



黄波,中国医学科学院&北京协和医学院协和学者特聘教授,教育部“长江学者”特聘教授,“协和学者”特聘教授,国家杰出青年科学基金获得者,国家“百千万人才工程”和“万人计划”入选者,国家有突出贡献的中青年专家。现任中国医学科学院&北京协和医学院免疫学系常务副主任,中国医学科学院青年创新联盟理事长,中国免疫学会常务理事兼副秘书长,国际免疫学会联盟(IUIS)教育委员会委员。

## 肿瘤免疫:肿瘤治疗的新希望

黄波

中国医学科学院基础医学研究所免疫学系,北京 100730

**摘要** 随着肿瘤学、免疫学及分子生物学等相关学科的迅速发展和交叉渗透,肿瘤免疫治疗技术突飞猛进,成为肿瘤治疗新的热点。肿瘤免疫治疗是应用免疫学原理和方法,提高肿瘤细胞的免疫原性和对效应细胞杀伤的敏感性,激发和增强机体抗肿瘤免疫应答,并应用免疫细胞和效应分子输注宿主体内,协同机体免疫系统杀伤肿瘤、抑制肿瘤生长。在某些肿瘤,如黑色素瘤、非小细胞肺癌等,免疫治疗展现出强大的抗肿瘤活性,部分免疫治疗药物已经获得美国FDA批准。2013年《Science》杂志将肿瘤的免疫治疗评为年度最重要的科学突破。免疫治疗成为继手术、放射治疗和化学治疗之后又一种重要的抗肿瘤治疗手段,成为攻克恶性肿瘤的希望。本文综述肿瘤免疫学的历史、发展规律、未来方向及中国的肿瘤免疫发展情况。

**关键词** 肿瘤;免疫治疗;肿瘤抗原;免疫细胞

肿瘤免疫学(tumor immunology)是研究肿瘤的抗原性、机体的免疫功能与肿瘤的相互关系,机体对肿瘤的免疫应答及其抗肿瘤免疫的机制,以及在上述基础之上所建立的肿瘤免疫诊断和免疫防治策略。肿瘤免疫的根本在于肿瘤细胞存在与正常组织不同的抗原成分,从而诱发针对肿瘤抗原的免疫反应,通过检测这种抗原成分或利用这种抗原成分可以达到诊断和治疗肿瘤的目的。

肿瘤免疫学已有近百年的历史。

早在20世纪初就有人设想肿瘤组织中可能存在与正常组织不同的抗原成分,从而有可能利用免疫学方法从体液中检测出这种抗原或抗体用于诊断,进一步还可能利用肿瘤组织制备疫苗或抗血清进行主动或被动免疫,达到肿瘤防治目的,这些设想开启了肿瘤免疫学的实验研究和临床试验先河。受抗感染免疫治疗疗效的启发和鼓舞,1902年,Leyden和Blumenthal首先进行了瘤苗主动特异性免疫治疗(active specific immunotherapy, ASI)的临床试验<sup>[1]</sup>。但

在随后的50多年内,用肿瘤细胞或其提取物免疫癌症患者,并未获得肯定的疗效,而人类肿瘤抗原的研究亦无进展。

20世纪40—50年代在近交系动物上发现了肿瘤特异性抗原(TSA)的存在,肿瘤特异性抗原对荷瘤宿主具有免疫原性,能够诱导一定程度的特异性免疫排斥反应,由理化因子或病毒诱发的不同肿瘤,其特异性抗原可以表现出交叉反应性,这就为肿瘤免疫学研究奠定了基础,导致作为肿瘤发生发展的一种

收稿日期:2016-09-20;修回日期:2016-10-12

作者简介:黄波,教授,研究方向为肿瘤免疫、肿瘤生物治疗、肿瘤生物学、肿瘤代谢等,电子信箱:tjhuangbo@hotmail.com

引用格式:黄波. 肿瘤免疫:肿瘤治疗的新希望[J]. 科技导报, 2016, 34(20): 18-24; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2016.20.003

肿瘤免疫学理论,即免疫监视学说(immune surveillance theory)被提出<sup>[2]</sup>。然而其后的T细胞缺乏的裸鼠实验并没有观察到肿瘤的发生率升高,这使得该理论受到极大挑战。20世纪60—80年代发现了肿瘤胚胎性抗原和NK细胞抗癌作用,但肿瘤抗原的本质仍未明了,肿瘤主动免疫治疗的特异性问题依然受到怀疑;另一方面,杂交瘤、单克隆抗体技术的出现及其在生物学领域中的广泛应用,推动了肿瘤免疫诊断和治疗研究的发展,但从体液免疫入手研究肿瘤抗原及机体的抗癌免疫应答,收效依旧甚微。

