

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2018.01.003

· 专家论坛(专题) ·

精准医学与膀胱癌的个体化诊疗

毛凯晟¹, 阎海²(1. 北京泛生子基因科技有限公司, 北京 102206; 2. 美国杜克大学医学中心 病理系 Preston Robert Tisch 脑肿瘤中心, 美国北卡罗来纳州 达勒姆)

[摘要] 膀胱癌是泌尿系统最为常见的恶性肿瘤之一, 传统的临床模式越来越难以满足膀胱癌诊疗精准化的需求。随着癌症基因组图谱、纪念斯隆凯特琳-万人癌症基因组计划和人类蛋白质图谱等海量数据的涌现, 新的分子标志物及治疗靶点得以显露, 为精准的膀胱癌诊断、治疗和预后判断提供更充分和可靠的依据。从而以结合临床资料与组学大数据为基础驱动的精准医学体系, 将会越来越多地应用于临床。以二代基因测序和液体活检技术为代表的新型检测技术不断成熟、成本降低及卫生资源投入力度加大, 其临床可及性也越来越高, 可辅助医生为更多的膀胱癌患者提供更加准确有效的诊疗方案。本文主要介绍癌症精准医疗的发展及其在膀胱肿瘤领域中的研究与应用现状。

[关键词] 膀胱癌; 精准医学; 基因组学; 液体活检; 大数据

[中图分类号] R737.14; R730.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)01-0017-06

Precise medicine and individualized diagnosis and treatment of bladder cancer

MAO Kaisheng¹, YAN Hai²(1. Genetron Health (Beijing) Technology, Co. Ltd., Beijing 102206, China; 2. the Preston Robert Tisch Brain Tumor Center at Duke, Department of Pathology, Duke University Medical Center, Durham, NC, U S A)

[Abstract] Bladder cancer is one of the most common malignant tumors of urinary system. It has been more and more difficult to diagnose and treat bladder cancer with old clinical models. Neo-biomarkers and actionable targets emerge with the incoming big data such as TCGA (the cancer genome atlas), MSK-IMPACT (Memorial Sloan-Kettering-integrated mutation profiling of actionable cancer targets), and HPA (human protein atlas) etc, providing more sufficient and reliable basis for the precise diagnosis, treatment and prognosis of bladder cancer. Precision medicine systems based on clinical data and omics information will be applied to the clinic more widely. More investment from government, lower cost and the constant development in new techniques represented with NGS (next generation sequencing) and liquid biopsy all make the precision medicine available from bench to bed, which will provide patients with more accurate and effective diagnosis and treatment. Here, we mainly summarize the development of precision medicine and its study and clinical application in bladder cancer.

[Key words] bladder cancer; precision medicine; genomics; liquid biopsy; big data

[Chin J Cancer Biother, 2018, 25(1): 17-22. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2018.01.003]



阎海 博士, 美国杜克大学神经肿瘤讲席教授、病理系终身教授、癌症生物学与药理学系教授, 癌症分子基因组学实验室主任; 中国国家神经系统疾病临床医学研究中心脑肿瘤专业委员会委员; 脑胶质瘤分子分型和 IDH1/2 靶向治疗研究的开拓者和奠基人, 北京泛生子基因科技有限公司创始人、首席科学家。先后获得美国脑瘤基金会颁发的肿瘤基因组奠基人杰出科研奖、美国癌症研究学会 (AACR) 唯一的科学团队奖、美国癌症协会研究学者奖、James S. McDonnell 基金研究奖、“抗脑瘤之声”研究奖、Preston Robert Tisch 脑肿瘤研究中心研究学者奖和杜克大学医学院杰出教授奖等多个奖项。

肿瘤不仅是全球性的医疗卫生问题, 对其进行合理的诊疗管理也是一项重大的社会性难题。为了更加充分地利用现有资源, 提高癌症患者诊疗的有效率, 降低医疗资源的无效投入, 亟需对现有的医学体系进行增强与革新, 精准医学 (precision medicine) 或称为个体化医疗 (personal medicine) 应运

