

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2018.01.005

· 专家论坛(专题) ·

转移性肾细胞癌生物治疗的现状及展望

甘欣欣, 王林辉(第二军医大学附属长征医院 泌尿外科, 上海 200003)

[摘要] 由于肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)的内在抵抗性,使得其对放、化疗均不敏感,生物治疗成为转移性肾细胞癌(metastatic renal cell carcinoma, mRCC)患者唯一的选择。随着对RCC的进一步了解,小分子靶向药物治疗已逐步取代了以往的细胞因子疗法。近年来,新型免疫疗法成为RCC生物治疗研究的热点;小分子靶向药物治疗和新型免疫疗法在RCC治疗中显示出极大的优势,提高了患者的生存时间和生活质量,但是反应率低、耐药、副反应等问题也随之出现。为RCC患者提供个体化治疗,让患者从治疗中得到更大的益处是临床工作者努力的目标。

[关键词] 肾细胞癌;生物治疗;靶向治疗;免疫疗法;精准治疗

[中图分类号] R737.11; R730.54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)01-0028-07

Current situation and prospect of biotherapy of metastatic renal cell carcinoma

GAN Xinxin, WANG Linhui (Department of Urology, Changzheng Hospital Affiliated to Second Military Medical University, Shanghai 200003, China)

[Abstract] Due to the inherent resistance, renal cell carcinoma (RCC) is insensitive to radiotherapy and chemotherapy; thus, biotherapy is the only option for patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). With the further understanding of RCC, small molecule targeted drug therapy has gradually replaced the previous cytokine therapy. In recent years, new immunotherapy has become the focus of research in the biotherapy of RCC. Small molecule targeted drug therapy and new immunotherapy have shown great advantages in the treatment, they can improve the survival time and quality of life for RCC patients; however, the low response rate, drug-resistance, side effects and other issues also appear. Thus, providing personalized treatment to bring greater benefits for RCC patients is the goal for clinical practitioners.

[Key words] renal cell carcinoma; biotherapy; targeted therapy; immunotherapy; accurate treatment

[Chin J Cancer Biother, 2018, 25(1): 28-34. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2018.01.005]



王林辉 博士,主任医师、教授、博士生导师。现任第二军医大学长征医院泌尿外科和机器人手术中心主任,上海市医师协会泌尿外科医师分会副会长。长期从事泌尿系肿瘤的微创治疗,擅长达芬奇机器人手术、单孔腹腔镜手术、3D腹腔镜手术等各类微创技术,尤其在肾癌综合治疗、保留性神经的前列腺癌根治术方面特色鲜明。以通信作者或第一作者发表论文125篇(SCI论文43篇),主编专著4部,作为项目负责人共获国家科技部重大专项、国家自然科学基金、上海市及军队重大基础研究项目等课题20余项。获国家发明专利11项、国家实用新型专利10项。获国家科技进步二等奖2项,上海市科技进步一、二等奖各2项,军队医疗成果一等奖2项。

系统常见恶性肿瘤之一,早期表现隐匿,35%的患者首诊时已发生转移。手术是早期RCC最有效的治疗方法,但术后20%~30%的患者出现复发或转移^[1-3]。RCC是具有多种组织学和细胞亚型的异质性肿瘤,其中约80%为透明细胞癌,在研究与治疗中通常将除透明细胞癌外的RCC统称为非透明细胞癌^[4-5]。由于RCC的内在抵抗性使得其对放、化疗均不

系统常见恶性肿瘤之一,早期表现隐匿,35%的患者首诊时已发生转移。手术是早期RCC最有效的治疗方法,但术后20%~30%的患者出现复发或转移^[1-3]。RCC是具有多种组织学和细胞亚型的异质性肿瘤,其中约80%为透明细胞癌,在研究与治疗中通常将除透明细胞癌外的RCC统称为非透明细胞癌^[4-5]。由于RCC的内在抵抗性使得其对放、化疗均不

[基金项目] 国家自然科学基金重点项目(No.281730073);第二军医大学精准医学转化应用研究专项(No. 2017JZ22)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China(No.281730073), and the Translation and Application of Precise Medicine of Second Military Medical University(No. 2017JZ22)

[作者简介] 甘欣欣(1991-),女,硕士,主要从事肾癌生物治疗、靶向药物耐药以及肾癌转移机制的基础研究,E-mail: 1392464353@qq.com

[通信作者] 王林辉(WANG Linhui, corresponding author), E-mail: wanglinhui@smmu.edu.cn

[优先发表] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20180116.1051.012.html>

肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)是泌尿

敏感,这使得转移性肾细胞癌(metastatic renal cell carcinoma, mRCC)的临床治疗成为一大难题^[6-8]。在2005年前,以IL-2和IFN- α 为代表的细胞因子疗法是mRCC唯一可供选择的治疗方法,主要通过调节免疫来控制肿瘤的进展^[6],但并不能显著改善患者的疾病无进展生存期(PFS)和总生存期(OS),其客观反应率(ORR)只有5%~27%,且30%以上的患者在治疗过程会发生严重的不良反应^[9-10]。2005年后,小分子靶向药物逐渐替代了传统的细胞因子疗法,目前临床上用于治疗mRCC的生物治疗方法主要有分子靶向药物以及新型免疫疗法。本文对mRCC生物治疗进展进行总结归纳,并对未来该病的治疗方法进行展望。