20世纪90年代,Boon等首次成功地分离了特异性细胞毒性T淋巴细胞识别的人类恶性黑色素瘤抗原MAGE-1<sup>[3]</sup>,并弄清了其基因结构,成为肿瘤免疫学研究新的里程碑。与此同时,专职抗原提呈细胞树突状细胞的发现对认识细胞免疫应答产生巨大推动作用,而抗原提呈与免疫识别理论也有了全新突破。与B细胞识别抗原不同,T细胞识别的是来源于抗原亲本的抗原肽,即肿瘤抗原经过加工产生肽段与MHC II类分子形成复合体,再提呈给TCR以产生抗原识别的第一信号,同时还需要CD80/CD86与CD28等形成的共刺激信号,即T细胞活化的第二信号<sup>[4]</sup>。病原体识别的分子模式PAMP和模式识别受体PRR及其信号通路(特别是TLR信号途径)的发现,大大提高了对肿瘤抗原提呈的理解。这些全新认识伴随树突状细胞免疫生物学的进展和人类基因组MHC测序的完成,使得特异性抗肿瘤免疫研究走出低谷,并为肿瘤免疫学在21世纪的腾飞创造了条件。

进入21世纪,由于环境污染、饮食改变、精神压力等一系列因素导致当前社会肿瘤发生率日益升高,而传统手术、放疗在近20年来对肿瘤的存活率几乎没有任何提高。世界卫生组织在《全球癌症报告2015》中指出,2012年,全球癌症患者和死亡病例都在快速增加,且新发肿瘤超过50%来自中国。面对如此严峻态势<sup>[5]</sup>,2010年4月,美国

FDA批准第1例治疗性肿瘤疫苗Sipuleucel-T(PROVENGE; Dendreon),其属于自体细胞回输免疫治疗;2011年美国FDA批准用于治疗黑色素瘤的单克隆抗体即抗CTLA-4的抗体Ipilimumab;2012年,新英格兰医学杂志报道了用PD-1抗体阻断T细胞抑制性信号治疗黑色素瘤及肺癌的临床试验结果;《Science》杂志2013年岁末版更是将肿瘤免疫治疗列为2013年十大科技进展之首,而《Nature》杂志在2013年底则专门以“Lookout”特刊形式对肿瘤免疫治疗给予展望,彰显肿瘤免疫的重要地位;2014年日本和美国的FDA先后批准PD-1抗体,用于治疗晚期黑色素瘤,后又扩展到治疗肺癌;2015年,美国FDA则批准T-Vec溶瘤病毒用于治疗肿瘤;而基于免疫细胞如CAR-T、肿瘤特异性T细胞、NK细胞等的肿瘤免疫细胞治疗现正风起云涌,这一系列里程碑式的事件标志着肿瘤免疫治疗时代的来临。当前肿瘤免疫在整个医学领域的战略地位已不言而喻,然而肿瘤作为极其复杂的系统性、全身性疾病,其治疗必将格外困难,肿瘤免疫治疗作为全新的肿瘤治疗手段,其策略和理论仍需完善和提高,同时也需要和非免疫治疗相结合。总之,肿瘤免疫前进的大路依然崎岖不平,但其已被寄予厚望,成为攻克肿瘤的利器。

## 1 肿瘤免疫发展的规律

自1891年纽约一名外科医生William Coley用细菌裂解物治疗肿瘤的临床试验开始,科学家们在肿瘤免疫及其治疗这一领域进行了艰难曲折的探索。回顾走过的100多年漫长历程,以下几点发展规律值得借鉴。

### 1.1 从临床现象找依据

Coley毒素被认为是肿瘤免疫治疗的开端,然而它的诞生却直接源于临床现象。1890年,William Coley第一个手术治疗的肿瘤患者很快过世,这对他触动很大,在对以往文献大量查阅中,他注意到文献记载,细菌感染患者用过的病床对某些肿瘤患者有保护作用。这

一临床现象启发了他,再加上当时有人给肿瘤注射细菌,Coley于是开展了Coley毒素的肿瘤免疫治疗。肿瘤免疫的一个巨大挑战在于,缺乏体内免疫细胞直接攻击肿瘤细胞的证据,使得很多人怀疑并甚至认为肿瘤免疫不存在。然而临床观察到,器官移植患者使用免疫抑制剂后,肿瘤发生率显著升高,而HIV病毒感染所致免疫缺陷的艾滋病病人往往多发生肿瘤,这一系列临床现象强烈提示肿瘤免疫的存在,并坚定了肿瘤免疫研究者继续研究的信念。

### 1.2 螺旋式发展

新生事物的成长总是充满曲折,肿瘤免疫也不例外。Burnet和Thomas 1957年提出肿瘤免疫监视理论<sup>[2]</sup>,由于在胸腺摘除的裸鼠并没有观察到肿瘤的发生率升高,从而认为机体免疫监视并不存在,肿瘤免疫研究也随即被冷落一旁。这种状态一直延续到单克隆抗体及其后基因敲除技术的问世。免疫监视现象分别在IFN- $\gamma$ 及穿孔素perforin敲除小鼠中被观察到,并且被体内的抗体中和实验证实。然而即便免疫监视在小鼠体内得到证实,仍没有办法在人体内获得直接证据,这依然使得免疫监视理论充满疑虑。与此同时,在肿瘤免疫治疗试验方面,也是充满坎坷。肿瘤免疫研究的目的是发展肿瘤免疫治疗技术,其物质基础在于肿瘤抗原,认为其能够诱导特异性抗肿瘤免疫。然而,即便是树突状细胞被证实是专职抗原提呈细胞且能够在体外被大量扩增,基于肿瘤抗原及Dendritic Cells(DCs)为基础的激活抗肿瘤免疫的治疗策略在临床试验并没有取得成功。但是,正是这些失败导致随后对肿瘤免疫抑制机制的全面认识,一系列的免疫抑制性细胞亚群和抑制性分子被发现,而它们也成为目前肿瘤免疫治疗方面的突破口。