[作者简介] 毛凯晟 (1987-), 男, 博士, 主要从事癌症基因组学的研究及产品设计, E-mail: kaisheng.mao@genetronhealth.com

[通信作者] 阎海 (YAN Hai, corresponding author), E-mail: hai.yan@duke.edu

[优先发表] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20180116.0913.002.html>

而生。广义上,精准医学的开展是通过多学科多组学信息相结合,综合评估患者的临床与社会属性,制定和实施个性化疾病诊疗方案加以实现。而在这一目标实施的过程中,肿瘤基因组学的研究与应用是当下发展前景最为看好的一个方向。它有赖于对个体进行有效的基因组测序与生物信息分析,以解决既往对于肿瘤诊断不够精细和治疗缺乏针对性的问题,并由此向更多的领域进行拓展。膀胱癌精准治疗的发展需要综合包括肿瘤基因组学在内的分子标志物及临床资料等各方面信息,从而为膀胱癌分子分型以及疗效和预后判断等提供重要的科学依据和临床指导,实现对于疾病和特定患者进行个性化精准治疗的目的,提高疾病诊治与预防的效益。

1 精准医学的发展

精准医学概念的提出与推广得益于自2011年起美国奥巴马政府计划与推行的医疗改革^[1],但它的到来其实也是医学、生物学、信息学等方面知识不断积累与相关技术产业革新突破的结果。享有“人类生命科学‘登月计划’”盛誉的人类基因组计划(human genome project,HGP)可以被认为是开启这一切的钥匙。之后经过工艺上不断地优化改进,高通量平行基因测序技术成为现实,短序列重新组装等生物信息算法成熟,测序成本降低,其可及性大大提高,使得二代基因测序(next generation sequencing,NGS)技术成为当下基因组学研究的主流工具(图1)^[2]。

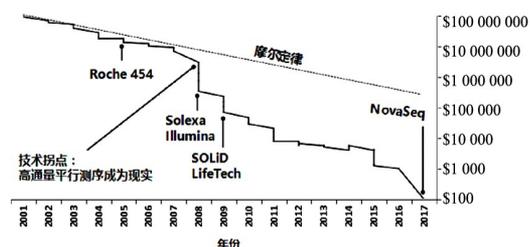


图1 单人全基因组测序成本^[2]

随之而来的是大量肿瘤基因组学研究的开展。目前由美国国立卫生研究院(National Institutes of Health,NIH)和国立人类基因组研究所(National Human Genome Research Institutes,NHGRI)共同管理的癌症基因组图谱(the cancer genome atlas,TCGA)计划以及包括中国在内的国际肿瘤基因组协作组(International Cancer Genome Consortium,ICGC)支持的肿瘤基因组学研究产生了有史以来最大的癌症基因研究数据集,由此精准医学在肿瘤诊疗方向的工作重心需要更多地偏向对这些信息

的深入发掘与临床应用转化。中国政府对精准医疗也相当重视,并已提高到国家战略高度,预计在2015—2030年,将会有600亿元投入到该领域中。

2 组学大数据和膀胱癌的精准诊疗

膀胱癌是泌尿系统最为常见的恶性肿瘤之一,以往基于组织病理学和影像学的临床分期分级系统(如TNM分期等)越来越难以满足膀胱癌精准诊疗的需求。精确的分期分级不仅对于疾病诊断及预后判断有指导作用,也对治疗方式的选择具有重要的参考价值^[3]。例如,如何能早期发现肿瘤并进行干预,如何为原本需要行膀胱癌根治术的患者争取更大程度的功能保留,都是目前临床上面临的巨大挑战。而传统的诊断方式不能或极少能够对此进行有效的判断,由此需要改进方法学,从更新的角度和更深的层次进行探索。

