

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2011.04.001

· 专家论坛 ·

## 肿瘤免疫学的热点与潜在方向——第 98 届美国免疫学年会相关报道之启示

黄波(华中科技大学同济医学院生物化学与分子生物学系,湖北武汉 430030)



黄波,教授、博士生导师。于 2002 年获生物化学与分子生物学专业博士学位后,分别在瑞典 Karolinska Institute、加拿大 University of Calgary 及美国 Mount Sinai School of Medicine 从事博士后研究工作,2006 年初回国后在华中科技大学同济医学院从事肿瘤免疫的研究。近年来,在阐明肿瘤免疫抑制微环境的成因及其机制、调节性 T 细胞的清除及应用、以肿瘤微环境为靶点的肿瘤治疗等方面取得了一系列原创性成果。作为通信作者或第一作者在 *Blood*、*EMBO Rep*、*Cancer Res*、*J Immunol*、*Clin Cancer Res*、*J Biol Chem*、*PLoS One* 等国际主流杂志发表论文 26 篇,并受邀为 *Oncogene*、*Cancer Metastasis Rev*、*Cell Mol Immunol* 等杂志撰写综述。先后受邀在第 6 届中日双边肿瘤峰会(北海道)、第 70 届日本肿瘤年会(名古屋)、第 2 届 Treg 和 Th17 国际大会(上海)上作学术报告。E-mail: tjhuangbo@hotmail.com。

[摘要] 第 98 届美国免疫学年会于 2011 年 5 月 13 - 17 日在美国旧金山市成功召开,年会在抗体、B 细胞免疫、疫苗、肿瘤免疫学、免疫细胞代谢学等方面进行了重点研讨。聚焦年会上肿瘤免疫学相关的报道,其热点集中在肿瘤免疫抑制、肿瘤免疫治疗新的理念及 exosome 在肿瘤免疫中的两面性等方面。综观年会众多热门话题,免疫细胞代谢学极有可能成为今后免疫学发展的重要方向;与之相呼应,肿瘤细胞的代谢改变被认为是肿瘤的第 8 大特征,可能是未来肿瘤免疫学研究的潜在方向。

[关键词] 肿瘤免疫;肿瘤免疫抑制;肿瘤免疫治疗;exosome;免疫细胞代谢学

[中图分类号] R730.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2011)04-0347-04

### Current focus and perspective of tumor immunology: Inspiration from the 98<sup>th</sup> AAI annual meeting

HUANG Bo (Department of Biochemistry and Molecular Biology, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei, China)

[Abstract] The 98<sup>th</sup> annual meeting of the American Association of Immunology (AAI) was held in San Francisco in the United States on May 13 - 17, 2011. The meeting highlighted researches on antibodies, B cell immunobiology, vaccines, tumor immunology and metabolism of immune cells. As for tumor immunology, the focuses included tumor immune suppression, novel strategies for tumor immunotherapy, and dual functions of exosome in tumor immunology. It can be inferred that metabolism of immune cells may become an important future area of immunology. Meanwhile, the changed metabolism has been considered as the 8<sup>th</sup> characteristics of tumors, which may also casts new lights on future research of tumor immunology.

[Key words] tumor immunology; tumor immune suppression; tumor immunotherapy; exosome; metabolism of immune cell

[Chin J Cancer Biother, 2011, 17(4): 347-350]

第 98 届美国免疫学年会于 2011 年 5 月 13 - 17 日在美国太平洋西海岸城市旧金山市的会议中心成功召开。与前几届一样,这次大会亦设置了中国免疫学分会场,由曹雪涛院士和美国匹兹堡大学免疫学系主任 Olivera J. Finn 教授共同主持,5 位国内代表分别围绕免疫 microRNA 以及免疫蛋白组学作了精彩报告。整个分会场吸引了众多海外华人学者,亦有很多西方学者到会聆听。报告结束后,讨论气氛非常热烈,显示了国内免疫学发展的良好势头。本次免疫学

年会在抗体、B 细胞免疫、疫苗等方面给予了重点介绍,而对新的免疫学发展趋势和研究方向则聚焦在免疫细胞代谢学。同时,肿瘤免疫作为免疫学的重要组成部分,亦是本次大会的重点。笔者就这次大会有关肿瘤免疫学的热点与潜在方向给予回顾性介绍,并展开一定讨论。

