

恶性肿瘤免疫生物治疗的现状及展望

王青青 熊佳

【摘要】近年来,肿瘤免疫生物治疗已被公认为传统的手术、化疗和放疗之外的重要肿瘤治疗手段,极具前景和意义。免疫负调控治疗肿瘤的研究成果被授予 2018 年诺贝尔生理学或医学奖,将肿瘤免疫治疗的作用推向新的高度。恶性肿瘤免疫生物治疗的创新性策略主要包括检查点阻断的免疫治疗、嵌合抗原受体 T 细胞疗法(CAR-T)、肿瘤治疗性疫苗等。本文基于这三类恶性肿瘤免疫生物治疗的研究进展加以总结和评述。

【关键词】肿瘤 治疗 T 细胞 检查点 抗体 肿瘤疫苗



王青青, 浙江大学求是特聘教授,免疫学研究所副所长,基础医学系主任。国家“万人计划”科技创新领军人才,中国免疫学会基础免疫分会副主任委员和肿瘤免疫分会委员,浙江省免疫学会副理事长,浙江省抗癌协会肿瘤生物治疗分会副主任委员。

主要研究方向为炎性微环境的免疫调控,包括恶性肿瘤免疫逃逸和免疫治疗、天然免疫的表观调控机制。以通信/共同通信作者在国际主流期刊包括 *Nat Immunol*, *Nat Commun*, *J Clin Invest*, *J Immunol*, *Oncoimmunology* 等发表多篇论文。

2018 年,美国德克萨斯大学安德森癌症中心的詹姆斯·艾莉森(James P. Allison)教授与日本京都大学的本庶佑(Tasuku Honjo)教授因新型癌症免疫治疗方法(针对负性免疫调节创立治疗肿瘤的新方法)获得了诺贝尔生理学或医学奖。这一成果充分体现了基于免疫学原理的新策略在治疗肿瘤方面取得的重大进展,为恶性肿瘤防治手段的革新带来了新的思路,也预示着肿瘤免疫生物治疗的巨大前景。

由于肿瘤学、免疫学以及分子生物学等相关学科的理论和技术快速发展和交叉渗透,随着对机体抗肿瘤免疫应答和肿瘤免疫逃逸机制的深入认识,免疫治疗的新策略和新思路得到进一步的研究、拓展,免疫疗

法受到前所未有的重视。一直以来,研究主要集中在增强免疫的机制上,但“免疫增强化”策略通常无法达到客观缓解,并有频繁的免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAEs)发生。而针对程序性死亡受体-配体 1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1, B7-H1)/程序性死亡受体 1(programmed cell death protein 1, PD-1)途径的肿瘤免疫疗法在患者中取得了更高的客观缓解,且 irAEs 少得多,其原因是作用机制的不同,此机制是选择性地恢复肿瘤微环境中由肿瘤引起的免疫缺陷,这里称为“免疫正常化(immune normalization)”,此概念由美国耶鲁大学陈列平教授首次提出^[1]。“免疫正常化”主要根据肿瘤免疫逃逸机制,靶向肿瘤微环境,治疗效果更加有效且毒性更低。

免疫正常化的概念强调了确定肿瘤进展过程中免疫应答特定的缺陷或功能障碍的重要性,进而寻找策略纠正这些缺陷,以恢复机体正常的抗肿瘤免疫功能。虽然免疫正常化的过程中可能导致免疫增强,但这种增强应该是在不对正常器官/组织造成永久性损伤的范围内短暂地可控性波动。如果把免疫应答看成一根大水管,正常情况下是有适当排放的,如果管道被堵塞将无法正常排水。“免疫增强化”的方法可以被理解通过增加管道前端压力,迫使排水进行,但可能伴有加压过度后管道破裂的风险。而“免疫正常化”方法可以理解为通过识别并移除阻塞以恢复正常水流、且不会危及管壁的策略。免疫正常化策略可围绕以下几个方面展开:瞄准肿瘤诱导的免疫逃逸机制,选择性调整肿瘤免疫微环境中的应答,重塑肿瘤微环境中的免疫能力。