### 1.3 理论的否定之否定

Burnet提出免疫监视学说引起肿瘤免疫学领域极大争议,相信与不相信以及赞成与反对均有,然而单纯采用该理论并不能够解释人体为什么长出肿

瘤。在争议声中,肿瘤免疫研究者在困境中不懈努力,寻找肿瘤免疫的本质和真相,并于2000年左右,提出肿瘤免疫编辑理论<sup>[6]</sup>,指出肿瘤免疫经历肿瘤免疫监视、肿瘤免疫相持以及肿瘤免疫逃逸3个阶段。这一新的理论是对免疫监视学说的继承和发展,是理论的否定之否定。抗肿瘤免疫的关键事件是免疫细胞穿过血管进入肿瘤组织。Folkman首先提出肿瘤血管管理论<sup>[7]</sup>,并提出抑制肿瘤血管饿死肿瘤细胞的假设,然而随后的研究发现,阻断血管同时阻止免疫细胞的进入,并且促进饥饿的肿瘤细胞侵袭与转移。这种与预期相反的结局,促使人们对肿瘤血管和免疫重新思考。基于肿瘤血管的高度紊乱,研究人员提出诱导肿瘤血管正常化的新学说,以期改善肿瘤血管结构和功能,促进免疫细胞向肿瘤组织浸润。肿瘤的转移发生一直是困惑人们的谜团。基于实体组织细胞不能够迁移,而免疫细胞却可以全身运动,很早就有人提出肿瘤细胞与免疫细胞融合理论,通过和免疫细胞融合,肿瘤细胞获得并利用免疫细胞的表型特征进行转移<sup>[8]</sup>。这一理论具有很好的逻辑推理和合理性,但一直缺乏实验证据支持。细胞学研究进展揭示,细胞不但通过细胞内产生囊泡进行物质运输,而且还大量释放囊泡到细胞间隙。目前实验证据显示,免疫细胞可以通过释放囊泡,以囊泡介导途径将免疫表型转移给肿瘤细胞,赋予肿瘤细胞转移能力<sup>[9]</sup>,从而丰富肿瘤细胞-免疫细胞融合转移理论,并从全新免疫角度洞察肿瘤转移机制。总之,肿瘤免疫相关理论的不断否定之否定,丰富了对肿瘤免疫本质的认识,极大推动了肿瘤免疫学向前发展。

#### 1.4 勇于临床试验

肿瘤免疫研究在其一开始就体现出勇于临床试验的品质。Coley在没有抗生素的时代,敢于将活的链球菌直接注射到患者体内,对肿瘤进行治疗,这需要极大勇气。Rosenburg在20世纪80年代,在肿瘤免疫机理还非常不清晰的状态下,敢于进行免疫细胞体外激

活扩增后自体回输,进行肿瘤临床研究,然而这种细胞治疗随后受到极大质疑和不相信,但Rosenburg始终没有气馁,最终形成当前肿瘤细胞治疗的新格局,开辟了一个全新肿瘤治疗领域。嵌合体TCR的T细胞(CAR-T细胞)是将TCR的胞内部分与抗体重组表达在T细胞表面的基因修饰T细胞。Carjun利用CAR-T细胞对白血病患者进行临床治疗试验,改变了运用T细胞免疫治疗的传统观念<sup>[10]</sup>。CTLA-4抗体是2011年美国FDA批准的抗肿瘤免疫药物,但其早期临床试验并不顺利,这是由于CTLA-4是机体基本的免疫调节分子,阻断其信号通路会引起较强副反应,但敢于临床试验的精神最终使得CTLA-4完成了临床试验。Steinman发现了树突状细胞(DC)之后<sup>[11]</sup>,各种DC疫苗进入临床试验,但均没有获得成功。Steinman坚信DC疫苗对肿瘤治疗有效,并在自己患胰腺癌之后,采用DC疫苗对自己进行治疗。正是这种用自己作为临床试验对象的精神,导致2010年全球首例抗肿瘤DC疫苗问世。

#### 1.5 勇于接受其他学科的新技术和新理论

肿瘤免疫学发展的动力还来自于其勇于接受、吸收其他学科的新技术和新理论。基因工程技术于20世纪70年代问世后,便被赋予用于治疗疾病的使命。20世纪80年代,基因工程技术就进入肿瘤免疫研究中,大大促进了对肿瘤免疫的分子细胞机理和治疗的认知。干细胞研究在21世纪初期兴起,其相关理论和技术呈现爆炸性发展,与此同时,干细胞理论和技术成果迅速向肿瘤免疫领域转化,在机制方面如肿瘤免疫微环境对肿瘤干细胞的影响,在应用方面如针对肿瘤干细胞诱导其特异性免疫杀伤。以毒攻毒是肿瘤治疗的一种思路,基因工程技术和病毒学的发展为这种策略提供了可能性,利用改造的病毒在肿瘤细胞内复制扩增,从而将肿瘤细胞杀伤,此即所谓的溶瘤病毒。这种新的理论技术一出现即与肿瘤免疫结合在一起,利用溶瘤病毒杀伤肿瘤