[网络出版] <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20110714.1100.002.html>

## 1 肿瘤免疫学的热点依然集中在肿瘤免疫抑制方面

将感染和肿瘤消退联系在一起可追溯至18世纪,但仅为观察现象而已,并不能代表肿瘤免疫学的开端。自19世纪末期,纽约癌症医院(现为Memorial Sloan-Kettering癌症中心)的Dr. Coley医生首次报道直接利用死亡细菌进行癌症治疗,即所谓的Coley毒素,从而开创了肿瘤免疫研究和肿瘤免疫治疗的先河<sup>[1]</sup>。Dr. Coley的肿瘤免疫治疗更多地是利用了机体固有免疫,如激活巨噬细胞、大量产生肿瘤坏死因子TNF- $\alpha$ 等。进入20世纪90年代,肿瘤抗原的发现以及作为专职抗原提呈细胞的树突状细胞体外扩增技术的建立,大大推动了获得性抗肿瘤免疫,特别是T细胞抗肿瘤免疫的蓬勃发展,被认为可以用于清除以及控制肿瘤。然而,大量临床试验效果均不理想,直接导致了对肿瘤免疫更深层次的思考,表现为近年来对肿瘤免疫抑制的集中研究,并在此基础上将肿瘤免疫监视理论升华为肿瘤免疫编辑理论,后者认为肿瘤和免疫的相互作用包括肿瘤免疫监视、肿瘤免疫平衡以及肿瘤免疫逃逸三个阶段<sup>[2-3]</sup>。尽管前两个阶段免疫系统对肿瘤发挥杀伤作用,但进入第三个阶段,免疫则对肿瘤产生促进作用,这主要是因为肿瘤组织中大量聚集抑制性免疫细胞群,主要为髓系来源抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)和调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)。

以Dr. Gabrilovich(H. Lee Moffitt癌症中心)、Dr. Bronte(Padua大学)和Dr. Ostrand-Rosenberg(Maryland大学)等为代表的学者在肿瘤MDSC方面进行了10多年的开创性研究,并发展至目前成为肿瘤免疫研究的热点与重点<sup>[4-6]</sup>。MDSC是造血干细胞向髓系分化时所产生的的一群高度异质的不成熟的髓性细胞。尽管Gr-1和CD11b双阳性被广泛用于标记MDSC,但目前研究者进一步用CD11b<sup>+</sup>Ly6G<sup>+</sup>Ly6C<sup>-</sup>和CD11b<sup>+</sup>Ly6G<sup>-</sup>Ly6C<sup>+</sup>将MDSC分为粒性MDSC和单核MDSC<sup>[7]</sup>。机体在正常状态下,骨髓仅含极低比例的Gr-1<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>的不成熟髓性细胞,且其几乎不具备抑制功能。但在肿瘤和其他慢性炎症情况下,MDSC在骨髓、脾脏、炎症部位大量聚集,通过多种机制发挥免疫抑制作用<sup>[8]</sup>。尽管近年来对MDSC进行了大量、深入的研究,但诸多基本问题仍有待阐明,包括为什么各种炎症因子如VEGF、GM-CSF、SCF、IL-1、PGE2等都能够调控MDSC的聚集;调控MDSC分化的分子机制是什么;MDSC的趋化机制等。

本次大会设置肿瘤微环境免疫抑制分会场,分别

报道肿瘤来源的G-CSF促进体内粒性MDSC发展;COX2和PGE2形成正反馈诱导DC向MDSC分化,从而维持卵巢癌的免疫抑制。另有报道指出,抑制组蛋白去乙酰化酶的活性可促进GM-CSF介导MDSC体内和体外的扩增。在海报方面,MDSC被显示通过诱导胸腺iNKT17细胞促进肿瘤转移;HMGB1对MDSC具有调节作用;谷胱甘肽转移酶对肿瘤诱导的MDSC的生存具有调节作用。与以往不同,本次会议对Treg与肿瘤关系的报道并不突出,但对于调节性B细胞对肿瘤的促进作用,则有专门报道。

