根据氨基酸基本序列不同分为 IgG1、IgG2、IgG3 和 IgG4 等不同亚型, 这些亚型与 Fc γ Rs 的结合能力是不同的。IgG1 和 IgG3 与 I 型 Fc γ Rs 的亲合力最高, 并且在体内实验表现出最强的细胞毒活性^[1]。而 IgG2 和 IgG4 与所有的 I 型 Fc γ Rs 均为弱亲合力^[1]。因此, 应用单克隆抗体治疗要基于人 IgG 不同亚型与 Fc γ Rs 结合能力的不同。例如, 以清除恶性细胞为目的的单克隆抗体^[1]应为 IgG1 和 IgG3 亚型; 而以受体阻断或免疫调节为主的抗体则应使用 IgG2 和 IgG4 亚型, 避免清除靶细胞的细胞毒功效。

Fc γ Rs 的氨基酸序列也调控 Fc γ Rs 与 Fc 相互作用。在所有的 I 型 Fc γ Rs 中, 除了 Fc γ Rs I 与 IgG 表现高亲合力外, 其余亚型均为低亲合力。在这些低亲合力亚型中, 某个氨基酸的改变均能影响其与 IgG 的亲合力。例如, Fc γ R II a 中 H131 等位基因的变化可调控 Fc γ R II a 与 IgG2 的相互作用^[1,7]; 同样, 在 Fc γ R III a 中, 第 158 位缬氨酸 (V158) 的出现能增强与 IgG1 和 IgG3 的受体亲合力, 如果该等位基因为苯丙氨酸 (F158) 则表现低亲合力^[1,7]。因此, 在单克隆抗体治疗领域中, V158 能增强曲

妥单抗治疗乳腺癌、利妥昔单抗治疗淋巴瘤以及西妥昔单抗治疗转移性结肠癌的治疗效果。

3.1.2 蛋白空间构象

除了氨基酸序列外, IgG Fc 的四级构象也影响 Fc 与 FcγRs 的相互作用。IgG Fc 的四级构象最显著的特征就是马蹄形空间结构, 由 IgG 两条重链的恒定区 CH2 和 CH3 通过独特构象形成。其中位于 IgG 的 C- 末端的两个 CH2 区域在四级构象上紧密连接在一起, 而两个 CH2 区域则由于 CH2 第 297 位 Asn 上的 N- 糖链修饰在四级构象上是分开的^[8]。在空间上, 297 位 Asn 的糖链就存在于两个 CH2 区域间的疏水裂缝内, 而 Fc 这样独特的空间构象有利于其构象的稳定性, 同时也是与 FcγRs 结合所必需的。定点突变 297 位的 Asn 或者糖苷外切酶水解掉该位点特有的糖链修饰, 都能打破 Fc 空间稳定性, 使得两个 CH2 区域的空间构象塌陷, 继而影响与 FcγRs 的结合。

3.2 糖链修饰

IgG Fc 的糖链修饰除了在蛋白质构象方面影响 Fc 与 FcγRs 的相互作用, 其糖链组成和结构也能影响 Fc 的结构^[8], 进而调控 Fc 与 FcγRs 的相互作用。Fc 在 297 位 Asn 的糖链修饰具有显著的不均一性。糖链的核心结构是由 N- 乙酰葡萄糖胺 (N-acetylglucosamine, GlcNAc) 和甘露糖 (mannose, Man) 组成的七糖结构 (图 2 的阴影部分所示)^[9], 在此结构基础上, 可进一步通过不同连接方式连接不同的寡糖, 包括岩藻糖 (fucose, Fuc)、半乳糖 (galactoses, Gal)、GlcNAc 以及 N 乙酰神经氨酸 (N-acetyl neuraminic acid, Neu5Ac; 又称唾液酸)。Fc 糖修饰的不均一性主要体现在核心糖末端所连接的糖组分上 (图 2 非阴影部分所示)。而这些糖的不均一性直接影响 Fc 与 FcγRs 的亲合力, 进而对 FcγRs 所介导的信号途径发挥作用。例如, 如图 2 所示, 在核心结构中起始 GlcNAc 连接的 Fuc 修饰极大影响 IgG 与 FcγR III a 的亲合力^[10]; 与带有 Fuc 修饰的 IgG 相比, 没有 Fuc 修饰 (F₀) 的 IgG 表现出对 FcγR III a 的高亲力和高细胞杀伤活性。因此, 在治疗型单克隆抗体领域, 大多利用

