

肿瘤治疗的新希望: 免疫疗法

谭曙光*, 高福

中国科学院微生物研究所, 病原微生物与免疫学重点实验室, 北京 100101

* 联系人, E-mail: tansg@im.ac.cn

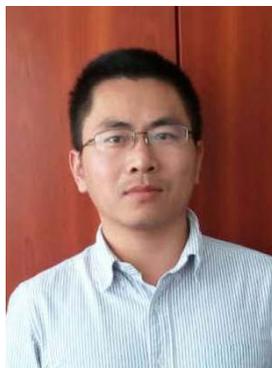
作为生命医学领域仅次于诺贝尔奖、并经常被誉为诺贝尔奖“风向标”的拉斯克医学奖(Lasker Medical Research Awards), 在生命医学领域享有崇高的声望, 每一年的获奖者都会给我们带来惊喜, 2015年的拉斯克奖也不失所望。

进入 21 世纪以来, 肿瘤免疫治疗研究取得了一系列重大突破, 肿瘤免疫疗法在 2013 年被 *Science* 评选为当年的十大科技突破之首。近年来一系列临床研究证据表明, 以免疫检查点疗法(immune checkpoint therapy)和嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigenic receptor-engineered T cell, CAR-T)治疗为代表的肿瘤免疫治疗能够显著提高病人的生存质量, 延长生存期。2015 年拉斯克临床医学奖就授予了美国德州大学安德森癌症中心(M. D. Anderson Cancer Center)肿瘤免疫治疗研究先驱詹姆斯·埃里森(James P. Allison)。拉斯克奖评委会的授奖评语提到埃里森“发现并开发了单克隆抗体疗法, 激活免疫系统以对抗肿瘤”, 为人类完全治愈肿瘤的梦想提供了新的希望。

1 肿瘤免疫治疗早期发展历程

2011 年, 癌症超过心脏病, 成为全球第一大死亡原因。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)报告估计全球 2012 年新增癌症患者数超过 1400 万例, 这与 2008 年的预计新增 1270 万例相比, 人数大幅增加。1971 年 12 月, 美国总统尼克松签署了《国家癌症法案》(National Cancer Act), 被认为是人类对癌症正式宣战(著名的 War on Cancer 总统宣战)的标志性事件。之后的几十年中, 全球投入了大量的人力和资源用于研究肿瘤产生的机制以及肿瘤治疗手段的开发。然而, 一直以来, 手术、放疗和化疗仍然是肿瘤临床治疗的主要手段, 尽管靶向治疗对乳腺癌、非小细胞肺癌及白血病等部分癌症的治疗取得了重要突破, 人们对于多数肿瘤仍然缺乏有效的治疗手段。

早在 20 世纪 50 年代, Burnet 和 Thomas 就提出了肿瘤的“免疫监视”(immune surveillance)概念, 肿瘤细胞一直处于免疫系统的监视之下, 免疫细胞一旦发现变异细胞会启动杀伤功能, 而肿瘤的发生与免疫系统的失调有关。然而,



谭曙光 中国科学院微生物研究所病原微生物与免疫学重点实验室助理研究员, 主要研究方向为病原微生物及肿瘤相关的 T 细胞免疫基础和应用研究, 探索 EV71 病毒、流感病毒及结核分枝杆菌等几种重要病原微生物在人体中的 T 细胞免疫应答机制。

在 20 世纪 70 年代, Stutman 等人通过裸鼠模型研究, 发现免疫系统缺失的小鼠在致癌物刺激下肿瘤的发生概率并未提高, 使得肿瘤“免疫监视”概念面临巨大挑战。在之后的一段时间内, 肿瘤免疫学的发展出现了停滞。直到 1982 年, Rosenberg 等在临床上利用 T 细胞生长相关的细胞因子 IL-2 治疗黑色素瘤病人, 发现部分病人病情出现明显好转, 激发了人们利用机体免疫对抗肿瘤进行“免疫治疗”的期待。

