

癌症免疫治疗的方法及其研究进展

* 薛润韬

(杭州学军中学紫金港校区 浙江 310000)

摘要: 癌症治疗一直是临床医疗领域未攻克的难题,随着癌症发生率和死亡率的逐年增加,研究全新的治疗方法一直是基础医学领域的研究热点。癌症治疗中面临的最为主要困难之一为癌细胞的免疫逃逸,因此免疫治疗成为近年来发展起来的全新的治疗方法,并且取得了很好的疗效。最初,利用免疫调节剂增强机体免疫功能;此后发展起来肿瘤疫苗的概念,DC疫苗通过抗原提呈细胞负载抗原,激活肿瘤特异性的免疫细胞,诱导免疫应答;近年来又发展了CAR-T治疗等过继性免疫治疗,从病人身上分离出免疫T细胞后利用基因工程免疫应答和体外扩增,最后输回病人体内;还有最新的PD-1免疫疗法,利用阻断剂阻止PD-1和PD-L1的识别过程,重新激活T细胞的功能,从而杀死靶细胞。本文将对免疫正向激活,过继性免疫治疗和免疫结合点阻断治疗方面及应用进行介绍,并结合目前的研究成果提出自己的观点和讨论。

关键词: 肿瘤细胞;免疫逃逸;免疫治疗;免疫激活;CAR-T治疗;免疫检查点阻断

中图分类号: R **文献标识码:** A

Methods of Cancer Immunotherapy and its Research Progress

Xue Runtao

(Zijingang Campus of Hangzhou Xuejun Middle School, Zhejiang, 310000)

Abstract: Cancer treatment has always been an unsolved problem in the field of clinical medicine. With the increasing incidence and mortality of cancer year by year, research on new treatment methods has always been a research focus in the field of basic medicine. One of the most important difficulties in cancer treatment is the immune escape of cancer cells, so immunotherapy has become a new treatment method developed in recent years and has achieved good results. At first, immunomodulatory agents were used to enhance the body's immune function. Since then, the concept of tumor vaccine has been developed. DC vaccine loads antigen through antigen presenting cells, activates tumor specific immune cells and induces immune response. In recent years, CAR-T therapy and other adoptive immunotherapy have been developed. Immune T cells are isolated from patients and then make immune response and amplification in vitro using genetic engineering, and finally returned to patients. There is also the latest PD-1 immunotherapy, which can stop the recognition process of PD-1 and PD-L1 using blocking agents and reactivate the function of T cells, thus killing target cells. This article will introduce the positive activation of immunity, adoptive immunotherapy and immune binding site blocking therapy and their applications, and put forward the author's own views and discussions based on the current research results.

Key words: tumor cells; immune escape; immunotherapy; immune activation; CAR-T therapy; immune checkpoint blocking

下转第178页

上接第176页

抑制心血管手术中的交感神经兴奋性,减少患者术后病死率和心肌梗死等心血管不良事件的发生率。

此外,DEX对不同年龄阶层的患者用途与作用略有差异,如对患儿无明显消极作用,可安全用于小儿术中麻醉。老年人是一个比较敏感的弱势群体,有研究发现,DEX应用于老年患者,不仅能够缓解情绪上的紧张,而且可以减轻食管癌、乳腺癌患者的应激反应,减轻术后免疫功能的抑制状态。

(3) DEX在术后与其他药物合用及注意事项

使用麻醉剂、镇静剂、催眠药、阿片类等药物时给予DEX可能导致药物作用的增强。与DEX合用的镇痛药物种类很多,如术后DEX与舒芬太尼或芬太尼合用,与单独使用二者相比较,舒芬太尼或芬太尼的用量均减少,镇痛效果更佳,患者满意度及舒适度更高;DEX与地佐辛合用,血流动力学更加平稳,不良反应较少,降低药物依赖性;DEX与曲马多合用,起到不抑制呼吸、预防寒战的作用,且DEX可缓解后者镇痛带来的恶心、呕吐等不良反应。

DEX的优点很多,但仍存在缺陷。它在人体中的潜在依赖性还未研究,但与可乐定具有相似的药理学作用,给药突然中止可能会产生与可乐定相似的停药症状。DEX在常规使用范围内会带来一些副作用,最常见的包括低血压、心动过

