

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2009.05.001

· 专家论坛 ·

肿瘤免疫治疗的研究进展和发展趋势

台桂香 (吉林大学白求恩医学院免疫学教研室, 吉林 长春 130021)



台桂香, 博士, 博士后, 教授, 博士生导师。1987年毕业于中国医科大学, 1987年至1993年在长春市儿童医院作为儿科医师从事临床工作。1993年至1999年留学日本, 于1998年获日本京都大学内科学医学博士学位, 1998年至1999年在京都大学再生医科学研究所进行博士后研究。1999年4月作为优秀人才被引进原白求恩医科大学教育部重点学科免疫学教研室。主要从事以MUC1为靶点的肿瘤免疫学研究。成功制备抗腺癌疫苗MUC1-MBP融合蛋白, 取得阶段性研究成果; 发现MUC1新的同种型及其配体, 发现新的免疫调节剂。在国内外发表学术论文50余篇, 其中SCI期刊论文11篇。作为项目负责人, 获国家自然科学基金资助项目4项、教育部留学回国人员科研启动基金1项、中国博士后基金1项、吉林省科技厅重点项目2项。先后获吉林省科学技术进步二等奖2项、三等奖2项, 申请国家专利3项。

[摘要] 随着免疫学技术的进步, 大量肿瘤抗原不断被发现。DC摄取肿瘤抗原诱导免疫激活还是抑制, 取决于肿瘤细胞释放危险信号(GM-CSF、单核趋化蛋白1、MCP1及热休克蛋白等)还是抑制性信号(TGF- β 、IDO和iNOS等)。在危险信号的调节下, 激活Th1细胞免疫应答清除肿瘤; 而在抑制性信号的作用下, 激活Th2应答, 不能有效清除肿瘤。肿瘤免疫治疗方面的进展主要表现在抗体疗法、T细胞疗法及肿瘤疫苗。目前至少有7种抗体与化疗药物合用的临床效果已经被证实; 尽管抗不同种癌症的抗体种类在逐渐增加, 但还需进一步探讨用于抗体治疗的新靶点、开发新抗体及扩大抗体应用的抗肿瘤范围。而T细胞疗法治疗效果不十分理想。大多数肿瘤疫苗处于I期和II临床试验, 但为数不多的III临床试验结果不理想, 尚需进一步完善。抗体在免疫监视中的重要作用被逐渐认识, 肿瘤免疫预防最终可能成为现实。E-mail: taiguixiang@163.com

[关键词] 肿瘤抗原; 抗体; 肿瘤疫苗; 免疫治疗; 免疫预防

[中图分类号] R730.51; R730.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2009)05-0427-04

Tumor immunotherapy: progresses and trends

TAI Gui-xiang (Department of Immunology, Norman Bethune College of Medicine, Jilin University, Changchun 130021, Jilin, China)

[Abstract] New tumor antigens are continuously being discovered due to the improvement of immunologic techniques. Whether dendritic cells induce immune activation or immune inhibition after they capture tumor antigens depends on the danger signals (GM-CSF, MCP1, and HSP) or the inhibitory signals (TGF- β , IDO, and iNOS) released by tumor cells. Under the regulation of danger signals, dendritic cells activate Th1 immune response and eliminate tumors; under the regulation of inhibitory signals, they activate Th2 immune response and can not effectively eliminate tumors. Progress in tumor immunotherapy mainly is manifested by antibody-based therapy, T cell-based therapy, and tumor vaccine-based therapy. To day at least 7 antibodies have been confirmed effective when combined with chemotherapeutic agents in treatment of tumors. Despite of the progress made in antibody therapy, discovery of new targets, development of new antibodies, and expanding of the application scope to more tumors still need intensive research efforts. The clinical effects of T cell-based therapy have not been satisfactory; most tumor vaccine-based therapies are in phase I and II clinical trial, and the outcomes of few phase III clinical trials are not satisfactory, leaving more work to be done for improvement. As we understand more about the roles of antibody in immune surveillance, it will help to make immunotherapy of tumors a promising strategy.