细胞<sup>[12]</sup>,同时表达GM-CSF趋化DC捕获死亡肿瘤细胞释放的肿瘤抗原<sup>[13]</sup>,从而诱发特异性抗肿瘤免疫。siRNA通过直接结合并剪切mRNA对基因表达进行调节,siRNA一经发现,其技术即用于肿瘤免疫研究。DNA测序技术对整个生命科学研究产生深远影响,在该技术之上发展出的RNA测序则直接反映各种类型RNA。利用RNA Seq技术对肿瘤进行分析,鉴定新的肿瘤抗原,从而有力推动肿瘤特异性T细胞免疫治疗的发展。

## 2 肿瘤免疫未来方向

百年肿瘤免疫历经早期兴奋,后来被质疑与冷落,长久彷徨和停滞不前的不同时期,但肿瘤免疫没有沉沦,在一代又一代肿瘤免疫学家的努力下,在2010年迎来美国FDA批准的肿瘤免疫疫苗Provenge DC疫苗,2011年再次迎来抗CTLA-4抗体,而抗PD-1抗体令人兴奋的临床试验结果,以及同样令人鼓舞的溶瘤病毒联合免疫治疗临床试验结果,这一切均宣告肿瘤免疫时代的到来。今后5~10年肿瘤免疫发展态势,归纳如下。

### 2.1 肿瘤免疫从经典免疫向整体过渡

肿瘤免疫的根本在于肿瘤特异性T细胞对肿瘤细胞的杀伤。一直以来,肿瘤免疫围绕着肿瘤抗原、免疫细胞、免疫分子,肿瘤抗原的鉴定、DC对肿瘤抗原的提呈、T细胞对肿瘤细胞杀伤机制,免疫细胞向肿瘤部位迁移、调节性免疫细胞和分子介导肿瘤免疫逃逸等展开。然而,肿瘤并非是孤立的,它是一种全身性疾病,解决其问题,必需从整体层面进行研究。神经-内分泌系统是机体整体调节的典型,而肝脏作为代谢器官不但为机体提供营养而且对有害物质进行解毒,肿瘤组织存在神经末梢已有文献证实<sup>[14]</sup>,炎症信号对神经-内分泌系统以及肝脏的影响已被广泛研究,从系统间相互作用和彼此影响的整体水平,研究肿瘤相关免疫细胞和免疫分子对神经系统、内分泌系统、肝脏、骨髓,以及神经、内分泌系统、肝

脏、骨髓等对肿瘤免疫的反作用,是今后肿瘤免疫研究的一大趋势。

## 2.2 肿瘤免疫从小鼠模型向人体肿瘤免疫过渡

肿瘤免疫研究的最终目的是进行临床转化,对肿瘤患者进行有效治疗。当前对肿瘤免疫的了解和认识主要来自小鼠肿瘤模型,尽管小鼠模型制备容易、使用方便,但小鼠免疫系统与人类免疫系统差别巨大,从小鼠体内获得的结果并不能很好反映人类的相应情况,在小鼠肿瘤模型中建立的非常有效的抗肿瘤免疫策略,进入临床试验均不能成功。由于受各种各样伦理及其他主观和客观因素的限制,人类肿瘤免疫研究主要是针对肿瘤患者外周血、癌性胸腹水以及肿瘤组织中的免疫细胞进行分析,这些研究相对十分孤立,缺乏内在联系、整体性以及机理阐明,造成对人类肿瘤免疫的认识还相当表浅。为促进更好的临床转化,肿瘤免疫研究需尽快从小鼠模型向人体肿瘤免疫过渡。

## 2.3 肿瘤免疫与肿瘤生物学融合

对肿瘤研究而言,20世纪70—80年代癌基因和抑癌基因的发现具有里程碑式的意义,它使人们开始认识到正常的组织细胞是如何转化为恶性细胞,并相信解决癌症问题并不遥远,然而随后30多年的肿瘤遗传学和生物学为主导的集中研究并没有给肿瘤治疗带来任何实质性的进展。尽管如此,它却使人们认识到肿瘤具有两面性,一面是肿瘤细胞(种子),另一面是非肿瘤细胞(土壤)。Ras癌基因的发现者Weinberg在2000年之际,在《Cell》杂志撰文提出肿瘤六大特征,是对肿瘤生物学的高度概括<sup>[15]</sup>,10年之后,Weinberg再次在《Cell》杂志撰文对肿瘤特征进行归纳,但这次增加了肿瘤免疫抑制和肿瘤炎症两大新的特征<sup>[16]</sup>。一个硬币的2个面是不能分开的,肿瘤的免疫变化影响肿瘤细胞的运动转移,而肿瘤细胞的运动转移反过来影响肿瘤免疫变化。从事肿瘤侵袭转移的研究人员开始从免疫的角度研究肿瘤转移,而从事肿瘤免疫的研究人员则对肿瘤转移、肿

瘤休眠等一系列肿瘤生物学事件与免疫的关系展开研究。深刻揭示肿瘤的种子与土壤的关系,是最终解决肿瘤问题的关键环节,时至今日,一个肿瘤免疫与肿瘤生物学融合的时代已来临。

