

2022年肿瘤免疫研究热点回眸

黄波¹, 张毅^{2*}

1. 中国医学科学院北京协和医学院免疫学系, 北京 100730

2. 郑州大学第一附属医院生物细胞治疗中心, 郑州 450052

摘要 肿瘤免疫治疗已成为继手术、放疗、化疗之后的第四类肿瘤治疗方法, 为当今国际研究的热点领域。在肿瘤免疫治疗新时代, 以免疫检查点抑制剂、基因工程化修饰免疫细胞为代表的免疫疗法被认为具有广阔前景。概述了2022年肿瘤免疫治疗领域研究的热点及关键进展, 包括嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)在实体瘤治疗中的突破、维持记忆性T细胞生存和功能新机制的发现、改善肿瘤免疫抑制微环境提高免疫治疗疗效的深入探究以及瘤内微生物对抗肿瘤免疫反应的重要影响作用。

关键词 肿瘤免疫; CAR-T细胞; 记忆性T细胞; 肿瘤免疫抑制微环境; 瘤内微生物

肿瘤免疫治疗主要是指利用人体免疫系统, 通过主动或被动免疫方法, 增强患者免疫系统功能, 以杀伤肿瘤细胞。治疗种类包括肿瘤疫苗、免疫检查点抑制剂、免疫细胞过继回输治疗、溶瘤病毒等。

2018年度诺贝尔生理学或医学奖颁给了美国的James P. Allison教授和日本的Tasuku Honjo教授, 以表彰他们在肿瘤免疫治疗领域所做出的突出贡献, 这标志着肿瘤免疫治疗领域的革命性突破及大时代的到来。Allison团队“封锁”了T细胞表面CTLA-4, 使T细胞释放活性并且攻击肿瘤细胞。而在这之前, Honjo团队发现了在T细胞表面表达的另一种免疫检查点PD-1, 并分析了其亦可以作为T细胞的“制动器”, 这为后续利用PD-1作为治

疗肿瘤患者的重要靶点奠定了坚实的基础。随后, 在靶向这2种分子的临床治疗策略中, 针对PD-1的免疫检查点疗法已被证实更为有效。目前, 已有15款免疫检查点抑制剂国内批准上市, 包括10款PD-1单抗、4款PD-L1单抗及1款CTLA4/PD-1双特异性抗体。此外, 2017年首个应用于急性淋巴细胞白血病的嵌合抗原受体T(CAR-T)细胞药物Kymriah(Tisagenlecleucel)批准上市, 成功开启了利用基因工程化修饰的免疫细胞应用于临床肿瘤治疗的新纪元。截至目前, 全球共有8款CAR-T细胞疗法获批上市, 均用于治疗血液系统肿瘤, 其中靶向BCMA靶点的有2款, 其他6款均为针对CD19靶点的CAR-T细胞。

收稿日期: 2022-12-19; 修回日期: 2022-12-29

作者简介: 黄波, 教授, 研究方向为肿瘤免疫, 电子信箱: tjhuangbo@hotmail.com; 张毅(通信作者), 教授, 研究方向为肿瘤免疫治疗, 电子信箱: yizhang@zzu.edu.cn

引用格式: 黄波, 张毅. 2022年肿瘤免疫研究热点回眸[J]. 科技导报, 2023, 41(1): 131-135; doi:10.3981/j.issn.1000-7857.2023.01.008

虽然当今的肿瘤免疫治疗方法呈现出大踏步的发展态势及不错的治疗效果,但针对实体肿瘤来说,疗效仍不尽如人意,整体有效率低于30%。所以,探究影响肿瘤免疫治疗实体瘤疗效的关键因素,是解决临床肿瘤治疗面临的重大科学问题。究其原因,T细胞浸润减少及功能耗竭、肿瘤免疫抑制微环境、肿瘤微生态等主要因素是影响免疫治疗疗效关键的瓶颈问题。

针对影响肿瘤免疫治疗疗效关键的瓶颈问题,全球的科学家一直致力于寻找到解决问题的重要办法,以期改善肿瘤免疫治疗实体瘤的疗效。现就2022年度本领域内的重大研究进展阐述如下。