[Key words] tumor antigen; antibody; tumor vaccine; immunotherapy; immune prevention

[Chin J Cancer Biother, 2009, 16(5): 427-430]

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 30972782); 吉林省科技发展计划项目(No. 20080931)。Supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 30972782); the Science and Technology Development Program of Jilin Province (No. 20080931)

近年来随着分子细胞生物学的发展,免疫学理论不断丰富,现代免疫学技术也在不断地推陈出新,大量的肿瘤抗原尤其是T细胞识别的肿瘤抗原不断被发现,人们从细胞和分子水平上对肿瘤与免疫系统的关系有了更深刻的认识,为肿瘤免疫疗法在临床上的应用奠定了坚实的基础。经过20多年的努力,以抗体疗法、T细胞疗法和肿瘤疫苗为代表的肿瘤被动免疫和主动免疫治疗,已经取得显著的进展,作为肿瘤治疗的辅助手段在临床上显示出光明的应用前景。

1 肿瘤抗原检测技术的进步

20世纪初首次通过动物肿瘤移植排斥反应鉴定了肿瘤特异性抗原,70年代通过单克隆抗体技术鉴定出多种肿瘤相关性抗原。但单克隆抗体不能鉴定T细胞特异性抗原。1991年,通过体外培养肿瘤特异性CTL克隆技术,首次鉴定出能够刺激人类T细胞的MAGE1(melanoma antigen 1):一种黑素瘤特异抗原。自此,肿瘤免疫学从旧分子时代跨入了新分子时代^[1]。肿瘤特异的T细胞系在体外的培育成功,使大量MHC I类分子结合的肿瘤抗原被鉴定,而且这些抗原可以作为靶点研究。随着对树突状细胞(dendritic cell, DC)认识的加深,体外培养DC重建免疫应答成为可能。根据装载抗原的DC在体外诱导T细胞扩增的能力可鉴定肿瘤抗原,通过这种方式已经鉴定了100多种多肽。另外,通过肿瘤患者血清筛选肿瘤组织细胞表达文库SEREX(serological analysis of recombinant cDNA expression libraries),将与患者血清(抗体)反应的蛋白作为候选肿瘤抗原。伴随免疫学技术的进步,越来越多的肿瘤抗原被发现^[2]。在众多的肿瘤抗原中,采用哪种抗原作为靶点研究?应考虑如下几方面:首先,抗原安全性,即保证抗肿瘤免疫应答能破坏肿瘤细胞,但不发生自身免疫;其次,相对稳定,如果肿瘤细胞抗原发生突变从而逃避免疫系统的破坏,针对肿瘤特异性抗原的免疫应答将会无效;最后,抗肿瘤谱广,如CEA、MUC1和NY-ESO-1疫苗的广谱抗肿瘤作用及安全性已经在临床前和I期临床中得到证实。

2 抗肿瘤免疫及肿瘤免疫逃逸研究的进展

动物模型实验发现,免疫系统与幼稚肿瘤细胞相遇产生免疫编辑(immunoediting)过程。免疫编辑有3种结果:肿瘤被清除,肿瘤与免疫系统处于对峙状态,肿瘤免疫逃逸。肿瘤在产生之前受到免疫系统的严密监控。通过间接实验可获得人体肿瘤免疫监视证据,例如器官移植患者在接受免疫抑制剂后导致免疫抑制,因此肿瘤发病率明显增高。在健康群体中如果淋巴细胞具有较高自然杀伤活性,肿瘤发病率降低。最近研究^[3]还发现,肿瘤周围组织有

T细胞存在的情况下,肿瘤再发率明显降低。因此,免疫应答可作为肿瘤的生物标记,以免疫应答衡量肿瘤预后可能比常规的金标准更准确。肿瘤与免疫系统发生的战争胜负由谁决定?病原微生物因其能引起炎症反应被免疫系统视为危险信号。而肿瘤抗原一直以来被认为不能诱发炎症。但近期研究^[4]发现,一些癌基因产物能诱发肿瘤细胞产生GM-CSF和单核趋化蛋白(monocyte chemotactic protein 1, MCP1),死亡肿瘤细胞产生的热休克蛋白和尿酸等均能诱发炎症反应。肿瘤细胞释放的能诱发炎症反应的分子被免疫系统视为肿瘤的危险信号(danger signals)。在肿瘤危险信号的刺激下,DC摄取肿瘤抗原,成熟为分泌IL-12的DC,同时表达CD40和CCR7,迁移(migration)到引流淋巴组织的成熟DC促进Th1细胞活化,从而获得与CTL细胞相互作用的许可(license),活化CTL杀伤肿瘤细胞^[5]。而肿瘤也可逃逸免疫应答的攻击,肿瘤细胞除能分泌一些免疫抑制因子如TGF- β 和可溶性FasL外,还产生免疫抑制酶IDO(吲哚2,3双加氧酶),抑制T细胞活化^[6-7]。在TGF- β 、IDO、iNOS等因子作用下,DC摄取肿瘤抗原分化成分泌IL-6、TNF- α 的DC,活化Th2细胞,Th2细胞释放IL-4、IL-13,这种应答不能有效地排除肿瘤。肿瘤周围免疫抑制性微环境能促进调节性T细胞(Treg)产生以及巨噬细胞和骨髓来源的抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)的聚集。Treg通过产生TGF- β 和IL-10抑制抗肿瘤效应T细胞的作用。肿瘤的免疫抑制效应也可能是全身性的。在头颈部癌或黑素瘤患者的外周血中可见Treg增高^[8],结肠癌和胰腺癌患者MDSC增高,MDSC能抑制肿瘤特异性效应T细胞的功能^[9]。因此,通过肿瘤周围抑制性微环境以及全身环境调节,使肿瘤细胞在体内得以生存。

