

分子靶向药物对抗肿瘤免疫影响的研究进展

吕水萍 黄 浪 马 虎

摘 要 对肿瘤治疗的研究主要集中在基于驱动基因的靶向治疗和增强机体抗肿瘤效应的免疫治疗。现有多种分子靶向药物已批准用于临床并获得了显著的疗效,但不可避免的耐药问题成为了靶向治疗的瓶颈。而肿瘤的免疫治疗是尽量刺激宿主的免疫反应来长期破坏肿瘤,越来越多的研究提示分子靶向药物有重要的免疫调节特性,二者联合作用可以发挥更强的抗肿瘤效应。因此,本文对分子靶向药物对抗肿瘤免疫影响的研究进展进行综述。

关键词 肿瘤 靶向治疗 分子靶向药物 肿瘤免疫 免疫治疗

中图分类号 R734

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.09.003

恶性肿瘤是严重威胁人类健康和生命的全球性疾病,随着对肿瘤发病机制及生物学行为的不断深入研究,分子靶向治疗以特异性高、不良反应轻且疗效肯定受到了人们的广泛关注。然而,分子靶向药物在起效一段时间后最终会出现耐药,这限制了患者总的临床获益^[1,2]。近年来,免疫治疗成了当今肿瘤治疗领域的一大热点,它是尽量刺激宿主的免疫反应来长期破坏肿瘤。而多项研究显示部分分子靶向药物有重要的免疫调节特性,它能影响免疫效应的各个阶段,二者联合作用可以发挥更强的抗肿瘤效应^[3]。随着靶向治疗联合免疫治疗方案相继进入临床试验,二者潜在的协同作用有望为肿瘤治疗带来新的希望。

一、分子靶向药物的概述

分子靶向治疗是以肿瘤细胞过表达的某些分子为靶点,选择特异性的阻断剂来有效干预受这些分子调控的、并与肿瘤发生、发展密切相关的信号传导通路,从而抑制肿瘤生长、浸润及转移。目前,分子靶向药物有很多类,包括信号转导抑制剂、肿瘤血管生成抑制剂、单克隆抗体及基因治疗等^[4]。如第一代小分子靶向药物 BCR-ABL 激酶抑制剂甲磺酸伊马替尼用于治疗慢性粒细胞白血病。表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKI)的代表药物吉

非替尼、厄洛替尼及阿法替尼临床用于有 EGFR 基因突变阳性的非小细胞肺癌患者。抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的单克隆抗体贝伐珠单抗可用于治疗大肠癌等多种肿瘤。抗 HER-2 的单克隆抗体曲妥珠单抗(trastuzumab)用于治疗 HER-2 阳性的晚期乳腺癌及乳腺癌的辅助和新辅助治疗(表 1)。虽然分子靶向药可以使肿瘤患者有一定时间的生存获益,但不可避免的耐药问题成为了靶向治疗的瓶颈,如非小细胞肺癌对 TKI 耐药最常见的原因是发生了 T790M 突变^[5]。因此,肿瘤的免疫治疗成了大家关注的焦点。

二、抗肿瘤免疫机制

为了产生有效的抗肿瘤免疫反应,抗原递呈细胞发挥着重要作用。其中最强的专职抗原递呈细胞是树突状细胞(dendritic cell, DC),它参与了多个免疫反应过程。首先,DC 通过捕获肿瘤抗原,经加工处理后把抗原分别递呈给主要组织相容性复合体(MHC) I 和 II 类分子,然后暴露具有免疫原性的肽表位来刺激 CD8⁺ T 和 CD4⁺ T 细胞^[6]。其次,肿瘤特异性 T 细胞分化为效应 T 细胞,此过程需要特异性 T 细胞受体(TCR)和几个共刺激分子信号的结合。其中,TCR 能够结合 DC 表面的肽类 MHC 复合体;共刺激信号有 B7、TNFR 家族和一些细胞因子受体如 IL-12 及 CD28 分子。研究发现这些分子的抗抗体能够增强共刺激来增加抗肿瘤免疫^[7]。再者, T 细胞必须避开负调节信号,这种信号可以减弱 T 细胞激活或诱导免疫耐受。研究发现表达在活化 T 细胞表面的细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA-4)和程序性死亡分子 1(PD-1)蛋白,它们是主要的负性调节共刺激分子^[8]。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81360351,81660512);贵州省科学技术基金资助项目(黔科合 J 字 LKZ[2013]07 号);贵州省科技计划项目(黔科合 SY 字[2013]3003 号)

