

肿瘤免疫治疗发展现状

毛艳艳, 黄瑶庆, 高柳滨

中国科学院上海药物研究所, 上海 201203

摘要 癌症严重威胁人类健康,是当前最引人关注的疾病领域。肿瘤免疫治疗在癌症治疗中具有独特优势,受到越来越多研究机构和制药企业的青睐,近年来呈现蓬勃发展的趋势。由于免疫系统的复杂性,肿瘤免疫治疗涵盖了多种作用机制和药物形式,发展情况各不相同。本文通过调研大量文献和数据库信息,对国内外处在临床试验阶段和已经上市的肿瘤免疫药物进行了梳理,对其发展阶段、作用机制、研发机构等情况进行分析,旨在阐述肿瘤免疫药物开发的总体趋势和方向,为抗肿瘤药物研发提供借鉴。

关键词 抗肿瘤;肿瘤免疫治疗;CAR-T细胞疗法

当前肿瘤仍是威胁人类健康的最大的难题之一,每年全球罹患癌症的人数超过1400万,而死于癌症的人数超过800万^[1]。如此高的患病人数和死亡人数,在一定程度上反映了临床上缺少有效防治手段的现状,这对肿瘤的预防和治疗提出了挑战。目前治疗肿瘤的手段主要有手术、放射疗法和药物治疗。抗肿瘤药物发展经历了最初的细胞毒药物、抗血管生成药物、酪氨酸激酶抑制剂、表观遗传药物及抗体偶联药物等一系列突破和发展。但这些方法或多或少存在副作用大、易产生耐药性等问题。肿瘤免疫疗法的出现似乎让人们看到了解决这些问题的一丝曙光。

尽管早在1995年美国食品药品监督管理局(FDA)就批准了治疗黑色素瘤的免疫药物IFN- α 2和Roferon-A,但这些药物的应用范围非常有限。直到从2010年开始FDA批准一系列肿瘤免疫疗法药物才真正开启了肿瘤免疫疗法的新时代。2010年,FDA批准首个肿瘤疫苗Sipuleucel-T上市^[2];2011年,百时美施贵宝的上市药物CTLA-4(cytotoxic T-lymphocyte antigen 4)抑制剂Ipilimumab在治疗转移性黑色素瘤的试验中显示出良好的治疗效果^[3]。这是30多年来首次用于改善转移性黑色素瘤患者的总生存期的治疗药物,更让人欣喜的是有些患者还可以长期生存^[4]。这些研究结果显示,肿瘤免疫药物似乎不仅可以攻击肿瘤,还能预防一些患者的复发。FDA随即调整了原先针对化药开发的临床反应评估和临床终点标准,为之后免疫药物的审批奠定了基础^[5]。2013年,美国《Science》杂志将肿瘤免疫疗法评为十大科技突破之首^[6]。2014年至今,美国和欧洲的药监部门相继批准了PD-1抑制剂Pembrolizumab^[7]、Nivolumab^[8]和Atezolizumab^[9];安进公

司开发的双特异性抗体药物Blinatumomab也被批准用于治疗白血病^[10];此外,溶瘤病毒疗法T-vec被FDA批准用于治疗黑色素瘤^[11]。如今,在肿瘤免疫的循环过程中,各类主要的激活和抑制信号分子都成为了肿瘤免疫疗法研究的对象,而新的免疫检查点药物、各类嵌合抗原受体免疫疗法,以及小分子抑制剂是目前竞争较为激烈的领域^[12]。多种机制的肿瘤免疫药物在临床运用中表现出良好的疗效,有些提高了肿瘤患者中长期的生存率,这使得人们对肿瘤免疫疗法挽救癌症病人生命并改善患者的生存质量寄予希望。

鉴于肿瘤免疫药物和治疗方法近年来的巨大突破,本文通过文献调研、数据库检索(文中数据均来自于Cortellis for Clarivate Analytics及Informa数据库,检索日期为2017年1月2日)、数据统计与分析等研究方法,对肿瘤免疫疗法近几年来国内外的发展现状等方面进行分析,以期对中国肿瘤药物研发人员和决策者提供抉择参考。