3 肿瘤免疫治疗的发展趋势

近年,随着免疫学理论的丰富及对众多肿瘤抗原的认识,肿瘤免疫治疗取得显著的进步。肿瘤免疫治疗进展主要表现在抗体疗法、T细胞疗法及肿瘤疫苗的研究方面,其中取得最显著成果的是抗体疗法。

3.1 抗体疗法

自1997年单克隆抗体Rituxin第一个被美国食品药品监督管理局批准上市,经过10余年的努力,目前至少有7种抗体被相继证实具有临床疗效。Herceptin(trastuzumab)是一种能与人类表皮生长因子受体2(Her2)结合的人源化单克隆抗体,用于治疗乳腺癌。Her2在乳腺癌细胞高度表达,Herceptin能

减弱乳腺癌细胞生长促进信号,抑制肿瘤生长^[10-11]。Rituxan (rituximab)是抗 CD20 抗原的嵌合抗体,用于治疗非霍奇金淋巴瘤^[12]。抗表皮生长因子受体的 Erbitux (cetuximab),用于治疗结肠癌和头颈部癌症;抗表皮生长因子受体的 ABX-EGF (panitumumab),用于治疗结肠癌;抗 CD20 B 细胞表面抗原 Zevalin (ibritumomab tiuxetan)和 Bexxar (tositumomab),用于治疗非霍奇金 B 型淋巴瘤;抗 CD52 淋巴细胞表面抗原的 Campath (alemtuzumab),用于治疗慢性淋巴细胞白血病和 T 细胞淋巴瘤;抗 CD33 白血病细胞表面抗原的 Mylotarg (gemtuzumab ozogamicin),用于治疗急性骨髓性白血病^[13]。这些抗体被称为癌症的新靶分子“药物”。抗体可通过打靶肿瘤周围的免疫细胞辅助激活效应细胞,促进更有效的抗肿瘤免疫;也可通过补体依赖细胞毒导致肿瘤细胞的杀伤,或通过诱导肿瘤细胞凋亡。尽管抗不同种肿瘤的抗体种类在逐渐增加,但还需进一步探讨能用于抗体治疗的新靶点、开发新抗体及扩大抗体应用的抗肿瘤范围。

3.2 T 细胞疗法

T 细胞疗法是通过静脉给药,把体外扩增的肿瘤特异性自体 T 细胞注入体内的一种疗法。早期动物实验和人体观察均发现输入特异性 T 细胞对白血病的治疗潜能。最近,对 11 例黑素瘤患者使用 Melan-A 特异性 T 细胞治疗,1 例肿瘤完全消退,1 例部分消退^[14]。对 15 名黑素瘤患者应用表达 MART-1 特异性 T 细胞受体的自体 T 细胞,结果发现这种 T 细胞在患者体内持续时间较长,其中 2 例出现转移消退^[15]。此外还有应用肿瘤细胞周围 TIL 治疗,部分已进入 II 期临床试验。由于来自于癌症患者体内特异性 T 细胞数量有限,限制了 T 细胞疗法的临床应用,目前一种新的工程化免疫细胞策略正在兴起^[16]。T 细胞疗法需个性化处理,制备过程复杂,成本偏高,而且临床免疫治疗效果并不十分理想。

3.3 肿瘤疫苗

肿瘤疫苗治疗是通过调动机体的免疫系统产生特异性抗体及效应性 T 细胞的方法,称为主动特异性免疫治疗。目前研究较多的肿瘤疫苗包括蛋白或多肽疫苗、DC 疫苗和 DNA 疫苗。在各种疫苗中,从制备到临床应用最为简捷的应首推蛋白或多肽疫苗^[17],但是蛋白疫苗最大的弊端是免疫原性弱。DC 疫苗是近年研究的热点之一,但是 DC 疫苗与 T 细胞疗法的弊病相似,其制备复杂,需要个性化处理,不利于普及。DNA 疫苗目前研究得也较多,其制备方法简便,从理论上讲其能诱导体液和细胞免