缓,有时也会出现寒战、组织缺氧和心房颤动。

临床医生在进行诊断治疗时,应尽可能详细地了解患者情况,考虑不同手术创伤、不同年龄、不同体质等因素对用药配方和剂量的影响,将治疗过程个体化,虽未统一剂量标准,但遵从因人而异的原则,在保证当前用药剂量能够达到预期效果的前提下,宁少勿多。

3. 结语与展望

右美托咪定在围术期应用范围广,作用多样,但其镇痛机制、给药时机等并不完全清楚,长期使用DEX的安全性还亟待研究。随着科技的不断发展,对DEX研究的不断深入,这些问题终将得到解决。

【参考文献】

- [1] 荆双凤,郑丽宏,郑丽坤. 盐酸右美托咪定在术后镇痛中的应用. 现代肿瘤医学2017, 25(12): 2008-2010.
- [2] 袁静,卢航青,郑康等. 右美托咪定对食管癌患者围术期免疫功能的影响. 中国老年学杂志, 2013, 33(1): 59-61.
- [3] 胡晓锋,何丹枫,卢树昌. 右美托咪定对乳腺癌根治术患者围术期应激反应激素及术后细胞免疫的影响. 实用癌症杂志, 2015, 30(5): 669-672.

【作者简介】

袁慧,女,郑州中学;研究方向:无。

癌症以其逐年提升的发病率和较高的死亡率成为了威胁人类健康的重大疾病。传统的治疗办法包括手术和放疗有很大的局限性,治疗效果非常有限且副作用明显,对患者的生存质量有极大的影响。另外,肿瘤病人由于机体自身的免疫缺陷或手术、放、化疗而造成的免疫损害,新生和残留的癌细胞得不到及时清除,而导致增殖、扩散、转移造成病情的进一步发展。近年来,随着研究者对于癌细胞的认知,发现了癌细胞之所以可以快速增殖的另外一个重要原因是免疫的逃逸,即躲过体内免疫细胞的杀伤作用。一方面,随着肿瘤细胞的大量增殖,对于免疫细胞的抑制作用逐渐加强导致免疫细胞数量逐渐减少,没有足够的兵力对付癌细胞;另一方面,免疫细胞虽然可以聚集在肿瘤细胞周围,但是癌细胞分泌抑制细胞因子,使得免疫细胞无法被激活,不能杀死肿瘤细胞;肿瘤细胞本身也具有伪装的应变特征,伪装成正常细胞一样,躲避免疫细胞的追杀。近几年来免疫治疗的兴起,使得研究者开始通过多种途径应对肿瘤细胞的免疫逃逸,以重新唤起人体内免疫系统的功能实现杀伤肿瘤细胞的作用,从而治疗癌症。本文综述了目前主要的免疫治疗策略,即免疫的正向激活、CAR-T技术和免疫检查点的阻断技术,并提出了新的免疫治疗增强方案。

1. 免疫正向激活

人体的免疫系统发挥着保护机体健康的重要作用,其中杀伤性T细胞在肿瘤的发现及清除中更是扮演不可替代的角色,但是肿瘤细胞通过分泌细胞因子可以显著抑制T细胞的免疫功能,因此临床上可以通过激活T细胞的免疫活力来治疗肿瘤。T细胞想要杀伤肿瘤靶细胞,受体与抗原的结合是第一步,T细胞通过表面受体TCR基因和肿瘤细胞表达的CD3复合物特异性结合,细胞表达并分泌出的抗原肽复合物必须由MHC I类或II类分子进行呈递。识别是T细胞活化必需满足的先决条件,此外还必须有一系列共刺激分子参与。否则,T细胞不仅不能够被活化,增殖能力也会大大降低导致T细胞无法增殖使得数量大大减少,这是免疫逃逸发生的原因之一。因此,共刺激分子的缺乏也是肿瘤的弱免疫原性的重要因素。不同的细胞系的共刺激信号分子有所不同,包括B淋巴细胞激活抗原(B7)、淋巴细胞功能相关抗原(LFA-3)、血管内皮粘附分子(VCAM-1)、细胞间粘附分子(ICAMs),以及4-1BB等。它们通过与相应的配体结合,发挥刺激T细胞活化的作用。因此,正向激活免疫作用,补充T细胞活化必需的共同刺激因子是最为直接简单的方法,也取得了一定的效果。