## 2 肿瘤免疫治疗新的设计理念

面对传统的肿瘤免疫治疗临床效果不理想的局面,利用免疫学原理设计新的免疫治疗策略,以提高免疫治疗的效果,成为本次大会肿瘤免疫治疗报道的主流,可从以下几点进行窥测。

### 2.1 恒定链不依赖的MHC II类分子限制性抗原肽

抗肿瘤免疫的核心是诱导肿瘤特异性CD8<sup>+</sup>CTL,CD4<sup>+</sup>辅助性T细胞(Th)对CTL的激活和记忆性T细胞的产生及其质量则具有非常重要的作用。肿瘤特异性Th细胞的活化依赖于MHC II提呈肿瘤抗原。对此过程,恒定链(invariant chain)对于MHC运输至溶酶体、与抗原肽结合及折叠起到非常关键的作用<sup>[9]</sup>。然而,Ostrand-Rosenberg实验室报道恒定链缺乏的肿瘤细胞膜表面依然表达MHC II-肿瘤抗原肽复合物,并可诱导更强烈的T细胞免疫应答<sup>[10]</sup>。基于此,从恒定链缺乏的肿瘤细胞制备MHC II限制性的抗原肽可用于开发新型的抗肿瘤疫苗(图1)。

### 2.2 单克隆TCR-抗CD3 ScFv的融合蛋白

TCR是T细胞膜表面结合受体,通过识别MHC-肽复合物构成机体识别肿瘤细胞的主要手段。依靠TCR识别,T细胞能够攻击肿瘤细胞,并募集其他免疫细胞,形成抗肿瘤免疫反应。因此,TCR具有潜在的抗肿瘤免疫应用价值。但是,人体T细胞对抗原肽的亲合力低下,介于5~250  $\mu\text{mol/L}$ 。这种低亲和力的可溶性TCR被认为在体内不能与抗原肽结合足够长时间以对肿瘤细胞产生有效杀伤。这次大会上,英国Immunocore Ltd公司报道,将高亲和力的单克隆TCR与抗CD3的ScFv融合,构建双功能蛋白抗肿瘤疫苗。高亲和力的单克隆TCR与肿瘤细胞结合,而CD3抗体则与T细胞结合,并诱导T细胞活化,从而对肿瘤细胞杀伤,且不受T细胞本身的特异性限制(图2)。

