Is cancer susceptible to immune control?

利用免疫系统控制癌症

罗灿, 韩为东*

中国人民解放军总医院, 北京 100853

* 联系人, E-mail: hanwdrsw@yahoo.com

2016-03-07 收稿, 2016-05-17 修回, 2016-05-17 接受, 2016-08-25 网络版发表

国家自然科学基金(31270820, 81230061, 81502679)和北京市科技计划(Z151100003915076)资助

摘要 随着癌症基础研究的深入, 癌症的发生发展与癌细胞的免疫监视逃逸的密切关系逐渐被揭示. 患者机体内多种抗肿瘤免疫细胞的存在及其抗肿瘤作用的认识, 提示研究者利用免疫系统可能控制癌症. 基于肿瘤免疫基础研究以及生物技术的进步, 免疫治疗逐渐登上了癌症治疗的舞台. 免疫治疗是一种新兴的癌症治疗手段. 无论是通过激活自体免疫, 还是提供过继性免疫, 其疗效在近年来都不断被证实, 充分证明了利用免疫系统可能有效控制甚至治愈癌症. 肿瘤免疫治疗的时代已经到来. 相信肿瘤基础研究的不断深入, 将帮助研究者更充分有效地使用免疫系统, 从而为癌症治疗提供新的有效手段, 为患者带来福音.

关键词 免疫监视, 抗肿瘤免疫, 免疫治疗, 抗体, 基因修饰的免疫细胞

癌症是由于异常增殖的细胞所导致, 这些细胞能侵入并扩散到身体的远端, 导致严重的健康问题, 甚至死亡. 癌症是导致人类死亡的主要原因之一. 据世界卫生组织统计, 2012年约1400万癌症新发病例, 820万人死于癌症. 随着全球环境污染以及老龄化问题的日益凸显, 癌症的发病及死亡率呈逐年上升趋势, 对于癌症的研究与控制刻不容缓.

癌症的传统治疗手段主要包括手术、放疗以及化疗. 利用免疫治疗癌症作为一种新型的癌症治疗手段在近年来取得了突破性进展, 并于2013年被 *Science* 杂志评为“年度十大科技进展”. 免疫治疗与传统疗法有所不同, 它是一种个性化的医疗手段, 治疗的靶标是个体的免疫系统而不是直接针对肿瘤. 这种新的治疗会促使T细胞或NK细胞等免疫细胞来对抗肿瘤, 从而达到控制肿瘤的疗效. 近年来, 大量的临床实践表明, 通过免疫控制癌症成为可能, 并为广大癌症患者带来了新的希望.

1 癌症的发生与免疫逃逸

肿瘤起源于克隆性增殖的异常细胞, 在致癌突

变的驱使下, 这些细胞经过筛选与进化, 获得癌细胞的标志性特征. 经典的特征包括: 持续的增殖信号, 逃避生长抑制调控, 抗细胞凋亡, 无限复制能力, 血管新生, 侵袭和转移. 2011年, 两个新的特征被引入: 细胞能量代谢重编程以及免疫逃逸^[1]. 正常情况下, 免疫系统具有监控功能, 时刻监视机体内的组织和细胞, 并清除潜在的病变细胞. 这种免疫监控能识别和消除绝大多数早期癌细胞以及新生肿瘤. 因此, 免疫系统是肿瘤发生发展的重要障碍, 而免疫功能低下个体往往更容易罹患癌症. 最近的报道表明, 免疫缺陷的艾滋病患者甚至能获得非人源的侵袭性肿瘤, 提示免疫缺陷甚至可能促进肿瘤的跨种传播^[2].

在癌症的发生发展过程中, 癌细胞可通过筛选与进化, 获得逃避免疫监控的能力, 从而形成肿瘤. 肿瘤能通过多种机制实现其免疫逃逸: 肿瘤细胞能下调主要组织相容性复合体-I (major histocompatibility complex-I, MHC-I) 分子的表达逃避T细胞识别; 表达或分泌多种免疫抑制分子, 如程序性死亡受体配体1 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1)、细胞

引用格式: 罗灿, 韩为东. 利用免疫系统控制癌症. 科学通报, 2016, 61: 2876–2882

Luo C, Han W D. Harnessing the immune system to control cancer (in Chinese). Chin Sci Bull, 2016, 61: 2876–2882, doi: 10.1360/N972016-00276

因子白介素-10 (interleukin-10, IL-10)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、免疫调节酶吡咯胺2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)等;招募诸多免疫抑制细胞,如肿瘤相关巨噬细胞、肿瘤相关纤维母细胞、骨髓来源的抑制性细胞等;实体肿瘤还能形成具有缺氧以及酸性的肿瘤微环境,从而进一步抑制免疫系统的功能^[3]。由此可见,肿瘤的发生发展与免疫系统的监控逃避有着密不可分的联系,让免疫系统重新对肿瘤进行识别和杀伤可能有效控制肿瘤。