1 免疫疗法的特点

肿瘤免疫疗法通过提高机体免疫能力产生对肿瘤免疫应答效果。免疫的获得一般来自先天免疫系统和适应性免疫系统及其相互作用。先天免疫系统产生免疫细胞,如树突状细胞或巨噬细胞,对人体加以保护。而适应性免疫系统通过抗原特异性淋巴细胞(B细胞和T细胞)抵抗特定的威胁,形成免疫记忆。而肿瘤通过影响抗原呈递过程、破坏控制T细胞抑制及激活的通路、募集免疫抑制类细胞,及释放抑制免疫的活性因子等机制,破坏免疫系统,并将免疫调控转变成对肿瘤细胞有利的模式^[13,14]。肿瘤免疫治疗针对这些机

收稿日期:2017-03-13;修回日期:2017-05-03

基金项目:中国科学院战略性先导科技专项(XDA12050201)

作者简介:毛艳艳,馆员,研究方向为药物情报,电子信箱:myy@simm.ac.cn;高柳滨(通信作者),研究馆员,研究方向为情报学,电子信箱:lbgao@simm.ac.cn

引用格式:毛艳艳,黄瑶庆,高柳滨.肿瘤免疫治疗发展现状[J].科技导报,2017,35(13):61-65;doi:10.3981/j.issn.1000-7857.2017.11.009

制,开发抗体、多肽、蛋白质、小分子、佐剂、细胞因子、溶瘤细胞病毒,以及双特异性分子和各种细胞治疗等形式的药物^[5]。相较于化疗、放疗等传统的治疗方法,肿瘤免疫药物(也包括细胞治疗)具有副作用小、特异性强、有效时间持久、复发率低等优点。

2 肿瘤免疫疗法的发展现状

得益于人们对人体免疫机制认识的深入,肿瘤免疫疗法逐渐在肿瘤治疗领域崭露头角。目前进展较快的肿瘤免疫药物主要包括检查点抑制剂、肿瘤坏死因子(TNF)受体激动

剂、过继性T细胞治疗、癌症疫苗等。表1列举了2010年以来上市的重要肿瘤免疫药物,主要包括树突细胞治疗(DCT)药物和免疫检查点药物。此外,多种机制的肿瘤免疫药物正处于研发后期(主要是指处于3期临床试验、预注册或注册阶段),本文对有望在近年获得批准上市的肿瘤免疫药物进行了整理(表2)。这些药物有望将免疫疗法的适应症从黑色素瘤、非小细胞肺癌等部分实体瘤,扩大至血液肿瘤和更多的实体瘤范围,惠及更多的癌症患者。随着肿瘤免疫疗法的不断推进,已上市药物适用的癌症类型也在不断增加^[6]。

表1 2010年来上市的重要肿瘤免疫药物

Table 1 Key immuno-oncology launched drugs since 2010

药物名称	公司	适应症	上市年份	靶点/细胞治疗
Sipuleucel-T	瓦伦特国际制药公司	激素难治性前列腺癌	2010	DCT
Ipilimumab	百时美施贵宝公司	黑色素瘤	2011	CTLA-4
Nivolumab	大野药业有限公司	黑色素瘤,非小细胞肺癌等	2014	PD-1
Pembrolizumab	默沙东公司	黑色素瘤,非小细胞肺癌,头颈癌	2014	PD-1
Atezolizumab	基因泰克公司(罗氏)	膀胱癌,非小细胞肺癌	2016	PD-L1

2.1 免疫检查点药物

免疫检查点是对控制免疫反应持续时间和幅度至关重要的抑制途径,肿瘤可以利用这些途径抵抗免疫作用。检查点抑制剂药物干扰肿瘤抵抗免疫机制的能力,增强人体对肿瘤细胞的免疫应答。除了DCT药物Sipuleucel-T之外,近年来肿瘤免疫药物主要突破在于免疫检查点药物^[7],包括CTLA-4抑制剂Ipilimumab,以及靶向程序性死亡受体1/程序性死亡受体-配体1(PD-1/PD-L1)的抗体Nivolumab、Pembrolizumab和Atezolizumab(表1)。除了获批的这4个药物,阿斯利康与医学免疫公司共同开发的PD-L1抑制剂Durvalumab、抑制CTLA-4的全人源化单克隆抗体Tremelimumab,以及它们的联合使用药物Durvalumab+Tremelimumab都已处于临床后期阶段,有望在近期获批上市,辉瑞和德国默克两大制药公司共同研发的抗PD-L1新药Avelumab已处于预注册阶段。其他进展较快的检查点靶点,如T细胞免疫球蛋白及粘蛋白结构域3(TIM-3)、淋巴细胞活化基因3蛋白(LAG-3)等,目前也有药物处于早期临床试验(主要是指处于1或2期临床)阶段(图1)。