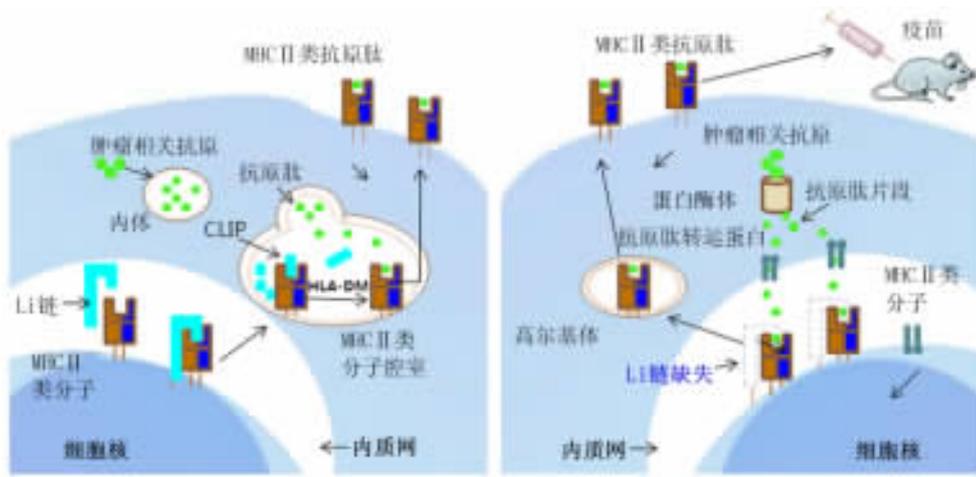


图 1 恒定链不依赖的 MHC II 类分子限制性抗原肽

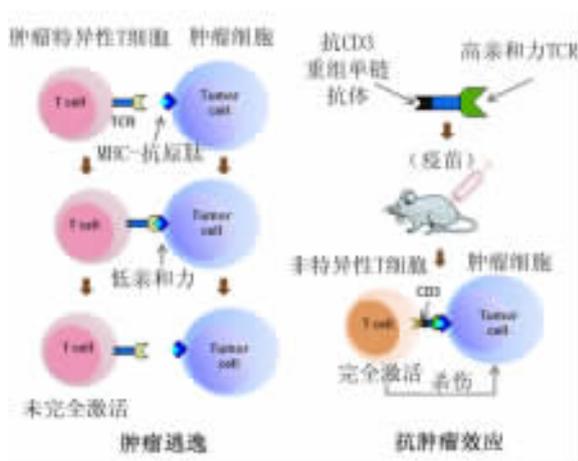


图 2 单克隆 TCR-抗 CD3 ScFv 的融合蛋白

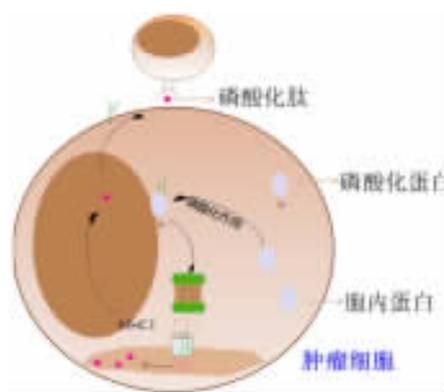


图 3 磷酸化的肿瘤抗原肽

### 2.3 磷酸化的肿瘤抗原肽

肿瘤免疫治疗主要指对肿瘤相关或者肿瘤特异性抗原的排斥,从而导致对肿瘤细胞的杀伤效果。尽管这种免疫反应在体外可以被检测,但临床试验效果并不理想。除了肿瘤微环境的免疫抑制外,另外一个重要原因是这些肿瘤抗原的本质大多数是肿瘤细胞过度表达的正常蛋白。磷酸化是细胞内蛋白质翻译后修饰的最普遍形式,由蛋白激酶所催化。在细胞恶性转化过程中,磷酸化级联反应发生异常调节,这种磷酸化的蛋白可能形成肿瘤特异性抗原。已有文献报道,磷酸化的蛋白可以在细胞内被加工,并通过 MHC I 或 II 类分子形式提呈在细胞表面。本次大会上,Engelhard 实验室报道,肿瘤相关的磷酸化肽经改造后产生肿瘤特异性 CD8<sup>+</sup> CTL,并杀伤肿瘤细胞,是一种新的抗肿瘤疫苗(图 3)。

### 3 Exosome 在肿瘤免疫中的两面性

细胞不但释放蛋白质分子与周围其他细胞进行信息交流,而且分泌膜囊泡等更复杂的结构进行信息传递。Exosome 即为膜囊泡结构的一种形式,其直径介于 50~100 nm,由内吞体部分膜结构内陷至腔内产生多个小囊泡,这种包含多囊泡的内吞体通过与细胞膜部分融合,将小囊泡释放至胞外,即为 exosome。Exosome 膜表面不仅表达一些受体,而且表达 MHC I 和 II 类-肽复合物,而其内部则含有父代细胞内的众多成分。除了抗原提呈细胞外,肿瘤细胞亦可释放 exosome。这种释放的 exosome 因为携带有肿瘤抗原,可以直接通过 MHC 分子提呈给 T 细胞;另外 exosome 内部包含众多调节分子,从而对肿瘤免疫产生较为深刻的影响<sup>[11]</sup>。本次大会 NCI 会场专门对 exosome 进行了介绍。来自法国居里研究所的 They 实验室报道利用 exosome 进行抗肿瘤

免疫治疗,进行了 I 期临床试验,且即将进入 II 期临床试验;然而,其他如 Whiteside TL 实验室、Zhang HG 实验室均报道 exosome 介导肿瘤免疫抑制,这是基于肿瘤来源的 exosome 本身包含了大量肿瘤来源的免疫抑制信号。因此,exosome 在肿瘤免疫中具有两面性,但目前的多数观点可能更倾向认为 exosome 介导肿瘤免疫抑制。