TCGA在2014年公布了对131例未行化疗的高级别肌层浸润性膀胱癌患者样本的基因组、转录组及蛋白表达等多层面综合分析的结果,采用深度的全外显子组测序(whole exome sequencing,WES)与SNP阵列、低深度全基因组测序(whole genome sequencing,WGS)相结合的策略,共找出了302个外显子突变(其中*PVRL4*、*BCL2L1*和*ZNF703*等基因变异为首次报道)、57个小范围和22个染色体水平的体细胞拷贝数变异(以*CDKN2A*低表达最为常见,47%的样本中可检出);再结合129例样本的转录组测序(RNA-seq)的结果,绘制出膀胱癌基因变异图谱(图2);分析RNA-seq数据发现存在一类以*FGFR3*突变功能异常激活为特征的分子亚型,其中包含以*FGFR3-TCAAC3*融合为表现形式的变异,而这种突变以往还见于脑胶质瘤中^[4]。类似于在今年美国临床肿瘤学会(ASCO)会议公布的药物LOXO-101靶向针对*NTRX*基因融合突变^[5],可有效治疗携带该分子特征的13种不同的肿瘤。针对这一突变形式的靶向药物将可能被用于更多的肿瘤患者。

早在2013年,由Guo等^[6]带领的中国团队学者就已经开始采用NGS技术对膀胱癌进行了研究,通过对99例尿路移行上皮细胞肿瘤患者的样本进行全外显子测序共找出约11 240个体细胞基因突变,有13个突变基因之前研究未见报道,其中*STAG2*功能缺失性突变(包括无义突变、截短突变、拷贝缺失和启动子甲基化等)与较差的临床预后有着显著性关联;另外还发现了一些同样与姐妹染色单体结合及分离过程相关的突变基因,如*ESPL1*等。研究同时还补充了低深度全基因组测序数据用以发现基因拷贝数变异(copy number variation,CNV),以及通过RNA-seq

来寻找有意义的基因重排/融合现象。与TCGA数据相比,两者均发现 *FGFR3-TACC3* 融合突变导致的 *FGFR3* 高表达,但是在后者研究中 *HRAS* 错义突变出现的

