



肿瘤免疫与基因治疗研究进展

何治尧^{1,2†}, 罗敏^{1,2†}, 杨莉^{1,2}, 邓洪新^{1,2}, 魏于全^{1,2*}

1. 四川大学华西医院肿瘤中心, 成都 610041;

2. 四川大学生物治疗国家重点实验室, 成都 610041

† 同等贡献

* 联系人, E-mail: yqwei@scu.edu.cn

收稿日期: 2022-07-23; 接受日期: 2022-08-17; 网络版发表日期: 2022-10-18

国家自然科学基金(批准号: L1924039)与国家自然科学基金委员会-中国科学院学部联合专项基金(批准号: XK2019SMA001)资助

摘要 随着新兴免疫检查点抑制剂、溶瘤病毒和嵌合抗原受体T(chimeric antigen receptor T, CAR-T)细胞等肿瘤免疫与基因治疗制品获批临床使用, 肿瘤免疫与基因治疗已经改变了实体瘤、血液肿瘤的治疗现状, 在全球范围内获得权威组织、专家的广泛共识, 正在成为多种肿瘤的一线治疗方案. 但是, 该领域目前仍然面临免疫治疗相关不良反应较多、溶瘤病毒疗效不显著的问题, 而CAR-T细胞治疗有待突破实体瘤治疗的瓶颈以及下调高昂的价格等. 针对这些关键科学问题, 四川大学华西医院从疾病分子网络研究到创新生物技术药物研发及转化进行了一系列探索, 取得了较为丰硕的成果. 本文对近年来其中有关肿瘤免疫与基因治疗的研究进行综述. 期待华西医院以建院130周年为契机, 未来持续产出更多世界一流的成果, 引领学科发展, 同时造福社会.

关键词 免疫治疗, 免疫检查点抑制剂, 肿瘤疫苗, 信使核糖核酸疫苗, 溶瘤病毒, 基因治疗, 基因编辑

肿瘤免疫与基因治疗包括运用免疫检查点抑制剂、免疫细胞、疫苗、溶瘤病毒、基因工程修饰的免疫细胞、核酸药物等激活机体抗肿瘤免疫或导入外源基因调控肿瘤发生发展, 达到抑制和杀伤肿瘤的目的. 肿瘤免疫治疗和基因治疗既有区别也有联系, 是肿瘤生物治疗的重要组成部分. 截至2022年8月, 全球范围内批准上市的免疫检查点抑制剂、细胞疫苗、病毒疫苗、溶瘤病毒、基因工程修饰T细胞等相关产品超过30种. 肿瘤免疫和基因治疗一直是肿瘤治疗的前沿和热点研究领域, 本文简要综述近年来四川大学华西医院研究团队(简称华西医院)在该领域的研究进展.

1 肿瘤免疫与基因治疗相关基础研究

近年来, 华西医院发现了一些与肿瘤免疫和基因治疗有关的潜在靶点与生物标志物, 如AQP5, KPNA2, MDK和TIMP1与肺癌, circRNA与肺癌, KMT2C与小细胞肺癌, ctDNA与非小细胞肺癌, circNFIB与肝内胆管细胞癌, TLNC1与肝癌, CLDN18-ARHGAP26/6融合基因与胃印戒细胞癌, CTNNT1基因与颅咽管瘤等(表1).

新的发现为肿瘤免疫和基因诊疗提供新靶点与新思路, 为临床研究及转化应用奠定基础. 同时, 华西医院解析了一系列重要核酶^[10]、蛋白^[11]、多肽^[12]、脂肪醇^[13]、糖类^[14,15]等生物活性物质与底物或受体相互

引用格式: 何治尧, 罗敏, 杨莉, 等. 肿瘤免疫与基因治疗研究进展. 中国科学: 生命科学, 2022, 52: 1567–1577

He Z Y, Luo M, Yang L, et al. Advances in tumor immunotherapy and gene therapy (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2022, 52: 1567–1577, doi: 10.1360/SSV-2022-0160

表 1 近年来发现的部分新靶点或生物标志物^{a)}

Table 1 Some new targets or biomarkers discovered in recent years

肿瘤类型	靶点/标志物	潜在部位	样本来源	参考文献
肺腺癌	<i>AQP5</i>	II 型肺泡细胞	肿瘤组织	[1]
肺鳞癌	<i>KPNA2</i>	基底细胞	肿瘤组织	
肺腺癌	<i>MDK</i>	II 型肺泡细胞	肿瘤组织	[2]
	<i>TIMP1</i>			
肺腺癌和鳞癌	hsa_circ_0077837, hsa_circ_0001821			
肺腺癌	hsa_circ_0001073	肿瘤细胞	肿瘤组织	[3]
肺鳞癌	hsa_circ_0001495			
小细胞肺癌	<i>KMT2C</i>	肿瘤细胞	类器官	[4]
非小细胞肺癌	ctDNA	血液	血浆	[5]
肝内胆管癌	CircNFIB	肿瘤细胞	肿瘤组织	[6]
肝癌	TLNC1	肿瘤细胞	肿瘤组织	[7]
胃印戒细胞癌	<i>CLDN18-ARHGAP26/6</i>	肿瘤细胞	肿瘤组织	[8]
颅咽管瘤	<i>CTNNB1</i>	肿瘤细胞	肿瘤组织	[9]

a) *AQP5*: Aquaporin 5, 水通道蛋白5; *KPNA2*: Karyopherin subunit alpha 2, 核素亚基α 2; *MDK*: Midkine, 中期因子; *TIMP1*: Tissue inhibitor matrix metalloproteinase 1, 组织抑制剂基质金属蛋白酶1; ctDNA: Circulating tumor DNA, 循环肿瘤脱氧核糖核酸; *KMT2C*: Lysine methyltransferase 2C, 赖氨酸甲基转移酶2C; CircNFIB: hsa_circ_0086376; TLNC1: Tumorigenic long noncoding RNA on chromosome 1p13, 染色体1p13上致癌性长链非编码核糖核酸; *CLDN18-ARHGAP26/6*: claudin-18-Rho GTPase activating protein 26/6, 紧密连接分子claudin-18与Rho GTP酶激活蛋白26/6融合基因; *CTNNB1*: Catenin beta 1, 连环蛋白1