近年来备受关注的创新性的肿瘤免疫生物治疗手段主要包括检查点分子阻断、嵌合抗原受体 T 细胞疗

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.17.2019-2350

作者单位:310058 杭州,浙江大学免疫学研究所

通信作者:王青青, E-mail: wqq@zju.edu.cn

法(CAR-T)、肿瘤治疗性疫苗等。2013 年,Science 杂志将肿瘤免疫治疗列十大科学突破的首位^[2],本文就当前恶性肿瘤免疫生物治疗的主要进展与面临的挑战加以概括和评述。

1 检查点阻断的免疫治疗

T 细胞激活和发挥效应需要表面共刺激分子如 CD28 等提供活化信号。相反,T 细胞表面还有若干共抑制分子,也被称为检查点(checkpoint),当其与相应配体结合后,传递的信号能够抑制 T 细胞活化,导致 T 细胞增殖、细胞因子分泌和对肿瘤细胞的杀伤功能下调,避免过度活化,维持免疫稳态^[3]。肿瘤环境中肿瘤抗原特异性 T 细胞往往高表达检查点分子,处于失能状态。基于这一原理,采用共抑制分子(或配体)的单克隆抗体来阻断其信号,可以重新激活 T 细胞。细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4,CTLA-4)和 PD-L1(B7-H1)/PD-1 是目前临床上此类单抗最常用的靶分子,并在恶性黑色素瘤等类型肿瘤的临床治疗中显示令人振奋的结果^[3]。其中 CTLA-4 单抗 Ipilimumab 已被 FDA 批准用于治疗晚期黑色素瘤;PD-1 单抗 Nivolumab 和 Pembrolizumab 被 FDA 批准用于治疗非小细胞肺癌和黑色素瘤。同时,以上 3 种单抗用于头颈癌、肾细胞癌、卵巢癌、膀胱癌、尿路上皮癌以及小细胞肺癌治疗的临床试验正在进行中。除此之外,CTLA-4 单抗 Tremelimumab、PD-1 单抗 Pidilizumab、B7-H1 单抗 MPDL3280A 以及 BMS936559 等均处于不同阶段的临床试验中。针对其他共抑制分子如 OX40、4-1BB 的单抗也在研发之中^[4-5]。FDA 目前批准上市 3 种 PD-L1 单抗,包括用于局部晚期或转移性尿路上皮癌和非小细胞肺癌的 Tecentriq(Atezolizumab)^[6-7]和 Imfinzi(Durvalumab)^[8-9]以及治疗晚期或转移性尿路上皮癌以及转移性 Merkel 皮肤细胞癌的 Bavencio(Avelumab)^[10-11]。

最近的研究还揭示了肿瘤微环境中检查点分子的表达调控机制,可为未来治疗提供更多的潜在靶点。正常情况下,T 细胞中 E3 泛素连接酶 F-box protein 38(FBXO38)介导对 PD-1 的 K48 多聚泛素化降解,使 PD-1 表达维持在较低水平,保证 T 细胞发挥正常功能。FBXO38 在肿瘤浸润 T 细胞中低表达,导致 PD-1 高表达,产生免疫抑制^[12]。在肿瘤微环境中,外泌体(exosome)在肿瘤细胞与免疫细胞之间发挥重要的信号传递功能^[13-14],是由细胞释放的双层膜结构囊泡状小体,直径在 30~100nm 不等,可包裹多种生物活性分子

如蛋白质、核酸、脂质等^[15]。黑色素瘤细胞分泌 PD-L1 阳性的外泌体到肿瘤微环境和血液循环中,外泌体上 PD-L1 与 T 细胞表面 PD-1 结合,抑制 T 细胞增殖和功能,阻断抗肿瘤免疫,抑制肿瘤细胞产生外泌体 PD-L1 能够消除其对抗肿瘤免疫的抑制^[16-17]。

除了 CTLA-4 和 PD-1/PD-L1,在肿瘤免疫中发挥关键作用的新检查点分子不断被鉴定,有望成为免疫治疗的新靶标。Siglec-15 是一个唾液酸结合性免疫球蛋白样凝集素家族基因,正常仅在髓系细胞表达,肿瘤发生时 Siglec-15 在肺癌、卵巢癌和头颈癌等多种肿瘤细胞以及肿瘤微环境中的 M2 型巨噬细胞中表达上调,且其表达与 B7-H1(PD-L1)是互斥的。研究表明,Siglec-15 在体内外均能抑制抗原特异性 T 细胞反应,可作为免疫正常化策略的潜在靶点。目前 Siglec-15 单克隆抗体(NC318)用于人实体肿瘤治疗的 I/II 期临床试验(NC03665285)正在进行^[18]。