2.2 肿瘤坏死因子受体激动剂

肿瘤坏死因子受体(TNFR)激动剂参与从选择性诱导细胞死亡到提供有助于产生有效免疫应答的共刺激信号的一系列生物过程,可介导T细胞的增殖、分化和免疫激活过程^[8]。TNFR分布十分广泛,目前已经证实26个TNFR超家族成员表达于T细胞,这为TNFR激动剂的开发提供了广泛的选择基础^[9]。目前,进展较快的TNFR靶点如有白细胞分化抗原(CD)40、OX-40(又称CD134)、CD137等,针对这些靶点的药物及与其他机制的抗癌药物(如免疫检查点抑制剂、化疗药物等)的联合用药还处于临床前研究或临床早期试验阶段^[8]。

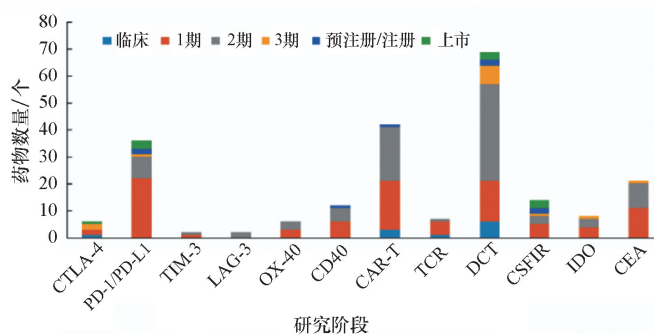


图1 肿瘤免疫疗法热门靶点

Fig. 1 Hot drug targets in immuno-oncology

2.3 过继性T细胞治疗

过继性T细胞治疗是通过对患者(自体)或供体(异源)的T细胞在体外进行改造,再注入患者体内诱导细胞增殖,靶向抗原特异性的肿瘤细胞,以改善其对肿瘤的免疫应答。著名的嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)免疫疗法就是其中一种,其他重要的过继性T细胞治疗还包括T细胞受体(TCR)和新兴的嵌合抗原受体NK细胞(CAR-NK)等技术。特别值得一提的是CAR-T疗法,该技术是近年获得改良应用到临床上的新型细胞疗法。CAR-T疗法对特定肿瘤细胞产生强大持久的杀伤力,在急性白血病和非霍奇金淋巴瘤的治疗上有着显著的疗效,最近在治疗实体瘤方面也取得了一些进展。许多大型跨国制药企业,都启动了CAR-T治疗项目,如诺华、Juno和Kite等。尽管这些CAR-T的临床项目还处于1/2期临床阶段,由于治疗效果显著,并出现个别治愈的案例而在全世界掀起研发热潮。

2.4 癌症疫苗

癌症疫苗是将肿瘤抗原引入体内,激活B细胞和T细胞以识别并作用于特定类型的肿瘤细胞。与传统的疫苗不同的是,癌症疫苗作为一种治疗性的主动免疫疗法,通过改变肿瘤生长的微环境抑制肿瘤的生长,达到控制或清除肿瘤的目的^[19]。2010年,FDA批准Sipuleucel-T用于治疗前列腺癌,其活性成分是患者自体的抗原呈递细胞和粒细胞-巨噬细胞

集落刺激因子(GM-CSF)^[20]。由于自体细胞治疗在放大生产和商业化方面的特殊性,该药物并没有获得商业上的“成功”,但为后来的肿瘤免疫药物开发提供了经验和教训^[5]。Mologen Ag及ONCO Life Sciences开发的自体细胞疫苗MGN-1601,包含经遗传修饰表达的巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、白介素7(IL-7)、CD80和TLR-9激动剂,针对多个适应症已处于预注册阶段^[21](表2)。