频率更高,也提示在不同的群体间肿瘤的基因谱分布存在差异。

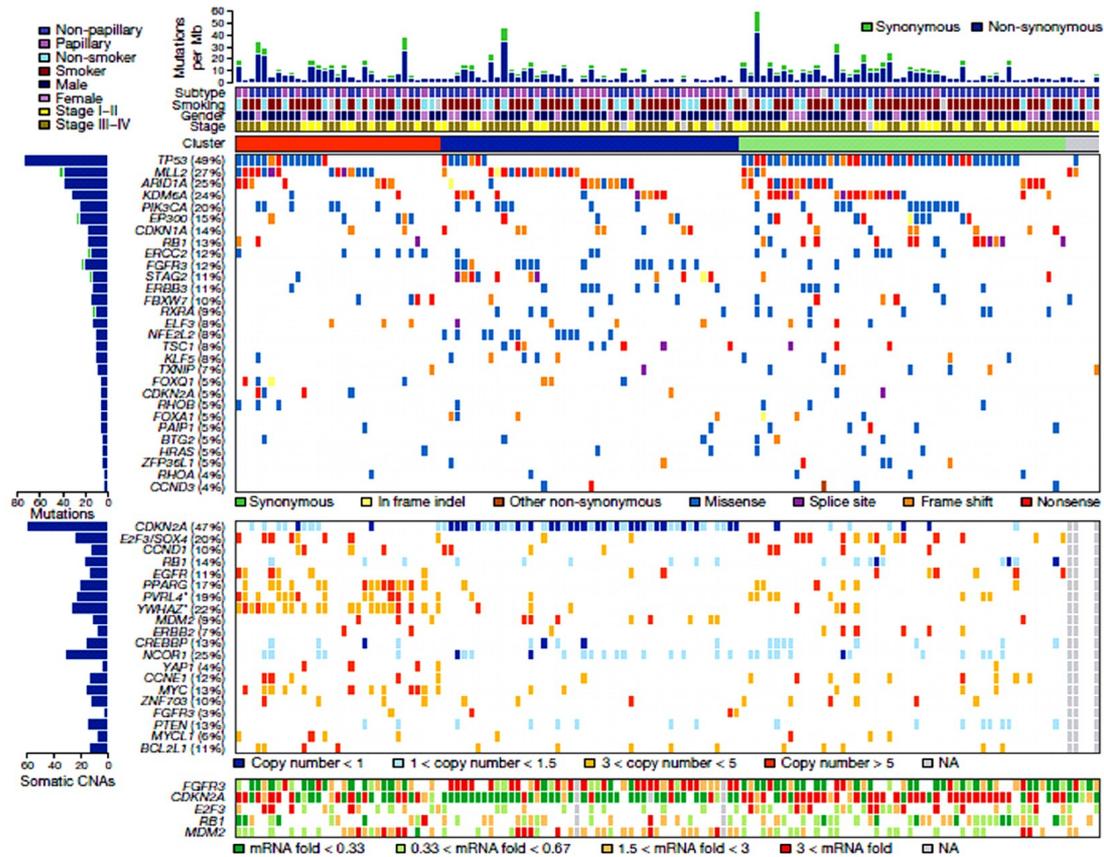


图2 TCGA 研究绘制的膀胱癌基因突变图谱^[4]

除了上述探究新的突变形式,为新药开发寻找靶点之外,基因组学研究还可以帮助解答既往在临床中出现的疑问。铂类为基础的新辅助化疗可以将肌层浸润性膀胱癌的死亡风险降低14%~25%^[7-8],26%~38%的患者在接受新辅助化疗后病理分级下降甚至完全缓解(降至pT0或pTis)^[9];而相较于浸润性膀胱癌(pT2),pT0/pTis患者的5年生存率要高出一倍(85% vs 43%)^[10]。然而,由于目前没有良好的区分可获益人群的预测因子,许多患者不得已接受疗效未知的治疗,同时又忍受着化疗药物不小的毒副作用。铂类药物主要以引起DNA交联的增多,干扰DNA复制和基因转录,并最终促成细胞死亡。而正常细胞可以通过核酸剪切修复(nucleotide excision repair,NER)和同源重组(homologous recombination,HR)等机制修复其导致的DNA损伤^[11-12],其中NER途径包括 *ERCC1-5*、*CDK7*、*XPA* 和 *XPC* 等多种基因,而HR途径包括 *BRCA1/2* 等基因。Van Allen等^[13]在2015年通过对50例肌层浸润性尿路上皮癌样本进行120X的全外显子测序研究,证实了肿瘤细胞中 *ERCC2*

缺失性突变可以作为对铂类药物敏感的一个指征。

尽管上述以全基因、全外显子测序的研究方法已日趋成熟,但由于存在测序深度与成本的约束,以及捕获不完全对编码区偏倚等因素使得还有许多测序难以覆盖的未知领域值得进一步探索。例如,既往研究发现端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase, *TERT*)基因突变持续激活可通过维持端粒延长等多种途径使得细胞永生而无法凋亡。而在膀胱癌、黑色素瘤及脑胶质瘤中存在大量的 *TERT* 启动子突变^[14],并且在膀胱及尿路上皮肿瘤中至少存在10余种不同的突变形式^[15],但是在上述的TCGA等研究中并未囊括或有相关发现。在2017年5月,由纪念斯隆凯特琳癌症中心(Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, MKSCC)主导的万人癌症基因计划(integrated mutation profiling of actionable cancer targets, IMPACT)采用靶向深度测序的策略对62大类包括膀胱癌在内的总共10 336例患者的10 945例肿瘤样本进行检测^[16],通过两种包含重要癌症基因的检测Panel(341-gene,