TIM-3(T cell immunoglobulin domain and mucin domain-3)是 T 细胞激活后诱导表达的一类抑制分子。在肿瘤发生时,TIM-3 会在衰竭 T 细胞及肿瘤浸润的树突状细胞中表达,通过减少死亡肿瘤细胞核酸的免疫原性抑制天然免疫。研究发现 TIM-3 和另一种表达在活化 T 细胞并参与 T 细胞抑制的分子 CEACAM-1(carcinoembryonic antigen cell adhesion molecule 1)所组成的异源二聚体对于 TIM-3 发挥抑制功能至关重要,对 TIM-3 和 CEACAM-1 的共阻遏会增强结肠癌小鼠模型的抗肿瘤应答^[19]。

淋巴细胞活化基因 3(lymphocyte-activation gene 3,LAG-3,CD223)是一个在活化 T 细胞上发现的跨膜蛋白,作为受体传递抑制性信号,负调控 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞的增殖、活化、效应功能及其稳态。纤维介素蛋白 1(fibrinogen-like protein 1,FGL1)是 LAG-3 的一个重要的功能性配体,FGL1-LAG-3 相互作用是独立于 B7-H1/PD-1 通路的另一条肿瘤免疫逃逸通路,阻断这条通路能和抗 PD-1 治疗起到协同作用^[20]。

TIGIT(T cell immunoglobulin and immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif domain)作为一个新兴的抑制性受体,在自然杀伤性细胞(natural killer cell,NK)高表达,靶向 TIGIT 的检查点免疫治疗能够逆转 NK 细胞的功能耗竭、增强 NK 细胞介导的抗肿瘤免疫应答、有效抑制小鼠肿瘤生长、延长荷瘤小鼠生存^[21]。

靶向共抑制分子的单抗疗法是通过活化 T 细胞来达到杀伤肿瘤的目的,其缺陷之处在于无法专一地激活肿瘤特异性 T 细胞应答。治疗所引发的多克隆 T 细

胞活化给患者带来一些不良反应,例如接受 Ipilimumab 治疗的患者往往会呈现疲劳、腹泻、皮疹、肠道炎症反应等不良反应,主要与 CTLA-4 在淋巴结中较高表达相关。有临床试验采用 CTLA-4 和 PD-1 单抗的联合疗法,虽然疗效优于单独使用,但有较为强烈的不良反应^[22]。

2 嵌合抗原受体 T 细胞疗法(CAR-T)

CAR-T 属于过继免疫治疗(adoptive immunotherapy, AIT)。AIT 是通过向肿瘤患者输入经体外扩增和激活的免疫活性细胞如 T 细胞或 NK 细胞,达到杀伤肿瘤细胞的目的。常规 AIT 疗法通常基于肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocytes, TIL)或者细胞因子激活的杀伤细胞(cytokine-induced killer cells, CIKs),由患者的肿瘤组织分选出,在体外经过抗原特异性选择、扩增、细胞因子诱导活化后回输至患者体内^[23]。这种策略虽有一定效果,但回输的细胞在体内往往不能有效识别肿瘤,原因是肿瘤细胞通常低表达主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)分子从而逃避免疫细胞的识别。同时,肿瘤中的免疫抑制性微环境亦会降低回输细胞的杀伤能力。CAR-T 是基于改造 T 细胞抗原受体,使 T 细胞更加有效地识别肿瘤并活化,从而杀伤肿瘤的技术。目前第 3 代嵌合抗原受体主要包括以下成分:识别肿瘤抗原的抗体可变区(single chain variable fragment, scFv)、CD3- ζ 链或 Fc ϵ RI γ 的胞内段、2 个共刺激分子(CD28、CD134)的胞内段。CAR-T 相比于未经改造的 T 细胞具有 3 大优势:(1)识别肿瘤抗原不受 MHC 分子的限制,解决肿瘤细胞由于 MHC 分子表达下调而产生的免疫逃逸问题;(2)由于具有免疫受体酪氨酸激活基序(immunoreceptor tyrosine-based activation motif, ITAM)和共刺激分子的胞内段, CAR-T 识别肿瘤抗原后增殖和产生细胞因子的能力更强;(3)既能识别蛋白类抗原,也能识别糖脂类抗原,能更加广谱地杀伤肿瘤细胞。