表2 处于临床后期的重要肿瘤免疫疗法药物

Table 2 Key immuno-oncology drugs in late-stage clinical trials

药物名称	公司	适应症	靶点	最高研发阶段	药物类型
Baviximab	百富勤制药	非小细胞肺癌、乳腺癌	PS	3期	大分子
Tremelimumab	阿斯利康制药有限公司, 医学免疫公司	非小细胞肺癌	CTLA-4	3期	大分子
Durvalumab+ Tremelimumab	阿斯利康制药有限公司, 医学免疫公司	非小细胞肺癌、鳞状细胞癌、胰腺导管腺癌	CTLA-4, PD-L1	3期	大分子
Avelumab	德国默克公司, 辉瑞制药有限公司	梅克尔细胞癌、非小细胞肺癌、胃癌、卵巢癌等	PD-L1	预注册	大分子
Durvalumab	阿斯利康制药有限公司, 医学免疫公司, 新基公司	非小细胞肺癌、膀胱癌、头颈癌	PD-L1	预注册	大分子
MGN-1601	Mologen Ag, ONCO Life Sciences	乳腺癌、结肠癌、肺癌、肾癌	GM-CSF, IL-7, CD80, TLR-9	注册	大分子
Pexidartinib	Plexikon	成胶质细胞瘤、乳腺癌、色素性结节滑膜炎、实体瘤、黑色素瘤	CSF1R	3期	小分子
Epacadostat	Incyte	黑色素瘤、实体瘤、非小细胞肺癌等	IDO	3期	小分子
Galunisertib	礼来公司	神经胶质瘤、胰腺癌、骨髓增生异常综合征等	ALK-5	3期	小分子
Reparixin	Dompe Group, SatRx	乳腺癌、胰岛细胞移植排斥、肾移植排斥等	CXCR1/CXCR2	3期	小分子
Pacritinib	CTI BioPharma Corp	白血病、结直肠癌、淋巴瘤、骨髓纤维化等	CSF1R	预注册	小分子
Masitinib	AB Science SA	胰腺癌、胃肠道癌、阿尔兹海默症等	CSF1R	预注册	小分子

2.5 小分子免疫药物及其他

尽管大分子药物在肿瘤免疫疗法中占据了主导地位,但小分子免疫药物也取得了一些进展,处于研发后期阶段的药物主要包括抑制CSF1R的替尼类药物Pacritinib、Masitinib和Pexidartinib,以及新兴靶点IDO的抑制剂Epacadostat、ALK-5抑制剂Galunisertib和靶向CXCR1/CXCR2的药物Reparixin等。另外,百富勤制药开发的磷脂酰丝氨酸(PS)信号传导通路抑制剂单抗Baviximab用于治疗非小细胞肺癌也处于3期临床试验阶段。

全球肿瘤免疫疗法一些重要靶点或治疗方法的研发药物产品线如图1所示。DCT、CSF-1、CTLA-4和PD-1/PD-L1

等靶点或疗法已有药物上市,另外一些靶点或疗法还处于临床试验验证阶段,如CAR-T、CEA、CD40、IDO等,也有不少药物处于研发管线上。

3 国内肿瘤免疫疗法的发展现状

目前,中国并无肿瘤免疫药物上市。国内肿瘤免疫疗法研发重心在于免疫检查点抑制剂和CAR-T疗法(图2),而一些新兴的治疗靶点,如TIM-3、LAG-3、OX-40、CD40、IDO等,尚无项目进入临床试验阶段。与跟随国外药企步伐扎堆研发PD-1/PD-L1抑制剂不同的是国内的CAR-T疗法不管是临床试验数目、临床研究阶段还是针对的靶点方面,都与国

际领先水平差距不大,这与之前国内较为宽松的临床试验政策不无关系。但近来国家卫计委强化了对第三类医疗技术(包括细胞免疫治疗)的监管,这可能会对国内各类细胞免疫治疗(特别是CAR-T疗法)的发展产生影响,但是这也将会更加规范细胞免疫治疗的研究。

国内开展CAR-T临床研究的机构主要是医院和一些新兴的生物技术公司,如中国人民解放军总医院、重庆西南医院、博生吉医药科技(苏州)有限公司、CARsgen、上海吉凯基因化学技术有限公司等(表3)。来自美国的TNK Therapeutics Inc也瞄准国内市场,与国内公司三生制药合作开发针对CEA的CAR-T细胞免疫治疗,用于治疗癌症。来自香港的西比曼生物科技与中国人民解放军总医院合作开展CAR-T疗法治疗白血病和淋巴瘤的临床研究。从适应症上看,除了白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤等血液肿瘤以外,很多企业希望挑战更高难度,使用CAR-T技术对肝癌、胰腺癌、胃癌等实体瘤进行治疗。