疫应答,但经临床试验验证效果也不理想。

大多数肿瘤疫苗目前处在 I 期和 II 期临床试验阶段,一些疫苗在临床试验中已显示能诱发免疫应答而且几乎没有不良反应。极少数疫苗已进入 III 期临床试验,但大部分未显示出预期的疗效。其原因一方面可能与研究的病例有关,另一方面是疫苗本身的因素。因为大多数 III 期临床试验所选用的病例为癌症晚期患者,免疫抑制的微环境强烈抑制疫苗的效果。如果采用早期病例进行试验可能会取得良好的效果^[18]。如何改善肿瘤疫苗的作用效果是目前面临的主要问题^[19]。肿瘤的免疫抑制微环境在免疫诱导和免疫应答的效应阶段抑制了治疗性疫苗的作用。加入适当的佐剂尤其加入能诱发炎症的佐剂可增强免疫应答。笔者在研究 MUC1 疫苗时发现,加入 BCG 佐剂的免疫诱导,可见大量 MUC1 特异性 T 细胞克隆的活化,而没加 BCG 组却很难见到。BCG 可以作为免疫系统的危险信号从而促进免疫应答。在疫苗的设计中最好能将肿瘤抗原与 TLR 受体的配体结合,通过结合 TLR 激活 DC^[20]。笔者研制的 MUC1-MBP 疫苗中的 MBP 具有结合 TLR4 的能力,并促进 Th1 活化,具有较强的细胞免疫应答诱导能力^[21-22]。阻断效应 T 细胞活化的负调节因子是改善诱导阶段的一种方式,在活化的 T 细胞表面细胞毒性 T 淋巴细胞相关性抗原 4 (CTLA-4)的表达抑制 T 细胞活化,阻断 CTLA-4 能使所有 T 细胞得到更大程度的扩增。但在最近的临床试验中发现,抗 CTLA-4 抗体能诱发严重的自身免疫性疾病^[23]。清除免疫抑制性调节性 T 细胞是另外一种改善肿瘤疫苗的方法,将治疗性疫苗与化疗药物联合应用取得了较好的效果,可能因为化疗药物消除调节性 T 细胞导致协同作用^[24-25]。

4 抗肿瘤免疫治疗的终极目标:免疫预防

研究发现,抗病毒疫苗如抗乙型肝炎病毒和人类乳头状瘤病毒疫苗分别降低了肝细胞的癌变和子宫颈癌的发生。许多动物实验表明了肿瘤疫苗的预防作用。笔者研制的 MUC1-MBP 对于肺癌及乳腺癌的预防效果远比治疗效果显著;研究^[26]发现,抗 MUC1 抗体水平增高能明显降低卵巢癌发病风险。在儿童期患有传染性疾病(麻疹,流行性腮腺炎,风疹,百日咳和水痘等)的人群成年癌症的风险明显降低^[27]。具有严重感染性疾病历史的人群患黑素瘤风险降低^[28]。上述研究均说明免疫监视在肿瘤发生中的重要作用。因此,肿瘤疫苗研究不应该只着眼于治疗性疫苗,还应重视预防性疫苗。治病不如防病,预防性疫苗在不远的将来很可能被用于高

危人群,进而用于普通人群预防癌症。

5 结束语

癌症严重危害人类健康。目前常规治疗方法不仅疗效不显著而且毒性大。因此,急需开发更好的治疗措施。近年,随着对肿瘤免疫学理论认识的不断加深,肿瘤免疫治疗已取得突破性进展,以抗体疗法为主要代表的肿瘤免疫治疗方法逐渐得到临床验证。预计在不远的将来,肿瘤免疫疗法不仅能成为肿瘤治疗的有效手段,而且肿瘤免疫预防可能成为肿瘤免疫疗法的终极目标,未来肿瘤疫苗将作为预防性疫苗在人群中广泛应用,癌症的发病率将得到有效控制。

[参考文献]

[1] Finn OJ. Human tumor immunology at the molecular divide [J]. *J Immunol*, 2007, 178(5): 2615-2616.

[2] Graziano DF, Finn OJ. Tumor antigens and tumor antigen discovery [J]. *Cancer Treat Res*, 2005, 123: 89-111.

[3] Wang Q, Ornstein M, Kaufman HL. Imaging the immune response to monitor tumor immunotherapy [J]. *Expert Rev Vaccines*, 2009, 8(10): 1427-1437.