作用的结构, 阐明相关的作用机制^[16~21], 为相关基础研究^[22~25]、发病机制^[26~29]、疾病诊疗^[30~34]和创新药物研发^[35~37]提供崭新新路径。

2 免疫检查点抑制剂

爱泼斯坦-巴尔二氏病毒相关噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增多症(Epstein-Barr virus and hemophagocytic lymphohistiocytosis, EBV-HLH)是危及生命的血液学急重症, 复发难治性EBV-HLH尚无标准治疗方案. 华西医院临床和科研团队合作, 首次使用程序性死亡受体1(programmed cell death protein 1, PD-1)抑制剂(纳武单抗)治疗了7例复发难治的EBV-HLH患者, 6例患者有反应, 5例获得并持续保持临床完全缓解, 4例血浆和细胞内EBV基因载量检测转阴. 该研究拓展了肿瘤免疫检查点抑制剂的适应症, 为复发难治的EBV-HLH提供了全新的治疗方案, 并进一步解析了相关分子机制, 通过PD-1抑制剂恢复机体免疫功能, 从而长期控制EBV感染和相关的噬血细胞综合征^[38,39].

现有免疫检查点抑制剂主要以胞外阻断的方式发

挥作用, 这种方式有作用时间较短和阻断不完全的缺点. 华西医院研究了一种靶向程序性死亡受体-配体1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)和CD47(cluster of differentiation 47)双免疫检查点的规律成簇的间隔短回文重复序列及相关蛋白9(clustered regularly interspaced short palindromic repeats sequences-Cas9, CRISPR/Cas9)工具, 在多级敏感递送系统的高效负载下, 实现肿瘤细胞的靶向递送并完成胞内CD47和PD-L1的敲除和阻断, 激活T细胞和巨噬细胞, 即激活肿瘤适应性免疫和固有免疫, 最终达到抗肿瘤的目的. 该研究提出了一种新的多靶点免疫治疗策略, 为肿瘤免疫治疗提供了新的思路^[40].

目前临床使用的抗体(IgG)类免疫检查点抑制剂不具有肿瘤靶向性, 系统性给药易因激活机体免疫系统而诱发各类免疫相关不良事件. 华西医院构建包含肿瘤导向分子与IgG结合结构域(IgG binding domain, IgBD)的融合蛋白, 借助IgBD的作用使肿瘤导向分子与免疫检查点抑制剂形成稳定复合物, 从而增强IgG类免疫检查点抑制剂的肿瘤靶向性, 达到增效减毒的目的^[41].

虽然免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)为肿瘤患者提供了前所未有的生存改善^[42,43], 类似于化疗和靶向治疗^[44,45], 疾病进展不可避免地发生. 华西医院通过回顾性研究评估基于ICIs进展后治疗(treatment beyond progression, TBP)的疗效并分析潜在的有利因素. 该研究纳入并分析了2016年1月至2020年7月期间的204名经免疫治疗单药或联合治疗失败再接受基于ICIs TBP治疗的非小细胞肺癌患者. 研究发现, 既往经免疫治疗再接受基于ICIs TBP治疗的患者客观缓解率(objective response rate, ORR)有限(9.3%), 但疾病控制率(disease control rate, DCR)相对较高(74.0%); 基于ICIs TBP治疗策略可能是既往经免疫治疗失败患者可选的一个合理方案^[46].

3 疫苗

近年来, 在疫苗、抗体等重组蛋白药物等的基础及应用研究、成果转化与临床研究等方面取得了多项原创性研究成果和重要突破, 主要包括: 建立用于预防性或治疗性疫苗生产的昆虫细胞/杆状病毒表达关键技术平台, 筛选到可供药物研发、生产的无弹状病毒的Sf9昆虫细胞(已通过中国食品药品检定研究院的检定), 建设满足 I / II 期临床试验、符合药品生产质量管理规范(good manufacturing practice of medical products, GMP)标准的生产车间, 开发和验证生产工艺; 在此基础上开发的重组新冠疫苗于2020年8月获得国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)临床批件, 已经完成 I / II 期临床试验; 2021年, 该疫苗被批准进入日本开展临床研究, 这也是第一个进入发达国家开展临床试验的中国疫苗; 2021年, 该疫苗被批准在墨西哥、菲律宾、印度尼西亚、尼泊尔、肯尼亚开展国际多中心的III期临床研究, 2022年3月国际多中心的III期临床研究已经完成, 正在申请附条件批准上市. 期待该疫苗早日应用于临床进一步缓解一线医护防疫抗疫压力^[47]. 相关研究工作以第一和通讯作者单位发表在*Nature*杂志上, 已申请国内国际专利^[48]. 以此平台为基础还可开发各种重组亚单位预防性疫苗(如狂犬疫苗、流感疫苗等)和肿瘤治疗性疫苗. 此外, 团队还研发了多种新型佐剂、疫苗纳米递送系统, 包括新型黏膜免疫佐剂、新型高盐铝佐剂、多功能纳米佐剂系统等, 发表一系列高水平文章

和申请多项国内国际专利, 为新型疫苗的转化应用研究提供了新的方向.

信使核糖核酸(messenger ribonucleic acid, mRNA)疫苗逐渐成为疾病预防与治疗的可选途径之一^[49,50]. mRNA疫苗也是实现肿瘤免疫治疗的重要途径之一, 华西医院布局mRNA疫苗较早^[51], 已经形成了较完善的mRNA疫苗开发路径, 在肺腺癌、肾透明细胞癌等恶性肿瘤的免疫治疗中取得进展^[52-54].