#### 4 生物化学代谢可能是今后肿瘤免疫研究的方向

免疫学经过最近几十年的蓬勃发展,在免疫细胞的发育与分化、趋化与归巢、功能与细胞内信号转导、凋亡与自稳等诸多方面已取得深刻认识,但是对于这一切生物学事件背后的物质基础,即传统的生物化学代谢,包括糖、脂类和氨基酸的代谢,对免疫细胞调控的了解依然非常缺乏。本次大会在主要分会场报道了免疫细胞代谢深刻影响淋巴细胞发育分化、功能以及生与死。如 Rathmell JC 实验室报道效应性 T 细胞利用糖酵解途径进行代谢,而 Treg 则利用脂肪酸的氧化进行代谢。Pearce EL 则报道代谢途径的变化决定记忆性 T 细胞的产生。与之相呼应的是,肿瘤细胞的代谢已被认为是肿瘤的第 8 大特征,成为当前肿瘤研究的热点。因此,生物化学中的代谢极有可能成为今后免疫学研究的一个重要方向,而对于肿瘤免疫而言,则是如何通过代谢的修饰来调控免疫细胞的表型和功能,从而产生最佳的抗肿瘤免疫效应。

肿瘤免疫学不仅涉及免疫学的各个研究领域,亦包含其他生命学科如生物化学、生物物理学等的基本理论,如何将免疫学以及其他生命学科的原理运用到肿瘤免疫学的研究中,应是所有肿瘤免疫学研究者共同思考的问题,这也是本文的初衷,并希望本文对读者从不同角度思考肿瘤免疫时能够有所帮助。

#### [ 参考文献 ]

[ 1 ] Coley WB. Further observations upon the treatment of malignant

tumors with the toxins of erysipelas and *Bacillus prodigiosus* with a report of 160 cases [ J ]. John Hopkins Hospital Bulletin, 1896, 7: 175.

[ 2 ] Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, et al. Cancer immunoediting: From immunosurveillance to tumor escape [ J ]. Nat Immunol, 2002, 3( 11 ): 991-998.

[ 3 ] Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: Integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion [ J ]. Science, 2011, 331( 6024 ): 1565-1570.

[ 4 ] Corzo CA, Condamine T, Lu L, et al. HIF-1 $\alpha$  regulates function and differentiation of myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment [ J ]. J Exp Med, 2010, 207( 11 ): 2439-5243.

[ 5 ] Marigo I, Bosio E, Solito S, et al. Tumor-induced tolerance and immune suppression depend on the C/EBP beta transcription factor [ J ]. Immunity, 2010, 32( 6 ): 790-802.

[ 6 ] Ostrand-Rosenberg S. Myeloid-derived suppressor cells: More mechanisms for inhibiting antitumor immunity [ J ]. Cancer Immunol Immunother, 2010, 59( 10 ): 1593-1600.

[ 7 ] Gabrilovich DI, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system [ J ]. Nat Rev Immunol, 2009, 9( 3 ): 162-174.

[ 8 ] Ostrand-Rosenberg S, Sinha P. Myeloid-derived suppressor cells: Linking inflammation and cancer [ J ]. J Immunol, 2009, 182( 8 ): 4499-4506.

[ 9 ] Romagnoli P, Germain RN. The CLIP region of invariant chain plays a critical role in regulating major histocompatibility complex class II folding, transport, and peptide occupancy [ J ]. J Exp Med, 1994, 180( 3 ): 1107-1113.

[ 10 ] van Luijn MM, Chamuleau ME, Rensing ME, et al. Alternative li-independent antigen-processing pathway in leukemic blasts involves TAP-dependent peptide loading of HLA class II complexes [ J ]. Cancer Immunol Immunother, 2010, 59( 12 ): 1825-1838.

[ 11 ] Wolfers J, Lozier A, Raposo G, et al. Tumor-derived exosomes are a source of shared tumor rejection antigens for CTL cross-priming [ J ]. Nat Med, 2001, 7( 3 ): 297-303.

[ 收稿日期 ] 2011 - 06 - 10 [ 修回日期 ] 2011 - 06 - 20

[ 本文编辑 ] 王莹

### 本期广告目次

沈阳三生制药有限责任公司 .....	封二
上海医元生物基因发展有限公司 .....	封三
碧迪医疗器械有限公司 .....	封四