1 mRCC的分子靶向药物治疗

靶向治疗能显著提高mRCC患者的ORR、延长其PFS和OS,治疗靶点主要针对于VEGF、mTOR、c-Met和EGFR等。目前FDA已批准的10种靶向药物单独或联合用于mRCC治疗,其中索拉非尼、舒尼替尼、阿昔替尼、依维莫司、帕唑帕尼已在国内上市。

1.1 作用于VEGF及VEGFR的抗血管生成药

*VHL*基因是调控VEGF的重要基因,是家族性透明细胞癌的抑癌基因,在90%散发性透明细胞癌中也存在突变与甲基化,在非透明细胞癌等亚型中存在VEGFR和其配体过度表达^[11-12]。*VHL*可以靶向降解缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF),它的突变失活导致了HIF的聚集,进而导致参与缺氧诱导信号通路的下游因子的激活,包括VEGF、PDGF等,这些因子参与血管生成、细胞增殖与存活^[13-15]。VEGF及其VEGFR在肿瘤血管形成及转移中发挥了核心作用,能特异性的刺激血管内皮细胞,增加微血管密度,提高内皮细胞通透性,使微小肿瘤增大并具有转移潜能^[16]。因此,针对VEGF及VEGFR的靶向药物主要有酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)与单克隆抗体两类。

TKI是能够渗透细胞膜的小分子抑制剂,靶向肿瘤细胞和(或)周围内皮和血管激酶受体的特定部位,从而阻断细胞增殖信号转导途径^[17-18]。目前主要作用于VEGFR的TKI类药物有舒尼替尼、索拉非尼、帕唑帕尼、阿昔替尼、卡博替尼及乐伐替尼。在2018年美国国立癌症综合网(NCCN)肾癌指南中,将舒尼替尼、帕唑帕尼、阿昔替尼以及卡博替尼作为mRCC的推荐一线用药^[19]。

不同于TKI类药物,贝伐珠单抗是静脉使用的重组人源化IgG1型单克隆抗体,主要针对循环VEGF,通过阻止VEGF-A与VEGFR的结合而达到抗血管生成作用^[20]。由于并不直接作用于肿瘤细胞,通常需要与

细胞毒性药物联合使用。2018年NCCN肾癌指南将贝伐珠单抗与IFN- α 联合用药作为mRCC治疗一线用药。

1.2 mTOR抑制剂

PI3K/AKT/mTOR通路在许多癌症中起着关键作用,VEGF的结合导致mTOR的激活,随后是促进细胞增殖、血管生成以及蛋白质合成和转录的下游磷酸化事件的级联反应^[21-22]。此外,PI3K/AKT/mTOR通路在28%的肿瘤中发生改变,抑制mTOR信号转导可使蛋白质翻译下降和抑制血管生成及肿瘤细胞增殖。

特西罗莫司与依维莫司均为mTOR的特异性抑制剂,可与细胞质蛋白FKBP12结合形成复合物,直接抑制mTOR靶蛋白,从而减少内皮细胞迁移和增殖,阻止肿瘤细胞释放VEGF等因子,从而抑制肿瘤血管生成;下调细胞周期进程和细胞增殖相关蛋白的表达,抑制肿瘤增长和细胞增殖;降低营养转运蛋白活性,减少细胞代谢所需物的摄取,从而抑制肿瘤代谢^[23]。

2017年欧洲泌尿外科学会(EAU)与NCCN肾癌指南将特西罗莫司作为斯隆-凯特琳癌症中心(MSKCC)评分高危的mRCC患者的一线治疗推荐,NCCN指南还推荐用于细胞因子或TKI治疗进展患者的二线治疗。EAU及NCCN肾癌指南将依维莫司作为二线治疗推荐。

1.3 作用于c-Met的靶向药物

c-Met又称肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)受体,HGF是c-Met唯一的高亲和配体。*c-Met*基因是乳头状腺癌家族的原癌基因,5%~13%的散发性乳头状腺癌也存在体细胞*c-Met*突变^[24-25]。HGF/c-Met通过诱导细胞增殖和抑制细胞凋亡阻止肾坏死并加速肾损伤修复,过度激活时则会诱发肿瘤,还可导致VEGFR、EGFR、RAS-RAF-MEK和Akt-mTOR信号通路对抑制剂的耐药反应。

卡博替尼可以抑制VEGFR、c-Met和AXL活性,III期临床试验(METEOR研究)证实卡博替尼治疗mRCC的ORR(17% vs 3%)、中位PFS(7.4 vs 3.9个月)和OS(21.4 vs 16.5个月)均优于依维莫司^[26-27]。由于卡博替尼能够抑制c-Met的活性,因此卡博替尼治疗mRCC或存在优势,该结果也在2017年欧洲肿瘤医学学会(EMSO)会议中报道,并且在2017年的NCCN肾癌指南中将卡博替尼作为mRCC的一线用药。