在 20 世纪 80 年代早期, 埃里森和其他研究者确定了在 T 细胞表面负责识别抗原的 $\alpha\beta$ T 细胞受体(TCR)的基因结构。80 年代后期, Boone, Rosenberg, Old 等人研究分别发现, 不同肿瘤病人体内均存在一些肿瘤特异性抗原, 能够被 T 细胞所识别并特异性杀伤肿瘤细胞, 于是肿瘤免疫治疗的希望重新燃起, 大量研究集中于肿瘤治疗性疫苗的研究和开发。然而, Schwartz 等人研究发现, 仅有 TCR 信号并不足以产生对外来抗原的 T 细胞激活, T 细胞的激活可能还需要其他分子的参与, 也就是所谓第二信号“共刺激分子”的作用。同时研究发现, 只有特定的抗原递呈细胞(APCs)才能够表达共刺激分子, 而大多数细胞, 包括肿瘤细胞, 并不能够提供共刺激分子信号。在 20 世纪 90 年代早期, 埃里森等发现了 CD28 分子, 能够提供 T 细胞激活所需要的第二信号。之后 Linsley 等人研究发现 B7 分子是 CD28 分子的配体, 表达在 APCs 细胞表面, 而埃里森通过小鼠模型研究, 经过改造后能够表达 B7 分子的肿瘤细胞能够被小鼠免疫系统迅速清除。因此, 肿瘤细胞 B7 分子表达

的缺失可能是机体不能够有效激发 T 细胞免疫的重要因素。

2 T 细胞免疫的“刹车”和肿瘤免疫检查点阻断治疗

1987 年发现的 *CTLA-4* 基因使得 T 细胞活性调控进一步复杂化, 由于 *CTLA-4* 与 *CD28* 分子高度同源, 因此在一开始人们猜测这是与 *CD28* 分子功能类似的另外一个共刺激分子。然而埃里森和 Bluestone 等人在 20 世纪 90 年代的研究均表明, *CTLA-4* 在体内发挥着与 *CD28* 完全相反的功能, 如果把 *CD28* 这一类分子比作是一部汽车的“油门”, 那么 *CTLA-4* 这一类分子发挥的是“刹车”的功能。当机体 T 细胞活化之后, 这类分子会“检查”免疫细胞激活程度, 在激活的细胞中表达上调并发挥免疫抑制功能, 从而使得机体的 T 细胞不至于过度增殖和活化而损伤正常细胞, 因此这类分子又被称为“免疫检查点”分子。癌细胞利用这类分子的免疫抑制机制, 逃避机体的免疫系统杀伤。埃里森推测 *CTLA-4* 信号的存在可能是机体抗肿瘤免疫耐受的重要因素, 通过阻断 *CTLA-4* 的信号能够提高 T 细胞的活性, 从而能够达到提高抗肿瘤的效果。在之后的一段时间内, 埃里森发表了一系列文章, 发现利用 *CTLA-4* 特异性单克隆抗体来阻断 *CTLA-4* 的信号, 能够显著提高 T 细胞活性, 并且在多种肿瘤的小鼠模型研究中发现, 单克隆抗体阻断 *CTLA-4* 后能够大大提高小鼠对肿瘤的抑制能力。鉴于其在肿瘤免疫领域的一系列开创性研究工作, 埃里森在 1997 年当选为美国国家科学院院士。