CAR-T 的概念自从 1989 年首次提出以来^[24],在治疗血液系统肿瘤中取得突破性进展。Lee 等^[25]利用 CD19-CART 治疗 21 例急性淋巴细胞白血病患者,观察到 67% 的完全缓解率。随后来自多个不同机构的数据显示, CAR-T 疗法对急性淋巴细胞白血病患者能获得 60%~80% 的缓解率,大大优于传统的化疗疗效^[26-27]。因此 CAR-T 技术在白血病治疗领域是具有革命性意义的重大突破^[28]。然而面临的挑战也巨大,主要体现在以下 3 个方面:(1)在实体瘤治疗方面困难重重。目前

临床上 CAR-T 疗法的 3 个靶分子(CD19、CD20、CD22)均是针对 B 细胞,而绝大多数实体瘤不具备理想的靶向抗原。CAR-T 在应用于实体瘤治疗时还面临 T 细胞无法有效浸润、肿瘤内部免疫抑制性微环境等困难。(2)不良反应不可忽视。CAR-T 治疗的不良反应主要来自于 T 细胞活化、杀伤过程中释放大量细胞因子,严重时需要用白细胞介素 6(Interleukin 6, IL-6)中和抗体 Tocilizumab 来降低不良反应。CAR-T 在治疗白血病的同时也摧毁正常的 B 细胞,患者需注射丙种球蛋白来维持正常免疫功能。此外, CAR-T 治疗有时会产生脱靶效应,导致患者正常组织细胞被损伤^[29]。(3)治疗费用十分高昂。2017 年,美国 FDA 批准诺华(Novartis)旗下 CAR-T 疗法药物 Tisagenlecleucel (CTL019)上市,商品名为 Kymriah,用于治疗复发/难治 25 岁以下 B 细胞急性淋巴性白血病(B-ALL)患者,3 个月内的总体缓解率为 83%。根据 ClinicalTrials.gov 网站显示,目前临床在研的 CAR-T 项目涉及靶点 40 种以上,主要包括 CD19、CD20、CD22、Glypican-3(GPC3)、B-Cell Maturation Antigen(BCMA)等。

CAR-T 细胞的胞吞作用(trogocytosis)是 CAR-T 治疗后肿瘤细胞表面抗原载量降低的机制。在急性淋巴细胞白血病 NALM6 小鼠模型中,肿瘤细胞表面的 CD19 抗原转移到 CAR-T 细胞表面,导致了肿瘤细胞 CD19 抗原可逆性丢失,引起了 CAR-T 细胞之间的相互攻击,从而导致 T 细胞耗竭和活性降低,当肿瘤细胞表面抗原密度降低到一定程度, CAR-T 细胞表现出无免疫应答的状态。利用不同的 CAR-T 细胞协同治疗可以抵消胞吞作用导致的肿瘤免疫逃逸,显著提升 CAR-T 免疫疗法的治疗效果。CAR-CD19-CD28-T 细胞和 CAR-CD19-4-1BB-T 细胞对于肿瘤细胞表面抗原密度的敏感性不同,两者联合应用在动物实验中被证明是最优的搭配方案^[30]。

3 肿瘤治疗性疫苗

随着高通量测序技术、组学技术的蓬勃发展,研究者将肿瘤免疫治疗的目光放到了本身突变基因上,根据这些个体突变基因,设计个性化治疗性疫苗,以期实现对肿瘤的精准治疗。肿瘤治疗性疫苗包括:多肽疫苗、信使 RNA 疫苗、DNA 质粒疫苗、病毒载体疫苗、体外负载抗原的树突状细胞(dendritic cell, DC)疫苗^[31]等。DC 是人体内已知功能最强大的专职抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC),肿瘤 DC 疫苗的原理是将肿瘤特异性抗原(tumor-specific Antigen, TSA)或者

肿瘤相关性抗原(tumor-Associated antigen,TAA)导入 DC,经 DC 提呈给肿瘤特异性 T 淋巴细胞并使之活化,从而杀伤肿瘤。前列腺癌治疗性 DC 疫苗 Sipuleucel-T (Provenge®) 于 2010 年经 FDA 批准上市,Sipuleucel-T 针对前列腺癌细胞表达的前列腺酸性磷酸酶,将此抗原肽负载至树突状细胞,并输入体内活化相应的 T 细胞,达到杀伤肿瘤细胞的目的^[32]。