作者单位:563000 遵义医学院附属肿瘤医院、遵义市肿瘤医院胸部肿瘤科

通讯作者:马虎,主任医师,硕士生导师,电子信箱:mahuab@163.com

表 1 常见的肿瘤分子靶向药物

靶点	分子靶向药物	适应证
EGFR	厄洛替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、 埃克替尼帕尼单抗(panitumumab)、西妥昔单抗(cetuximab)	非小细胞肺癌结直肠癌
HER-2	曲妥珠单抗(trastuzumab)	乳腺癌
EGFR/HER-2	拉帕替尼(lapatinib)	
VEGF	贝伐珠单抗(bevacizumab)	结直肠癌
CD20	奥法木单抗(ofatumumab)	慢性淋巴细胞白血病
	利妥昔单抗(rituximab)、托西莫单抗(tositumomab)	非霍奇金淋巴瘤
蛋白酶体抑制剂	硼替佐米(bortezomib)	多发性骨髓瘤
酪氨酸激酶抑制剂	伊马替尼(imatinib)、尼洛替尼(nilotinib)	慢性粒细胞白血病
	舒尼替尼(sunitinib)	胃肠道间质瘤
多激酶抑制剂	索拉非尼(sorafenib)	肾细胞癌
	凡德他尼(vandetanib)	甲状腺癌

目前,免疫治疗研究和应用最广泛的是免疫检查点抑制剂,如 CTLA-4 及程序性死亡分子 1 配体(PD-1/PD-L1)抑制剂。研究证实 CTLA-4 抗体伊匹木单抗及 PD-1/PD-L1 抗体能够增强 T 细胞功能,从而激发抗肿瘤免疫效应^[9, 10]。

三、分子靶向药物对抗肿瘤免疫的影响

分子靶向药物可以影响免疫激活的各个阶段,它可促进 DC 递呈和 T 细胞启动,增强 T 细胞激活和抗肿瘤效应,促进 T 细胞分化为记忆 T 细胞及减弱肿瘤诱导的免疫抑制。

1. 分子靶向药物促进抗原递呈:在抗肿瘤免疫反应中,DC 对启动肿瘤特异性 T 细胞很关键。曲妥珠单抗和西妥昔单抗分别是靶向作用于受体酪氨酸激酶 HER-2 和 EGFR 的单克隆抗体,研究发现它们除了能够减弱致癌信号通路,还能通过形成免疫复合物,促进肿瘤抗原递呈,激活肿瘤特异性 T 细胞。在乳腺癌转基因小鼠模型中,接受 HER-2 抑制剂联合肿瘤细胞疫苗治疗的小鼠有较长的存活率,并且联合治疗增加了 DC 对肿瘤细胞疫苗的摄取,促进了共刺激分子 CD40、CD80 和 CD86 的表达,从而引发了更强的肿瘤特异性 T 细胞反应^[11]。此外,研究发现在体内 HER-2 抗体联合 PD-1 抗体或抗 4-1BB 抗体对肿瘤生长抑制作用更大^[12, 13]。和单克隆抗体类似,小分子激酶 JAK2 抑制剂对 DC 和抗原递呈也有重要作用,有研究报道在体内它能诱导 DC 对同源 CD4⁺ T 细胞应答,从而增加抗肿瘤效应^[14]。

2. 分子靶向药物与 T 细胞功能:虽然 DC 对启动初次抗肿瘤 T 细胞反应很关键,但维持 T 细胞的活性及促进 T 细胞分化成记忆 T 细胞对获得持久的抗肿瘤免疫反应很重要,研究发现许多分子靶向药物可以

调节 T 细胞功能和肿瘤反应。

MAPK/MEK 信号通路是肿瘤发生的关键驱动因素,它不仅是肿瘤分子治疗的靶点,而且还参与 T 细胞信号调节。最近研究显示,MAPK 信号通路和下游调节因子的抑制剂可通过影响 T 细胞功能及增加 CD8⁺ T 细胞数量来发挥抗肿瘤作用。在结肠癌同源小鼠模型中,MEK 抑制剂曲美替尼与 PD-1 和 CTLA-4 抗体联合治疗可增强抗肿瘤效应;并且在联合治疗前使用曲美替尼治疗一周比使用 PD-1 抗体治疗更有效^[15]。然而,BRAF 抑制剂威罗菲尼联合伊匹木单抗治疗转移性黑色素瘤患者出现了肝脏毒性不良反应,这提示着联合治疗可能存在不良反应的风险^[16]。