26%;410-gene,74%)进行超过700X等深度测序分析,其中就证实了约70%的膀胱癌中存在TERT启动子突变,且这一基因的突变与预后不良有关。与以往所采用150X左右的WES测序策略相比,有9%的突变会被遗漏,而这其中就可能包含如*BRAF*、*EGFR*、*MET*等可作为药物治疗靶点的信息。研究还发现,在不同肿瘤中导致体细胞突变负荷增加的因素也不尽相同,如在膀胱癌中载脂蛋白B mRNA编辑酶催化多肽样(apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide-like, APOBEC)诱变占主导地位,而在肠癌中则主要与错配修复(mismatch repair, MMR)机制相关(图3)。

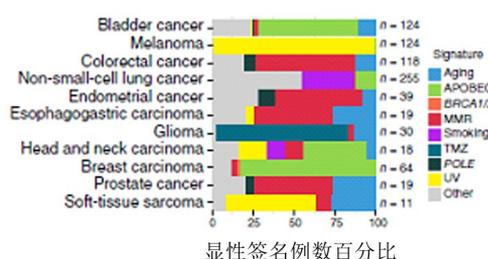


图3 导致不同癌症中突变负荷增加的因素^[18]

基于 Bert Vogelstein 等^[17]在微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)结直肠癌上成功应用程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)抑制剂的研究,2017年5月27日,FDA曾批准PD-1抑制剂派姆单抗(pembrolizumab)可用于携带有由于MMR缺陷等机制引起的MSI这一分子标记的各类肿瘤。同类型药物如阿特朱单抗(atezolizumab)、纳武单抗(nivolumab)、德瓦鲁单抗(durvalumab)、派姆单抗等目前均已被FDA审批通过用于治疗膀胱癌。而越来越多的研究^[18]证实,肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)与PD-1/PD-L1抑制剂治疗效果关系密切,这就提示在使用该类药物对膀胱癌进行免疫治疗中可能需要关注的分子背景与肠癌并不相同。

为了更充分地研究不同肿瘤中各类分子功能与疾病进展、生存及预后的关系,2017年8月,瑞典皇家理工学院等机构的研究人员综合分析TCGA与人类蛋白质图谱(human protein atlas, HPA)数据,发布了一幅“人类癌症病理图谱”(human pathology atlas, HPA)^[19]。通过对17种主要的肿瘤共7932例组织样本进行全转录组数据发掘,并结合临床病理资料绘制出90多万条生存曲线,这一数据库可以为今后建立个性化的生存模型、预测蛋白水平肿瘤代谢变化以及针对性地药物治疗奠定基础(图4)。研

究^[19]发现,虽然总体而言细胞分裂生长相关基因功能上调和分化相关功能下调提示预后不良,但并没有哪个基因可以笼统地提示所有类型肿瘤的预后关系。某些情况下,个体的肿瘤与其他不同类型的肿瘤的相似程度甚至要大于其被诊断的肿瘤类型,而又有一些部位/器官,如肝、骨髓等其正常组织与癌组织间差异甚微。研究中也包含了膀胱癌及尿路上皮肿瘤与预后相关的高表达基因(表1)。虽然这些基因目前可能预示着较差的预后,但仍需要在进一步的临床实践中加以验证。另外,如果能针对其开发药物进行治疗干预,肿瘤中携带这些变异基因反而可能成为这一类患者的幸运。

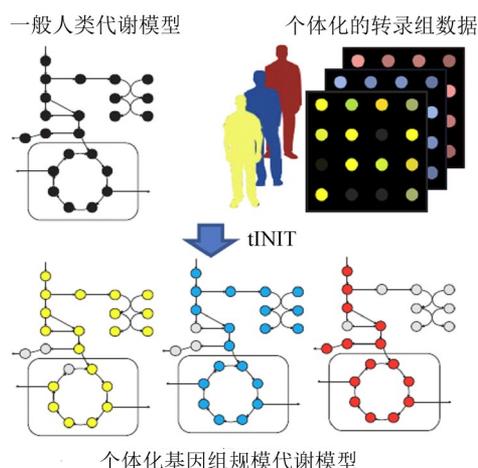


图4 功能与代谢分析为基础的肿瘤预测模型^[19]