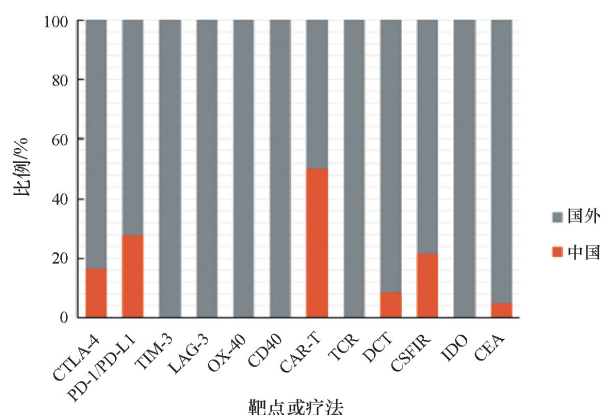


图2 国内外热门肿瘤免疫疗法数目对比 (包含从临床试验至上市的药物)

Figure 2 The comparison of the number of cancer immunotherapies of China and other countries (including drugs from clinical trials to market)

表3 国内主要CAR-T疗法临床试验

Table 3 Main CAR-T therapies in clinical trials in China

公司(机构)	药物数目	主要技术	适应症
西比曼生物科技(香港)	3	抗CD19、CD20、CD30	白血病,淋巴瘤
中国人民解放军总医院	2	(自体)抗CD30和CD33	白血病,多发性骨髓瘤
CARsgen	2	(自体)针对肝细胞癌表达的磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3(GPC3),针对白血病靶向CD33的潜在治疗	肝癌,白血病
博生吉医药科技(苏州)有限公司	2	黏蛋白(MUC1)阳性实体瘤,抗CD19	多种实体瘤,白血病,淋巴瘤
安徽未名生物经济集团有限公司	2	(自体)抗上皮细胞粘附分子(EPCAM),抗CD19	肝癌,胃癌;淋巴瘤
重庆西南医院	2	抗CD19,CD20	淋巴瘤
iCarTAB BioMed Inc(美国)	2	(自体)靶向CD19和CD22	癌症,淋巴瘤
上海吉凯基因化学技术有限公司	2	抗GPC3,抗间皮素	肝癌,胰腺癌
中源协和细胞基因工程股份有限公司	1	CD19	白血病
TNK Therapeutics Inc(美国)&三生制药	1	(自体)靶向CEA	癌症
深圳免疫基因治疗研究院	1	抗CD2	神经母细胞瘤
上海斯丹赛生物技术有限公司	1	抗CD19	淋巴瘤

4 结论与展望

不管是学术价值还是应用价值,肿瘤免疫疗法堪称当今最值得关注的科学领域。近30年肿瘤免疫学领域科学和技术的进步,为开发肿瘤免疫药物治疗癌症提供了知识和技术储备,使得肿瘤免疫药物在近几年出现“爆发式”的增长。作为一种还在不断发展的治疗方式,肿瘤免疫疗法旨在利用患者自身免疫系统治疗癌症,这种方法具有毒性小、作用时间长等诸多优点。CAR-T技术的出现,标志着肿瘤免疫疗法有望成为与手术、化疗和放疗这些传统肿瘤疗法并列齐驱的“第四种治疗方法”,并且可能在那些晚期、复发、转移和难治

性肿瘤患者身上获得根治性治疗效果。然而,从目前的药物进展看,肿瘤免疫疗法似乎只能在小部分患者身上有效果,如CAR-T技术目前仅在血液肿瘤患者身上显现良好的疗效。能否使广大癌症患者得到治疗还有待理论和技术的进一步提升。利用免疫机制之间或是免疫疗法与其他抗癌手段之间的协同作用,联合使用两种肿瘤免疫药物,或将肿瘤免疫药物与其他抗癌药物、放射疗法等联合使用,都有望获得更好的治疗效果。另外,之前在肿瘤免疫中被“冷落”的小分子药物,相对于生物制剂具有很多优势,可以调节一些大分子药物不能达到的免疫通路靶点,为生物药提供补充或发

挥协同作用,在肿瘤免疫治疗中也大有可为。我们期待肿瘤免疫疗法更多的临床应用,真正成为继手术、化疗、放疗、靶向治疗之后肿瘤治疗领域的一场革新。

参考文献 (References)