检查点抑制疗法成功为肿瘤治疗提供了新的思路, 如果把机体与肿瘤的对比如作一场战斗, 那么这类疗法不是用来直接打击敌人的枪炮, 而是用以提高士兵素质和作战能力的制胜法宝。肿瘤抗原在 APCs 细胞中被加工递呈并激活机体肿瘤特异性 T 细胞免疫反应, 如果不能在短时间内完全清除肿瘤, 这些 T 细胞将会因 *CTLA-4* 的表达而使得其活性降低。通过特异性单克隆抗体阻断这些“抑制”信号, 能够重新释放 T 细胞的活性, 从而使得这些 T 细胞能够发挥抗肿瘤作用。肿瘤免疫检查点疗法对抗肿瘤策略的贡献在于: 一方面, 免疫检查点疗法并不直接靶向肿瘤细胞, 而是作用于病人的免疫系统, 通过解除限制 T 细胞发挥功能的信号从而释放 T 细胞活性; 另一方面, 这种对 T 细胞的激活并不具有抗原特异性, 而是对整个免疫系统的重新激活, 因此能够适用于多种不同肿瘤的治疗, 可以作为肿瘤的通用疗法。

3 肿瘤免疫检查点阻断疗法走向临床

埃里森通过与 Medarex 公司的 Alan Korman 合作开发了 *CTLA-4* 的人源化抗体, *ipilimumab*, 并努力将其推向临床应用。目前, 多项 III 期临床研究表明, 黑色素瘤病人的 5 年生存率达 20% 左右。Ipilimumab 已经于 2011 年被美国

FDA 批准用于黑色素瘤的临床治疗。不仅如此, *CTLA-4* 抗体阻断疗法的成功, 开创了免疫抑制相关分子阻断在肿瘤治疗中的开发和应用, 基于 PD-1 和 PD-L1 等为代表的免疫抑制分子开发的阻断性抗体同样取得了重大突破, 2014 年美国 FDA 批准了两项 PD-1 阻断性抗体, *nivolumab* 和 *pembrolizumab*, 用于黑色素瘤的临床治疗。罗氏、辉瑞、默沙东、阿斯利康以及百时美施贵宝等制药巨头争相参与或投资到肿瘤检查点阻断产品的研发当中, 在全球生物医药产业领域形成了一股投资风潮。

4 肿瘤免疫治疗前景

埃里森引领的肿瘤免疫检查点阻断疗法给肿瘤治疗带来了光明的前景, 然而, 当前仍然存在着诸多问题有待进一步解决。首先, 现有的免疫检查点阻断疗法在黑色素瘤及非小细胞肺癌中的客观缓解率一般在 40%~60%, 那么为什么免疫检查点阻断疗法对另一部分人没有效果? 是否有一种指标能够预测个体是否适用于免疫治疗? 其次, 对于这些对免疫治疗不敏感的病人是否有方法可以通过对个体进行干预, 使其适用于免疫治疗? 再次, 作为肿瘤新型治疗手段, 是否能够替代传统的放疗化疗治疗? 免疫治疗如何与当前现有的常规肿瘤治疗手段及靶向治疗相结合, 以达到更好的治疗效果? 这些都是当前热议中的“精准医学”要回答的问题。

Chan 和 Schreiber 等人近期的研究证明, 携带有更多抗原突变的黑色素瘤病人能更好地对 *CTLA-4* 靶向性免疫检查点疗法做出反应。Chan 等人给接受了 PD-1 抑制剂治疗的 34 位非小细胞肺癌患者进行肿瘤外显子测序, 发现病人携带的突变越多, 能够产生 T 细胞免疫的抗原突变也就越多, PD-1 抑制剂对这些携带更多肿瘤突变的个体治疗效果更加显著。美国总统奥巴马在 2015 年国情咨文演讲中宣布了精准医疗计划 (Precision Medicine Initiative), 未来通过“精准医疗”计划能够准确获取个体化的基因和病理数据, 肿瘤诊断和治疗作为“精准医疗”的首要研究方向, 结合肿瘤免疫治疗相关研究将成为肿瘤研究的热点领域。埃里森在近期的综述性文章中同时还指出, 临床治疗中联合应用多种免疫检查点疗法以及新的免疫检查点的研究和发现, 对于提高肿瘤免疫治疗效果、延长病人生存期同样具有重要意义。当前, 肿瘤免疫治疗为人类征服肿瘤展现出了前所未有的前景, 需要整合更多的科研力量和社会资源, 以解决科研和临床中遇到的诸多问题, 人类完全治愈肿瘤的希望已经初露光芒。