1.4 作用于EGFR的靶向药物

EGFR属于ErbB家族的酪氨酸激酶穿膜受体,在包括RCC在内的多种实体肿瘤中过表达,与肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移及血管生成等有关^[28]。EGFR在RCC细胞膜上表达较高,在患者的正常细胞质中呈现高表达^[29]。厄洛替尼是作用于EGFR的TKI,虽然目前

FDA并未批准其用于mRCC的治疗,但2017年NCCN肾癌指南将厄洛替尼作为2A级推荐用于mRCC的治疗。

2005年以来,越来越多的分子靶向药物被开发,大量的临床试验观察到分子靶向药物可以提高患者的PFS和OS,其副作用比细胞因子疗法要小得多,且患者的生活质量也明显优于细胞因子治疗。

分子靶向药物的使用给很多RCC患者带来了希望,但也出现了以下问题:(1)分子靶向药物的ORR不高,并非所有患者都能从中获益;(2)靶向药物治疗过程中仍会发生不良反应,有些患者会因严重不良反应而停药,降低了靶向药物的疗效,甚至会发生不良反应致死的情况;(3)耐药性是分子靶向药物治疗过程中最大的障碍,有26%的患者会发生原发耐药,而且几乎所有的患者最终都会发展为继发性耐药^[30]。

在分子靶向药物治疗过程中,如何解决耐药是目前面临的最关键的问题。有关耐药机制的研究较多,但目前还没有明确的能够预测耐药反应的因子。本课题组在耐药方面也做了一些研究,在对舒尼替尼耐药的研究^[31]中发现了一条介导舒尼替尼耐药的长链非码RNA(lncRNA),并将其命名为lncARSR,发现高表达lncARSR的患者更容易发生耐药。但能否将lncARSR作为靶向药物耐药的预测因子还需要进一步的临床大规模验证。笔者现在致力于建立预测靶向药物耐药的模型,希望可以在服药前结合患者个体情况,为其选择合适的药物,避免耐药的发生,给患者提供更大效益。

针对靶向治疗耐药的主要策略是,换用其他种类的靶向药物,然而目前对于二线、三线治疗药物是并无确切的选择标准^[32-33]。一项II期临床试验对比了乐伐替尼、依维莫司以及联合用药作为mRCC二线治疗的疗效,结果显示联合用药组有比依维莫司组更高的ORR(43% vs 6%)、更长的中位PFS(14.6 vs 5.5个月)和OS(25.5 vs 15.4个月),且乐伐替尼组的ORR(27%)、中位PFS(7.4个月)和OS(19.1个月)也均优于依维莫司组^[34]。基于此,2016年5月FDA批准乐伐替尼+依维莫司用于抗血管生成治疗后进展患者的二线治疗,这是首个TKI与mTOR抑制剂联合用药方案,但联合用药组因不良反应减量或停药率也高于依维莫司组(89% vs 54%),提示联合用药也存在不良反应的叠加^[35]。

2 新型免疫疗法治疗

免疫检查点通路如PD-1/PD-L1和CD28/CTLA-4被癌症所掩盖,导致蛋白质表达改变,使得免疫监视屏蔽癌细胞,从而避免癌细胞受到免疫破坏^[36]。免疫检查点抑制剂主要是针对CTLA-4、PD-1、PD-L1等

靶点开发的抑制剂^[37]。CTLA-4存在于T细胞表面并抵消共刺激受体CD28的作用。CTLA-4和CD28都与相同的配体CD80和CD86结合,但是CTLA-4具有更高的亲和力,与CD28形成竞争性,并抑制T细胞的活化^[38-39]。PD-1是一种比CTLA-4更广泛表达的穿膜蛋白,它在T、B细胞以及NK细胞中被发现;能与多种肿瘤细胞表面表达的PD-L1和PD-L2结合。PD-1及其配体的相互作用抑制了参与T细胞活化的激酶,并将效应性T细胞转变为调节性T细胞^[40-41]。PD-L1在肿瘤微环境中的肿瘤细胞以及肿瘤浸润淋巴细胞中高表达^[42]。在RCC中,肿瘤细胞中PD-L1的高表达者其预后较差,患者的OS也相对较低^[43]。

CTLA-4的单克隆抗体伊匹单抗是RCC中用于临床试验的第一种检查点抑制剂。在Yang等^[1]进行的II期临床试验中,发现经历3或4级免疫相关不良反应(如肠炎、皮炎、肝炎或内分泌病)的患者中观察到约10%~30%的ORR。由于其单独作用的低反应率,伊匹单抗作为单独疗法在mRCC治疗中使用未能被批准。在2016年底的EMSO大会上,发布了一项III期临床研究,将尼鲁单抗和伊匹单抗联合用于mRCC的一线治疗并与舒尼替尼单独治疗相比,对比两组患者PFS、OS以及ORR,前期取得的效果非常显著,ORR达到了40%,该研究预计于2018年初取得结果^[44]。研究结果提示,在临床上联合使用免疫疗法可以为患者带来更大的效益。