## 2.4 肿瘤免疫研究的公司行为

伴随着肿瘤免疫时代的到来,大量生物医药公司将目光投向这一研究领域,并进行战略性投资。抗PD-1及抗PD-L1抗体临床试验产生效果后,包括辉瑞制药有限公司在内生物医药巨头纷纷与研究人员合作,针对PD-1、PD-L1抗体进行药物研发和临床试验,抢占全球市场。肿瘤是危害人类健康最严重的疾病,但它又是最复杂的疾病,对其研究特别是临床试验需要大量经费投入,生物医药公司积极投入肿瘤免疫诊断、治疗及预后评估等不同方向,将极大促进和推动肿瘤免疫研究向前发展。

## 2.5 创新性的未来肿瘤疫苗

肿瘤疫苗无论是预防性还是治疗性疫苗,其基本原理均是通过利用肿瘤抗原物质诱导机体的特异性细胞免疫和体液免疫反应,对肿瘤细胞进行杀伤,以阻止肿瘤的发生、发展,达到预防或控制肿瘤的目的。不同于传染性疫苗,肿瘤疫苗面临两大瓶颈,一是免疫原性低下,二是固有免疫信号低下,这是由于肿瘤抗原来源于自身抗原或突变的自身抗原。针对免疫原性低下,未来策略包括:1)积极研发感染诱发的肿瘤疫苗。据统计,约16%的肿瘤发生与病原体感染有关,例如乙肝及丙肝病毒与肝癌,人乳头瘤病毒HPV与宫颈癌,EBV与鼻咽癌,幽门螺旋杆菌与胃癌等,利用病毒抗原制备疫苗能够克服肿瘤免疫原性低下问题,诱导有效抗肿瘤免疫应答。2)利用选择性剪接体筛选肿瘤抗原,尽管大多数肿瘤抗原属于自身抗原,但肿瘤细胞依然可以产生异己的肿瘤抗原,这是由于肿瘤细胞的基因表达存在大量异常的选择性剪接,导致异常剪接蛋白生成。针对固有免疫信号低下,除了现有的佐剂外,当前生物材料科学的异军突起,为人工合

成及组装新型免疫佐剂提供了可能;此外,以炎症小体 inflammasome 及 DNA 感受原件 STING 信号通路为靶点值得关注。除了上述策略外,肿瘤细胞释放的囊泡,包括外排体 exosome、微颗粒 microparticle 及其他,由于同时包含肿瘤抗原表达谱和固有免疫信号,有望成为一类新型肿瘤疫苗用于临床。在疫苗投递方式上,一方面使用传统的肌肉注射,另一方面希望在口服疫苗方面找到突破口。传统肿瘤疫苗研发是以肿瘤抗原为基石展开,是否存在与之不同的新型肿瘤疫苗,即不需要肿瘤抗原的疫苗?当前对肠道菌群的深入研究,使人们认识到机体的另外一面,包括肠道菌群对免疫的深刻影响。未来肿瘤疫苗有望以肠道菌群为着力点,通过改变和影响肠道菌群对肿瘤进行防治。

## 2.6 神奇的肿瘤治疗性抗体

在历经传统的化疗药物之后,单克隆抗体药物正迅速成为肿瘤治疗的主流药物。单克隆抗体用于肿瘤免疫治疗的经历十分艰难曲折。尽管早在1986年美国FDA批准了第一个人源化单抗药物,然而直至11年之后第一特异性肿瘤细胞靶点的单抗Rituximab才真正成功地应用于治疗临床 non-Hodgkin's 淋巴瘤。其后相继出现多个疗效显著的抗体药物,如治疗乳腺癌的 Herceptin (Trastuzumab),治疗结直肠癌的 Cetuximab 及可治疗包括肺癌在内的广谱抑癌单抗 Avastin (Bevacizumab)。2011年底美国FDA又批准了首个针对免疫调节的抗体药物 Yervoy (Ipilimumab)。尽管 Yervoy 存在较重的副作用,但其对没有其他治疗手段的晚期黑色素瘤表现出很好的疗效,在其早期临床试验中高达30%病人的肿瘤病灶能够被控制甚至消失,并且这些对治疗有应答的病人未产生复发、转移现象,表明 Ipilimumab 类免疫调控性抗体药物通过免疫机理,产生控制及清除癌细胞的效果。正因为如此,Ipilimumab 类免疫抗体药物迅速得到全球界的关注,各大跨国制药公司纷纷投入重金开发该类药物,尤其是肿瘤免疫关键调

控通路分子 PD-1、PD-L1 的抗体药物。除率先在此领域开拓的施贵宝公司外,默克集团、罗氏公司、葛兰素史克、辉瑞公司、诺华、阿斯利康、强生等巨头皆争先恐后地加入竞争行列。与此同时美国 FDA 及欧洲、日本的药品监管机构也为这些药物临床试验审批及上市开辟了绿色通道,加快其进入临床治疗应用的进程。如,2014年7月4日日本政府就提前批准由小野制药(Ono Pharmaceutical LLC)同百时美施贵宝公司合作研发的抗 PD-1 的药物 Nivolumab (Opdivo) 在日本率先上市。不难预测,当前抗体药物迅猛发展势头将使免疫治疗快速成为继手术、化放疗之后肿瘤治疗的主流手段。