肿瘤细胞产生的新抗原(neoantigen, Neo)在自然状态下不能启动有效的抗肿瘤免疫^[55]. 肿瘤患者树突状细胞(dendritic cell, DC)因免疫系统受到抑制, 导致DC无法有效摄取、加工或递呈抗原. 将患者DC在体外进行培养、负载肿瘤新抗原, 可有效提高DC功能及抗原递呈效率, 启动抗肿瘤免疫(图1). DC疫苗是个体化肿瘤疫苗研究的一个重要方向. 基于上述理论, 华西医院开展了一项 I 期临床研究, 纳入标准治疗方案失败的晚期肺癌患者, 通过高通量测序及生物信息学技术, 筛选并合成新抗原肽. 然后, 制备负载新抗原的DC疫苗(简称Neo-DCVac), 通过在腋窝、腹股沟皮下注射Neo-DCVac以提高DC对肿瘤新抗原的递呈效率, 启动T细胞对肿瘤新抗原的识别, 进而达到抗肿瘤的目的. 该研究纳入的12例患者中位无疾病进展生存期为5.5个月, 中位总生存期为7.9个月. 免疫一个疗程后, 3例(25%)患者获得部分缓解; 6例(50%)患者疗效评价为病情稳定, 6例(50%)患者靶病灶缩小, 9例(75%)患者实现疾病控制, 3例(25%)患者疾病进展. 初步证实了Neo-DCVac对部分晚期肺癌患者的有效性. 本团队开发的这种个体化新抗原筛选平台、负载新抗原DC疫苗制备平台, 为以后在华西医院将肿瘤治疗性疫苗应用于临床打下良好基础, 也能为更多晚期患者提供新的治疗选择^[56].

4 CAR-T细胞治疗

近年来, 本团队围绕CAR-T细胞治疗产品开展了多种个性化细胞治疗产品的基础应用研究, 申请了多项国际国内专利; 开展了针对CD19, EpCAM, B7H3等靶点的CAR-T细胞治疗产品的临床应用研究; 同时在转化和产业应用研究方面, 本团队依托于此研究方向创立了多家生物医药研发企业, 也将项目转让给银河生物、威斯克生物等制药企业, 推动后续的产业化研

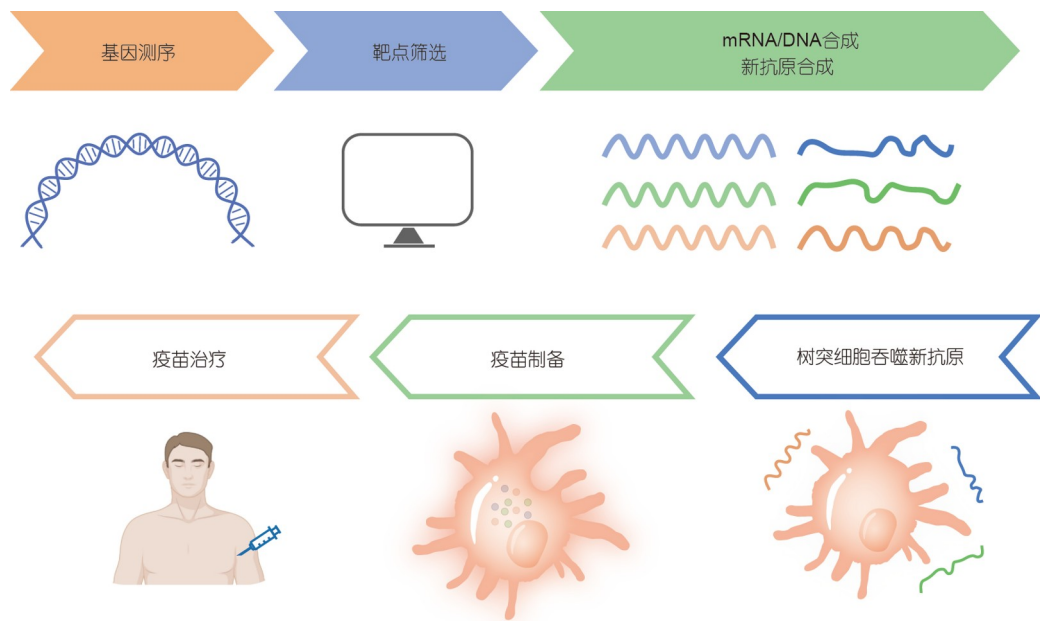


图 1 肿瘤新抗原疫苗制备及治疗示意图
Figure 1 Schematic of tumor neoantigen vaccine preparation and treatment

表 2 部分CAR-T细胞治疗专利、转化与临床研究开展情况汇总表^{a)}
Table 2 List of some patents, transformation and clinical research of CAR-T cell therapy

靶点	专利		是否与企业开展合作或转化	是否开展临床研究	备注
	是否申请	是否授权			
EpCAM	是	是	是	是	I / II 期已完成
PD-L1	是	是	是	是	I 期
VEGFR1	是	是	是	是	I 期
ROR1	是	是	否	是	I 期
BCMA	是	否	是	是	I 期
CD19	否	否	是	是	已获NMPA临床试验批件
B7H3	是	否	否	是	I 期
HER-2	否	否	否	是	I 期
CD24	是	否	否	否	临床前研究已完成
CLDN18.2	否	否	是	否	临床前研究

a) EpCAM: epithelial cell adhesion molecule, 上皮细胞黏附分子; VEGFR-1: vascular endothelial growth factor receptor-1, 内皮生长因子受体1; ROR1: receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 1, I 型受体酪氨酸激酶样孤儿受体; BCMA: B cell maturation antigen, B细胞成熟抗原; CD19: cluster of differentiation 19, 簇分化抗原19; B7H3: B7 homolog 3 protein, B7同源物3蛋白; HER-2: human epidermal growth factor receptor-2, 人表皮生长因子受体-2; CD24: cluster of differentiation 24, 簇分化抗原24; CLDN18.2: tight junction molecule claudin-18 isoform 2, 紧密连接分子claudin-18亚型2

究; 研发了“C+隔离器”的新型个性化细胞治疗产品生产平台, 将CAR-T细胞治疗产品的生产成本降至传统“B+A”模式下的1/10, 推动了行业的产业化发展。

CAR-T等个性化细胞治疗产品具有较高的临床

应用价值, 特别是在肿瘤、自身免疫性疾病等人类重大疾病的治疗领域前景广泛。本团队开展了多项针对不同靶点的CAR-T细胞治疗产品临床试验研究。Ep-CAM是结直肠癌、肺癌、乳腺癌和鼻咽癌等上皮源

性肿瘤的治疗靶点。在临床前的研究中证实, EpCAM CAR-T能够有效地抑制结直肠癌、卵巢癌等肿瘤的生长和转移^[57]; 同时, 相关的工作正在开展临床试验研究(NCT02915445), 目前已经初步证实该疗法的安全性和有效性。本团队还评估了其他多种肿瘤治疗的靶点, 初步证实了其临床应用潜能和应用开发价值^[58-60]。