- [1] Torre L A, Bray F, Siegel R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] Cheever M A, Higano C S. PROVENGE (Sipuleucel-T) in prostate cancer: The first FDA-approved therapeutic cancer vaccine[J]. Clinical Cancer Research An Official Journal of the American Association for Cancer Research, 2011, 17(11): 3520.
- [3] Fellner C. Ipilimumab (yervoy) prolongs survival in advanced melanoma: serious side effects and a hefty price tag may limit its use[J]. Pharmacy and Therapeutics, 2012, 37(9): 503.
- [4] Hodi F S, O'day S J, McDermott D F, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma[J]. New England Journal of Medicine, 2010, 363(8): 711-723.
- [5] Hoos A. Development of immuno-oncology drugs—from CTLA4 to PD1 to the next generations[J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2016, 15(4): 235.
- [6] Robert C. Science's Top 10 Breakthroughs of 2013[EB/OL]. [2017-01-27], <http://www.sciencemag.org/news/2013/12/sciences-top-10-breakthroughs-2013-0>
- [7] Poole R M. Pembrolizumab: First global approval[J]. Drugs, 2014, 74(16): 1973-1981.
- [8] Raedler L A. Opdivo (Nivolumab): Second PD-1 inhibitor receives FDA approval for unresectable or metastatic melanoma[J]. Am Health Drug Benefits, 2015, 8: 180-183.
- [9] Markham A. Atezolizumab: First global approval[J]. Drugs, 2016, 76(12): 1-6.
- [10] Przepiorka D, Ko C W, Deisseroth A, et al. FDA approval: Blinatumomab[J]. Clinical Cancer Research an Official Journal of the American Association for Cancer Research, 2015, 21(18): 4035.
- [11] Coffin R. Interview with Robert Coffin, inventor of T-VEC: The first oncolytic immunotherapy approved for the treatment of cancer[J]. Immunotherapy, 2016, 8(2): 103.
- [12] Chen D S, Mellman I. Oncology meets immunology: The cancer-immunity cycle[J]. Immunity, 2013, 39(1): 1.
- [13] Antonia S J, Larkin J, Ascierto P A. Immuno-oncology combinations: A review of clinical experience and future prospects[J]. Clinical Cancer Research, 2014, 20(24): 6258-6268.
- [14] Finn O J. Immuno-oncology: Understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer[J]. Annals of Oncology, 2012, 23(Suppl 8): viii6-viii9.
- [15] Kintzing J R, Interrante M V F, Cochran J R. Emerging strategies for developing next-generation protein therapeutics for cancer treatment [J]. Trends in Pharmacological Sciences, 2016, 37(12): 993-1008.
- [16] 刘丽丽, 毛艳艳, 高柳滨. 新靶点新技术涌现, 精准治疗前景可期——2016 药物研发进展回眸[J]. 科技导报, 2017, 35(1): 100-106.
Liu Lili, Mao Yanyan, Gao Liubin. The emergence of new targets and new technologies, treatment prospects can be expected: 2016 review of progress in drug research and development[J]. Science and Technology Review, 2017, 35(1): 100-106.
- [17] Pardoll D M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. Nature Reviews Cancer, 2012, 12(4): 252-264.
- [18] Khalil D N, Smith E L, Brentjens R J, et al. The future of cancer treatment: immunomodulation, CARs and combination immunotherapy[J]. Nature Reviews Clinical Oncology, 2016, 13(5): 273.
- [19] Giuroiu I, Weber J. Novel checkpoints and cosignaling molecules in cancer immunotherapy[J]. Cancer Journal, 2017, 23(1): 23.
- [20] Melief C J M, Hall T V, Arens R, et al. Therapeutic cancer vaccines [J]. Dressnature Reviews Drug Discovery, 2015, 125(9): 3401.
- [21] Ravaud A, Barrios C, Anak Ö, et al. Genitourinary tumors, non-prostate[J]. Annals of Oncology, 2012, 23(Suppl 9): ix258-ix293.

Current situation of immuno-oncology development

MAO Yanyan, HUANG Yaoqing, GAO Liubin

Shanghai Institute of Material Medical, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China

Abstract Cancer is the most serious threat to human health and the most attractive disease in research. With unique advantages in cancer treatment, immuno-oncology is favored by more and more research institutions and pharmaceutical companies, showing a trend of vigorous development in recent years. Due to the complexity of the immune system, cancer immunotherapy covers a variety of action mechanisms and drug forms with different development stages. Based on literature research and database retrieval, the overall situations of development stage, mechanism of action, as well as research institutions of drugs in clinical trials or in market are reported and analyzed in this paper, for depicting the general trend and direction of immunotherapies development and providing references for research and development of antitumor drugs.

Keywords anti-tumor; immuno-oncology; CAR-T cell therapy

(责任编辑 田恬)