1 CAR-T细胞在实体瘤治疗中的突破

CAR-T细胞在肿瘤免疫治疗中发挥着巨大潜力,备受瞩目。不同靶点的CAR-T细胞在多种血液系统肿瘤中展现出有效且持久的反应。然而,实体瘤治疗中CAR-T细胞需要克服重重险阻才能发挥作用。目前,各种治疗实体瘤的新型CAR-T临床试验也在稳步进行。2022年3月,《Nature Medicine》发表的《PSMA-targeting TGF β -insensitive armored CAR T cells in metastatic castration-resistant prostate cancer: a phase 1 trial》一文,报道了靶向前列腺特异性膜抗原(PSMA)且表达结构域缺失的TGF- β 受体的CAR-T细胞I期临床试验结果(NCT03089203),显示改造的新型CAR-T细胞抵抗TGF- β 抑制作用,从而逆转实体肿瘤对CAR-T细胞功能的抑制,该细胞治疗具有安全性和可行性,是CAR-T细胞在前列腺癌治疗中临床应用的一个重要里程碑^[1]。此外,新型靶点的CAR-T细胞在临床治疗中也显示出良好的治疗效果。2022年6月,《Nature Medicine》刊登了北京大学肿瘤医院沈琳教授团队靶向新靶点CAR-T细胞的文章《Claudin18.2-specific CAR T cells in gastrointestinal cancers: phase 1 trial interim results》,该研究发现靶向Claudin18.2的CAR-T细胞在胃肠癌患者中取得了惊人的治疗效果,开拓了消化道肿瘤免疫治

疗的新策略^[2]。这些新型CAR-T细胞的研究与探索为将来实体瘤临床治疗提供了新方法。

2 维持记忆性T细胞生存和功能新机制的发现

记忆性T细胞在肿瘤免疫应答和免疫记忆维持中发挥着重要作用。目前,对于记忆亚群的形成发育及功能反应方面也有新的解读。中国医学科学院基础医学研究所黄波教授团队于2022年5月在《Nature Immunology》上发表的文章《Ammonia detoxification promotes CD8⁺ T cell memory development by urea and citrulline cycles》,从细胞代谢的角度对记忆性T细胞的形成展开了研究。研究指出,细胞内氨基酸代谢副产物氨会损害细胞寿命,而CD8⁺记忆性T细胞高表达尿素循环和瓜氨酸循环的相关代谢酶,使其胞内维持活跃的尿素循环过程,CD8⁺T细胞则利用这一途径清除机体代谢副产物氨并促进记忆性T细胞亚群形成,该研究成果从全新的代谢角度揭示了记忆性T细胞形成的免疫学问题^[3]。同年8月,该团队更进一步在《Molecular Cell》上发表《TCR activation directly stimulates PYGB-dependent glycogenolysis to fuel the early recall response in CD8⁺ memory T cells》一文,由于CD8⁺记忆性T细胞中储存大量糖原,在二次应答初期,抗原受体(TCR)下游分子ZAP70/LCK能够直接激活糖原磷酸化酶(PYGB),快速动员糖原分解,分解后产生的6-磷酸葡萄糖进入糖酵解途径,为CD8⁺记忆性T细胞产生高效的二次应答反应提供能量需求^[4]。此外,新型肿瘤记忆性T细胞也被发现。2022年10月,《Cell》杂志刊登了陆军军医大学叶丽林教授团队的文章《The primordial differentiation of tumor-specific memory CD8⁺ T cells as bona fide responders to PD-1/PD-L1 blockade in draining lymph nodes》,该研究首次在肿瘤引流淋巴结中发现肿瘤抗原特异性记忆T细胞(TdLN-T_{TSM}),此群细胞高表达TCF-1,低表达TOX及PD-1,同时具有典型的记忆特征。该研究证实了TdLN-T_{TSM}细胞是PD-1/PD-L1单抗治疗过程中起关键作用的

细胞,当切除肿瘤引流淋巴结后,免疫治疗则无法发挥作用。这一研究不仅发现了新的记忆性细胞类型,也完善了PD-1/PD-L1单抗治疗的作用机制^[5]。这些新机制和新型细胞的发现拓宽了人们对于记忆T细胞的认识,为更好地利用、改造记忆性T细胞提供了新的思路和方向。

3 改善肿瘤免疫抑制微环境提高免疫治疗疗效的深入探究

肿瘤免疫抑制微环境是影响免疫治疗疗效的重要因素。近年来,科学家围绕肿瘤免疫抑制微环境及免疫抑制细胞表型和功能,以及细胞间相互作用展开了相关研究,以期靶向肿瘤免疫抑制微环境,改善提高免疫治疗疗效。2022年1月,在《Cancer Cell》上发表的《The allergy mediator histamine confers resistance to immunotherapy in cancer patients via activation of the macrophage histamine receptor H1》一文发现,过敏反应促进免疫逃逸和对免疫疗法的抵抗,组胺与巨噬细胞上的HRH1结合诱发免疫抑制表型,高组胺和HRH1水平与患者的免疫治疗反应不佳有关;而第二代抗组胺药物HRH1抑制剂可以明显增强免疫治疗反应,改善肿瘤患者的预后^[6]。2022年2月,《Immunity》杂志发文《Tryptophan-derived microbial metabolites activate the aryl hydrocarbon receptor in tumor-associated macrophages to suppress anti-tumor immunity》,阐明肠道中乳酸杆菌将饮食中的色氨酸代谢为吲哚,进一步激活巨噬细胞表面芳香烃受体(AhR),促进胰腺癌的生长。AhR的药物抑制以及去除膳食中的色氨酸,可以促进肿瘤相关巨噬细胞向炎症表型极化并促进瘤内IFN γ ⁺CD8⁺T细胞的积聚,提高了免疫检查点抑制剂的疗效,抑制胰腺癌的生长^[7]。这项研究为针对微生物组的靶向免疫治疗提供了潜在的治疗策略。2022年12月,发表于《Cancer Cell》杂志的《Hyaluronan driven by epithelial aPKC deficiency remodels the microenvironment and creates a vulnerability in mesenchymal colorectal cancer》研究表明,低水平非典型蛋白激酶C是

