

2018年肿瘤免疫研究热点回眸

黄波

中国医学科学院基础医学研究所, 北京 100730

摘要 肿瘤免疫疗法已成为肿瘤治疗的重要手段,是肿瘤研究领域的焦点和热点。肿瘤免疫治疗相关药物相继问世,而2018年度诺贝尔生理学或医学奖授予两位在肿瘤免疫治疗中有突出贡献的免疫学家,更是确立了肿瘤免疫治疗时代的到来。本文概述了2018年肿瘤免疫治疗研究的热点及进展,包括新的肿瘤免疫检查点的发现、T细胞耗竭的深入探究、新的肿瘤免疫抑制细胞亚群的发现以及肿瘤免疫治疗新策略的探索。

关键词 肿瘤免疫;免疫检查点;T细胞耗竭;抑制性亚群;肿瘤休眠

进入21世纪,环境污染、饮食改变、精神压力等一系列因素导致肿瘤发生率日益升高,肿瘤成为严重危害人类健康的疾病,并涉及社会和经济问题。那么,肿瘤究竟能否被攻克?世上万物皆有理,肿瘤也不例外;世上万物相生相克,肿瘤仍不例外。理即事物形成和变化过程,知道了事物形成和变化过程,就明白了事物的弱点,也就知道了克服此物的方法。那么,克制肿瘤的方法究竟是什么?

很多年以来,人类采用化疗、放疗、手术等方法治疗肿瘤,尽管有效果,但未能从根本上解决肿瘤问题。“解铃还须系铃人”,肿瘤是机体自身长出来的,解决肿瘤还须靠自身。目前答案已经找到,解决肿瘤问题要靠自身的免疫系统。人类的免疫系统先天具有抗肿瘤的作用,但是在肿瘤长时间形成过程中,肿瘤细胞进化出多种免疫逃逸及免疫攻击抵抗机制,从而避免被免疫系统清除。通过一定手段阻断肿瘤的免疫逃逸或解除肿瘤对免疫攻击的抵抗,就可达到增强机体免疫系统杀伤肿瘤的功效,此即肿瘤免疫治疗^[1]。

1891年,美国纽约医院的医生 William Coley 直接将细菌裂解液注射到肿瘤患者的瘤体部位,在部分患者中取得疗效,开启了肿瘤免疫治疗之先河。进入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,其可能被用来制备出肿瘤疫苗或抗血清(血清中存在抗肿瘤抗原的抗体)以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及肿瘤免疫治疗实验研究。在此基础之上,澳大利亚两位免疫学家 Burnet 和 Thomas 于1957年提出肿瘤免疫监视理论,认为机体免疫系统能够识别并杀伤肿瘤细胞^[2]。由于缺乏实验证据,肿瘤免疫监视理论引发很大争议。其后在大量繁殖的免疫缺陷的裸鼠身上,并没有观察到肿瘤发生率升高,从而推断肿瘤免疫监视理论是不正确的,导致肿瘤免疫和肿瘤免疫治疗上空乌云笼罩。20世纪后叶,单克隆抗体技术以及基因敲除技术的问世及其应用,使人们能够将一些重要的免疫分子(干扰素、白介素-12等)功能封闭,或在小鼠体内将其敲掉,在这种情况下,肿瘤生长显著加快,

收稿日期:2018-12-29;修回日期:2019-01-10

基金项目:国家自然科学基金基础科学中心项目(81788101);中国医学科学院医学与健康创新工程项目(2016-I2M-1-007)

作者简介:黄波,教授,研究方向为肿瘤免疫,电子信箱:tjhuangbo@hotmail.com

引用格式:黄波. 2018年肿瘤免疫研究热点回眸[J]. 科技导报, 2019, 37(1): 87-90; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2019.01.008

从而证实肿瘤在体内是受到免疫监视的。进一步地, 20世纪90年代后期, 树突状细胞(DC)的发现则铺平了肿瘤免疫的基本理论框架: DC进入肿瘤组织, 捕获肿瘤抗原后, 离开肿瘤部位, 进入肿瘤附近的淋巴结, 将肿瘤抗原提呈在其表面供T细胞识别, T细胞识别肿瘤抗原后, 快速活化增殖为肿瘤特异性T细胞, 其离开淋巴结而进入肿瘤部位, 对肿瘤细胞进行杀伤^[3]。肿瘤免疫理论框架的建立, 大大推动了肿瘤免疫理论及肿瘤免疫治疗临床试验的研究, 但是直到2010年, 美国FDA批准治疗前列腺癌的DC疫苗——Provenge上市, 才正式拉开了肿瘤免疫治疗的大幕。2011年度诺贝尔生理学或医学奖授予DC的发现者Ralf Steinman, 这更成为肿瘤免疫及肿瘤免疫治疗的转折点; 2013年末, 《Science》杂志将肿瘤免疫治疗列为当年十大科技进展之首, 标志着肿瘤免疫治疗的大时代到来; 而2018年, 诺贝尔生理学或医学奖授予美国免疫学家James Allison和日本免疫学家Tasuku Honjo, 表彰他们在肿瘤免疫治疗中的贡献, 则确立了肿瘤免疫治疗成为时代的主流。与之相对应, 一大批肿瘤免疫治疗药物或方法被批准, 包括2014年批准针对PD-1的抗体类药物Pembrolizumab与Nivolumab上市, 2015年批准溶瘤病毒T-Vec药物, 2016年批准用于治疗黑色素瘤和肺癌的PD-L1抗体药物Durvalumab上市, 2017年批准首个适用于儿童和成年急性淋巴细胞白血病的CAR-T细胞药物Kymriah(tisagenlecleucel)上市。

