

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.03.001

· 热点评论 ·

栏目按语:理性看待魏则西事件,促进我国肿瘤免疫治疗的规范和健康发展

近期,随着“魏则西事件”的曝光和持续发酵,社会舆论不仅将矛头指向百度竞价排名和莆田系民营医院,也对肿瘤的细胞治疗乃至免疫疗法提出了质疑,甚至出现了将免疫疗法这项具有良好发展前景的高新技术边缘化和妖魔化的炒作。

自从美国 *Science* 杂志将“肿瘤免疫疗法”列为 2013 年度十大科技突破之首,肿瘤免疫治疗的基础和临床研究在国际上取得了快速发展。美国 FDA 于 2010 年批准治疗前列腺癌的 DC 疫苗 Provenge 上市,2014 年批准针对 PD-1 受体用于肿瘤治疗的抗体类药物 Pembrolizumab 与 Nivolumab 上市、CAR-T 细胞在急性白血病临床试验中取得良好疗效,展示了肿瘤免疫治疗的美好前景,也为肿瘤免疫治疗的发展带来了极大动力,同时有力地推动了我国肿瘤免疫治疗的发展;但由于种种社会因素,也催生了我国肿瘤免疫治疗临床试验方面的种种乱象。

本刊呼吁:理性看待魏则西事件,促进我国肿瘤免疫治疗的规范和健康发展。针对这一焦点问题,本刊热点评论栏目特别采访了《中国肿瘤生物治疗杂志》主编、中国医学科学院院长曹雪涛院士。曹雪涛院士认为,近来魏则西事件闹得沸沸扬扬,但需要强调的是,我国目前生物治疗管理上的混乱和生物治疗本身的学术地位及发展前景必须区分开来!成熟的免疫疗法与传统的手术、化疗、放疗相结合治疗晚期肿瘤患者,是国际上肿瘤治疗发展的大趋势,我们不应因魏则西事件而影响肿瘤免疫疗法的科学发展,而应在把握国际肿瘤治疗发展趋势的同时,正视我国肿瘤免疫治疗研究和应用方面存在的问题,制定我国肿瘤免疫治疗研究和临床试验的规范,加强对行业的监管,使我国肿瘤免疫治疗在正确的轨道上健康发展。

一年前曹雪涛院士曾接受《肿瘤免疫细胞治疗资讯》专访介绍了肿瘤免疫治疗的现状和发展趋势,本刊征得曹雪涛院士和《肿瘤免疫细胞治疗资讯》编辑部的同意,略作修改予以转载,以飨读者。栏目还特别邀请了生物治疗领域的专家中国免疫学会理事长田志刚教授、中国科学院院士王福生教授和上海东方肝胆外科医院钱其军教授撰文,就如何理性看待魏则西事件,特别是就如何促进肿瘤免疫治疗的规范和健康发展等问题提出了他们的看法。希望专家们的观点能对我国肿瘤免疫治疗健康发展有所帮助,并有助于避免大众被魏则西事件所误导。

肿瘤免疫疗法将迎来飞跃

——转载自《肿瘤免疫细胞治疗资讯》2015 年 1 月 15 日对中国医学科学院院长、本刊主编曹雪涛院士的访谈

Leaps of tumor immunotherapy will be received in future soon: interviewed with academician CAO Xuetao (President of Chinese Academy of Medical Sciences, Editor-in-Chief of CJCB)



曹雪涛教授、博士生导师、中国工程院院士、德国国家科学院院士,中国医学科学院院长、北京协和医学院校长,医学免疫学国家重点实验室主任,全球慢性疾病防控联盟主席,中国免疫学会秘书长,国家“863”计划专家组组长、“973”计划首席科学家。主要从事天然免疫

与炎症基础研究、疾病免疫治疗应用研究。E-mail: caoxt@immunol.org

随着科研人员对肿瘤免疫学理论与免疫治疗新原理新方法的探索不断深入,研究免疫疗法针对不同肿瘤的效应及机制,以及联合应用不同的免疫疗法提高肿瘤的治疗效果将带来肿瘤治疗的突破以及生命科学领域的巨大飞跃。本刊记者专访曹雪涛院士,且看他的精彩回答。

问:曹院士,您觉得将肿瘤免疫治疗列为最值得关注的科学领域之一的主要原因是什么?