目前, CAR-T细胞在血液肿瘤的治疗中取得了突破性的进展, 然而在实体肿瘤治疗中的疗效却不尽如人意。本团队开展了针对打破实体肿瘤免疫抑制微环境的方法, 提高CAR-T细胞疗法对实体肿瘤的疗效。采用了IL-18(interleukin 18, 白介素18)和IL-7(interleukin 7, 白介素7)细胞因子增强T细胞的抗肿瘤能力进而提高CAR-T细胞疗法对实体肿瘤的疗效^[61,62]; 上皮间质转化是肿瘤逃脱靶向治疗、免疫治疗等的重要途径, 本团队通过抑制上皮间质转化途径, 提升CAR-T细胞对实体肿瘤的长期疗效^[63]; 将CAR-T细胞的IDO-1分子通过靶向蛋白降解嵌合体(proteolysis-targeting chimera, PROTAC)技术进行下调, 减少实体肿瘤细胞对CAR-T细胞的抑制作用^[64]。由于在相关领域较为突出的工作基础, 本团队也受邀为多本知名杂志撰写相关综述文章^[65-68]。

华西医院研究团队在CAR-T细胞等个性化细胞治疗产品的转化和产业发展方面也作出了较突出的贡献。依托本研究方向创立了多家生物医药研发企业、向制药企业转让多项产品, 部分产品获得临床批件(2018L03086), 进一步推动后续的产业化研究。由于CAR-T等细胞治疗产品是一种无法进行终端灭菌的活的药物, 因此其生产条件要求严格。目前, 美国的上市品种(Kymriah和Yescarta)均采用在B级洁净环境下的A级生产, 该生产模式的车间建设成本和日常维护费用十分高昂, 直接导致CAR-T细胞的单价非常高(目前Kymriah的售价为47.5万美元)。本团队创新性地利用隔离器进行CAR-T细胞生产, 建立了一套完全有别于“B+A”模式的个性化细胞治疗产品生产平台, 并且该平台获得了国家药品监督管理局药品审评中心(Center for Drug Evaluation, CDE)的认可, 能够用于CAR-T细胞等个性化细胞治疗产品的生产。该生产平台不仅能够大大减低个性化细胞治疗产品的生产成本, 还能够建立起细胞治疗生产的新行业标准, 形成具有中国特色的生产模式。

5 溶瘤病毒

溶瘤病毒具有在癌细胞内条件复制的能力, 通过包括直接裂解肿瘤、诱导免疫原性细胞死亡以及诱导先天和适应性免疫等多种机制产生抗肿瘤作用。同时, 溶瘤病毒可以作为载体搭载免疫刺激、自杀基因等功能基因, 实现肿瘤溶瘤病毒基因治疗^[69]。因此, 溶瘤病毒也是肿瘤免疫与基因治疗的重要组成部分^[70]。溶瘤病毒联合放化疗、细胞治疗和免疫治疗等协同增效是该领域新的发展趋势(图2)。

华西医院研究团队提出了一种高剂量维生素C(VitC)联合溶瘤腺病毒(oAds)治疗肿瘤的新策略。高剂量的VitC通过触发大量活性氧的增加发挥抗癌作用, 而oAds可诱导免疫原性肿瘤细胞死亡并引起抗肿瘤免疫反应。高剂量VitC与oAds协同抗肿瘤, 增强免疫原性肿瘤细胞死亡。这一新的联合治疗方案可显著增加肿瘤微环境中T细胞数量, 促进T细胞活化。其抗肿瘤作用依赖于CD8⁺T细胞^[71]。这一研究证实联合治疗能够增强溶瘤病毒的抗肿瘤作用。

本团队设计了一种溶瘤腺病毒、集落刺激因子-1受体(receptor of the colony-stimulating factor-1, CSF-1R)抑制剂联合PD-1抗体治疗能够显著抑制小鼠结肠癌皮下和原位移植瘤的生长, 延长荷瘤小鼠的生存期。三者联合治疗可能是通过解除肿瘤微环境免疫抑制状态、增加T细胞的浸润、降低肿瘤相关巨噬细胞和耗竭CD8⁺T细胞的比例, 并增强T细胞的活化水平和杀伤

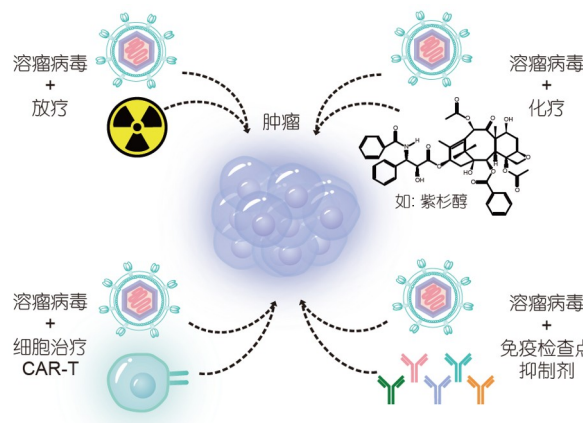


图2 溶瘤病毒联合放疗、化疗、细胞治疗和免疫治疗协同抗肿瘤示意图

Figure 2 Schematic of oncolytic virotherapy combined with radiotherapy, chemotherapy, cell therapy and immunotherapy for synergistic antitumor therapy

功能, 最终发挥协同抗肿瘤作用^[72]。这一溶瘤病毒联合治疗策略也能够通过重构腹腔免疫微环境显著延缓进展期卵巢癌恶性腹水的发展^[73]。

为了提高CAR-T细胞对于实体瘤的疗效, 本研究团队构建了一种白细胞介素7负载的溶瘤腺病毒(oAd-IL17), 并联合B7H3-CAR-T细胞治疗胶质母细胞瘤。研究结果显示, 其构建的oAd-IL17和B7H3-CAR-T在体外联合使用可增强T细胞增殖、减少T细胞凋亡。在体内研究中, 同时使用oAd-IL17和B7H3-CAR-T的小鼠显示出延长生存和减少肿瘤负荷。该研究为溶瘤病毒联合CAR-T治疗胶质母细胞瘤的临床试验奠定了基础^[62]。