表1 膀胱癌中高表达基因与预后的关系^[19]

预后较差的基因	预后较好的基因
<i>EHBP1</i>	<i>TRIM38</i>
<i>EMP1</i>	<i>GSDMB</i>
<i>HSPB6</i>	<i>CXorf38</i>
<i>TM4SF1</i>	<i>PTPN6</i>
<i>AHNAK</i>	<i>ZNF524</i>
<i>KLK5</i>	<i>MITD1</i>
<i>MYO1D</i>	<i>LIPT1</i>
<i>PLD1</i>	<i>CCNL2</i>
<i>SHTN1</i>	<i>ZNF224</i>
<i>HTRA1</i>	<i>ZNF182</i>

3 液体活检和膀胱癌的精准诊疗

目前精准医学另一大热点是液体活检(liquid biopsy),主要应用于孕前检查、癌症监测等。肿瘤液体活检主要以检测循环系统及各类体液中少量生物学

证据,包括循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)、循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)等,得到的信息可用于进一步指导临床诊断、治疗和预后等。既往由于认知不足与技术限制,只有零星报道可在血液中找到游离的肿瘤细胞。随着2003年有Bert Vogelstein等先行者发明BEAMing技术^[20],将核酸检测推向单个分子水平,基于血液的液体活检才开始走向临床。随着NGS技术的发展,以及Safe-seqS技术的出现^[21],高通量准确检出低频变异基因成为可能,目前已经在结直肠癌、肺癌等有了越来越多的应用与报道。膀胱及尿路上皮肿瘤由于大部分在尿路中生长,对液体活检而言,尿液将成为一种非常有潜力的检测样本,且比血液检测更加“无创”。临床上目前对于尿液样本主要采用细胞学镜检、FISH、核基质蛋白22(nuclear matrix protein 22, NMP22)等多种手段,但在检测性能上仍无法很好地满足临床需求(表2)^[22]。2016年van Kessel等^[23]结合SNaPshot和Methy-PCR技术,对154例血尿患者的尿液中包括TERT在内的7种核酸分子标记进行检测用以鉴别膀胱肿瘤,发现检测敏感度、特异度分别可达97%和83%,阴性预测率高达99.9%。近期国外MDxHealth公司基于此项研究进行产品化并推出AssureMDx[□]用于临床,有望在美国可减少约7成左右非必需的膀胱镜检查^[24]。由此显现出基于测序等分子检测的巨大优势,同时这些检测结果还可以向治疗及预后判断方向进行拓展。

表2 常用尿液中分子检测的性能^[22]

方法	敏感性	特异性
NMP22定量	0.69(0.62~0.75)	0.77(0.70~0.83)
NMP22定性	0.58(0.39~0.75)	0.88(0.78~0.94)
FISH	0.63(0.50~0.75)	0.87(0.79~0.93)

4 结 语

精准医学是医学发展的一个新的阶段,贯穿于肿瘤诊断、治疗、预后等整个过程中。在肿瘤领域中NGS检测与液体活检作为强有力的工具,可以极大地延伸对于疾病的认知,并逐渐改变以往的诊疗模式。精准医学也将成为膀胱癌今后诊疗方式的主流,随着组学大数据的逐步完善,将会发现更多的分子标志物为膀胱癌的分型及对膀胱癌患者的治疗和预后判断提供重要的科学依据。目前,国内应用的数据主要来源于国外的研究结果,其实用性有待进一步临床结果鉴定;中国也亟需建立一套符合国人

诊疗体系的共享与利用的数据与资源,早日完善诊疗的精准化、个体化,可以让更多膀胱癌患者减少痛苦、延长生存、提高生活质量。

[参 考 文 献]