糖工程技术去除 Fuc 修饰, 以达到 FcγRs 效应的最大化。

此外, IgG Fc N- 糖基化修饰可随着年龄、性别、疾病进展、治疗、感染和疫苗接种等因素发生变化^[6, 11-12]。例如, 与正常人相比, 在类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 和韦格纳肉芽肿 (Wegener's granulomatosis, WG) 等自身免疫病患者体内, IgG Fc 核心糖末端所连接的糖组分表现为较低水平的唾液酸和半乳糖^[13-14]; 而在结核感染人群中, 与活动性肺结核患者相比, 潜伏性结核感染者的结核特异 IgG Fc 糖链含有高水平的双半乳糖和唾液酸以及低水平的岩藻糖。具有以上糖修饰特征的 IgG 与 FcγR III a 的亲合力更强, 可进一步促进巨噬细胞内吞噬溶酶体的成熟和炎介体的激活, 提高巨噬细胞的杀菌能力, 还能增强 NK 细胞的活化及 ADCC^[12]。在流感病毒的血凝素 (hemagglutinin, HA) 疫苗免疫后的不同时期, HA 特异 IgG 的糖基化程度也不相同: 免疫后 HA 特异 IgG 的唾液酸和岩藻糖水平升高, 并在疫苗接种后 7 d 达到顶峰; 大约在接种后的 3 周, 唾液酸和岩藻糖水平明显下降, 并在 5~7 周回落到接种前水平; 而催化核心糖链末端糖修饰的酶, 如唾液酸转移酶 St6Gal1 和岩藻糖转移酶 Fut8, 其变化趋势也与糖链变化相一致^[15]。

4 疫苗设计策略的启示

FcγRs 生物学功能对疫苗设计策略也有新的启示, 如前文提及的 I 型 FcγRs 不能介导与单体 IgG 的高亲和作用, 但却能介导高效的与多聚 IgG- 抗原免疫复合物的亲和作用。2017 年, 在广谱流感疫苗的设计中, 使用血凝素抗体和灭活的季节性流感病毒形成的复合物进行免疫, 能通过 Fc-FcγRs 路径显著增强疫苗的保护效果, 扩大疫苗谱值^[16]。此外, FcRn 在胎盘 IgG 转运中的作用也对母体疫苗 (maternal vaccine) 研究带来了新的启示。

4.1 FcγR II a 和 FcγR II b 对树突细胞的调控

FcγRs 主要借助 I 型中的激活型 FcγR II a 和抑制型受体 FcγR II b 的拮抗作用, 来实现对树

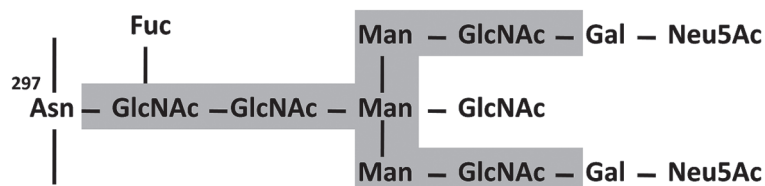


图2 IgG Fc的糖链核心结构(阴影部分)和末端糖连接(非阴影部分)示意图^[9]

突细胞活性和成熟的调控^[17]。在稳定状态下, FcγR II a 和 FcγR II b 处于平衡状态, 以防止树突细胞针对 IgG 免疫复合物产生异常或者不受控制的活化成熟^[1]。敲除 FcγR II b 或者利用单克隆抗体封闭 FcγR II b 后的树突细胞, 针对免疫复合物刺激将有充足的细胞成熟, 并表达共刺激分子和 MHC II 类分子^[17]。在呼吸道合胞病毒疫苗的研究中, 可利用小片段抗原来识别 FcγR II b, 阻断其对树突细胞活化的抑制作用^[18]。