6 基因编辑及递送体系

CRISPR基因组编辑技术已经被广泛用于生物医学研究, 但仍然有新的机制不断被阐明。华西医院阐明了一种新的间隔序列(spacer)整合机制, 有助于开发新一代基因编辑工具和基因治疗手段^[74]。将CRISPR技术用于临床, 其安全性、可行性一直备受关注。华西医院率先启动了CRISPR基因编辑T细胞治疗非小细胞肺癌的I期临床试验: 纳入12例三线及以上治疗失败的晚期非小细胞肺癌患者, 运用CRISPR-Cas9技术编辑患者T细胞PD-1基因, 扩增后回输至患者体内。结果显示, 入组受试者安全性和耐受性良好, 无3级及以上治疗相关毒性发生; 中位无进展生存期为7.7周, 中位生存期为42.6周; 临床评价为疾病稳定2例中, 1例受试者长期获益近18个月。该团队进一步通过高通量测序、全基因组测序及T细胞免疫组库等多种技术对脱靶效应及被编辑细胞体内命运等核心问题进行深入研究, 结果表明该临床试验所用的CRISPR基因编辑治疗方案导致的脱靶效应是低频率突变或不常见的, 同时该研究建立了CRISPR脱靶效应及体内追踪等核心技术体系及评价标准。该临床研究首次证明了CRISPR技术编辑T细胞PD-1基因治疗晚期非小细胞肺癌的安全性和可行性, 拓展了基因编辑技术在肿瘤治疗领域的临床应用, 在全球生物医学特别是基因和细胞治疗领域引起了广泛的关注^[75,76]。

纳米材料在肿瘤免疫、靶向治疗中也有较多的应用^[77-79]。CRISPR/Cas9工具体内安全高效的递送仍然是临床应用亟待解决的关键科学问题, 华西医院研究团队建立新型Cas9 mRNA疫苗靶向递送关键技术平

台, 突破核酸递送系统的可电离脂质分子“卡脖子”技术、合成具有自主知识产权的脂质分子、mRNA疫苗相关生产工艺开发及验证, 为其后各种mRNA疫苗以至mRNA药物提供基础。已申请7项中国发明专利, 1项PCT专利^[80,81]。

7 肿瘤免疫基因治疗

基因导入系统一直是基因治疗的热点研究领域^[82,83]。华西医院研究团队制备了cRGDfk(一种五元环肽)修饰的共递送趋化因子配体19(chemokine ligand 19, CCL19)表达质粒和PD-1/PD-L1抑制剂非病毒纳米载体, 以期肿瘤免疫基因治疗联合免疫检查点抑制剂协同促进抗肿瘤免疫应答。CCL19基因表达能趋化多种免疫细胞向肿瘤部位浸润, 激活T细胞、诱导DC细胞成熟, 显著抑制肿瘤相关巨噬细胞的M2型极化; 联合PD-1/PD-L1抑制剂有较好的协同抗肿瘤作用, 激活抗肿瘤免疫同时抑制免疫逃逸, 显著抑制结肠癌和黑色素瘤的生长、转移。华西医院提出的肿瘤免疫基因治疗联合免疫检查点抑制剂的新治疗策略, 为肿瘤治疗提供了一种新的选择^[84]。华西医院制备了递送巨噬细胞炎性反应蛋白3 β (MIP-3 β)基因靶向非病毒载体, 也能够趋化多种免疫细胞向肿瘤部位浸润, 激活T细胞、诱导DC细胞成熟并抑制肿瘤相关巨噬细胞M2型极化, 改善肿瘤微环境进而抑制肿瘤生长, 达到肿瘤免疫基因治疗的目的^[85]。华西医院构建了一种含“分泌后再穿膜”信号肽的凋亡素蛋白基因, 使用具有核壳结构的人工病毒样纳米基因载体递送。基因转染肿瘤细胞获得表达后, 既能诱导被转染肿瘤细胞凋亡, 其分泌的重组凋亡素蛋白又能杀伤周边肿瘤细胞, 显示出较好的抗肿瘤效果。该研究从基因治疗的源头——基因设计出发, 从蛋白水平拓展基因“转染”靶细胞, 为肿瘤基因治疗提供了新的思路^[86]。

8 总结与展望

经过多年的积淀, 四川大学华西医院已建立起从疾病相关新基因、靶点、标志物的发现、蛋白结构解析到新发病机制阐释, 从药物辅助设计、活性分子筛选到先进辅料制备, 从实验室小试到GMP车间中试, 从临床前研究、安全性评价到临床试验, 从技术开发

到成果转化等一系列研究、管理团队, 形成了较为完善的产学研用管创新体系. 在肿瘤免疫与基因治疗领域, 产出百余篇高水平科研论文、突破多项“卡脖子”技术、入选国家级人才计划30余位、承担国家级项目数百项、牵头项目获得国家级奖励4项、转化成果百

余项、近20个创新产品进入临床研究阶段.

虽然研究团队已经取得了较为突出的成绩, 在国内处于领先水平, 但是距离国际一流标准仍有一定差距. 未来要重视战略布局, 进一步配合国家远景规划, 加强源头创新, 做出更多高水平的成果, 造福社会.