PI₃K-AKT-mTOR 信号通路的抑制剂也可调节免疫反应。研究发现磷酸化 PTEN 的缺失可激活 PI₃K 信号通路,并且这与黑色素瘤患者使用免疫检查点抑制剂的抵抗相关^[17]。此外,靶向治疗也可影响共刺激分子发挥作用,如凋亡抑制蛋白(IAP)拮抗剂最初是为了抵消 IAP 来阻断 caspase 活化,而研究发现在 T 细胞中发现了 IAP 抑制剂模仿共刺激信号。并且在黑色素瘤小鼠模型中,IAP 抑制剂联合肿瘤细胞疫苗治疗明显抑制了肿瘤生长,诱发了更强的抗肿瘤反应^[18]。

3. 分子靶向药物增强免疫介导的肿瘤摧毁:T 细胞虽然能杀灭肿瘤细胞,但是裂解途径完成需要细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic lymphocyte,CTL)的衔接。肿瘤细胞可以通过逃逸机制来躲避 T 细胞介导的杀伤作用,而靶向药物可能抵消了这些过程从而改善免疫介导的肿瘤破坏。

硼替佐米是一种有效的蛋白酶体抑制剂,它被批

准用于多发性骨髓瘤的治疗。研究发现该药调节了肿瘤细胞对免疫破坏的敏感性,它可能通过减少了肽负载和 MHC I 类分子的表达,从而增强了 NK 细胞对肿瘤细胞的杀伤作用。在 HPV 诱发疾病的临床前模型中,硼替佐米联合 HPV E7 疫苗获得了长期的病情稳定^[19]。

另外一种增强 T 细胞介导肿瘤杀伤作用的方法是增加肿瘤抗原水平。BRAF 抑制剂威罗菲尼被批准用于 BRAF 突变的黑素瘤的治疗,研究发现它可增加 T 细胞靶向抗原表达,包括 gp100、TYRP1、TYRP2 和 MART1^[20]。此外,在体外 HSP90 抑制剂增加了肿瘤细胞对 CTL 介导的细胞溶解作用的敏感度。研究发现在实验模型中,HSP90 抑制联合 DNA 疫苗抑制了肿瘤生长^[21]。这提示了这些药物可能通过增加肿瘤细胞对免疫细胞介导的杀伤作用的敏感度来破坏肿瘤。

4. 分子靶向药物减弱肿瘤诱导的免疫抑制:影响抗肿瘤 T 细胞治疗效果的主要障碍是肿瘤微环境的免疫抑制。目前发现多种机制参与其中,包括抑制性细胞因子的产生,如 IL-10 和 TGF- β ;负性共刺激配体的表达如 PD-L1;负调节淋巴细胞和骨髓细胞群的出现。而使用能减弱这些抑制网络的药物可能从本质上能增加免疫治疗的效果^[22]。

舒尼替尼是一种多酪氨酸激酶抑制剂,研究发现在结肠肿瘤的小鼠模型中,它能阻断 VEGF 受体的功能,减少肿瘤微环境 MDSC 和 T_{Reg} 细胞的数目和功能。进一步研究显示舒尼替尼与竞争 4-1BB 抗体和 IL-12 联合治疗可改善患者的总生存^[23]。

研究还发现 JAK2 抑制剂可增加 DC 疫苗的治疗效果,在转录水平上减少了肿瘤细胞 PD-L1 的表达。贝伐珠单抗是中和 VEGF 的单克隆抗体,研究发现抑制 VEGF 可激活 NF- κ B、阻断 STAT3 信号通路,引起 IL-12 分泌增多、IL-10 分泌减少。研究发现在 B16 黑色素瘤模型中,VEGF 抗体联合过继 T 细胞转移治疗可减弱肿瘤生长、延长生存。

四、靶向联合免疫治疗的临床研究

近年来,越来越多的临床研究显示分子靶向药物与免疫制剂的联合使用可以发挥更有效的抗肿瘤作用。晚期黑色素瘤的 II/III 期临床试验结果显示,伊匹木单抗和 PD-1 抑制剂派姆单抗联合治疗能改善患者的客观反应、延长无进展生存期^[24]。最近研究显示硼替佐米联合免疫制剂和地塞米松治疗多发性骨髓瘤患者取得了显著的疗效,但发生的显著的毒性作用不容忽视^[25]。