曹雪涛:肿瘤是困扰人类健康的重大疾病。

由于肿瘤生物学特征的高度复杂性、多样性和可变性,认识肿瘤发生发展机制和寻找治疗肿瘤的方法成为科学家面临的巨大挑战。

从19世纪90年代Coley设计的以细菌产物为基础的首例肿瘤免疫治疗制品,到20世纪80-90年代对抗体治疗及细胞因子治疗手段的探索,再到2010年FDA首次批准的针对前列腺癌的细胞免疫疗法,近年来CTLA-4、PD-1/PD-L1治疗性抗体的临床应用,肿瘤的免疫治疗经历了百余年的发展与进步。随着人们对肿瘤与宿主的关系,特别是机体抗肿瘤免疫应答及肿瘤免疫逃逸机制的认识不断深入,将以免疫细胞、分子、基因为基础的干预手段应用于肿瘤治疗成为科学家关注的重大热点并取得了令人振奋的临床试验结果。

肿瘤的免疫治疗成为继外科手术、放疗、化疗之后第四类已被证明具有显著临床治疗效果及优势的抗肿瘤疗法。目前在临床工作中免疫疗法已被成功应用于前列腺癌、黑色素瘤、淋巴瘤、乳腺癌、肺癌等多种肿瘤的治疗,显著提高了患者的生活质量。

随着科研人员对肿瘤免疫学理论与免疫治疗新原理新方法的探索不断深入,研究免疫疗法针对不同肿瘤的效应及机制,以及联合应用不同的免疫疗法对肿瘤的杀伤效应和机制将带来生命科学领域的巨大飞跃。可以预见,在不久的将来免疫疗法将为人类攻克肿瘤、提高患者生命质量做出巨大贡献。

问:肿瘤免疫疗法主要有哪些方式?肿瘤免疫疗法在免疫细胞的选择、基因工程改造、克服肿瘤免疫逃逸方面,有哪些新的前沿技术?

曹雪涛:肿瘤的免疫疗法根据是否主动促进机体抗肿瘤免疫应答可分为主动免疫治疗及被动免疫治疗,前者如肿瘤疫苗,后者主要包括抗体、杀伤性免疫细胞和细胞因子(干扰素、白介素、集落刺激因子等)。肿瘤疫苗包括细胞瘤苗、蛋白多肽瘤苗以及核酸瘤苗等,可促进机体抗肿瘤特异性免疫应答。

树突状细胞(DC)疫苗在肿瘤免疫治疗的临床研究中取得了突破性的进展,并已成为肿瘤免疫治疗领域的研究热点。DC疫苗是将体外培养的负载肿瘤抗原的DC导入体内,这些DC通过

抗原提呈功能及分泌细胞因子调节肿瘤抗原特异性Th1细胞增殖活化,并进一步促进NK细胞及CTL活化,介导肿瘤杀伤。然而,在某些情况下,非成熟或者调节性DC在体内也可能促进Th17、Th2、Treg型细胞生成,从而引起对机体不利的促进肿瘤生长的效应。如何选择性“趋利避害”成为DC疫苗的主要挑战。研究表明,I型/II型干扰素联合TNF- α 或TLR配体刺激诱导的DC被证明有效诱导Th1型反应,其中各种活化型DC进入多个肿瘤治疗临床试验中。

另一类颇受关注且被寄予厚望的免疫细胞是具有直接杀伤肿瘤细胞的T淋巴细胞,利用“T细胞受体重新定向”技术(T cell receptor redirection),通过基因改造的手段提高T细胞受体对特异性肿瘤细胞抗原的识别能力和对瘤细胞杀伤能力。目前已经研发出两类具有强大抗肿瘤作用的T细胞,一是嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor engineered T cell, CAR-T),给T细胞增加一个识别肿瘤抗原的零件(通常来源于单克隆抗体抗原结合区域的scFV段)和T细胞活化必需的信号元件,经此改造,获得具有强大杀伤肿瘤细胞的T细胞,简称CAR-T,目前CAR-T在部分白血病和淋巴瘤的临床试验性治疗中已经展现出良好的治疗效果。如果将T细胞识别肿瘤细胞的特异性受体(T cell receptor, TCR)安装到T细胞表面,可以获得和CAR-T一样具有靶向杀伤作用的T细胞,简称TCR-T,目前在多发性骨髓瘤患者的临床试验性治疗中取得了理想的治疗效果。当然,这两类T细胞在实体瘤治疗方面尚未获得好的疗效,有些关键难题需要攻克。

激发肿瘤患者的受到抑制的免疫功能是肿瘤治疗的一种理想的策略,目前针对患者体内的免疫抑制分子的免疫检查点疗法已经加入了由手术、放疗、化疗和靶向治疗等组成的“抗癌大军”中,此类疗法并不是针对肿瘤表面的某些特定物质,而是可以系统性地增强患者全身的抗肿瘤免疫反应,解除体内的免疫抑制,目前已经有多种成熟的产品上市,且已经取得良好疗效,如针对PD-1/PD-L1以及CTLA-4的抗体等。