5 结语和展望

埃里森获奖后在 *J Am Med Assoc* 和 *Cell* 杂志相继刊登了评论性文章, 对自己的研究历程进行了总结。通过这些文章, 我们能够从字里行间看到一个科学家在兴趣引导下

对科研的探索精神以及对生命的敬畏。埃里森的母亲、两个叔叔以及他的哥哥都因为癌症而相继去世，因此他个人对于现有的放化疗给病人带来的痛苦感同身受，基础研究如何能够应用到肿瘤治疗中成了他科研生活主要的动力源泉，使得埃里森能够创新性地将免疫检查点理论应用到

肿瘤治疗的实践当中。

拉斯克奖又被称为是“诺奖风向标”，鉴于肿瘤免疫治疗取得的重大突破，以及肿瘤免疫疗法给予人类治愈肿瘤带来的崭新希望，我们完全有理由相信，在不久的将来肿瘤免疫治疗领域也必将成为“诺奖”的热点。

推荐阅读文献

- 1 Burnet M. Cancer: A biological approach. I. The processes of control. *Br Med J*, 1957, 1: 779–786
- 2 Stutman O. Tumor development after 3-methylcholanthrene in immunologically deficient athymic nude mice. *Science*, 1974, 183: 534–536
- 3 Grimm E A, Mazumder A, Rosenberg S A. The human IL-2 induced killer cell phenomenon - lysis of Nk resistant fresh solid tumor-cells by IL-2-activated Pbl. *Fed Proc*, 1982, 41: 957
- 4 McIntyre B W, Allison J P. The mouse T cell receptor: structural heterogeneity of molecules of normal T cells defined by xenoantiserum. *Cell*, 1983, 34: 739–746
- 5 Jenkins M K, Schwartz R H. Antigen presentation by chemically modified splenocytes induces antigen-specific T cell unresponsiveness *in vitro* and *in vivo*. *J Exp Med*, 1987, 165: 302–319
- 6 Townsend S E, Allison J P. Tumor rejection after direct costimulation of CD8⁺ T cells by B7-transfected melanoma cells. *Science*, 1993, 259: 368–370
- 7 Linsley P S, Greene J L, Tan P, et al. Coexpression and functional cooperation of CTLA-4 and CD28 on activated T lymphocytes. *J Exp Med*, 1992, 176: 1595–1604
- 8 Krummel M F, Allison J P. *Cd28* and *Ctla-4* have opposing effects on the response of T-cells to stimulation. *J Exp Med*, 1995, 182: 459–465
- 9 Walunas T L, Lenschow D J, Bakker C Y, et al. *Ctla-4* can function as a negative regulator of T-cell activation. *Immunity*, 1994, 1: 405–413
- 10 Leach D R, Krummel M F, Allison J P. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*, 1996, 271: 1734–1736
- 11 Hodi F S, Lee S, McDermott D F, et al. Ipilimumab plus sargramostim vs ipilimumab alone for treatment of metastatic melanoma: A randomized clinical trial. *JAMA*, 2014, 312: 1744–1753
- 12 Eggermont A M, Chiarion-Sileni V, Grob J J, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): A randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2015, 16: 522–530
- 13 Gubin M M, Zhang X, Schuster H, et al. Checkpoint blockade cancer immunotherapy targets tumour-specific mutant antigens. *Nature*, 2014, 515: 577–581
- 14 Snyder A, Makarov V, Merghoub T, et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *New Eng J Med*, 2014, 371: 2189–2199
- 15 Rizvi N A, Hellmann M D, Snyder A, et al. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science*, 2015, 348: 124–128
- 16 Sharma P, Allison J P. The future of immune checkpoint therapy. *Science*, 2015, 348: 56–61