尼鲁单抗是一种人源IgG4的抗PD-1的单克隆抗体^[45]。Motzer等^[46-48]在2015年报道了一项开放性III期临床试验,发现相对依维莫司来说,尼鲁单抗组有着更高的ORR(25% vs 5%)、更长的OS(25.0 vs 19.6个月)和中位PFS(4.6 vs 4.4个月),且患者的G3/4不良反应也比依维莫司组轻,24个月的随访发现尼鲁单抗组的中位OS提高至6.6个月。因此,与依维莫司相比,尼鲁单抗可显著改善mRCC患者的疗效,并具有可控的毒性和更好的生活质量^[49]。在2015年时,尼鲁单抗被FDA批准上市,作为mRCC的二线治疗药物使用。安德森癌症中心正在进行的一项临床试验^[50]中,将尼鲁单抗作为mRCC患者的一线用药,预计于2019年取得结果。

除了PD-1和PD-L1外,还有很多参与免疫系统激活的分子(如CD27)是T细胞上的共刺激分子,与配体CD70结合后可以促进B细胞增殖,产生免疫球蛋白,诱导NK细胞的细胞溶解活性^[51]。Varlilumab是一种CD27抗体的激动剂,现在还处于临床试验阶段^[52]。另外,正在研究检查点抑制剂以外的不同新型免疫疗法,包括T细胞激动剂、肿瘤疫苗、T调节拮抗剂和过继性细胞疗法^[53]。

为了提高患者的PFS、OS以及ORR,新型免疫疗法与分子靶向药物联用也在被研究,PD-1抑制剂派姆单抗和阿西替尼联用与舒尼替尼单用相比较,派姆单抗和乐伐替尼联用与乐伐替尼和依维莫司或舒尼替尼联用相比较,这2项III期临床试验^[54-56]都还在进行中。在2017年的美国临床肿瘤学会(ASCO)大会上,有2项研究^[57-58]非常吸引人,一项是avelumab联合阿西替尼一线治疗mRCC患者,另一项为atezolizumab联合贝伐珠单抗与atezolizumab或舒尼替尼单药治疗未经治疗的mRCC患者对比的II期试验,这2项试验在早期都取得了非常惊人的疗效,随访都还在进行中。

新型的免疫疗法将治疗范围从免疫原性肿瘤扩大到临床上治疗难度较大的肿瘤,如原本不认为会对免疫治疗有反应的非小细胞肺癌等^[59-60]。相对传统的非特异性免疫疗法来说,新型免疫疗法具有副作用小、作用范围广且提高患者生活质量等优点,但对于RCC患者来说,其ORR并不高,这其中的原因还有待研究^[61-62]。目前对于免疫疗法的具体疗效、使用方法等尚未确定,是否可以用作单独治疗或者与其他疗法联合进行,以及开发针对新靶点的免疫疗法,让RCC患者从中获益还需要进行更多的研究。

3 mRCC精准个体化治疗

如今,在面对mRCC时,医生与患者都面临着很多的选择,如何为患者选择合适的治疗方法显得尤为重要。随着基因组测序技术快速进步以及生物信息与大数据科学的交叉应用,对大量RCC患者进行基因组学以及蛋白组学鉴定,从而对RCC患者从分子水平上进行精确分类,将基因表达水平与治疗预后相关联,最终实现对疾病和特定患者进行个性化精准治疗,提高疾病诊治与预防的效益^[63-64]。

在临床上,病理组织学特征是诊断治疗的关键因素,但很多病例难以用组织学来区分,病理组织学有一定的局限性,因此选择更为精准的个体化治疗指标尤为重要。分子病理诊断不但可以为常规病理诊断提供更多的信息,而且是制定治疗方案时重要的参考依据^[2]。2016年,Chen等^[65]总结了894例RCC患者的基因组信息,发现在分子水平上RCC可以进一步分为9个亚型,使得一些在组织学上难以分类的病例可以得到更为确切的诊断,辅助医生为合适的患者选择恰当的治疗方法。同时,该研究指出患者的一些位点突变,如MET、BAP1等与使用靶向治疗的疗效密切相关,PD-1、PD-L1等基因的表达也与新型免疫疗法的疗效有直接关系。上述结果提示,基因组学的结果可以指导临床靶向以及免疫治疗,并且可

以为患者提供更为合适的治疗方式。Dietz等^[66]对患者的全外显子进行测序,发现在发生TKI耐药后,在某些位点会发生突变,而突变较多的患者对尼鲁单抗治疗有效。这就为患者治疗方式的选择提供了依据。Sonpavde等^[67]提出,在治疗中应该结合患者的基因组学、影像资料、预测生物标志物、临床因素、组织学因素来建立模型,为患者提供更为准确的治疗方式。

将临床和分子生物标志物以及新兴的诊断技术结合,将患者匹配到最佳治疗方式,从而远离“治疗线”,是现在临床最希望得到的结果。笔者课题组从2016年开始,对部分患者的全基因组进行检测,期望能够寻找出合适的生物标志物,对患者的治疗进行指导。

4 结 语

随着分子生物学的不断深入发展,人们对RCC的发生发展机制也有了进一步了解,生物治疗也从简单的细胞毒性攻击发展到靶向治疗和免疫治疗。但是生物治疗带来的耐药、不良反应等问题也不可忽视,肿瘤防治工作者必须开发更为有效的治疗方式,探究更为有效的交叉或联合用药方案,为患者提供更大的效益。目前应将目光更多地投向RCC的精准个体化治疗,将基因检测技术与临床结合,为每位患者提供最适合治疗方式。