此外,还有一些体外通过细胞因子刺激免疫细胞以激活T细胞的方法。肿瘤细胞附近经常伴有免疫细胞的浸润,在分离出浸润的淋巴细胞后,通过IL-2细胞因子的诱导和刺激,就可以获得被激活的具有较高的肿瘤杀伤力的免疫细胞,该方法也被称为TIL疗法。在TIL疗法在小鼠实验的水平对于黑色素瘤细胞有了很好的抑制效果之后,也被用于了人黑色素瘤、胃癌和前列腺癌的治疗中。但是高效的将激活后的TIL细胞导入体内以抵达肿瘤病灶是该方法最大的限制因素。自然杀伤细胞即NKT细胞,是由一系列细胞因子包括IFN- γ 、IL-1、IL-2等,在体外进行诱导得到的兼具T细胞和NK细胞性质的细胞群,具有活性强和增殖快的优点。细胞因子诱导的自然杀伤细胞主要通过LFA-1/ICAM-1(淋巴细胞功能相关的抗原-1/细胞间黏附分子-1)途径,也可以直接诱导肿瘤细胞的凋亡(主要通过Fas-FasL)。该方法目前在动

物实验以及临床中对于多种肿瘤细胞都起到了不错的效果。

2. 免疫检查点阻断治疗

免疫检查点阻断治疗的发展是基于人们对于免疫检查点分子的认识逐步建立起来的种类免疫治疗方法,该方法也是目前临床实验最为丰富,上市药物最多,疗效最为突出的免疫疗法,其中大多数药物都是靶向PD-1和PD-L1的相互结合的。PD-1全称为程序性死亡受体,是一种发挥免疫抑制作用的分子。因此在抗肿瘤或感染,抗自身免疫性疾病或者器官移植等治疗的研究方面需要激活体内免疫系统或者抑制免疫系统时,PD-1和其配体PD-L1通常都可作为非常重要的靶点。PD-L1全称为程序性死亡受体-配体,大小40kD,属于I型跨膜蛋白。在天然状态下,免疫系统会对外来的抗原产生反应,促进与外来抗原可以特异性结合的T细胞进行激活和增殖。在这个过程中,PD-1与PD-L1结合,可以传导免疫抑制性的信号,使得T细胞无法正常激活,增殖能力大大降低,免疫活性明显降低。PD-1受体主要表达于T细胞表面,同时在初级B细胞表面也有表达,并在T细胞和B细胞的分化和凋亡等信号中发挥作用。PD-1有两个配体,分别是PD-L1和PD-L2。PD-L1与T细胞上的受体PD-1相互作用,会抑制T细胞的活化,甚至造成T细胞的凋亡,该过程主要发生于免疫应答的负性调控方面,因此也被称为免疫检查点。PD-1在肿瘤细胞的免疫逃逸过程中起到了至关重要的作用,肿瘤细胞往往会大量表达PD-L1,当T细胞表面的PD-1与肿瘤细胞表达的PD-L1相结合时,则可以产生抑制信号,影响T细胞的活化和增殖,从而T细胞不能发现肿瘤细胞并发出攻击信号或者没有足够的T细胞数量杀伤大量的肿瘤细胞。免疫检查点阻断就是通过打破PD-1与PD-L1相互作用,从而打破肿瘤细胞免疫逃逸的新型免疫疗法。因此,PD-1免疫疗法的主要的思路为针对PD-1或PD-L1设计特定的蛋白质抗体,破坏PD-1和PD-L1的固有功能,阻止PD-1和PD-L1的识别,达到部分恢复T细胞功能,进而激活免疫系统杀死肿瘤细胞的效果。目前,有关的临床药品已经有Tecentriy, Keytruda, Opdivo等。虽然PD-1阻断剂对癌症免疫治疗带来的一丝曙光,但也依然存在一些问题。除了癌细胞会使用PD-1进行伪装之外,其他一些正常细胞也会使用PD-1来避免被T细胞攻击,一旦这个PD-1阻断剂发挥作用,那么这些正常细胞也会被列为攻击对象,这会带来极大地副作用,是目前科学家们仍需努力的方向。除了PD-1以外,还有另外一个免疫检查点阻断的靶点,即杀伤T淋巴细胞相关抗原4(CTLA-4),是T细胞活化的早期在细胞膜表明表达的受体,CTLA-4可以通过竞争性结合抑制CD28与B7-1/B7-2的结合,从而抑制发挥正向调节作用的共刺激信号,使得T细胞失去活性。靶向CTLA-4也有多个药物获得FDA批准,在肺癌和黑色素瘤的治疗中发挥着很好的效果。但是,免疫检查点阻断只在一部分患者发挥显著的效果,原因是该方法靶向的是PD-1或者CTLA-4通路,其发挥作用的前提是患者这两个基因表达水平比较高,如果两者表达偏低,则难有明显的效果,此为免疫检查点阻断发挥作用的前提。因此需要对于患者进行基因筛查,在符合条件的患者身上应用。