2015 年,美国 FDA 批准了首个治疗黑色素瘤的溶瘤病毒类疫苗 talimogene laherparepvec(T-VEC, or Imlygic®)。T-VEC 是一种经过基因修饰的 1 型单纯疱疹病毒(herpes simplex virus 1, HSV-1),在肿瘤中复制并表达免疫激活蛋白粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF),它的使用可促使肿瘤细胞溶解,释放出肿瘤源性抗原和 GM-CSF,增强抗肿瘤的免疫应答。此外针对肺癌和黑色素瘤的疫苗 MEGA-A3^[33],针对乳腺癌的疫苗 Nelipepimut-S 等均处于临床试验阶段^[34]。

2017 年 7 月,Nature 同期报道美国和德国两个团队所研发的基于肿瘤新抗原(neoantigen)的个性化疫苗的 I 期临床试验结果。其中,美国哈佛大学团队在 20 位局部晚期或者晚期的恶性黑色素瘤患者中找到了 97 个新抗原,并制备了个性化肿瘤疫苗,应用给相应的患者。在接受疫苗治疗的 6 例患者中,4 例患者在接受疫苗注射 25 个月后,未出现复发;另外 2 例出现复发的患者联合 PD-1 抗体治疗后均实现了肿瘤完全缓解,且在体内检测到了针对新抗原的特异性 T 细胞^[35]。德国的研究团队利用新抗原制备 RNA 疫苗治疗了 13 例恶性黑色素瘤患者。所有患者体内都产生了针对新抗原的免疫反应,8 例接受手术治疗的局部晚期患者,疫苗的注射大幅度延长无复发的生存时间。5 例晚期恶性黑色素瘤患者中,2 例在单独接受疫苗注射后,出现了肿瘤明显缩小,达到了客观有效;其中 1 例患者联合 PD-1 抗体治疗后,肿瘤完全缓解^[36]。2018 年,Nature 再度报道 2 篇基于脑胶质瘤的肿瘤疫苗,德国的研究团队利用肿瘤新抗原设计个性化肿瘤疫苗,治疗难治性胶质瘤。新抗原疫苗注射后,80%的患者产生了免疫应答,肿瘤患者得到不同程度的缓解^[37]。美国的研究团队设计的疫苗,对 8 例患者实施治疗,大多数患者体内均可观察到针对新抗原的免疫应答^[38]。

由于肿瘤抗原分子量小、免疫原性低等原因,所引发的特异性抗肿瘤免疫强度有限,研究人员通常会采取表位肽修饰、剂型改造等手段提升免疫效力^[39]。磷脂酰乙醇胺结合蛋白 4(phosphatidylethanolamine-binding

protein 4,PEBP 4)作为一种抗凋亡蛋白表达在多种肿瘤细胞上,而在正常组织中低表达,由该蛋白来源的抗原肽,经氨基酸替换修饰,与 HLA-A*0201 分子结合,诱导具有杀伤作用的 CTL 细胞,以此修饰后的抗原肽类似物作为肿瘤疫苗,在小鼠模型中取得较好的抗肿瘤效果^[40]。利用高密度脂蛋白模拟的纳米圆盘负载抗原肽和佐剂能有效提升抗原/佐剂共呈递至树突状细胞的能力,若采用多表位抗原肽疫苗,其抑制肿瘤的作用将更加强烈,此法与免疫检查点抑制剂联合使用,可能具有很好的前景^[41]。瑞士洛桑联邦理工学院研发了一种人工受体-extracellular vesicle-internalizing receptors (EVIR),能识别肿瘤来源外泌体中的肿瘤抗原。EVIR 修饰的树突状细胞能够捕获来源于肿瘤的外泌体,并促进树突状细胞对该肿瘤抗原的识别,进而激活特异性抗肿瘤免疫应答^[42]。

总体来说,除个别成功上市的疫苗,绝大多数肿瘤疫苗并不能取得临床疗效。即便有些患者对疫苗治疗有反应性,但他们血液和肿瘤中抗原特异性 T 细胞的数量也很低^[43]。另外,理想的 TSA 或 TAA 的寻找也是一大难题。因此肿瘤疫苗还存在非常多的技术和理论上的困难需要解决。

