

## 新突破：癌症治疗的免疫靶点

肿瘤的药物开发传统上集中于直接针对癌细胞手术、放疗、化疗和激酶抑制剂的治疗。然而，一个多世纪以来，免疫系统和肿瘤的相互作用已被逐渐认知。在20世纪50年代提出的免疫监视假说，认为免疫系统可以识别作为异物抑制癌细胞，就像它抵抗微生物制剂和移植器官一样。

利用癌症疫苗或重组细胞因子直接激活抗肿瘤免疫疗法的初步尝试，或注入在实验室制备好的肿瘤特异性免疫细胞，取得了有限的成果。直到科学研究为癌症和免疫系统之间的相互作用提供了更深入的了解，免疫肿瘤学才发生了一次巨大的飞跃。

### 免疫检查点：癌症的天然生物反馈回路

免疫系统在容忍正常组织（“自我”）和攻击外来物质、细胞和生物体之间处于一种微妙的平衡持续状态。如果这种平衡紊乱，就会发生自体免疫反应。免疫耐受源于调节免疫细胞亚群、免疫细胞或其他组织细胞分泌的抑制性细胞因子，和免疫检测点通路。

免疫检查点是成对受体配体分子，它们相互作用，抑制免疫反应。这些检查站参与免疫激活后，作为一个自然的抑制反馈回路，以减少炎症，从而避免正常组织的粘连。在过去的2年中，科学研究表明，肿瘤可以通过增选免疫检查点来逃避免疫清除从而保护自己，通过异常表达可以和免疫抑制受体正常作用的配体来实现。

第一个被发现的具有免疫检查点受体被称为细胞毒性T淋巴细胞抗原4（CTLA-4），也是第一个被证明和癌症治疗相关的靶点。在动物模型中，阻断CTLA-4抗体可介导肿瘤细胞的复原。这一观察结果导致了单克隆抗体阻断CTLA-4在癌症患者上的临床试验。

在2011年，美国食品药品监督管理局（FDA）第一次批准免疫检查点阻断剂，当时伊匹单抗被批准用于晚期黑色素瘤基于实验约20%长期生存的患者。CTLA-4抑制剂的封锁主要是基于免疫毒性发病率高，由被删除CTLA-4基因小鼠的致命自身免疫表型预测得出。接受抗-CTLA-4治疗的患者出现了许多的副作用，患者出现皮疹、结肠炎、甲状腺炎、肝炎以及其他自身免疫性疾病，除此之外—其他自身免疫紊乱和免疫检查点抵抗机制一样的表现。

众多额外的检查点分子不断地发现，和在黑色素瘤中 ipilimumab 令人兴奋但温和的抗肿瘤活性，促使人们继续寻找其他可以被用于癌症治疗的调节点。在众多的可能性中，下一个进入目标临床试验的检查点可能是程序性死亡受体1（PD-1），一个在激活的肿瘤特异性CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>杀伤性T淋巴细胞表达的抑制性受体，其主要配体PD-L1在许多人类癌症中表达。