目前,全球正在开展多项分子靶向药物联合免疫治疗的临床试验(表 2)。如曲美替尼和达拉菲尼联合纳武单抗和伊匹木单抗治疗黑色素瘤的 III 临床试验(NCT02224781)以及维罗菲尼联合派姆单抗的 I 期临床试验(NCT02818023)正在进行。同时,VEGF 抗体贝伐珠单抗联合伊匹木单抗治疗黑色素瘤的 I 期临床试验(NCT00790010)、贝伐珠单抗联合派姆单抗治疗恶性胶质瘤的 II 期临床试验(NCT02337491)以及贝伐珠单抗联合阿特朱单抗治疗肾癌的 III 期临床试验也在进行中(NCT02420821)。

表 2 正在开展的分子靶向药物联合免疫检查点抑制剂的临床试验

靶点	分子靶向药物	免疫检查点抑制剂	适应证	临床试验
MEK 和 BRAF	曲美替尼(trametinib)	纳武单抗(nivolumab)	黑色素瘤	III 期
	达拉菲尼(dabrafenib)	伊匹木单抗(ipilimumab)		
	威罗菲尼(vemurafenib)	派姆单抗(pembrolizumab)	黑色素瘤	I 期
IAP	凋亡蛋白抑制剂(birinapant)	派姆单抗(pembrolizumab)	实体肿瘤	I/III 期
		伊匹木单抗(ipilimumab)	黑色素瘤	I 期
VEGF	贝伐珠单抗(bevacizumab)	派姆单抗(pembrolizumab)	恶性胶质瘤	II 期
		阿特朱单抗(atezolizumab)	肾细胞癌	III 期
TGF- β	TGF- β 受体抑制剂(galunisertib)	纳武单抗(nivolumab)	非小细胞肺癌、 肝癌、恶性胶质瘤	I/III 期
MET	MET 抑制剂(capmatinib)	纳武单抗(nivolumab)	非小细胞肺癌	II 期

五、展 望

本综述着重阐述了分子靶向药物对抗肿瘤免疫的影响,但是化疗或放疗也可影响抗肿瘤免疫反应的许多方面。目前,为发挥更加有效的抗肿瘤作

用,靶向治疗联合免疫治疗有着广阔的研究前景,但同时也面临着巨大的挑战,如两药的联合模式、联合的时间选择、药物的剂量大小及使用顺序等因素均可能是影响治疗方案成败的关键。值得注意

的是,某些有免疫刺激作用的靶向药物也有免疫抑制活性。其次,能否在没有增加严重毒性不良反应的情况下获得抗肿瘤效应也是联合治疗所关注的问题。尽管临床前期研究评估这些毒性反应是可处理的,但是应用于患者所发生的病理过程可能不能完全预测。

如今,全球对肿瘤分子机制的深入研究及开发出了许多特异性的靶向抑制剂,这已经引领了肿瘤内科的新时代。同时,对抗肿瘤免疫机制的不断探究,免疫治疗也在肿瘤治疗上发挥了重要的作用。随着靶向治疗联合免疫治疗的基础研究及临床试验不断增多,有望这种互补模式的联合方案能被广泛应用于临床,最终使肿瘤患者生存获益。

参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1):7-30
- 2 Wicki A, Mandala M, Massi D, *et al.* Acquired resistance to clinical cancer therapy: a twist in physiological signaling[J]. Physiol Rev, 2016, 96(3):805-829
- 3 Gotwals P, Cameron S, Cippolletta D, *et al.* Prospects for combining targeted and conventional cancer therapy with immunotherapy[J]. Nat Rev Cancer, 2017, 17(5):286-301
- 4 张钰, 杜鲁巴, 孙浩然, 等. 肿瘤分子靶向治疗的研究进展[J]. 复旦学报:医学版, 2016, 43(1):115-121
- 5 Morgillo F, Corte CMD, Fasano M, *et al.* Mechanisms of resistance to EGFR-targeted drugs: lung cancer[J]. ESMO Open, 2016, 1(3):e000060
- 6 Palucka K, Banchereau J. Cancer immunotherapy via dendritic cells[J]. Springer Vienna, 2014, 12(4):75-89
- 7 Li G, Wu X, Zhang F, *et al.* Triple expression of B7-1, B7-2 and 4-1BBL enhanced antitumor immune response against mouse H22 hepatocellular carcinoma[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2011, 137(4):695-703
- 8 Li X, Hu W, Zheng X, *et al.* Emerging immune checkpoints for cancer therapy[J]. Acta Oncol, 2015, 54(10):1706-1713
- 9 Buchbinder E, Hodi FS. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 and immune checkpoint blockade[J]. J Clin Invest, 2015, 125(9):3377-3383
- 10 Romano E, Romero P. The therapeutic promise of disrupting the PD-1/PD-L1 immune checkpoint in cancer: unleashing the CD8 T cell mediated anti-tumor activity results in significant, unprecedented clinical efficacy in various solid tumors[J]. J Immunother Cancer, 2015, 3(1):1-5
- 11 Kim PS, Armstrong TD, Song H, *et al.* Antibody association with HER-2/neu-targeted vaccine enhances CD8 T cell responses in mice through Fc-mediated activation of DCs[J]. J Clin Invest, 2008, 118(5):1700-1711
- 12 Stagg J, Loi S, Divisekera U, *et al.* Anti-ErbB-2 mAb therapy requires type I and II interferons and synergizes with anti-PD-1 or