4 现实与展望

肿瘤生物学以及免疫学都极其复杂,当从免疫角度去审视并尝试解决肿瘤问题的时候,会面临诸多疑难和困惑,常会遇到无法解释的现象和与预期相差甚远的结果。其原因很大一部分在于目前对于肿瘤免疫的理论知识还知之甚少,仍需要利用更精确的手段深入研究关键的调控机制,更重要的是将这些研究成果整合成细胞、分子之间的网络作用模式,实现这一目标将是个漫长并充满挑战的过程。

就目前肿瘤免疫治疗的临床应用方面,有许多问题仍亟待解决:(1)需要建立个体化治疗策略,从而实现个体化精准治疗;(2)需要建立合理的免疫治疗评价标准,免疫治疗需要建立相对独立的一套评价体系来反映治疗效果;(3)克服免疫耐受。突变的细胞发展成肿瘤的过程,也就是其逃避或打败宿主免疫系统的过程,在利用活化免疫系统来治疗肿瘤需要同时降低患者体内的免疫抑制环境,尤其是肿瘤组织内部的抑制性微环境;(4)降低治疗成本。综合治疗是今后必然的发展方向。如何在综合治疗中充分利用免疫治疗,和发展免疫治疗策略具有同等重要的意义。对肿瘤免疫逃避的机制和肿瘤微环境的进一步深入认识的基础上,