### 2.7 细胞过继免疫治疗

免疫细胞过继疗法是指向肿瘤患者转输具有抗肿瘤活性的特异性或非特异性免疫细胞,直接杀伤肿瘤或激发机体的抗免疫活性杀伤肿瘤细胞。早期的 LAK 细胞 (lymphokine-activated killer)、CIK 细胞 (cytokine-induced killer) 尽管临床试验效果不理想,但开创了肿瘤免疫细胞技术的新篇章。随后树突状细胞 DC 的回输治疗风起云涌,尽管大多数以失败告终,但 2010 年美国 FDA 批准 Provenge DC 疫苗,正式宣告肿瘤细胞治疗技术的临床应用。当前细胞治疗技术以特异性 T 细胞治疗为主要着力点,包括从肿瘤组织分离的 TIL 和外周血分离的肿瘤特异性 T 细胞,体外扩增后再回输;利用抗体对肿瘤抗原的高亲和性以及 T 细胞活化依赖 CD3 分子,构建嵌合型抗原受体 T 细胞 (CAR-T cell),将体外扩增的 CAR-T 细胞回输,对肿瘤细胞产生非 MHC 限制性杀伤;采用基因重组技术对 T 细胞的 TCR 进行遗传修饰,产生肿瘤特异性 TCR,将这种基因修饰的 T 细胞体外扩增后再回输进行治疗。除了以上特异性 T 细胞治疗外,另一类是非特异性杀伤细胞 NK 细胞治疗。NK 细胞作为固有免疫细胞,其体外大量扩增的瓶颈技术已解决,因此 NK 细胞回输治疗也值得期待。尽管肿瘤细胞治疗已在临

床开始应用,但一系列基本问题尚待解决:依赖体外细胞因子扩增的免疫细胞体内如何存活;回输的免疫细胞如何到达肿瘤部位;免疫细胞体外扩增同时,是否诱导出具有负向免疫调节的亚群等。

### 2.8 溶瘤病毒介导的免疫治疗

细菌、病毒的一个基本生物学特征是能够杀伤真核细胞。利用细菌、病毒攻击肿瘤细胞这一朴素的以毒攻毒理论一直受到肿瘤研究者的关注,并在实践中进行探索。Coley 毒素就是利用细菌来治疗肿瘤,尽管目前基于细菌的抗肿瘤疗法没有取得突破性进展,但以病毒为肿瘤治疗策略却见到曙光。病毒在肿瘤细胞内复制,进而诱导肿瘤细胞死亡,此即所谓的溶瘤病毒。然而溶瘤病毒其主要的抗癌效应并非是其对肿瘤细胞的直接杀伤,而是其诱导的抗肿瘤免疫反应。理论上而言,被杀伤的肿瘤细胞释放出扩增的溶瘤病毒,后者进一步杀伤更多的肿瘤细胞,引发级联杀伤反应,然而实际情况并非如此。病毒感染以及溶瘤病毒杀伤肿瘤细胞及基质细胞所诱发的肿瘤炎症,能够重塑肿瘤微环境,进而趋化过来的树突状细胞有效摄取被杀伤的肿瘤细胞所释放的抗原,激活抗肿瘤 T 细胞免疫反应。然而溶瘤病毒治疗遭遇几个瓶颈:体内抗体中和以及补体清除;肿瘤细胞下调或不表达病毒受体,导致溶瘤病毒不能感染肿瘤细胞;被病毒感染的细胞在其胞内迅速产生抗病毒固有免疫反应。

### 2.9 细胞释放的囊泡作为肿瘤免疫治疗的新型载体

2013 年诺贝尔生理学或医学奖颁发给致力于研究细胞内部囊泡运输体系的 3 位科学家。他们研究的介于细胞与分子之间的亚类结构即囊泡在细胞内部的物质运输,引起全世界的关注。除细胞内囊泡分子运输的体系外,其实细胞间同样存在囊泡的运输,并且细胞外囊泡尺寸远大于细胞内的囊泡。细胞可以通过细胞膜起泡 (budding)、脱落 (shedding) 形成并释放一类称为微颗粒 (microparticle) 的囊状

小体,呈现为直径在 100~1000 nm 之间的球状结构。这种微囊泡包含各种蛋白质、脂类、RNA、DNA 等信息分子,在细胞间进行信息传递,同时囊泡可以作为载体递送药物、溶瘤病毒等外源性物质。囊泡不仅作为载体将药物或溶瘤病毒投递给肿瘤细胞,对肿瘤进行直接杀伤,同时,囊泡还可以被免疫细胞摄取,深刻重塑免疫细胞功能。通过修饰囊泡载体特征,重塑抗肿瘤的免疫微环境,并联合其介导的肿瘤直接杀伤<sup>[17]</sup>,可望成为新型肿瘤免疫治疗策略。