[参考文献]

- [1] BECKERMANN K E, JOHNSON D B, SOSMAN J A. PD-1/PD-L1 blockade in renal cell cancer[J]. *Exp Rev Clin Immunol*, 2017, 13(1): 77-84. DOI:10.1080/1744666X.2016.1214575.
- [2] CHOUERI T K, MOTZER R J. Systemic therapy for metastatic renal-cell carcinoma[J]. *New Engl J Med*, 2017, 376(4): 265-268. DOI: 10.1055/s-0032-1321858.
- [3] POSADAS E M, LIMVORASAK S, FIGLIN R A. Targeted therapies for renal cell carcinoma[J]. *Nature Rev Nephrol*, 2017, 13(8): 496-511. DOI: 10.1038/nrneph.2017.82.
- [4] BOKHARI A, TISCORNIA-WASSERMAN P G. Cytology diagnosis of metastatic clear cell renal cell carcinoma, synchronous to pancreas, and metachronous to thyroid and contralateral adrenal: report of a case and literature review[J]. *Diagn Cytopathol*, 2016, 45(2): 161-167. DOI: 10.1002/dc.23619.
- [5] LINEHAN W M, SPELLMAN P T, RICKETTS C J, et al. Comprehensive molecular characterization of papillary renal-cell carcinoma [J]. *New Engl J Med*, 2016, 374(2): 135-145. DOI: 10.1056/NEJMoa1505917.
- [6] GEORGE S, PILI R, CARDUCCI M A, et al. Role of immunotherapy for renal cell cancer in 2011[J/OL]. *J Nat Compr Canc Netw*, 2011, 9(9): 1011-1018[2017-11-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4020430/>.
- [7] MASSARI F, DI V N, CICCARESE C, et al. Adjuvant therapy in renal