肿瘤的免疫治疗必将成为一个进展更加迅速的新兴领域,在改善肿瘤的治疗现状中发挥不可替代的作用。

5 参考文献

- [1] Sanmamed MF, Chen L. A Paradigm Shift in Cancer Immunotherapy: From Enhancement to Normalization[J]. *Cell*, 2018,175(2): 313–326. DOI:10.1016/j.cell.2018.09.035.
- [2] Couzin–Frankel J. Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy[J]. *Science*, 2013, 342(6165):1432–1433. DOI:10.1126/science.342.6165.1432.
- [3] Drake CG, Lipson EJ, Brahmer JR. Breathing new life into immunotherapy: review of melanoma, lung and kidney cancer[J]. *Nature reviews Clinical oncology*, 2014, 11(1):24–37. DOI:10.1038/nrclinonc.2013.208.
- [4] Ohaegbulam KC, Assal A, Lazar–Molnar E, et al. Human cancer immunotherapy with antibodies to the PD–1 and PD–L1 pathway[J]. *Trends Mol Med*, 2015, 21 (1):24–33. DOI:10.1016/j.molmed.2014.10.009.
- [5] Perez–Gracia JL, Labiano S, Rodriguez–Ruiz ME, et al. Orchestrating immune check–point blockade for cancer immunotherapy in combinations[J]. *Curr Opin Immunol*, 2014, 27:89–97. DOI: 10.1016/j.coi.2014.01.002.
- [6] Cattrini C, Boccardo F. Atezolizumab and bladder cancer: facing a complex disease[J]. *Lancet*(London, England), 2018, 391(10118): 305–306.
- [7] Ashraf N. Atezolizumab Treatment of Nonsquamous NSCLC[J]. *The New England journal of medicine*, 2018, 379(12):1187–1188. DOI:10.1056/NEJMc1809195.
- [8] Kim YH. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non–Small–Cell Lung Cancer[J]. *The New England journal of medicine*, 2019,380(10):989–990. DOI:10.1056/NEJMc1900407.
- [9] Santoni M, Battelli N, Buti S. Durvalumab in Stage III Non–Small–Cell Lung Cancer[J]. *The New England journal of medicine*, 2018,378(9):869. DOI:10.1056/NEJMc1716426.
- [10] Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal–Cell Carcinoma[J]. *The New England journal of medicine*, 2019, 380(12):1103–1115. DOI:10.1056/NEJMoa1816047.
- [11] D'Angelo SP, Russell J, Lebblé C, et al. Efficacy and Safety of First–line Avelumab Treatment in Patients With Stage IV Metastatic Merkel Cell Carcinoma: A Preplanned Interim Analysis of a Clinical Trial[J]. *JAMA oncology*, 2018, 4(9):e180077. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.0077.
- [12] Meng X, Liu X, Guo X, et al. FBXO38 mediates PD–1 ubiquitination and regulates anti–tumour immunity of T cells[J]. *Nature*, 2018, 564(7734):130–135. DOI:10.1038/s41586–018–0756–0.
- [13] Xu R, Rai A, Chen M, et al. Extracellular vesicles in cancer–implications for future improvements in cancer care[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018,15(10):617–638. DOI:10.1038/s41571–018–0036–9.
- [14] Tkach M, Thery C. Communication by Extracellular Vesicles: Where We Are and Where We Need to Go[J]. *Cell*, 2016,164(6): 1226–1232. DOI:10.1016/j.cell.2016.01.043.
- [15] Liu Y, Gu Y, Cao X. The exosomes in tumor immunity[J]. *Oncoimmunology*, 2015, 4(9):e1027472. DOI:10.1080/2162402X.2015.1027472.
- [16] Poggio M, Hu T, Pai CC, et al. Suppression of Exosomal PD–L1 Induces Systemic Anti–tumor Immunity and Memory[J]. *Cell*, 2019,177(2):414–427. DOI:10.1016/j.cell.2019.02.016.
- [17] Chen G, Huang AC, Zhang W, et al. Exosomal PD–L1 contributes to immunosuppression and is associated with anti–PD–1 response[J]. *Nature*, 2018, 560(7718):382–386. DOI: 10.1038/s41586–018–0392–8.
- [18] Wang J, Sun J, Liu LN, et al. Siglec–15 as an immune suppressor and potential target for normalization cancer immunotherapy [J]. *Nat Med*, 2019, 25(4):656–666. DOI:10.1038/s41591–019–0374–x.
- [19] Huang YH, Zhu C, Kondo Y, et al. CEACAM1 regulates TIM–3–mediated tolerance and exhaustion[J]. *Nature*, 2015,517(7534): 386–390. DOI:10.1038/nature13848.
- [20] Wang J, Sanmamed MF, Datar I, et al. Fibrinogen–like Protein 1 Is a Major Immune Inhibitory Ligand of LAG–3[J]. *Cell*, 2019,176 (1–2):334–347. DOI:10.1016/j.cell.2018.11.010.
- [21] Zhang Q, Bi J, Zheng X, et al. Blockade of the checkpoint receptor TIGIT prevents NK cell exhaustion and elicits potent anti–tumor immunity [J]. *Nat Immunol*, 2018,19 (7):723–732. DOI: 10.1038/s41590–018–0132–0.
- [22] Quezada SA, Peggs KS. Exploiting CTLA–4, PD–1 and PD–L1 to reactivate the host immune response against cancer [J]. *Br J Cancer*, 2013,108(8):1560–1565. DOI:10.1038/bjc.2013.117.
- [23] Rosenberg SA, Restifo NP. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer[J]. *Science*, 2015, 348 (6230):62–68. DOI:10.1126/science.aaa4967.
- [24] Gross G, Waks T, Eshhar Z. Expression of immunoglobulin–T–cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody–type specificity[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1989,86 (24):10024–10028.
- [25] Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler–Stevenson M, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose–escalation trial[J]. *Lancet*, 2015,385(9967):517–528. DOI: 10.1016/S0140–6736(14)61403–3.
- [26] Gill S, Maus MV, Porter DL. Chimeric antigen receptor T cell therapy: 25years in the making[J]. *Blood reviews*, 2015. DOI: 10.1016/j.blre.2015.10.003.
- [27] Haso W, Lee DW, Shah NN, et al. Anti–CD22–chimeric antigen receptors targeting B–cell precursor acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2013, 121(7):1165–1174. DOI:10.1182/blood–2012–06–438002.
- [28] Porter DL, Levine BL, Kalos M, et al. Chimeric antigen receptor–modified T cells in chronic lymphoid leukemia[J]. *The New*

(下转第 1815 页)

work in cancer[J]. J Mol Cell Biol, 2014, 6(3): 181–191. DOI:10.1093/jmcb/mju013.

- [15] Liu B, Sun L, Liu Q, et al. A cytoplasmic NF- κ B interacting long noncoding RNA blocks IkappaB phosphorylation and suppresses breast cancer metastasis[J]. Cancer Cell, 2015, 27(3): 370–381. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.02.004.
- [16] Krawczyk M, Emerson BM. p50-associated COX-2 extragenic RNA (PACER) activates COX-2 gene expression by occluding repressive NF- κ B complexes[J]. Elife, 2014, 3: e01776.