3. 嵌合抗原T细胞(CAR-T)技术

利用基因工程技术嵌合表达T细胞表面受体,即CAR-T技术。早在2011年,美国的研究团队从淋巴瘤(Lymphoma)患者体内分离出T细胞,经体外培养,并首次使用了慢病毒载

体基因转导技术,将能识别B细胞表面抗原CD19的嵌合抗原转入T细胞,并大量扩增,再回输到病人体内,发现可以杀死癌细胞,病情大大减轻,此为CAR-T细胞首次成功应用于癌症的治疗。此后CAR-T技术引发了研究者的广泛关注和深入研究,逐步将其应用到临床试验中。针对不同的癌细胞,如果能够找到最适合攻击的抗原,在体外利用CAR基因修饰技术改造T细胞的表面受体,使其拥有专一性杀死该癌细胞的能力。综上,CAR-T的技术策略一般是先从癌症病人身上分离出T细胞,再利用基因工程技术,通过病毒载体或直接将mRNA转导到T细胞内,从而使T细胞表面表达嵌合抗原受体CAR,即成为CAR-T细胞,接下来体外扩增CAR-T细胞至几十亿乃至上亿个CAR-T细胞,最后把扩增好的CAR-T细胞回输到病人体内并严密监护。嵌合抗原可以不依赖于MHC而识别肿瘤抗原,因此不需要经过APC,则可以克服肿瘤细胞下调抗原呈递和减少共刺激分子表达等免疫逃逸机制,而且肿瘤表面蛋白类和脂类抗原都可以作为靶点,能够识别更广泛的目标,利用CAR-T技术为特异性的激活免疫细胞并特定针对于肿瘤细胞的思路实现提供了可能。但是该技术的应用也有以下几个限制因素:(1)嵌合过程中的毒性,通过逆转录病毒或者慢病毒载体介导抗原的表达时,可能对于T细胞的基因表达有影响,产生不可预计的结果,因此需要对CAR-T细胞进行全面的评估才可以应用;(2)CAR-T细胞的增殖需要进行诱导激活后方可实现,因此在体外大量扩增后的T细胞是否可以维持免疫活力是个重要的影响因素;(3)免疫原性,按照上述的技术路线,则需要对不同的病人均需要经历取出-嵌合表达-体外增殖-回输的流程,那成本比较高时间周期也很长;(4)是否有特异有效的抗原存在,对于有些肿瘤细胞缺乏高特异性抗原的表达,因此CAR-T回输后对于正常细胞的影响难以估计,毕竟引起大规模的免疫反应,因此需要严格监控病人的生命体征。

4. 讨论与展望

CRISPR基因组编辑系统在肿瘤免疫治疗中拥有巨大潜力和广泛的应用前景。CRISPR基因组编辑系统是从细菌中演化而来,经过研究者的不断优化已经可以在高等生物体系进行高效的基因组编辑,如果在CAR-T技术中引入CRISPR基因组编辑系统,则可以进一步改造CAR-T细胞,促进其临床应用方面的应用。例如在CAR-T细胞的治疗中,CRISPR/Cas9可对TCR和CAR-T细胞的内源性TCR以及HA1分子的基因进行敲除,得到通用型效应细胞,则可以工程化的生产CAR-T细胞并应用于多个患者,极大地缩减周期和成本。CAR-T细胞的构建也可以与免疫检查点阻断的治疗相结合,例如利用电穿孔的方法将Cas9和sgRNA导入T细胞中敲除PD-1基因和CTLA-4基因,可导致两个基因功能丧失,并且在长时间的体外培养过程中没有发现对T细胞活性及增殖能力产生影响,免疫负调控的PD-1和CTLA-4参与的抑制性通路被有效阻断,成功提高免疫肿瘤细胞的效果。但是基因组编辑技术的应用需要克服的问题为CRISPR系统的递送效率问题,靶细胞选择问题,脱靶问题等等,相信如果这些技术细节得以突破,一定会在肿瘤免疫治疗中发挥重要的功能,极大的促进CAR-T技术的临床应用。