4.2 FcγR II a 介导的 T 细胞记忆效应

FcγRs 路径对树突细胞成熟和抗原递呈的调控也可对 T 细胞免疫产生间接影响。利用抗 CD20 的单克隆抗体如利妥昔单抗免疫治疗非霍奇金淋巴瘤患者, 能检测到被动免疫特异性的 T 细胞记忆反应, 表现为复发患者再次应用抗 CD20 的单克隆抗体, 可表现出相对于初次治疗更为快速和显著的治疗效应^[19]。因此, 对治疗型单克隆抗体的研究, 一方面可提高 FcγR III a 亲和力来发挥抗体的最大细胞毒作用, 另一方面也可兼顾提高 FcγR II a 介导的 T 细胞记忆效应, 从而达到既清除靶细胞又能维持持久免疫保护的效果^[1, 20]。

4.3 FcγR II b 对 B 细胞和浆细胞的调控

B 细胞表面表达的抑制型 FcγR II b 并未伴有激活型 FcγRs 的表达, 因此 FcγR II b 主要是调节 BCR 路径活性, 从而影响 B 细胞的分选、激活和 IgG 亲和力的成熟等方面^[21]。B 细胞还表达 II 型的 FcγR CD23。CD23 是 IgE 的低亲和力受体, 能调控 B 细胞中 IgE 的产生。除此之外, CD23 还具有与唾液酸化的 IgG 配体结合的活性^[20], 并且该活性能影响 FcγR II b 的表达水平, 进而调控 BCR 介导的细胞活化和存活门槛。因此, BCR 路径的调控除了 FcγR II b 是主要决定因素外, CD23 也是补充调控部分^[20]。新型疫苗研究策略可利用唾液酸化的 IgG-CD23-FcγR II b 路径在 IgG 反应中的活性, 通过调控该路径以得到高亲和力的 IgG 效应。流感病毒血凝素 (HA) 疫苗研究已利用对 IgG-CD23-FcγR II b 路径的调控, 获得了高亲和力的抗 HA IgG 效应和明显的保护效应; 而 Fc 无唾液酸的 IgG 以及 *cd23* 基因缺失的免疫复合物, 则不能诱导出高亲和力的抗体^[20]。从 Fc 糖基化修饰角度调控 FcγRs 路径最终影响抗体效应, 将是免疫原性较弱疫苗改造的方向之一。

与 B 细胞相比, 浆细胞作为产生抗体的细胞, 其表面 BCR 的表达较弱。即便 BCR 减弱, FcγR II b

也是个重要的调控因子, 能诱导浆细胞促凋亡信号, 调控浆细胞的存活以及相应抗体的产生^[1]。

4.4 母体疫苗设计的启示

FcRn 参与胎盘 IgG 的转运和黏膜免疫, 因此, 可设计母体疫苗作为非注射疫苗途径预防胎儿和新生儿的感染性疾病。例如流感疫苗的母体接种可降低胎儿和新生儿感染机率。针对无乳糖链球菌以及呼吸道合胞病毒等的母体疫苗也进入了不同的临床试验阶段^[18]。

4.5 FcγRs 对机体不利的调控

FcγRs 所介导的功能对机体也有不利的一面。在登革热病毒复发感染中, 初次感染可使机体产生抗体, 再次感染时, 机体已生成的抗体可与病毒抗原形成复合物, 通过 Fc-FcγRs 路径所介导的效应导致复发感染症状加重; 而且在登革热疾病复发感染过程中, 疾病的严重程度与 IgG Fc 核心糖的岩藻糖修饰缺失 (F₀) 水平相关, 因为具有 F₀ 的 IgG 具有对 FcγR III a 的高亲和力^[10, 22]。类似的严重复发感染也发生在寨卡病毒、西尼罗河病毒感染中。根据利什曼原虫感染模型推测, 严重复发感染的可能机制为, 抗体抗原复合物被巨噬细胞吞噬后产生 IL-10, 而 IL-10 抑制了巨噬细胞内活性氮复合物的活性和 Th1 类细胞效应, 进而加速了疾病的进展。

总之, FcγRs 的功能对感染性疫苗和抗体治疗领域产生了广泛影响, 如何调控该路径, 扬长避短, 避免对机体不利的调节功能, 优化对机体的免疫反应, 值得进一步的研究和探索。

[参 考 文 献]