间充质结直肠癌发生、发展的驱动因素,能够导致肿瘤组织中透明质酸的沉积,是间充质结直肠癌显著的特点,通过与激活的成纤维细胞相互作用赋予侵袭性癌症特征;临床剂量的透明质酸酶促进透明质酸的降解,不仅能够降低肿瘤发生和肝转移,而且能够促进CD8⁺T和B细胞的募集、减少调节性T细胞等免疫抑制细胞浸润,提高免疫检查点抑制剂治疗的敏感性^[8]。

4 瘤内微生物对抗肿瘤免疫反应的重要调控作用

近年来,越来越多的研究证实瘤内微生物是肿瘤微环境中重要的一员,能够调控抗肿瘤免疫反应。2022年11月,在《Nature》发表的研究论文《Effect of the intratumoral microbiota on spatial and cellular heterogeneity in cancer》中,研究人员利用空间转录组学和单细胞RNA测序技术,揭示了口腔鳞状细胞癌和结直肠癌中细菌的空间分部特点,及其保护肿瘤免受免疫系统攻击和促进肿瘤进展的作用^[9]。2022年7月,《JAMA Oncology》杂志在线刊出了中山大学肿瘤防治中心柳娜教授团队的研究成果《Association of intratumoral microbiota with prognosis in patients with nasopharyngeal carcinoma from 2 hospitals in China》,此项回顾性队列研究分析了近13年间2家医院的802例鼻咽癌患者的活检样本,发现瘤内细菌负荷与T淋巴细胞浸润及患者预后呈明显负相关^[10]。微生物可通过其代谢物以一种间接的方式调控免疫反应。2022年3月,复旦大学邵志敏、江一舟及赵超教授课题组在《Cell Metabolism》上发表文章《The microbial metabolite trimethylamine N-oxide promotes antitumor immunity in triple-negative breast cancer》,发现梭状芽孢杆菌属及其代谢物氧化三甲胺在三阴性乳腺癌的免疫调节亚型中含量更高,氧化三甲胺通过活化内质网应激相关的蛋白激酶样内质网激酶(PERK)蛋白诱导由Gasdermin-E(GSDME)介导的乳腺癌细胞焦亡,从而释放大量炎性因子,实现对肿瘤特异性CD8⁺T细胞的募集和功能活化,有助于提高免

疫治疗疗效^[11]。

之前关于瘤内微生物的研究主要集中在细菌,而在2022年度,有关真菌的研究取得了关键突破。2022年9月,《Cell》杂志发表的题为《Pan-cancer analyses reveal cancer-type-specific fungal ecologies and bacteriome interactions》论文揭示了35种癌症的真菌微生物组图谱,研究者将肿瘤内真菌组与细菌和免疫组进行比较,发现不同癌症类型的微生物组丰富度存在显著差异,总体以细菌为主,而真菌较少,两者间通常具有非竞争性的微环境,并与不同的免疫反应相关。特定的真菌种类及其所分布的细胞类型与肿瘤类型有关,如在黑色素瘤和肺癌中,真菌主要存在于巨噬细胞中^[12]。该期刊同期发表的论文《A pan-cancer mycobiome analysis reveals fungal involvement in gastrointestinal and lung tumors》同样揭示了不同肿瘤的真菌组成及促肿瘤异质性^[13]。2022年3月,《Cancer Cell》刊登文章《Fungal mycobiome drives IL-33 secretion and type 2 immunity in pancreatic cancer》描述了胰腺导管腺癌中的真菌群驱动肿瘤细胞分泌IL-33,进而招募并激活Th2和ILC2细胞,从而促进肿瘤进展的新机制^[14]。

综上所述,肿瘤免疫正在不断地被研究者发现及认识。研究者围绕肿瘤与免疫的相生相克、相互作用深入探索,不断前行,困扰大家的关键科学问题及瓶颈问题的面纱也在层层揭落。相信,越来越多的肿瘤患者在不久的将来会从中获益。