- [1] NATIONAL RESEARCH COUNCIL. Committee on a framework for developing a new taxonomy of disease. Toward precision medicine: building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease[R]. Washington DC: National Academies Press, 2011.
- [2] WETTERSTRAND K A. DNA sequencing costs: data from the NH-GRI genome sequencing program (GSP)[R/OL]. <http://www.genome.gov/sequencingcostsdata>. 2017.
- [3] 黄健,陈旭,林天歆. 膀胱癌精准诊疗进展[J]. 微创泌尿外科杂志, 2016, 5(3):129-131. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5146.2016.03.001.
- [4] SINGH D, CHAN J M, ZOPPOLI P, et al. Transforming fusions of FGFR and TACC genes in human glioblastoma[J]. Science, 2012, 337(6099): 1231-1235. DOI: 10.1126/science.1220834.
- [5] RICCIUTI B, BRAMBILLA M, METRO G, et al. Targeting NTRK fusion in non-small cell lung cancer: rationale and clinical evidence[J]. Med Oncol, 2017, 34(6): 105. DOI: 10.1007/s12032-017-0967-5.
- [6] GUO G, SUN X, CHEN C, et al. Whole-genome and whole-exome sequencing of bladder cancer identifies frequent alterations in genes involved in sister chromatid cohesion and segregation[J]. Nature Genet, 2013, 45(12): 1459-1463. DOI: 10.1038/ng.2798.
- [7] FREIHA F, REESE J, TORTI F M. A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer[J]. J Urol, 1996, 155(2): 495-499. DOI: 10.1097/00005392-199602000-00022.
- [8] VALE C L. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration[J]. Eur Urol, 2005, 48(2): 202-205. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.04.005.
- [9] DASH A, PETTUS J A, BOCHNER B H, et al. Efficacy of neo-adjuvant gemcitabine plus cisplatin (GC) in muscle-invasive urothelial cancer (UC)[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(Suppl 18): 5077.
- [10] SONPAVDE G, GOLDMAN B H, SPEIGHTS V O, et al. Quality of pathologic response and surgery correlate with survival for patients with completely resected bladder cancer after neoadjuvant chemotherapy[J]. Cancer, 2009, 115(18): 4104-4109. DOI: 10.1002/cncr.24466.
- [11] COMPE E, EGLY J M. TFIIF: when transcription met DNA repair [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2012, 13(6): 343-354. DOI: 10.1038/nrm3350.
- [12] NICKERSON M L, WITTE N, IM K M, et al. Molecular analysis of urothelial cancer cell lines for modeling tumor biology and drug response[J]. Oncogene, 2017, 36(1): 35-46. DOI: 10.1038/ncr.2016.172.
- [13] VAN ALLEN E M, MOUW K W, KIM P, et al. Somatic ERCC2 mutations correlate with cisplatin sensitivity in muscle-invasive urothelial carcinoma[J]. Cancer Discov, 2014, 4(10): 1140-1153. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-0623.
- [14] KILLELA P J, REITMAN Z J, JIAO Y, et al. TERT promoter mutations