面对当前势态, 肿瘤免疫治疗似乎就可以攻克肿瘤了, 但事实并非如此。肿瘤作为极其复杂的系统性、全身性疾病, 对其完全认识是极困难的。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, 肿瘤免疫治疗前进的大路依然崎岖不平, 但已被寄予厚望, 成为攻克肿瘤的利器。本文对2018年肿瘤免疫研究热点进行大致概述。

1 肿瘤免疫检查点获突破

PD-1和CTLA-4作为肿瘤免疫抑制性的明星分子成为免疫检查点研究的大热点, 而2018年的诺贝尔生理学或医学奖更是将其推向了研究浪头。但是, 是否还存其他的检查点分子, 亦可以用于肿瘤免疫疗法? 2018年12月20日, 《Cell》杂志在线发表《Fibrinogen-

like protein 1 is a major immune inhibitory ligand of LAG-3》, 该研究发现免疫抑制分子LAG-3的主要配体是纤维蛋白原样蛋白1(FGL1)^[4]。LAG-3表达在T细胞表面发挥免疫抑制功能已被发现多年, 但是其配体一直不明确。该研究运用基因组规模受体阵列(genome-scale receptor array)系统筛选到了分泌蛋白FGL1, 证实FGL1是LAG-3的配体并被肿瘤利用发挥免疫抑制作用。更有意义的是, 在接受PD1抗体治疗的非小细胞肺癌或黑色素瘤患者血清中高水平的FGL1往往预后更差, 这意味着对于PD1抗体治疗抵抗的患者, 封闭FGL1-LAG-3通路可能成为潜在的治疗选择。另外, 单独抑制FGL1-LAG-3通路能够发挥抗肿瘤效果, 联合PD1单抗治疗则具有更好的抗肿瘤效应。此项研究表明, FGL1-LAG-3通路可能是独立于已知的免疫逃逸途径(如PDL1-PD-1)之外的肿瘤免疫治疗新战场。

除了针对T细胞的免疫检查点, 中国科技大学教授田志刚团队对NK细胞的免疫检查点进行研究, 并于2018年6月, 在《Nature Immunology》杂志发文《Blockade of the checkpoint receptor TIGIT prevents NK cell exhaustion and elicits potent anti-tumor immunity》, 鉴定了TIGIT是NK细胞免疫检查点, 而非CTLA-4和PD-1^[5]。进一步的研究发现, 封闭TIGIT逆转了NK细胞抑制状态, 使其发挥抗肿瘤反应, 同时还能增强抗肿瘤记忆反应。此项研究指出了针对NK细胞的检查点疗法的可能性。NK细胞作为天然免疫细胞的重要类群, 对其抗肿瘤的作用研究, 以往并不十分突出, 上述研究工作将起到推动作用。

2 新的肿瘤反应性T细胞耗竭标志被发现

T细胞进入肿瘤部位后, 会逐渐耗竭从而丧失杀肿瘤细胞的能力, 阻断PD-1的抑制也只能部分逆转耗竭。T细胞耗竭描述的是T细胞所处的一种功能状态, 是指在抗原如病毒抗原或者肿瘤抗原反复刺激下, T细胞逐渐丧失其效应功能和反应性。T细胞耗竭表现为细胞因子IL-2、IFN- γ 以及TNF分泌减少, 抑制性受体表达上调, 细胞毒效应分子穿孔素和颗粒酶释放减少。T细胞耗竭表面标志主要有PD-1、CTLA-4、TIM-3、LAG-3与TIGIT等。逆转耗竭的T细胞是当下肿瘤免疫治疗研究热点。2018年6月, 哈佛大学医学院的研究团队在《Nature》杂志发表的文章《Induction and

transcriptional regulation of the co-inhibitory gene module in T cells》显示,通过分析小鼠单细胞水平的RNA和蛋白表达谱,发现了新的T细胞耗竭标志:PROCR和PDPN^[6]。同时,还鉴定了PRDM1和c-MAF是调控这些分子的转录因子。这些新标志的发现拓宽了人们对于T细胞耗竭的认识,为肿瘤免疫治疗提供了新靶点。