参考文献(References)

- [1] Narayan V, Barber-Rotenberg J S, Jung I Y, et al. PS-MA-targeting TGFβ-insensitive armored CAR T cells in metastatic castration-resistant prostate cancer: A phase I trial[J]. *Nature Medicine*, 2022, 28(4): 724-734.
- [2] Qi C S, Gong J F, Li J, et al. Claudin18.2-specific CAR T cells in gastrointestinal cancers: Phase I trial interim results[J]. *Nature Medicine*, 2022, 28(6): 1189-1198.
- [3] Tang K, Zhang H F, Deng J H, et al. Ammonia detoxification promotes CD8⁺ T cell memory development by urea and citrulline cycles[J]. *Nature Immunology*, 2022, 24: 162-173.
- [4] Zhang H F, Liu J C, Yang Z S, et al. TCR activation directly stimulates PYGB-dependent glycogenolysis to fuel the early recall response in CD8⁺ memory T cells[J]. *Molecular Cell*, 2022, 82(16): 3077-3088 e3076.
- [5] Huang Q Z, Wu X, Wang Z M, et al. The primordial differentiation of tumor-specific memory CD8⁺ T cells as bona fide responders to PD-1/PD-L1 blockade in draining lymph nodes[J]. *Cell*, 2022, 185(22): 4049-4066 e4025.
- [6] Li H Z, Xiao Y, Li Q, et al. The allergy mediator histamine confers resistance to immunotherapy in cancer patients via activation of the macrophage histamine receptor H1[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(1): 36-52.e9.
- [7] Hezaveh K, Shinde R S, Klötgen A, et al. Tryptophan-derived microbial metabolites activate the aryl hydrocarbon receptor in tumor-associated macrophages to suppress anti-tumor immunity[J]. *Immunity*, 2022, 55(2): 324-340.e8.
- [8] Martínez-Ordoñez A, Duran A, Ruiz-Martínez M, et al. Hyaluronan driven by epithelial aPKC deficiency remodels the microenvironment and creates a vulnerability in mesenchymal colorectal cancer[J]. *Cancer Cell*, 2022, S1535-6108(22): 00563-3.
- [9] Galeano Niño J L, Wu H, LaCourse K D, et al. Effect of the intratumoral microbiota on spatial and cellular heterogeneity in cancer[J]. *Nature*, 2022, 611(7937): 810-817.
- [10] Qiao H, Tan X R, Li H, et al. Association of intratumoral microbiota with prognosis in patients with nasopharyngeal carcinoma from 2 hospitals in China[J]. *JAMA Oncology*, 2022, 8(9): 1301-1309.
- [11] Wang H, Rong X Y, Zhao G, et al. The microbial metabolite trimethylamine N-oxide promotes antitumor immunity in triple-negative breast cancer[J]. *Cell Metabolism*, 2022, 34(4): 581-594.e8.
- [12] Narunsky-Haziza L, Sepich-Poore G D, Livyatan I, et al. Pan-cancer analyses reveal cancer-type-specific fungal ecologies and bacteriome interactions[J]. *Cell*, 2022, 185(20): 3789-3806.e17.
- [13] Dohlman A B, Klug J, Mesko M, et al. A pan-cancer mycobiome analysis reveals fungal involvement in gastrointestinal and lung tumors[J]. *Cell*, 2022, 185(20): 3807-3822.e12.
- [14] Alam A, Levanduski E, Denz P, et al. Fungal mycobiome drives IL-33 secretion and type 2 immunity in pancreatic cancer[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(2): 153-167.e11.

Hotspots of cancer immunology in 2022: A review

HUANG Bo¹, ZHANG Yi^{2*}

1. Department of Immunology, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

2. Biotherapy Center of the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Abstract Tumor immunotherapy has become the fourth type of tumor therapies after surgery, radiotherapy and chemotherapy, and a hot field of international research. Nowadays, we have entered the era of tumor immunotherapy, and immunotherapy represented by immune checkpoint inhibitors and genetically engineered immune cells is a promising therapy for cancers. This article summarizes the hot topics and key advances in cancer immunotherapy in 2022, including the breakthrough of chimeric antigen receptor T cells (CAR-T) in the treatment of solid tumors, the discovery of a new mechanism to maintain survival and function of memory T cells, the in-depth exploration of tumor immunosuppressive microenvironment to improve the efficacy of immunotherapy, and the important influence of intratumoral microbiota on immune responses against tumor.

Keywords tumor immunity; CAR-T cells; memory T cells; tumor immunosuppressive microenvironment; intratumoral microbiota ●



(责任编辑 王志敏)