- cell carcinoma[J/OL]. *Cancer Treat Rev*, 2017, 60: 152-157[2017-11-28]. <http://www.sciencedirect.com/science/journal/03057372>. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.09.004.
- [8] SHINGAREV R, JAIMES E A. Renal cell carcinoma: new insights and challenges for a clinician scientist[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2017, 313(2): 145-154. DOI: 10.1152/ajprenal.00480.2016.
- [9] HIRBOD-MOBARAKEH A, GORDAN H A, ZAHIRI Z, et al. Specific immunotherapy in renal cancer: a systematic review[J]. *Ther Adv Urol*, 2017, 9(2): 45-58. DOI: 10.1177/1756287216681246.
- [10] ESCUDIER B, EISEN T, STADLER W M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(2): 125-134. DOI: 10.1056/NEJMoa060655.
- [11] MOORE L E, NICKERSON M L, BRENNAN P, et al. Von Hippel-Lindau (VHL) inactivation in sporadic clear cell renal cancer: associations with germline VHL polymorphisms and etiologic risk factors[J/OL]. *PLoS Genet*, 2011, 7(10): e1002312[2017-11-28]. <http://test.europepmc.org/abstract/MED/22022277?fromSearch=singleResult>. DOI: 10.1371/journal.pgen.1002312.
- [12] LATIF F, TORY K, GNARRA J, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene[J]. *Science*, 1993, 260(5112): 1317-1320.
- [13] ROSS K, JONES R J. Immune checkpoint inhibitors in renal cell carcinoma[J]. *Clin Sci*, 2017, 131(21): 2627-2642. DOI: 10.1042/CS20160894.
- [14] MAXWELL P H, WIESENER M S, CHANG G W, et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis[J]. *Nature*, 1999, 399(6733): 271-275. DOI: 10.1038/20459.
- [15] CLARK P E. The role of VHL in clear-cell renal cell carcinoma and its relation to targeted therapy[J]. *Kidney Int*, 2009, 76(9): 939-945. DOI: 10.1038/ki.2009.296.
- [16] ALIDZANOVIC L, STARLINGER P, SCHAUER D, et al. The VEGF rise in blood of bevacizumab patients is not based on tumor escape but a host-blockade of VEGF clearance[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(35): 57197-57212. DOI: 10.18632/oncotarget.11084.
- [17] GEORGE D J, MARTINI J F, CHANG Y H, et al. Phase 3 trial of adjuvant sunitinib in patients with high-risk renal cell carcinoma: exploratory molecular analysis of tumor biomarkers[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(Suppl 13): 1771-1771. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2017-1771.
- [18] HANSEN C R, GRIMM D, BAUER J, et al. Effects and side effects of using sorafenib and sunitinib in the treatment of metastatic renal cell carcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2). DOI: 10.3390/ijms18020461.
- [19] RAVAUD A, GOMEZROCA C, PICAT M Q, et al. Phase I study of axitinib and everolimus in metastatic solid tumours and extension to metastatic renal cell carcinoma: results of EVAX study[J/OL]. *Eur J Cancer*, 2017, 85: 39-48[2017-11-28]. [http://www.ejca.com/article/S0959-8049\(17\)31151-6/fulltext](http://www.ejca.com/article/S0959-8049(17)31151-6/fulltext). DOI: 10.1016/j.ejca.2017.07.031.
- [20] GILL D M, AGARWAL N, VAISHAMPAYAN U. Evolving treatment paradigm in metastatic renal cell carcinoma[J/OL]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2017, 37: 319-329[2017-11-28]. <http://meetinglibrary.asco.org/collections/edbook>. DOI: 10.14694/EDBK_174469.
- [21] CHENG W, JI S, ZHANG H, et al. mTOR activation is critical for betulin treatment in renal cell carcinoma cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 482(4): 1030-1036. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.11.153.
- [22] LIONTOS M, TRIGKA E A, KORKOLOPOULOU P, et al. Expression and prognostic significance of VEGF and mTOR pathway proteins in metastatic renal cell carcinoma patients: a prognostic immunohistochemical profile for kidney cancer patients[J]. *World J Urol*, 2016, 35(3): 411-419. DOI: 10.1007/s00345-016-1890-7.
- [23] YUN Z, WANG J, LENG X, et al. The selective MEK1 inhibitor Selumetinib enhances the antitumor activity of everolimus against renal cell carcinoma in vitro and in vivo[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(13): 20825-20833. DOI: 10.18632/oncotarget.15346.
- [24] CHEN S, ZHU Y, CUI J, et al. The role of c-Met in prognosis and clinicopathology of renal cell carcinoma: results from a single-centre study and systematic review[J/OL]. *Urol Oncol*, 2017, 35(8): 532.e15-532.e23[2017-11-28]. [http://www.urologiconcology.org/article/S1078-1439\(17\)30136-9/pdf](http://www.urologiconcology.org/article/S1078-1439(17)30136-9/pdf). DOI: 10.1016/j.urolonc.2017.03.027.
- [25] DAGHER J, KAMMERERJACQUET S F, DUGAY F, et al. Clear cell renal cell carcinoma: a comparative study of histological and chromosomal characteristics between primary tumors and their corresponding metastases[J]. *Virchows Archiv*, 2017, 471(1): 107-115. DOI: 10.1007/s00428-017-2124-0.
- [26] MOTZER R J, HAAS N B, DONSKOV F, et al. Randomized phase iii trial of adjuvant pazopanib versus placebo after nephrectomy in patients with localized or locally advanced renal cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(35): 3916-3923. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.5324.
- [27] ZHOU L, LIU X D, SUN M, et al. Targeting MET and AXL overcomes resistance to sunitinib therapy in renal cell carcinoma[J]. *Oncogene*, 2016, 35(21): 2687-2697. DOI: 10.1038/ncr.2015.343.
- [28] FRANCAVILLA C, PAPETTI M, RIGBOLT K T G, et al. Multilayered proteomics reveals molecular switches dictating ligand-dependent EGFR trafficking[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2016, 23(6): 608-618. DOI: 10.1038/nsmb.3218.
- [29] PU Y S, HUANG C Y, KUO Y Z, et al. Characterization of membranous and cytoplasmic EGFR expression in human normal renal cortex and renal cell carcinoma[J/OL]. *J Biomed Sci*, 2009, 16: 82[2017-11-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2752453/>. DOI: 10.1186/1423-0127-16-82.
- [30] DURAN I, LAMBEA J, MAROTO P, et al. Resistance to targeted therapies in renal cancer: the importance of changing the mechanism of action[J]. *Target Oncol*, 2017, 12(1): 19-35. DOI: 10.1007/s11523-016-0463-4.
- [31] QU L, DING J, CHEN C, et al. exosome-transmitted Incarsr promotes sunitinib resistance in renal cancer by acting as a competing endogenous rna[J]. *Cancer Cell*, 2016, 29(5): 653-668. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.03.004.
- [32] CARLO M I, MOLINA A M, YULIA L, et al. A phase ib study of bez235, a dual inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase (pi3k) and mammalian target of rapamycin (mTOR), in patients with advanced renal cell carcinoma[J]. *Oncologist*, 2016, 21(7): 787-788. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0145.
- [33] RODRIKOUTMEZGUINE V S, OKANIWA M, YAO Z, et al.