参考文献

- 1 Zhang L, Zhang Y, Wang C, et al. Integrated single-cell RNA sequencing analysis reveals distinct cellular and transcriptional modules associated with survival in lung cancer. *Sig Transduct Target Ther*, 2022, 7: 9
- 2 Wang Z, Li Z, Zhou K, et al. Deciphering cell lineage specification of human lung adenocarcinoma with single-cell RNA sequencing. *Nat Commun*, 2021, 12: 6500
- 3 Wang C, Tan S, Liu W R, et al. RNA-seq profiling of circular RNA in human lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. *Mol Cancer*, 2019, 18: 134
- 4 Na F, Pan X, Chen J, et al. KMT2C deficiency promotes small cell lung cancer metastasis through DNMT3A-mediated epigenetic reprogramming. *Nat Cancer*, 2022, 3: 753–767
- 5 Xia L, Mei J, Kang R, et al. Perioperative ctDNA-based molecular residual disease detection for non-small cell lung cancer: a prospective multicenter cohort study (LUNGCA-1). *Clin Cancer Res*, 2022, 28: 3308–3317
- 6 Du J, Lan T, Liao H, et al. CircNFIB inhibits tumor growth and metastasis through suppressing MEK1/ERK signaling in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Mol Cancer*, 2022, 21: 18
- 7 Yuan K, Lan J, Xu L, et al. Long noncoding RNA TLNC1 promotes the growth and metastasis of liver cancer via inhibition of p53 signaling. *Mol Cancer*, 2022, 21: 105
- 8 Shu Y, Zhang W, Hou Q, et al. Prognostic significance of frequent CLDN18-ARHGAP26/6 fusion in gastric signet-ring cell cancer. *Nat Commun*, 2018, 9: 2447
- 9 He J, Zeng Z, Wang Y, et al. Characterization of novel CTNNB1 mutation in Craniopharyngioma by whole-genome sequencing. *Mol Cancer*, 2021, 20: 168
- 10 Su Z, Zhang K, Kappel K, et al. Cryo-EM structures of full-length Tetrahymena ribozyme at 3.1 Å resolution. *Nature*, 2021, 596: 603–607
- 11 Xiao P, Yan W, Gou L, et al. Ligand recognition and allosteric regulation of DRD1-Gs signaling complexes. *Cell*, 2021, 184: 943–956.e18
- 12 Lai Y, Fois G, Flores J R, et al. Inhibition of calcium-triggered secretion by hydrocarbon-stapled peptides. *Nature*, 2022, 603: 949–956
- 13 Tang X, Chang S, Zhang K, et al. Structural basis for bacterial lipoprotein relocation by the transporter LolCDE. *Nat Struct Mol Biol*, 2021, 28: 347–355
- 14 Li R Z, Liu D Q, Niu D. Asymmetric O-propargylation of secondary aliphatic alcohols. *Nat Catal*, 2020, 3: 672–680
- 15 Zhang C, Zuo H, Lee G Y, et al. Halogen-bond-assisted radical activation of glycosyl donors enables mild and stereoconvergent 1,2-*cis*-glycosylation. *Nat Chem*, 2022, 14: 686–694
- 16 Luo H, Xia X, Kim G D, et al. Characterizing dedifferentiation of thyroid cancer by integrated analysis. *Sci Adv*, 2021, 7: eabf3657
- 17 Chen M, Chen X, Li S, et al. An epigenetic mechanism underlying chromosome 17p deletion-driven tumorigenesis. *Cancer Discovery*, 2021, 11: 194–207
- 18 Zheng L, Liu Z, Wang Y, et al. Cryo-EM structures of human GMPPA-GMPPB complex reveal how cells maintain GDP-mannose homeostasis. *Nat Struct Mol Biol*, 2021, 28: 1–12
- 19 Liu Y, Zhang X, Wang W, et al. Ammonia promotes the proliferation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells by regulating the Akt/mTOR/S6k pathway. *Bone Res*, 2022, 10: 57
- 20 Li X, Gong Y, Li D, et al. Low-dose radiation therapy promotes radiation pneumonitis by activating NLRP3 inflammasome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020, 107: 804–814
- 21 Zuo J, Zhang Z, Luo M, et al. Redox signaling at the crossroads of human health and disease. *MedComm*, 2022, 3: e127
- 22 Yang Z, Wang W, Zhao L, et al. Plasma cells shape the mesenchymal identity of ovarian cancers through transfer of exosome-derived micrnas.

- [Sci Adv](#), 2021, 7: eabb0737
- 23 Zhang J, Li Y, Liu Q, et al. Sirt6 alleviated liver fibrosis by deacetylating conserved lysine 54 on Smad2 in hepatic stellate cells. [Hepatology](#), 2021, 73: 1140–1157
- 24 Wang X, Zhou R, Xiong Y, et al. Sequential fate-switches in stem-like cells drive the tumorigenic trajectory from human neural stem cells to malignant glioma. [Cell Res](#), 2021, 31: 684–702
- 25 Luo M, Meng Z, Moroishi T, et al. Heat stress activates YAP/TAZ to induce the heat shock transcriptome. [Nat Cell Biol](#), 2020, 22: 1447–1459
- 26 Yang X, Wang X, Xu Z, et al. Molecular mechanism of allosteric modulation for the cannabinoid receptor CB1. [Nat Chem Biol](#), 2022, 18: 831–840
- 27 Chen H N, Shu Y, Liao F, et al. Genomic evolution and diverse models of systemic metastases in colorectal cancer. [Gut](#), 2022, 71: 322–332
- 28 Wu T, Liu Q, Li Y, et al. Feeding-induced hepatokine, Manf, ameliorates diet-induced obesity by promoting adipose browning via p38 MAPK pathway. [J Exp Med](#), 2021, 218: e20201203
- 29 Zhao Y, Zhang Q, Shah C, et al. Cortical thickness abnormalities at different stages of the illness course in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. [JAMA Psychiatry](#), 2022, 79: 560–570
- 30 Zhou J, Yang K, Dai S, et al. Clinical features and management of kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma: similarities and differences. [J Am Acad Dermatol](#), 2022, 87: 172–174
- 31 Du F, Liu L, Wu Z, et al. Pd-single-atom coordinated biocatalysts for chem-/sono-/photo-trimodal tumor therapies. [Adv Mater](#), 2021, 33: 2101095
- 32 Chen Y, Zhang J, Liu X, et al. Noninvasive *in vivo* 3D bioprinting. [Sci Adv](#), 2020, 6: eaba7406
- 33 Luo L, Qi Y, Zhong H, et al. GSH-sensitive polymeric prodrug: Synthesis and loading with photosensitizers as nanoscale chemo-photodynamic anti-cancer nanomedicine. [Acta Pharmaceutica Sin B](#), 2022, 12: 424–436
- 34 Yin X, Liao H, Yun H, et al. Artificial intelligence-based prediction of clinical outcome in immunotherapy and targeted therapy of lung cancer. [Semin Cancer Biol](#), 2022, doi: 10.1016/j.semcancer.2022.08.002
- 35 Qiao J, Li Y S, Zeng R, et al. SARS-CoV-2 M^{pro} inhibitors with antiviral activity in a transgenic mouse model. [Science](#), 2021, 371: 1374–1378
- 36 Quan B X, Shuai H, Xia A J, et al. An orally available M^{pro} inhibitor is effective against wild-type SARS-CoV-2 and variants including Omicron. [Nat Microbiol](#), 2022, 7: 716–725
- 37 Lei H, Alu A, Yang J, et al. Intranasal administration of a recombinant RBD vaccine induces long-term immunity against Omicron-included SARS-CoV-2 variants. [Sig Transduct Target Ther](#), 2022, 7: 159
- 38 Liu P, Pan X, Chen C, et al. Nivolumab treatment of relapsed/refractory Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. [Blood](#), 2020, 135: 826–833
- 39 El-Mallawany N K, McClain K L. Checkmate for EBV-HLH. [Blood](#), 2020, 135: 782–784
- 40 Wang N, Liu C, Lu Z, et al. Multistage sensitive nanocrispr enable efficient intracellular disruption of immune checkpoints for robust innate and adaptive immune coactivation. [Adv Funct Mater](#), 2020, 30: 2004940
- 41 Fan J, Feng Y, Tao Z, et al. A versatile platform for the tumor-targeted delivery of immune checkpoint-blocking immunoglobulin G. [J Control Release](#), 2021, 340: 243–258
- 42 Zhang P F, Wen F, Wu Q J, et al. Atezolizumab with chemotherapy in first-line treatment for metastatic urothelial cancer: a cost-effectiveness analysis. [J Comp Effectiveness Res](#), 2022, 11: 1021–1030
- 43 Feng M, Chen Y, Yang Y, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab vs. Chemotherapy in pretreated patients with advanced endometrial cancer: a cost-effectiveness analysis. [Front Public Health](#), 2022, 10: 881034
- 44 Liao W, He J, Gou Q, et al. Local treatment of metastases plus systemic chemotherapy on overall survival of patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma. [Head Neck](#), 2021, 43: 2423–2433
- 45 Qin S, Bi F, Gu S, et al. Donafenib versus sorafenib in first-line treatment of unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma: a randomized, open-label, parallel-controlled phase II-III trial. [J Clin Oncol](#), 2021, 39: 3002–3011
- 46 Tian T, Yu M, Yu Y, et al. Immune checkpoint inhibitor (ICI)-based treatment beyond progression with prior immunotherapy in patients with stage IV non-small cell lung cancer: a retrospective study. [Transl Lung Cancer Res](#), 2022, 11: 1027–1037
- 47 Zheng R, Zhou Y, Fu Y, et al. Prevalence and associated factors of depression and anxiety among nurses during the outbreak of COVID-19 in China: a cross-sectional study. [Int J Nurs Studies](#), 2021, 114: 103809