免疫检查点阻断治疗在针对PD-1和CTLA-4的抑制剂出现后有了杰出成效,但依然有部分患者未达到预期效果。研究

表明这是由于其它免疫检查点抑制旁路作用的影响。TIM-3,即T细胞免疫球蛋白联合蛋白分子-3成为前景较好的靶点之一。TIM-3在肿瘤浸润性T细胞相对高表达,并且靶向TIM3治疗特异性较高,TIM-3下游所涉及的信号通路与PD1和CTLA-4具有较大差异。TIM-3结构与TIM家族相似,包括可变区免疫球蛋白结构域(IgV),胞外糖基化黏蛋白样结构域和单次穿膜结构域。TIM-3对T细胞,NK细胞,髓系免疫细胞都有一定的抑制作用。针对性药物TIM-3mAbs联合其他免疫治疗药物具有协同效应,可不同程度上减缓肿瘤恶化,故在利用免疫检查点阻断疗法和CAR-T疗法时应充分考虑这一靶点,多管齐下,多种治疗角度互相促进,保证肿瘤免疫治疗的效果。另外,还需要更多的实验手段在模式动物水平筛选全新的靶点,增强免疫细胞的杀伤力,以提高癌症免疫治疗的效果。

肿瘤免疫治疗是近年来发展起来的最具前景的治疗角度和研究方向,已经取得了突破的进展和临床治疗效果。但是免疫治疗只对一部分患者效果明显,而对很多患者则效果很弱,因此需要更多临床数据的积累进行分析得出免疫治疗效果显著的病人的共同特征,指导病人的治疗方案选择,建立结合病情与病因的精准治疗体系,此为未来肿瘤免疫治疗的方向。此外,免疫治疗的方法还需要进一步开发,仍需要对于免疫逃逸机制乃至肿瘤微环境的更加深入的研究,从而发展更多的免疫治疗策略,多种手段相结合,在肿瘤的治疗方面迈出坚实的一步。

【参考文献】

- [1]鲁智豪,沈琳.肿瘤免疫治疗的现状及展望[J].中国医学前沿杂志,2017.
- [2]张锦鹏,傅昭粤,宣国云,张哲,郑卓驹,王子源,姜东伯,杨琨.肿瘤免疫治疗的研究进展[J].转化医学电子杂志,2018.
- [3]范逸群,柏斗胜,蒋国庆,张弛.肿瘤微环境与肿瘤免疫治疗的研究现状[J].外科理论与实践,2018.
- [4]刘娟,曹雪涛.2017年国内外免疫学研究重要进展[J].中国免疫学杂志,2018.
- [5]方捷迪,周琴,王晓星,易慕华.免疫检查点:肿瘤免疫治疗的新视点[J].实用医学杂志,2017.
- [6]Cong L, Ran FA, Cox D, Lin SL, Barretto R, Habib N, Hsu PD, Wu XB, Jiang WY, Marraffini LA and Zhang F. Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems [J]. Science, 2013.
- [7]龚晨雨,陈昭,邵红伟,张文峰. CRISPR/Cas9基因编辑技术在肿瘤免疫治疗中的应用[J].中国免疫学杂志,2018.
- [8]姜霖峰,陶荣. T细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3在肿瘤免疫中的作用和机制[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2017.
- [9]Peng Jiang, Shengqing Gu, Deng Pan, Jingxin Fu, Avinash Sahu, Xihao Hu, Ziyi Li, Nicole Traugh, Xia Bu, Bo Li, Jun Liu, Gordon J. Freeman, Myles A. Brown, Kai W. Wucherpfennig and X. Shirley Liu. Signatures of T cell dysfunction and exclusion predict cancer immunotherapy response [J]. Nature Medicine, 2018.
- [10]Zhou P, Shaffer DR, Alvarez Arias DA, Nakazaki Y, Pos W, Torres AJ, Cremasco V, Dougan SK, Cowley GS, Elpek K, Brogdon J, Lamb J, Turley SJ, Ploegh HL, Root DE, Love JC, Dranoff G, Hacohen N, Cantor H, Wucherpfennig KW. In vivo discovery of immunotherapy targets in the tumour microenvironment. [J]. Nature, 2014.

【作者简介】

薛润韬,男,浙江省杭州学军中学紫金港校区;研究方向:生物技术。