## 3 中国肿瘤免疫任重道远

尽管中国近代免疫学研究涌现出很多优秀免疫学家,在多个免疫学实际应用研究方面取得成果,但中国整体免疫学研究起步很晚,直到 20 世纪 90 年代中后期,中国免疫学家才逐渐开始在国际免疫学杂志发表在本土完成的免疫学研究工作。与之相应,中国的肿瘤免疫学实验研究开端于 20 世纪 70 年代,在实验设备非常简陋的条件下展开。当时中国医学科学院肿瘤研究所张友会创建了有特色的巨噬细胞研究体系<sup>[18]</sup>,而孙宗堂建立了火箭电泳法检测肿瘤抗原甲胎蛋白,用于早期肝癌的检测,从而带动了中国肿瘤免疫学的发展。在老一辈肿瘤免疫学家的带动下,中国肿瘤免疫学在较短的时间内实现了跨越式发展,在肿瘤抗原、树突状细胞疫苗、肿瘤特异性 T 细胞免疫反应、肿瘤免疫逃逸机理、抗体介导的肿瘤免疫治疗、临床肿瘤患者免疫特征和治疗等肿瘤免疫研究领域的诸多方面,均取得了长足进步。曹雪涛所在的第二军医大学课题组从 20 世纪 90 年代便开始对细胞因子抗肿瘤作用<sup>[19]</sup>、树突状细胞提呈肿瘤抗原<sup>[20]</sup>、肿瘤免疫逃逸相关机理<sup>[21]</sup>进行深入研究,近来更是对肝癌免疫逃逸以及临床肝癌患者固有免疫信号异常进行研究,有望对今后临床肝癌诊断和治疗提供新的方案,而他们所研发的 DC 疫苗已进入 III 期临床试验;中国科技大学田志刚 20 多年来对肿瘤的天然免疫耐受、NK 细胞的免疫耗竭、逆

转肿瘤免疫逃逸新途径等<sup>[22]</sup>进行大量深入研究;中国科学院生物物理研究所秦志海和王盛典分别对肿瘤免疫微环境<sup>[23]</sup>及肿瘤获得性免疫反应进行了卓有成效的研究<sup>[24]</sup>;中山大学郑利民对肝癌相关巨噬细胞进行了独到研究<sup>[25]</sup>;中国医学科学院基础医学研究所黄波课题组不仅对肿瘤细胞免疫逃逸机理进行了深入研究,而且利用肿瘤细胞来源的 microparticles 包裹化疗药物<sup>[17]</sup>或者溶瘤病毒介导肿瘤的生物免疫治疗<sup>[12]</sup>,这一全新原创的肿瘤免疫生物治疗方法现已进入临床试验阶段。尽管如此,当前中国肿瘤免疫研究国际学术影响力还显得滞后,缺乏重大原创性成果及向临床转化,扩大规模和提高科研成果的质量是中国肿瘤免疫学未来发展的重中之重。

伴随中国经济 30 多年的高速发展,恶性肿瘤已从过去的少见病、罕见

病发展成为多发病和常见病,2014 年,世界卫生组织在《全球癌症报告》中指出当前全球新发癌症患者 50% 以上来自中国,这给千万家庭带来灾难性后果,给国家带来巨大经济负担,成为制约中国可持续发展的重大障碍。20 世纪 80 年代癌基因和抑癌基因的相继发现,使人们找到细胞癌变的物质基础,并认为以癌基因和抑癌基因为治疗靶点可以攻克肿瘤。然而 30 多年过去了,临床肿瘤患者的治疗并没有实质性进展,传统的放疗化疗及新型靶向药物治疗也遇到抗药、复发、转移的瓶颈问题。与此同时,人们已意识到肿瘤是一种全身性疾病,并不单单是癌基因突变和抑癌基因失活那样简单,肿瘤还涉及其微环境的问题,更是受到免疫监视,并且基于免疫的治疗手段在临床已取得大量证据,预示肿瘤免疫治疗时代的到来。因此,肿瘤免疫研究的目的和使

命是,尽可能快地研制出多种具有独立自主知识产权、简便、有长期和持续稳定、甚至具有彻底治愈效果的抗肿瘤免疫制剂,进而发展预防性肿瘤疫苗。对此,国家应从战略高度大力支持肿瘤免疫研究领域,在政策、项目及资金投入方面大幅度倾斜,促进其实现跨越式发展,在积极推动肿瘤免疫学基础研究的同时,应大力发展肿瘤免疫治疗的临床应用及从人到人的转化研究。中国的肿瘤免疫学发展至今天,凝聚了无数老一辈免疫学家和肿瘤免疫学家的心血和智慧。面对时代的呼唤,机遇与挑战并存,当代的肿瘤免疫学研究者将和广大的肿瘤研究工作者一道,不惧挑战,奋勇向前,为中国肿瘤免疫时代的到来而不懈努力。