- 48 Yang J, Wang W, Chen Z, et al. A vaccine targeting the RBD of the S protein of SARS-CoV-2 induces protective immunity. *Nature*, 2020, 586: 572–577
- 49 Gu Y, Duan J, Yang N, et al. mRNA vaccines in the prevention and treatment of diseases. *MedComm*, 2022, 3: e167
- 50 Qin S, Tang X, Chen Y, et al. mRNA-based therapeutics: powerful and versatile tools to combat diseases. *Sig Transduct Target Ther*, 2022, 7: 166
- 51 Wang Y, Zhang Z, Luo J, et al. mRNA vaccine: a potential therapeutic strategy. *Mol Cancer*, 2021, 20: 33
- 52 Zhang R, Tang L, Tian Y, et al. DP7-C-modified liposomes enhance immune responses and the antitumor effect of a neoantigen-based mRNA vaccine. *J Control Release*, 2020, 328: 210–221
- 53 Wang Y, Tan H, Yu T, et al. Potential immune biomarker candidates and immune subtypes of lung adenocarcinoma for developing mRNA vaccines. *Front Immunol*, 2021, 12: 755401
- 54 Xu H, Zheng X, Zhang S, et al. Tumor antigens and immune subtypes guided mRNA vaccine development for kidney renal clear cell carcinoma. *Mol Cancer*, 2021, 20: 159
- 55 Zhu Y, Liu J. The role of neoantigens in cancer immunotherapy. *Front Oncol*, 2021, 11: 682325
- 56 Ding Z, Li Q, Zhang R, et al. Personalized neoantigen pulsed dendritic cell vaccine for advanced lung cancer. *Sig Transduct Target Ther*, 2021, 6: 26
- 57 Zhang B L, Li D, Gong Y L, et al. Preclinical evaluation of chimeric antigen receptor-modified T cells specific to epithelial cell adhesion molecule for treating colorectal cancer. *Hum Gene Ther*, 2019, 30: 402–412
- 58 Yang M, Tang X, Zhang Z, et al. Tandem CAR-T cells targeting CD70 and B7-H3 exhibit potent preclinical activity against multiple solid tumors. *Theranostics*, 2020, 10: 7622–7634
- 59 Zheng M, Yu L, Hu J, et al. Efficacy of B7-H3-redirected BiTE and CAR-T immunotherapies against extranodal nasal natural killer/T cell lymphoma. *Transl Oncol*, 2020, 13: 100770
- 60 Sun B, Yang D, Dai H, et al. Eradication of hepatocellular carcinoma by NKG2D-based CAR-T cells. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7: 1813–1823
- 61 Huang Y, Li D, Zhang P F, et al. IL-18R-dependent and independent pathways account for IL-18-enhanced antitumor ability of CAR-T cells. *FASEB J*, 2020, 34: 1768–1782
- 62 Huang J, Zheng M, Zhang Z, et al. Interleukin-7-loaded oncolytic adenovirus improves CAR-T cell therapy for glioblastoma. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70: 2453–2465
- 63 Zhang P F, Huang Y, Liang X, et al. Enhancement of the antitumor effect of HER2-directed CAR-T cells through blocking epithelial-mesenchymal transition in tumor cells. *FASEB J*, 2020, 34: 11185–11199
- 64 Hu M, Zhou W, Wang Y, et al. Discovery of the first potent proteolysis targeting chimera (PROTAC) degrader of indoleamine 2,3-dioxygenase 1. *Acta Pharmaceutica Sin B*, 2020, 10: 1943–1953
- 65 Li D, Li X, Zhou W L, et al. Genetically engineered T cells for cancer immunotherapy. *Sig Transduct Target Ther*, 2019, 4: 35
- 66 Yan S, Luo Z, Li Z, et al. Improving cancer immunotherapy outcomes using biomaterials. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59: 17332–17343
- 67 Xu J, Niu T. Natural killer cell-based immunotherapy for acute myeloid leukemia. *J Hematol Oncol*, 2020, 13: 167
- 68 Wang X, Ma C, Rodríguez Labrada R, et al. Recent advances in lentiviral vectors for gene therapy. *Sci China Life Sci*, 2021, 64: 1842–1857
- 69 Zhang B, Cheng P. Improving antitumor efficacy via combinatorial regimens of oncolytic virotherapy. *Mol Cancer*, 2020, 19: 158
- 70 Du S, Jiang K, Ding C, et al. Oncolytic Newcastle disease virus: a new opportunity in the era of tumor immunotherapy (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2021, 51: 1623–1636 [杜莎, 姜珂, 丁铲, 等. 溶瘤新城疫病毒: 肿瘤免疫治疗时代的新机遇. 中国科学: 生命科学, 2021, 51: 1623–1636]
- 71 Ma J, Zhang C, Shi G, et al. High-dose VitC plus oncolytic adenoviruses enhance immunogenic tumor cell death and reprogram tumor immune microenvironment. *Mol Ther*, 2022, 30: 644–661
- 72 Shi G, Yang Q, Zhang Y, et al. Modulating the tumor microenvironment via oncolytic viruses and CSF-1R inhibition synergistically enhances anti-PD-1 immunotherapy. *Mol Ther*, 2019, 27: 244–260
- 73 Shi G, Shi P, Yu Y, et al. Oncolytic adenovirus inhibits malignant ascites of advanced ovarian cancer by reprogramming the ascitic immune microenvironment. *Mol Ther-Oncolytics*, 2021, 23: 488–500
- 74 Wu C, Tang D, Cheng J, et al. Mechanisms of spacer acquisition by sequential assembly of the adaptation module in *Synechocystis*. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49: 2973–2984
- 75 Lu Y, Xue J, Deng T, et al. Safety and feasibility of CRISPR-edited T cells in patients with refractory non-small-cell lung cancer. *Nat Med*, 2020,