靶向肿瘤蛋白及多肽的疫苗被证明能够刺激CD4⁺及CD8⁺T细胞活化,然而由于此类疫苗激发免疫应答的强度不够而限制了其抗肿瘤效

应。目前,此领域一个主要的前沿热点是 TLR 配体对多肽疫苗的佐剂效应。研究表明,TLR 配体(TLR3 配体、TLR4 配体、TLR7/8 配体及 TLR9 配体)作为佐剂与多肽疫苗联合使用,通过促进 APC 及 NK 细胞活性,介导肿瘤细胞死亡。而在 CPG 为佐剂的多肽疫苗中加入 PD-1 及 TIM-3 阻断性抗体可能具有增强疫苗诱导的 T 细胞免疫应答,以及削弱肿瘤诱导的 T 细胞失活从而克服肿瘤逃逸的效应。

基因工程策略用于肿瘤的免疫治疗在临床中也显示出一定前景。将携带目的基因的非病毒载体或病毒等载体(逆转录病毒、慢病毒、腺病毒、牛痘病毒等)导入机体,通过 APC 的摄取及抗原提呈,激活抗肿瘤抗原的细胞及体液免疫应答。如何增强外源性基因引发的免疫应答成为核酸疫苗的技术难点。研究表明,共同导入表达 IL-2 或 IL-12 的非病毒载体能增强 DNA 疫苗的抗肿瘤效应。另一种方法是将重组表达载体导入自体肿瘤细胞,以增强机体免疫应答。有两种策略可增强核酸疫苗的免疫原性,一种是同时导入免疫刺激分子如 GM-CSF 或 CD40L 等的表达基因,另一种是 prime-boost 策略,如用质粒 DNA 初始 T 细胞免疫应答,继而用病毒 DNA 加强免疫应答,这种基因免疫疗法在肿瘤实验性治疗中已显示出良好疗效。

问:目前,国内外市场上是否有肿瘤免疫治疗的成熟产品?

曹雪涛:1995 年美国 FDA 批准首个肿瘤免疫治疗的药物 IFN- α 2、Roferon-A 用于治疗 II B/III 期黑素瘤,近年来投入市场使用的肿瘤免疫治疗药品或疗法已有了长足发展。

2004 年,FDA 批准首个抗肿瘤血管生成药物,抗 VEGF 单克隆抗体 Avastin 用于转移性大肠癌的一线治疗,后批准用于治疗非小细胞肺癌、肾细胞癌及 HER2 阴性乳腺癌。

2010 年,由美国 Dendreon 公司生产的 Provenge 成为 FDA 批准正式上市的首个肿瘤疫苗,Provenge 是一种自身 DC 提呈肿瘤抗原多肽疫苗,用于晚期尤其是对激素疗法失效的前列腺癌患者。

2011 年,美国 FDA 批准上市的易普利姆玛(Ipilimumab)作为一种特异性中和人 CTLA4 的

全人源单克隆抗体被用于治疗晚期黑素瘤。

2014 年美国 FDA 批准的特异性结合 T 细胞表面 PD-1 受体的抗体类药物,分别叫做 Pembrolizumab 与 Nivolumab,均已在临床应用于黑素瘤、肺癌及结肠癌的治疗。

这些肿瘤免疫治疗研究历史上的重大突破,不仅鼓舞了肿瘤免疫治疗研发人员,更增强了人们对于攻克肿瘤的信心。

问:您对我国肿瘤免疫疗法展望及期望?

曹雪涛:随着国家科研经费投入的不断加大,科研人才队伍的不断壮大,一大批拥有海外教育或工作背景的科研人才的加入,我国免疫学研究整体水平正处在不断攀升并实现巨大飞跃的大好时机,我国肿瘤免疫治疗领域也取得突破性发展。国内外学术交流日益频繁促进了科研团队以更高更新的视野开展创新型自主性免疫学研究。另一方面,我国肿瘤免疫治疗在面对我国医疗卫生事业的紧迫需求的同时,也拥有丰富的临床资源优势。建立良好的临床标本库及患者资料的共享机制对于转化医学的整体发展具有重要意义。相信在我国肿瘤免疫治疗领域已取得的良好成果基础之上,充分发挥我国临床样本资源优势,优化资源配置,与基因组学、蛋白质组学、系统生物学等前沿学科紧密合作,紧跟国际免疫学研究前沿趋势,我国肿瘤免疫治疗将取得更大突破,逐步走向国际前沿,为认识肿瘤发生发展机制、攻克肿瘤、促进肿瘤患者的生活质量,最终为促进人类健康事业的发展作出贡献。

目前国内正在研发数种免疫治疗制品,例如第二军医大学医学免疫学国家重点实验室牵头研制的 DC 疫苗已经被 CFDA 批准进入 III 期临床试验,有多家实验室和生物技术公司正在研发新一代疫苗和抗肿瘤抗体。相信在不远的将来,我国肿瘤免疫治疗将在国际上占重要一席之地。

[关键词] 肿瘤;免疫治疗;临床试验;临床规范

[中图分类号] R730.51

[文献标识码] C

[文章编号] 1007-385X(2016)03-0303-03

[优先发表] <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20160606.1024.004.html>