- [1] Bournazos S, Ravetch JV. Fcγ receptor function and the design of vaccination strategies. *Immunity*, 2017, 47: 224-33
- [2] Pincetic A, Bournazos S, DiLillo DJ, et al. Type I and type II Fc receptors regulate innate and adaptive immunity. *Nat Immunol*, 2014, 15: 707-16
- [3] Sondermann P, Pincetic A, Maamary J, et al. General mechanism for modulating immunoglobulin effector function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: 9868-72
- [4] DiLillo DJ, Ravetch JV. Differential Fc-receptor engagement drives an anti-tumor vaccinal effect. *Cell*, 2015, 161: 1035-45
- [5] Garcia-Vallejo JJ, van Kooyk Y. The physiological role of DC-SIGN: a tale of mice and men. *Trends Immunol*, 2013, 34: 482-6
- [6] Fiebiger BM, Maamary J, Pincetic A, et al. Protection in antibody- and T cell-mediated autoimmune diseases by antiinflammatory IgG Fcs requires type II FcRs. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112: E2385-94

- [7] Gerdes CA, Nicolini VG, Herter S, et al. GA201 (RG7160): a novel, humanized, glycoengineered anti-EGFR antibody with enhanced ADCC and superior *in vivo* efficacy compared with cetuximab. *Clin Cancer Res*, 2013, 19: 1126-38
- [8] Anthony RM, Wermeling F, Ravetch JV. Novel roles for the IgG Fc glycan. *Ann N Y Acad Sci*, 2012, 1253: 170-80
- [9] Zauner G, Selman MH, Bondt A, et al. Glycoproteomic analysis of antibodies. *Mol Cell Proteomics*, 2013, 12: 856-65
- [10] Ferrara C, Grau S, Jager C, et al. Unique carbohydrate-carbohydrate interactions are required for high affinity binding between FcγRIII and antibodies lacking core fucose. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 12669-74
- [11] Mahan AE, Tedesco J, Dionne K, et al. A method for high-throughput, sensitive analysis of IgG Fc and Fab glycosylation by capillary electrophoresis. *J Immunol Methods*, 2015, 417: 34-44
- [12] Lu LL, Chung AW, Rosebrock TR, et al. A functional role for antibodies in tuberculosis. *Cell*, 2016, 167: 433-43, e14
- [13] Parekh RB, Dwek RA, Sutton BJ, et al. Association of rheumatoid arthritis and primary osteoarthritis with changes in the glycosylation pattern of total serum IgG. *Nature*, 1985, 316: 452-7
- [14] Espy C, Morelle W, Kavian N, et al. Sialylation levels of anti-proteinase 3 antibodies are associated with the activity of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Arthritis Rheum*, 2011, 63: 2105-15
- [15] Wang TT, Maamary J, Tan GS, et al. Anti-HA glycoforms drive B cell affinity selection and determine influenza vaccine efficacy. *Cell*, 2015, 162: 160-9
- [16] Maamary J, Wang TT, Tan GS, et al. Increasing the breadth and potency of response to the seasonal influenza virus vaccine by immune complex immunization. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114: 10172-7
- [17] Dhodapkar KM, Banerjee D, Connolly J, et al. Selective blockade of the inhibitory Fcγ receptor (FcγRIIB) in human dendritic cells and monocytes induces a type I interferon response program. *J Exp Med*, 2007, 204: 1359-69
- [18] Riccardo F, Real A, Voena C, et al. Maternal immunization: New perspectives on its application against non-infectious related diseases in newborns. *Vaccines (Basel)*, 2017, 5: E20
- [19] Taylor C, Hershman D, Shah N, et al. Augmented HER-2 specific immunity during treatment with trastuzumab and chemotherapy. *Clin Cancer Res*, 2007, 13: 5133-43
- [20] Bournazos S, Ravetch JV. Fcγ receptor pathways during active and passive immunization. *Immunol Rev*, 2015, 268: 88-103
- [21] Bolland S, Yim YS, Tus K, et al. Genetic modifiers of systemic lupus erythematosus in FcγRIIB^{-/-} mice. *J Exp Med*, 2002, 195: 1167-74
- [22] Wang TT, Sewatanon J, Memoli MJ, et al. IgG antibodies to dengue enhanced for FcγRIIIA binding determine disease severity. *Science*, 2017, 355: 395-8