26: 732–740

- 76 He S. The first human trial of CRISPR-based cell therapy clears safety concerns as new treatment for late-stage lung cancer. [Sig Transduct Target Ther](#), 2020, 5: 168
- 77 Fan Q, Wang C. Engineering nanobiomaterials for cancer immunotherapy (in Chinese). [Sci Sin Vitae](#), 2021, 51: 793–803 [范亲, 汪超. 纳米材料在肿瘤免疫治疗中的应用. 中国科学: 生命科学, 2021, 51: 793–803]
- 78 Ding H, Huang B, Li Y, et al. Nano vaccines and nano materials for vaccines (in Chinese). [Sci Sin Vitae](#), 2021, 51: 40–55 [丁詠, 黄斌, 李艳, 等. 纳米疫苗与疫苗用纳米材料. 中国科学: 生命科学, 2021, 51: 40–55]
- 79 Hu D R, Pan M, Yang Y, et al. Trimodal sono/photoinduced focal therapy for localized prostate cancer: single-drug-based nanosensitizer under dual-activation. [Adv Funct Mater](#), 2021, 31: 2104473
- 80 Zheng Q, Qin F, Luo R, et al. mRNA-loaded lipid-like nanoparticles for liver base editing via the optimization of central composite design. [Adv Funct Mater](#), 2021, 31: 2011068
- 81 Song X, Liu C, Wang N, et al. Delivery of CRISPR/Cas systems for cancer gene therapy and immunotherapy. [Adv Drug Deliver Rev](#), 2021, 168: 158–180
- 82 Wang Y, Deng M, Wu Y, et al. Sustained gene delivery from inflammation-responsive anti-inflammatory hydrogels promotes extracellular matrix metabolism balance in degenerative nucleus pulposus. [Compos Part B-Eng](#), 2022, 236: 109806
- 83 Ma C C, Wang Z L, Xu T, et al. The approved gene therapy drugs worldwide: from 1998 to 2019. [Biotechnol Adv](#), 2020, 40: 107502
- 84 Yu T, Nie W, Hong Z, et al. Synergy of immunostimulatory genetherapy with immune checkpoint blockade motivates immune response to eliminate cancer. [Adv Funct Mater](#), 2021, 31: 2100715
- 85 He Y, Wang M, Li X, et al. Targeted MIP-3 β plasmid nanoparticles induce dendritic cell maturation and inhibit M2 macrophage polarisation to suppress cancer growth. [Biomaterials](#), 2020, 249: 120046
- 86 Yang S, Ou C, Wang L, et al. Virus-esque nucleus-targeting nanoparticles deliver trojan plasmid for release of anti-tumor shuttle protein. [J Control Release](#), 2020, 320: 253–264

Advances in tumor immunotherapy and gene therapy

HE ZhiYao^{1,2}, LUO Min^{1,2}, YANG Li^{1,2}, DENG HongXin^{1,2} & WEI YuQuan^{1,2}

1 Cancer Center, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China;

2 State Key Laboratory of Biotherapy, Sichuan University, Chengdu 610041, China

As emerging tumor immunotherapy and gene therapy products such as immune checkpoint inhibitors, oncolytic viruses and chimeric antigen receptor T (CAR-T) cells approved for clinical use, tumor immunotherapy and gene therapy have revolutionized the treatment of some solid tumors and blood tumors. On a global scale to obtain authoritative organization and leading experts of broad consensus, tumor immunotherapy and gene therapy are becoming the first-line treatment for a wide variety of tumor treatment. However, this field is still facing some questions to be solved, including the immunotherapy-related adverse reactions and the non-significant efficacy of oncolytic virus, and CAR-T cells should break through the treatment of solid tumors and reduce the expensive price. Aiming at these key scientific issues, the research teams from West China Hospital of Sichuan University have made a series of achievements from disease molecular network to drug discovery, development and translation based on innovative biotechnology. Herein, this paper briefly reviews the progress of tumor immunotherapy and gene therapy in recent years from West China Hospital of Sichuan University. We look forward to the 130th anniversary of the establishment of West China Hospital as an opportunity to continue to make more world-class achievements and benefit the society in the future.

immunotherapy, immune checkpoint inhibitor, tumor vaccine, mRNA vaccine, oncolytic virus, gene therapy, gene editing

doi: [10.1360/SSV-2022-0160](https://doi.org/10.1360/SSV-2022-0160)