#### 参考文献 (References)

- [1] Panaccio M, Zalberg J R, Thompson C H, et al. Heterogeneity of the human transferrin receptor and use of anti-transferrin receptor antibodies to detect tumours *in vivo*[J]. *Immunology & Cell Biology*, 1987, 65(6): 461-472.
- [2] Burnet F M. The concept of immunological surveillance[J]. *Progress in Experimental Tumor Research*, 1970, 13: 1-27.
- [3] Traversari C, van der Bruggen P, Luescher I F, et al. A nonapeptide encoded by human gene MAGE-1 is recognized on HLA-A1 by cytolytic T lymphocytes directed against tumor antigen MZ2-E[J]. *Journal of Experimental Medicine*, 1992, 176: 1453-1457.
- [4] Guermonprez P, Valladeau J, Zitvogel L, et al. Antigen presentation and T cell stimulation by dendritic cells[J]. *Annual Review of Immunology*, 2002, 20: 621-667.
- [5] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2015[J]. *A Cancer Journal for Clinicians*, 2015, 65: 5-29.
- [6] Dunn G P, Bruce A T, Ikeda H, et al. Cancer immunoeediting: From immunosurveillance to tumor escape[J]. *Nature Immunology*, 2002, 3: 991-998.
- [7] Ausprunk D H, Folkman J. Migration and proliferation of endothelial cells in preformed and newly formed blood vessels during tumor angiogenesis[J]. *Microvascular Research*, 1977, 14: 53-65.
- [8] Larizza L, Schirmacher V, Pfluger E. Acquisition of high metastatic capacity after *in vitro* fusion of a nonmetastatic tumor line with a bone marrow-derived macrophage[J]. *Journal of Experimental Medicine*, 1984, 160: 1579-1584.
- [9] Hood J L, San R S, Wickline S A. Exosomes released by melanoma cells prepare sentinel lymph nodes for tumor metastasis[J]. *Cancer Research*, 2011, 71: 3792-3801.
- [10] Davila M L, Riviere I, Wang X, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Science Translational Medicine*, 2014, 6: 224-225.
- [11] Banchereau J, Steinman R M. Dendritic cells and the control of immunity[J]. *Nature*, 1998, 392: 245-252.
- [12] Ran L, Tan X, Li Y, et al. Delivery of oncolytic adenovirus into the nucleus of tumorigenic cells by tumor microparticles for virotherapy[J]. *Biomaterials*, 2016, 89: 56-66.
- [13] Zhang H, Tang K, Zhang Y, et al. Cell-free tumor microparticle vaccines stimulate dendritic cells via cGAS/STING signaling[J]. *Cancer Immunology Research*, 2015, 3: 196-205.
- [14] Lim J F, Tjandra J J, Hiscock R, et al. Preoperative chemoradiation for rectal cancer causes prolonged pudendal nerve terminal motor latency[J]. *Diseases of the Colon & Rectum*, 2006, 49: 12-19.
- [15] Hanahan D, Weinberg R A. The hallmarks of cancer[J]. *Cell*, 2000, 100: 57-70.
- [16] Hanahan D, Weinberg R A. Hallmarks of cancer: The next generation[J]. *Cell*, 2011, 144: 646-674.
- [17] Tang K, Zhang Y, Zhang H, et al. Delivery of chemotherapeutic drugs in tumour cell-derived microparticles[J]. *Nature Communications*, 2012, 3: 1282.
- [18] Zhang Y H, Takahashi K, Jiang G Z, et al. *In vivo* production of heat shock protein in mouse peritoneal macrophages by administration of lipopolysaccha-

- ride[J]. *Infection and Immunity*, 1994, 62: 4140-4144.
- [19] Zhang B, Wu K F, Lin Y M, et al. Gene transfer of pro-IL-18 and IL-1beta converting enzyme cDNA induces potent antitumor effects in L1210 cells [J]. *Leukemia*, 2004, 18: 817-825.
- [20] Zhao L D, Liang D, Wu X N, et al. Contribution and underlying mechanisms of CXCR4 overexpression in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Cellular & Molecular Immunology*, 2016. doi: 10.1038/cmi.2016.47.
- [21] An H, Qian C, Cao X. Regulation of Toll-like receptor signaling in the innate immunity[J]. *Science China Life Sciences*, 2010, 53: 34-43.
- [22] Asai O, Longo D L, Tian Z G, et al. Suppression of graft-versus-host disease and amplification of graft-versus-tumor effects by activated natural killer cells after allogeneic bone marrow transplantation[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 1998, 101: 1835-1842.
- [23] Blankenstein T, Qin Z H, Uberla K, et al. Tumor suppression after tumor cell-targeted tumor necrosis factor alpha gene transfer[J]. *Journal of Experimental Medicine*, 1991, 173: 1047-1052.
- [24] Sica G L, Choi I H, Zhu G, et al. B7-H4, a molecule of the B7 family, negatively regulates T cell immunity[J]. *Immunity*, 2003, 18: 849-861.
- [25] Zheng L M, Ojcius D M, Garaud F, et al. Interleukin-10 inhibits tumor metastasis through an NK cell-dependent mechanism[J]. *Journal of Experimental Medicine*, 1996, 184: 579-584.

## Tumor immunity: New hope of cancer therapy

HUANG Bo

Department of Immunology, Institute of Basic Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

**Abstract** With the rapid development and the interactions with the oncology, the molecular biology and the immunology, the tumor immunotherapy has become a new hotspot in the cancer therapy. It is based on the immunological principles and the methods to improve the immunogenicity of tumor cells and the sensitivity of natural killer cells and T cells, to stimulate and enhance the body's anti-tumor immune responses, and to kill tumor cells and inhibit tumor growth. For various tumor types such as the melanoma and non-small cell lung cancer, the immunotherapy shows strong anti-tumor effects. Some immunotherapeutic drugs have been approved by the US Food and Drug Administration. In 2013, *Science* magazine ranked the tumor immunotherapy as the year's most important scientific breakthrough. It has become an important tool for cancer therapy, along with the surgery, the radiotherapy and the chemotherapy, representing the hope of curing malignancies. In this paper, the history, the development, the future directions of the tumor immunology and the tumor immunity development in China are reviewed.

**Keywords** tumor; immunotherapy; tumor antigen; immune cells

(责任编辑 王媛媛)