[4] Ji H, Houghton AM, Mariani TJ, *et al*. K-ras activation generates an inflammatory response in lung tumors [J]. *Oncogene*, 2006, 25(14): 2105-2112.

[5] Eli Gilboa. DC-based cancer vaccines [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(5): 1195-1203.

[6] Teicher BA. Transforming growth factor-beta and the immune response to malignant disease [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(21): 6247-6251.

[7] Muller AJ, Prendergast GC. Indoleamine 2,3-dioxygenase in immune suppression and cancer [J]. *Curr Cancer Drug Tar*, 2007, 7(1): 31-40.

[8] Chikamatsu K, Sakakura K, Whiteside TL, *et al*. Relationships between regulatory T cells and CD8⁺ effector populations in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck [J]. *Head Neck*, 2007, 29(2): 120-127.

[9] Sinha P, Clements VK, Bunt SK, *et al*. Crosstalk between myeloid-derived suppressor cells and macrophages subverts tumor immunity toward a type 2 response [J]. *J Immunol*, 2007, 179(2): 977-983.

[10] Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, *et al*. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(16): 1659-1672.

[11] Hudis CA. Trastuzumab-mechanism of action and use in clinical practice [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(1): 39-51.

[12] Cheson BD, Leonard JP. Monoclonal antibody therapy for B-cell Non-Hodgkin's lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(6): 613-626.

[13] Oldham RK, Dillman RO. Monoclonal antibodies in cancer therapy: 25 years of progress [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(11): 1774-

1777.

[14] Mackensen A, Meidenbauer N, Vogl S, *et al*. Phase I study of adoptive T-cell therapy using antigen-specific CD8⁺ T cells for the treatment of patients with metastatic melanoma [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(31): 5060-5069.

[15] Morgan RA, Dudley ME, Wunderlich JR, *et al*. Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes [J]. *Science*, 2006, 314(5796): 126-129.

[16] Berry LJ, Moeller M, Darcy PK. Adoptive immunotherapy for cancer: the next generation of gene-engineered immune cells [J]. *Tissue Antigens*, 2009, 74(4): 277-289.

[17] Khazaie K, Bonertz A, Beckhove P. Current developments with peptide-based human tumor vaccines [J]. *Curr Opin Oncol*, [2009-09-16]. <http://www.pubmed.com>

[18] Shumway NM, Ibrahim N, Ponniah S, *et al*. Therapeutic breast cancer vaccines: a new strategy for early-stage disease [J]. *Bio-Drugs*, 2009, 23(5): 277-287.

[19] McArdle SE, Rees RC. Tumor immunology: new perspectives [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(18): 7157-7159.

[20] Srivastava RM, Khar A. Dendritic cells and their receptors in anti-tumor immune response [J]. *Curr Mol Med*, 2009, 9(6): 708-724.

[21] Fernandez S, Palmer DR, Simmons M, *et al*. Potential role for toll-like receptor 4 in mediating escherichia coli maltose-binding protein activation of dendritic cells [J]. *Infect Immun*, 2007, 75(3): 1359-1363.

[22] 赵小霞, 台桂香, 马吉春, 等. 大肠杆菌麦芽糖结合蛋白 (MBP) 诱导小鼠 Th1 细胞的活化作用 [J]. *中国免疫学杂志*, 2009, 25(6): 504-507.

[23] Phan GQ, Yang JC, Sherry RM, *et al*. Cancer regression and autoimmunity induced by cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(14): 8372-8377.

[24] Baxevasis CN, Perez SA, Papamichail M. Combinatorial treatments including vaccines, chemotherapy and monoclonal antibodies for cancer therapy [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2009, 58(3): 317-324.

[25] 罗荣城, 姚广裕. 肿瘤分子靶向治疗与生物化疗进展 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2009, 16(2): 101-105.

[26] Cramer DW, Titus-Ernstoff L, McKolanis JR, *et al*. Conditions associated with antibodies against the tumor-associated antigen MUC1 and their relationship to risk for ovarian cancer [J]. *Cancer Epidem Biomar Prev*, 2005, 14(5): 1125-1131.

[27] Albonico HU, Bräker HU, Hüsler J. Febrile infectious childhood diseases in the history of cancer patients and matched controls [J]. *Med Hypotheses*, 1998, 51(4): 315-320.

[28] Krone B, Kömel KF, Grange JM, *et al*. Impact of vaccinations and infectious diseases on the risk of melanoma-evaluation of an EORTC case-control study [J]. *Eur J Cancer*, 2003, 39(16): 2372-2378.

[收稿日期] 2009 - 09 - 30 [修回日期] 2009 - 10 - 10
[本文编辑] 韩 丹