- anti-CD137 mAb therapy[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(17):7142-7147
- 13 Ebert PJR, Cheung J, Yang Y, *et al.* MAP kinase inhibition promotes T cell and anti-tumor activity in combination with PD-L1 checkpoint blockade[J]. Immunity, 2016, 44(3):609-621
- 14 Nefedova Y, Nagaraj S, Rosenbauer A, *et al.* Regulation of dendritic cell differentiation and antitumor immune response in cancer by pharmacologic-selective inhibition of the janus-activated kinase 2/signal transducers and activators of transcription 3 pathway[J]. Cancer Res, 2005, 65(20):9525-9535
- 15 Liu L, Mayes PA, Eastman S, *et al.* The BRAF and MEK inhibitors dabrafenib and trametinib: effects on immune function and in combination with immunomodulatory antibodies targeting PD-1, PD-L1, and CTLA-4[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(7):1639-1651
- 16 Ribas A, Hodi FS, Callahan M, *et al.* Hepatotoxicity with combination of vemurafenib and ipilimumab[J]. N Engl J Med, 2013, 368(14):1365-1366
- 17 Peng W, Chen JQ, Liu C, *et al.* Loss of PTEN promotes resistance to T cell-mediated immunotherapy[J]. Cancer Discov, 2016, 6(2):202-216
- 18 Dougan M, Dougan S, Slisz J, *et al.* IAP inhibitors enhance co-stimulation to promote tumor immunity[J]. J Exp Med, 2010, 207(10):2195-2206
- 19 Tseng CW, Monie A, Wu CY, *et al.* Treatment with proteasome inhibitor bortezomib enhances antigen-specific CD8+ T-cell-mediated antitumor immunity induced by DNA vaccination[J]. J Mol Med (Berl), 2008, 86(8):899-908
- 20 Ferrari de Andrade L, Ngiew SF, Stannard K, *et al.* Natural killer cells are essential for the ability of BRAF inhibitors to control BRAFV600E-mutant metastatic melanoma[J]. Cancer Res, 2014, 74(24):7298-7308
- 21 Kawabe M, Mandic M, Taylor JL, *et al.* Heat shock protein 90 inhibitor 17-dimethylaminoethylamino-17-demethoxygeldanamycin enhances EphA2+ tumor cell recognition by specific CD8+ T cells[J]. Cancer Res, 2009, 69(17):6995-7003
- 22 Syed Khaja AS, Toor SM, El Salhat H, *et al.* Preferential accumulation of regulatory T cells with highly immunosuppressive characteristics in breast tumor microenvironment[J]. Oncotarget, 2017, 8(20):33159-33171
- 23 Ozao-Choy J, Ma G, Kao J, *et al.* The novel role of tyrosine kinase inhibitor in the reversal of immune suppression and modulation of tumor microenvironment for immune-based cancer therapies[J]. Cancer Res, 2009, 69(6):2514-2522
- 24 Hassel JC. Ipilimumab plus nivolumab for advanced melanoma[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(11):1471-1472
- 25 Tochigi T, Aoki T, Kikushige Y, *et al.* Mobilization of human immature hematopoietic progenitors through combinatory use of bortezomib and immunomodulatory drugs[J]. Int J Hematol, 2017, 105(4):423-432

(收稿日期:2017-08-15)

(修回日期:2017-12-01)