DOI: 10.7554/eLife.01776.

- [17] Koirala P, Huang J, Ho TT, et al. LncRNA AK023948 is a positive regulator of AKT[J]. Nat Commun, 2017, 8: 14422. DOI: 10.1038/ncomms14422.
- [18] Katsushima K, Natsume A, Ohka F, et al. Targeting the Notch-regulated non-coding RNA TUG1 for glioma treatment[J]. Nat Commun, 2016, 7: 13616. DOI: 10.1038/ncomms13616.

(收稿日期:2019-04-09)

(本文编辑:俞骏文)

(上接第 1807 页)

England journal of medicine, 2011, 365(8):725–733. DOI:10.1056/NEJMoa1103849.

- [29] Morgan RA, Yang JC, Kitano M, et al. Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2[J]. Mol Ther, 2010, 18(4):843–851. DOI:10.1038/mt.2010.24.
- [30] Hamieh M, Dobrin A, Cabriolu A, et al. CAR T cell trogocytosis and cooperative killing regulate tumour antigen escape[J]. Nature, 2019, 568(7750):112–116. DOI:10.1038/s41586-019-1054-1.
- [31] Sahin U, Tureci O. Personalized vaccines for cancer immunotherapy[J]. Science, 2018, 359(6382):1355–1360. DOI:10.1126/science.aar7112.
- [32] Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer[J]. The New England journal of medicine, 2010, 363 (5):411–422. DOI: 10.1056/NEJMoa1001294.
- [33] Vansteenkiste J, Zielinski M, Linder A, et al. Adjuvant MAGE-A3 immunotherapy in resected non-small-cell lung cancer: phase II randomized study results[J]. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2013, 31(19):2396–2403. DOI:10.1200/JCO.2012.43.7103.
- [34] Milani A, Sangiolo D, Aglietta M, et al. Recent advances in the development of breast cancer vaccines[J]. Breast cancer, 2014, 6:159–168. DOI:10.2147/BCTT.S38428.
- [35] Ott PA, Hu Z, Keskin DB, et al. An immunogenic personal neo-antigen vaccine for patients with melanoma[J]. Nature, 2017, 547(7662):217–221. DOI:10.1038/nature22991.
- [36] Sahin U, Derhovanessian E, Miller M, et al. Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immu-

nity against cancer[J]. Nature, 2017, 547(7662):222–226. DOI: 10.1038/nature23003.

- [37] Hilf N, Kuttruff-Coqui S, Frenzel K, et al. Actively personalized vaccination trial for newly diagnosed glioblastoma[J]. Nature, 2019, 565(7738):240–245. DOI:10.1038/s41586-018-0810-y.
- [38] Keskin DB, Anandappa AJ, Sun J, et al. Neoantigen vaccine generates intratumoral T cell responses in phase Ib glioblastoma trial[J]. Nature, 2019, 565(7738):234–239. DOI:10.1038/s41586-018-0792-9.
- [39] Hu Z, Ott PA, Wu CJ. Towards personalized, tumour-specific, therapeutic vaccines for cancer[J]. Nat Rev Immunol, 2018, 18 (3):168–182. DOI:10.1038/nri.2017.131.
- [40] Sun W, Shi J, Wu J, et al. A modified HLA-A*0201-restricted CTL epitope from human oncoprotein (hPEBP4) induces more efficient antitumor responses[J]. Cell Mol Immunol, 2018, 15(8): 768–781. DOI:10.1038/cmi.2017.155.
- [41] Kuai R, Ochyl LJ, Bahjat KS, et al. Designer vaccine nanodiscs for personalized cancer immunotherapy[J]. Nat Mater, 2017, 16 (4):489. DOI:10.1038/Nmat4822.
- [42] Squadrito ML, Cianciaruso C, Hansen SK, et al. EVIR: chimeric receptors that enhance dendritic cell cross-dressing with tumor antigens[J]. Nat Methods, 2018, 15(3):183–186. DOI:10.1038/nmeth.4579.
- [43] Coulie PG, Van den Eynde BJ, van der Bruggen P, et al. Tumour antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy[J]. Nat Rev Cancer, 2014, 14(2):135–146. DOI: 10.1038/nrc3670.

(本文由浙江省医学会推荐)

(收稿日期:2019-08-09)

(本文编辑:沈昱平)