- Overcoming mTOR resistance mutations with a new generation mTOR inhibitor[J]. *Nature*, 2016, 534(7606): 272-276. DOI: 10.1038/nature17963.
- [34] MOTZER R J, HUTSON T E, GLEN H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(15): 1473-1482. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00290-9.
- [35] MATSUKI M, ADACHI Y, OZAWA Y, et al. Targeting of tumor growth and angiogenesis underlies the enhanced antitumor activity of lenvatinib in combination with everolimus[J]. *Cancer Sci*, 2017, 108(4): 763-771. DOI: 10.1111/cas.13169.
- [36] MUPPIDI M R, GEORGE S. Immune checkpoint inhibitors in renal cell carcinoma[J/OL]. *Target Oncol*, 2015, 4(5): 47-52[2017-11-28]. https://www.researchgate.net/publication/299658219_Immune_Checkpoint_Inhibitors_in_Renal_Cell_Carcinoma.
- [37] RAMAN R, VAENA D. Immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma: a comprehensive review[J/OL]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 367354[2017-11-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4486756/>. DOI: 10.1155/2015/367354.
- [38] POSTOW M A. Managing immune checkpoint-blocking antibody side effects[J/OL]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2015, 35: 76-83[2017-11-28]. <http://meetinglibrary.asco.org/collections/edbook>. DOI: 10.14694/EdBook_AM.2015.35.76.
- [39] YOUNES A, SANTORO A, SHIPP M, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(9): 1283-1294. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30167-X.
- [40] QUEIROLO P, SPAGNOLO F. Atypical responses in patients with advanced melanoma, lung cancer, renal-cell carcinoma and other solid tumors treated with anti-PD-1 drugs: a systematic review[J/OL]. *Cancer Treat Rev*, 2017, 59: 71-78[2017-11-28]. <http://www.sciencedirect.com/science/journal/03057372>. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.07.002.
- [41] SEYMOUR L, BOGAERTS J, PERRONE A, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(3): 143-152. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30074-8.
- [42] LIU K G, GUPTA S, GOEL S. Immunotherapy: incorporation in the evolving paradigm of renal cancer management and future prospects [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(10): 17313-17327. DOI:10.18632/oncotarget.14388.
- [43] GHATALIA P, ZIBELMAN M, GEYNISMAN D M, et al. Checkpoint inhibitors for the treatment of renal cell carcinoma[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2017, 18(1): 7. DOI: 10.1007/s11864-017-0458-0.
- [44] HAMMERS H J, PLIMACK E R, INFANTE J R, et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma: the checkmate 016 study[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(34): 3851-3858. DOI: 10.1200/JCO.2016.72.1985.
- [45] WEBER J, GIBNEY G, KUDCHADKAR R, et al. Phase I/II study of metastatic melanoma patients treated with nivolumab who had progressed after ipilimumab[J]. *Cancer Immunol Res*, 2016, 4(4): 345-353. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0193.
- [46] HAMMERS H, PLIMACK E R, INFANTE J R, et al. Updated results from a phase I study of nivolumab (Nivo) in combination with ipilimumab (Ipi) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): the CheckMate 016 study[C/OL]. *Ann Oncol*, 2016, 27 (Suppl 6) : 20-21[2017-11-28]. https://academic.oup.com/annonc/article/27/suppl_6/1062P/2799847. DOI:10.1093/annonc/mdw378.16.
- [47] CELLA D, GRÜNWARD V, NATHAN P, et al. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma given nivolumab versus everolimus in CheckMate 025: a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(7): 994-1003. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30125-5.
- [48] PLIMACK E R, MOTZER R J, ESCUDIER B, et al. Two-year efficacy and safety update from the phase III CheckMate 025 study of nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC) [C]. *International Kidney Cancer Symposium*, 2016, 2016: 11-12.
- [49] MOTZER R J, ESCUDIER B, MCDERMOTT D F, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma[J]. *New Engl J Med*, 2015, 373(19): 1803-1813. DOI: 10.1056/NEJMoa1510665.
- [50] CENTER, A C. Nivolumab vs nivolumab+bevacizumab vs nivolumab+ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma (mRCC)[EB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02210117>.
- [51] RAMAKRISHNA V, SUNDARAPANDIYAN K, ZHAO B, et al. Characterization of the human T cell response to in vitro CD27 costimulation with varlilumab[J]. *J Immunother Cancer*, 2015, 3(1): 37. DOI: 10.1186/s40425-015-0080-2.
- [52] 郭振红, 曹雪涛. 肿瘤免疫细胞治疗的现状及展望[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2016, 23(2): 149-160. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.02.001.
- [53] BURRIS H A, INFANTE J R, ANSELL S M, et al. Safety and activity of varlilumab, a novel and first-in-class agonist anti-cd27 antibody, in patients with advanced solid tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(18): 2028-2036. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.1508.
- [54] CORP M S D. A phase III randomized, open-label study to evaluate efficacy and safety of pembrolizumab (MK-3475) in combination with axitinib versus sunitinib monotherapy as a first-line treatment for locally advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC) [EB/OL]. 2017. NLM identifier: NCT02811861.
- [55] INC E. Lenvatinib/everolimus or lenvatinib/pembrolizumab versus sunitinib alone as treatment of advanced renal cell carcinoma.[EB/OL]. 2017. NLM identifier: NCT02811861.
- [56] HODI F S, HWU W J, KEFFORD R, et al. Evaluation of immune-related response criteria and recist v1.1 in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(13): 1510-1517. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.0391.
- [57] MCDERMOTT D F, ATKINS M B, MOTZER R J, et al. A phase II study of atezolizumab (atezo) with or without bevacizumab (bev) versus sunitinib (sun) in untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients (pts)[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(6suppl): 431-431. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.6_suppl.431.
- [58] PFIZER. A study of avelumab in combination with axitinib in advanced renal cell cancer (JAVELIN Renal 100) [EB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02493751>.
- [59] HUGHES P E, CAENEPEEL S, WU L C. Targeted therapy and