- occur frequently in gliomas and a subset of tumors derived from cells with low rates of self-renewal[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(15): 6021-6026. DOI: 10.1073/pnas.1303607110.
- [15] HUANG D S, WANG Z, HE X J, et al. Recurrent TERT promoter mutations identified in a large-scale study of multiple tumor types are associated with increased TERT expression and telomerase activation[J]. Eur J Cancer, 2015, 51(8): 969-976. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.03.010.
- [16] ZEHIR A, BENAYED R, SHAH R H, et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients[J]. Nat Med, 2017, 23(6): 703-713. DOI: 10.1038/nm.4333.
- [17] LE D T, URAM J N, WANG H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency[J]. N Engl J Med, 2015, 372(26): 2509-2520. DOI: 10.1056/NEJMoa1500596.
- [18] CHALMERS Z R, CONNELLY C F, FABRIZIO D, et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden[J/OL]. Genome Med, 2017, 9(1): 34[2017-10-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/863/>. DOI: 10.1186/s13073-017-0424-2.
- [19] UHLEN M, ZHANG C, LEE S, et al. A pathology atlas of the human cancer transcriptome[J]. Science, 2017, 357(6352). pii: eaan2507. DOI: 10.1126/science.aan2507.
- [20] DRESSMAN D, YAN H, TRAVERSO G, et al. Transforming single DNA molecules into fluorescent magnetic particles for detection and enumeration of genetic variations[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100(15): 8817-8822. DOI: 10.1073/pnas.1133470100.
- [21] KINDE I, WU J, PAPADOPOULOS N, et al. Detection and quantification of rare mutations with massively parallel sequencing[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(23): 9530-9535. DOI: 10.1073/pnas.1105422108.
- [22] CHOU R, GORE J L, BUCKLEY D, et al. Urinary biomarkers for diagnosis of bladder cancer: a systematic review and Meta-analysis [J]. Ann Int Med, 2015, 163(12): 922-931. DOI: 10.7326/M15-0997.
- [23] VAN KESSEL K E, VAN NESTE L, LURKIN I. Evaluation of an epigenetic profile for the detection of bladder cancer in patients with hematuria[J]. J Urol, 2016, 195(3): 601-607. DOI: 10.1016/j.juro.2015.08.085.
- [24] DAVID S A, PATIL D, ALEMOZAFFAR M, et al. Urologist use of cystoscopy for patients presenting with hematuria in the United States [J/OL]. Urology, 2017, 100: 20-26[2017-10-18]. <http://sciencedirect.com/science/journal/00904295>. DOI: 10.1016/j.urology.2016.09.018.
- [收稿日期] 2017-11-20 [修回日期] 2017-12-15
[本文编辑] 党瑞山

HLA 基因特征影响免疫检查点抑制剂疗效

· 科技动态 ·

PD-1 单抗为代表的免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint blockades, ICB) 在肿瘤免疫治疗领域取得了重大突破, 但是其总体有效率只有 30% 左右, 且有部分患者在经过治疗后出现了爆发性进展。因此, 寻找 ICB 疗效预测标志物已经成为重要的研究热点。以往大多数研究主要关注于肿瘤免疫表型、肠道微生物等外因, 对于先天性基因特征内因的研究, 尚不清楚。

该研究团队为了探究 HLA 基因对 ICB 疗效的影响, 收集了 1 500 多例接受过 ICB 治疗的患者病例资料, 并对其进行了生存分析。结果发现, HLA-I 分子杂合性越高, 患者越有可能获益。如果再考虑肿瘤突变负荷因素, 则获益更大。随后, 研究者又探究了单个 HLA-I 等位基因与 ICB 疗效的临床相关性, 发现含有 HLA-B44 超型等位基因的患者, 患者的生存率显著提高, 而含有 HLA-B62 超型等位基因的患者则相反。为了解析 HLA-I 等位基因影响 ICB 疗效的机制, 用分子动态 (molecular dynamic, MD) 模拟技术分析了 HLA-B44 和 HLA-B62 中等位基因的抗原结合槽结构变化。分析发现, 抗原结合槽中桥结构的灵活性会影响抗原多肽的结合和提呈, 进而影响免疫识别和应答。

该项研究首次将机体自身的先天性基因 HLA-I 的特征与 ICB 疗效联系起来。如果将 HLA 多样性的信息与肿瘤突变负荷的数据相结合, 可以为免疫检查点抑制剂疗效做出更好的预测模型。尽管人们无法改变自身的 HLA 基因, 但是了解更多有关免疫系统识别的机制有助于研发新的肿瘤免疫治疗方法, 例如新型疫苗的研发。各种 HLA 基因识别和结合抗原多肽的特征和选择性, 也有助于指导新型抗癌疫苗靶点的选择。

[虞淦军 摘译, 万涛 审阅. CHOWELL D, MORRIS L G T, GRIGG C M, et al. Patient HLA class I genotype influences cancer response to checkpoint blockade immunotherapy[J/OL]. Science, 2017, pii: eaao4572[2017-12-30]. <http://science.sciencemag.org/content/early/2017/12/06/science.aao4572.full>. DOI: 10.1126/science.aao4572.]