对于肿瘤部位T细胞耗竭,起初认为它们属于肿瘤反应性T细胞群体,而非在肿瘤部位进行旁观的T细胞。但是2018年5月,《Nature》发表的研究论文《By-stander CD8⁺ T cells are abundant and phenotypically distinct in human tumour infiltrates》却显示,肿瘤部位的T细胞虽然大多数是旁观者T细胞,但它们也有耗竭出现^[7]。2018年12月,《Nature Medicine》发表的文章《Low and variable tumor reactivity of the intratumoral TCR repertoire in human cancers》则进一步强化这一概念,该研究发现在人卵巢癌和结肠癌中,肿瘤部位90%的T细胞不能识别肿瘤细胞,属于旁观者T细胞^[8]。这引发出一个重大科学问题,即如何改变旁观者T细胞,赋予它们识别肿瘤细胞的能力。

3 新的肿瘤免疫抑制细胞亚群被发现

肿瘤免疫研究除了在分子层面突出外,新的肿瘤免疫抑制相关细胞也不断被发现。2018年3月,《Cell》杂志在线刊出了南开大学曹雪涛团队的研究成果《Tumor-induced generation of splenic erythroblast-like Ter-cells promotes tumor progression》,此项研究发现了促进肿瘤进展的非白细胞类群细胞:Ter-119⁺CD45⁺CD71⁺细胞^[9]。这种肿瘤免疫相关抑制细胞由原发肿瘤释放的TGF- β 激活Smad3在脾脏内形成,并产生artemin促进肿瘤进展。进一步封闭artemin或其受体GFR α 3能够抑制肿瘤进展。同年10月,第三军医大学朱波团队在《Nature Medicine》上发表的文章《Late-stage tumors induce anemia and immunosuppressive extramedullary erythroid progenitor cells》显示,发现了“Ter-119⁺CD71⁺细胞”能够诱导晚期肿瘤患者免疫抑制和贫血,不同的是,该团队鉴定的这群细胞属于“CD45⁺”的白细胞类群^[10]。在肿瘤诱导下,本用于髓外造血的“CD45⁺Ter-119⁺CD71⁺细胞”在脾脏大量聚集,通过分泌ROS抑制CD8⁺T细胞的抗肿瘤免疫应答,同时增加Treg和MDSC数量进一步诱导免疫抑制。运用ROS抑制剂能够解除

这群细胞的免疫抑制作用。来自红系的这两群免疫抑制细胞的相继发现,进一步拓宽了人们对于整个机体免疫环境的认识,为今后的肿瘤免疫治疗提供了新的方向和靶点。

4 肿瘤免疫治疗新策略逐渐呈现

即使封闭所有的免疫抑制信号,尽可能地清除所有肿瘤免疫抑制细胞,或许仍然不能杀死所有的肿瘤细胞。对于肿瘤本身,还有很多未知。免疫系统释放的某些细胞因子可以杀伤肿瘤细胞,抑制肿瘤血管生成,起到免疫监视的作用,但意想不到的是,这些细胞因子可诱导没有被杀死的肿瘤细胞进入休眠状态。因此,解除肿瘤休眠,同时联合肿瘤免疫治疗可能是杀灭全部肿瘤细胞的关键所在。2017年,黄波团队在《Nature Communications》上发表文章《Blockade of IDO-kynurenine-AhR metabolic circuitry abrogates IFN- γ -induced immunologic dormancy of tumor-repopulating cells》,揭示了抗肿瘤因子IFN- γ 诱导肿瘤再生细胞(tumor-repopulating cells, TRCs)进入休眠的机理^[11]。2018年2月,该团队在《Journal of Clinical Investigation》发表《STAT3/p53 pathway activation disrupts IFN- β -induced dormancy in tumor-repopulating cells》显示,发现抗病毒因子IFN- β 能够更强地诱导肿瘤再生细胞进入休眠^[12]。更近一步的,团队于2018年5月在《Cancer Research》上发表《Fibrin stiffness mediates dormancy of tumor-repopulating cells via a Cdc42-driven Tet2 epigenetic program》,从全新角度解析硬的物理微环境通过表观遗传调控肿瘤再生细胞休眠^[13]。一系列关于肿瘤休眠的报道提示,免疫和物理因素共同影响着肿瘤细胞休眠,这可能是肿瘤免疫治疗的新方向。