- checkpoint immunotherapy combinations for the treatment of cancer[J]. *Trends Immunol*, 2016, 37(7): 462-476. DOI: 10.1016/j.it.2016.04.010.
- [60] RECK M, RODRÍGUEZ-ABREU D, ROBINSON A G, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for pd-11-positive non-small-cell lung cancer[J]. *New Engl J Med*, 2016, 375(19): 1823-1833. DOI: 10.1056/NEJMoa1606774.
- [61] SPAIN L, DIEM S, LARKIN J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors[J]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 44: 51-60. DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.02.001.
- [62] CHOUERI T K, FISHMAN M N, ESCUDIER B, et al. Immunomodulatory activity of nivolumab in metastatic renal cell carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(22): 5461-5471. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2839.
- [63] SÁNCHEZ N S, MILLS G B, MILLS K S. Precision oncology: neither a silver bullet nor a dream[J]. *Pharmacogenomics*, 2017, 18(16): 1525-1539. DOI: 10.2217/pgs-2017-0094.
- [64] COYNE G O, TAKEBE N, CHEN A P. Defining precision: the precision medicine initiative trials NCI-MPACT and NCI-MATCH[J]. *Curr Prob Cancer*, 2017, 41(3): 182-193. DOI: 10.1016/j.currprobl-cancer.2017.02.001.
- [65] CHEN F, ZHANG Y, ŞENBABAĞLU Y, et al. Multilevel genomics-based taxonomy of renal cell carcinoma[J]. *Cell Rep*, 2016, 14(10): 2476-2489. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.02.024.
- [66] DIETZ S, SÜLTMANN H, DU Y, et al. Patient-specific molecular alterations are associated with metastatic clear cell renal cell cancer progressing under tyrosine kinase inhibitor therapy[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(43): 74049-74057[2017-11-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5650322/>. DOI: 10.18632/oncotarget.18200.
- [67] SONPAVDE G, CHOUERI T K. Precision medicine for metastatic renal cell carcinoma[J]. *Urol Oncol*, 2014, 32(1): 5-15. DOI: 10.1016/j.urolonc.2013.07.010.

[收稿日期] 2017-11-29

[修回日期] 2017-12-12

[本文编辑] 党瑞山

· 科技动态 ·

宿主通过识别CG二核苷酸数量靶向防御病毒RNA

免疫系统如何区分机体本身和外来病原一直是免疫学的核心问题,利用遗传物质的差异进行天然免疫识别一直是研究的热点。在脊椎动物体内存在一种CG二核苷酸抑制现象,即5'到3'的CG二核苷酸含量少于总量的1%,远远低于随机概率。这是由于CpG岛的胞嘧啶(C)容易发生甲基化,随后甲基胞嘧啶会自发脱氨基变成胸腺嘧啶(T),这种持续了几亿年的突变最终形成了CG抑制现象。而一些不可能发生DNA甲基化的RNA病毒,比如HIV也存在此种现象。人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)可以说是最善于伪装的一种RNA病毒,有多种逃避天然免疫识别的手段。它们可以通过蛋白酶途径降解抗病毒元件,如SAMHD1、APOBEC3G等;可以通过衣壳包裹,向核内运输、反转录等途径隐藏自身的病毒基因组。该项研究证实这种CG抑制现象也是HIV通过进化逃避天然免疫识别的一种方式。

研究者首先对HIV基因组的ORF分区域进行同义突变,用突变病毒感染MT4细胞,检测单个病毒复制周期内几组突变体的复制情况,发现CG含量高的突变体复制能力减弱,说明CG抑制对于HIV-1的复制是必须的。qPCR和单分子荧光原位杂交(smFISH)实验的结果显示,高CG含量HIV内的未剪切RNA在细胞质会发生降解,通过对RNA降解通路相关蛋白进行小干扰RNA筛选,发现锌指抗病毒蛋白(zinc-finger antiviral protein, ZAP)在此过程中发挥重要作用。作者使用交联-免疫沉淀-测序(crosslinking-immunoprecipitation-sequencing assays)的方法证实了ZAP能够直接选择性结合包含CG二核苷酸的RNA序列,抑制HIV子代病毒颗粒的产生。最后通过报告基因实验发现,多种RNA病毒的复制均可被ZAP影响,CG含量越高越容易被ZAP识别并抑制。

该研究将病毒进化与抗病毒研究联系在一起,提出了一种新的宿主识别自我非我的机制,即ZAP利用宿主CG含量低的这一特性,识别CG相对高的非我RNA,通过外泌体途径阻止病毒复制。正是这种压力使HIV为代表的部分逆转录病毒不断进化,降低了自身CG含量,从而躲避免疫识别。该发现具有实际应用价值,可用来开发制造减毒病毒疫苗。通过对病毒进行基因改造使其含有更多的CG序列,在使人体产生免疫反应的同时不会大规模复制。其他病毒RNA sensor是否也存在CG偏好性?这种免疫识别机制在人和小鼠以外的宿主体内是否适用?CG含量高的RNA序列如何在空间上更容易进入ZAP结构域形成的RNA结合空腔?这些问题都需要更深入的研究来解答。

[王羽佳 摘译,王品 审阅. TAKATA M A, GONÇALVESCARNEIRO D, ZANG T M, et al. CG dinucleotide suppression enables anti-viral defence targeting non-self RNA[J]. *Nature*, 2017, 550(7674): 124-127. DOI: 10.1038/nature24039.]