尽管免疫抑制信号分子PD-1阻断抗体在临床广泛使用,但是关于其在肿瘤特异性T细胞中是如何被过度表达的分子机理尚不清楚。2018年3月,《Cancer Cell》刊出了黄波团队的研究成果《Tumor repopulating cells induce PD-1 expression in CD8⁺ T cells by transferring kynurenine and AhR activation》^[14],该研究发现活化的T细胞不但杀不死具有干性的肿瘤再生细胞,反而被其作用,上调表达PD-1,从而揭示肿瘤T细胞上调表达PD-1的分子机制。这为开发新的PD-1信号通路抑制剂、发展新的肿瘤免疫治疗策略奠定了理论基础。

总之,随着研究的不断深入,人类正在层层揭开肿瘤免疫的真正面目。相信在不久的将来,会有更多的肿瘤患者从肿瘤免疫治疗中获益。

参考文献(References)

- [1] Dougan M, Dranoff G. Immune therapy for cancer[J]. Annual Review of Immunology, 2009, 27: 83-117.
- [2] Burnet M. Cancer—A biological approach[J]. British Medical Journal, 1957, 1(5023): 841-847.
- [3] Steinman R M. Decisions about dendritic cells: Past, present, and future[J]. Annual Review of Immunology, 2012, 30(1): 1-22.
- [4] Wang J, Sanmamed M F, Datar I, et al. Fibrinogen-like protein 1 is a major immune inhibitory ligand of LAG-3[J]. Cell, 2018, doi: 10.1016/j.cell.2018.11.010.
- [5] Zhang Q, Bi J C, Zheng X D, et al. Blockade of the checkpoint receptor TIGIT prevents NK cell exhaustion and elicits potent anti-tumor immunity[J]. Nature Immunology, 2018, 19(7): 723-732.
- [6] Chihara N, Madi A, Kondo T, et al. Induction and transcriptional regulation of the co-inhibitory gene module in T cells[J]. Nature, 2018, 558(7710): 454-459.
- [7] Simoni Y, Becht E, Fehlings M, et al. Bystander CD8⁺ T cells are abundant and phenotypically distinct in human tumour infiltrates[J]. Nature, 2018, 557(7706): 575-579.
- [8] Scheper W, Kelderman S, Fanchi L F, et al. Low and variable tumor reactivity of the intratumoral TCR repertoire in human cancers[J]. Nature Medicine, 2018, doi: 10.1038/s41591-018-0266-5.
- [9] Han Y M, Liu Q Y, Hou J, et al. Tumor-induced generation of splenic erythroblast-like Ter⁺ cells promotes tumor progression [J]. Cell, 2018, 173(3): 634-648.
- [10] Zhao L T, He R, Long H X, et al. Late-stage tumors induce anemia and immunosuppressive extramedullary erythroid progenitor cells[J]. Nature Medicine, 2018, 24(10): 1536-1544.
- [11] Liu Y Y, Liang X Y, Yin X N, et al. Blockade of IDO-kynurenine-AhR metabolic circuitry abrogates IFN- γ -induced immunologic dormancy of tumor-repopulating cells[J]. Nature Communications, 2017, 8: 15207.
- [12] Liu Y Y, Lv J D, Liu J Y, et al. STAT3/p53 pathway activation disrupts IFN- β -induced dormancy in tumor-repopulating cells[J]. The Journal of Clinical Investigation, 2018, 128(3): 1057-1073.
- [13] Liu Y Y, Lv J D, Liang X Y, et al. 3D fibrin stiffness mediates dormancy of tumor-repopulating cells via a Cdc42-driven Tet2 epigenetic program[J]. Cancer Research, 2018, 78(14): 3926-3937.
- [14] Liu Y Y, Liang X Y, Dong W Q, et al. Tumor repopulating cells induce PD-1 expression in CD8⁺ T cells by transferring kynurenine and AhR activation[J]. Cancer Cell, 2018, 33(3): 480-494.

Hotspots of cancer immunology in 2018

HUANG Bo

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

Abstract Tumor immunotherapy has become a first line option for cancer treatment, a hot field in cancer research and a weapon to overcome cancer in the future. A series of tumor immunotherapeutic drugs have been approved and used in clinic. Also the Nobel Prize in Physiology or Medicine in 2018 was awarded to two immunologists who had made outstanding contributions to tumor immunotherapy, revealing the coming of immunotherapy age. This article outlines the hotspots and advances of tumor immunology and immunotherapy in 2018, including the discovery of new immune checkpoints, in-depth understanding of T cell exhaustion, discovery of new tumor immunosuppressive cell subsets, and exploration of new strategies for tumor immunotherapy. These studies will further promote the development of tumor immunotherapy and bring more effective treatments to cancer patients.

Keywords tumor immunology; immune checkpoints; T cell exhaustion; immunosuppressive cell subsets; tumor dormancy ●



(责任编辑 王丽娜)