2 机体自身的抗肿瘤免疫

肿瘤细胞的细胞成分往往区别于正常细胞,具有一定的免疫原性,可被免疫系统识别进而产生抗肿瘤免疫反应。在过去的数十年中,研究者逐渐认识到了多种免疫细胞在抗肿瘤免疫中的不同作用。在固有免疫系统中,自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)受杀伤细胞免疫球蛋白样受体(killer cell immunoglobulin-like receptor, KIR)所调控,该受体识别MHC- I 类分子。正常情况下, NK细胞主要接受MHC- I 类分子的抑制性信号,而肿瘤细胞在下调了MHC- I 类分子后,则激活了NK细胞的功能,另外肿瘤细胞还表达一些压力诱导蛋白,人类MHC- I 类链相关基因A (MHC- I chain-related gene A, MICA),人类MHC- I 类链相关基因B (MHC- I chain-related gene B, MICB), CD155, CD122等,进一步促进NK细胞对肿瘤细胞的杀伤^[4]。树突状细胞(dendritic cells, DCs)细胞是已知的功能最强的,唯一能激活初始T细胞的抗原递呈细胞,是先天免疫与获得性免疫的桥梁,它在诱导与调节机体抗肿瘤免疫反应中起着至关重要的作用。未成熟的DC细胞能吞噬凋亡的肿瘤细胞,消化并呈递肿瘤细胞抗原供T细胞所识别,摄取抗原后的成熟的DC细胞能表达共刺激分子CD80, CD40等,并分泌细胞因子如IL-12等,进一步促进T细胞的活化并启动获得性抗肿瘤免疫反应^[5]。

在获得性免疫中,抗肿瘤免疫主要由B细胞以及T细胞所介导。据报道,在肿瘤回流淋巴结中, B细胞约占30%, T细胞约占70%。激活的肿瘤特异性B细胞能分泌多种免疫球蛋白M (immunoglobulin M, IgM)、免疫球蛋白G (immunoglobulin G, IgG)抗体,从而介导抗肿瘤的体液免疫反应。抗体与肿瘤细胞特异性

结合后,能通过多种机制介导抗肿瘤作用:抗体依赖的细胞毒作用,直接杀伤肿瘤细胞;通过激活补体系统溶解肿瘤细胞;抗体介导的吞噬作用,通过吞噬细胞对肿瘤细胞进行清除;或对肿瘤细胞表面的分子进行封闭,从而影响肿瘤细胞的信号传导以及功能。B细胞还能作为抗原递呈细胞通过MHC- II 将抗原递呈给CD4⁺T细胞,进一步调节体液免疫反应^[6]。在T细胞的众多亚群中, $\gamma\delta$ T细胞具有直接杀伤肿瘤细胞的作用,但占比较少,而广泛存在的主要为 $\alpha\beta$ T细胞,主要包括CD4⁺以及CD8⁺T细胞。CD8⁺T细胞,尤其是肿瘤特异的细胞毒性CD8⁺T (cytotoxic lymphocytes, CTLs)细胞,是抗肿瘤免疫中介导肿瘤细胞杀伤的主要效应细胞。CTL能识别肿瘤MHC- I 分子以及肿瘤特异抗原肽复合物,通过分泌穿孔素,颗粒酶诱导,或通过表达自杀相关因子配体(Fas ligand, FasL)以及肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体(tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)与肿瘤细胞表面相应的受体结合,进而诱导肿瘤细胞凋亡^[7]。CD4⁺T细胞除了能通过类似CD8⁺T细胞的机制直接杀伤肿瘤之外,主要通过分泌多种Th1型、Th2型细胞因子,调节巨噬细胞、嗜酸性粒细胞以及CTL的杀伤功能^[8]。

尽管以上免疫细胞均能通过不同机制介导一定的抗肿瘤免疫作用,在肿瘤本身表达以及分泌诸多免疫抑制因子,以及其他免疫抑制性细胞的帮助下,肿瘤仍存在免疫逃逸。调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)主要通过分泌IL-10以及TGF- β 进而调控机体抗肿瘤功能^[9]。肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophages, TAMs)能分泌表皮生长因子(epithelial growth factor, EGF), TGF- β , VEGF, 成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)等多种细胞因子以及酶从而帮助肿瘤的生长,血管生成以及侵袭转移^[10]。调节性树突状细胞(regulatory dendritic cells, Reg DCs)表面缺乏免疫应答所必需的CD40, CD80和CD86等共刺激分子,不能有效递呈抗原,激活T细胞,因而导致T细胞低能或T细胞的凋亡以及Treg的产生^[11]。髓系来源抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)能分泌TGF- β 、一氧化氮、精氨酸酶、活性氧(reactive oxygen species, ROS)等,从而抑制机体T细胞、NK细胞等免疫细胞的功能,促进肿瘤的生长、浸润和转移。肿瘤相关纤维母细胞能分泌IL-6, SDF1, TGF- β 以及多种趋化因子,招募

MDSC, 上调Treg的数量, 并抑制巨噬细胞、NK细胞、T细胞以及B细胞的抗肿瘤功能^[12].

因此, 利用机体自身存在的抗肿瘤免疫, 或解除肿瘤介导的免疫抑制, 可能有效控制肿瘤, 进而让免疫治疗成为肿瘤治疗的一大窗口.

3 利用自身的免疫系统对抗肿瘤

最早的免疫治疗可追溯至1891年, William Coley采用瘤内注射链球菌以及沙雷氏菌的方法, 激活机体的主动免疫, 引起肿瘤局部的炎症以及免疫反应从而控制肿瘤. 尽管部分患者显示了一定疗效, 由于该方法可能给患者带来细菌感染, 以及疗效的难重复性, 并没有得到广泛应用. 1970年, Morton等人^[13]利用卡介苗(*bacillus calmette-guérin*, BCG)注射到患者体内, 引起免疫系统的反应并用于治疗黑色素瘤. BCG在1990年成为第一个被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的免疫治疗药物. 另外, 1986年, Rosenberg团队开展了使用IL-2治疗黑色素瘤和肾癌的临床实验. 1992年, FDA批准Chiron公司的IL-2用作肾癌的治疗, 然而该疗法反应率甚低且副作用较大^[14]. 这些早期的免疫治疗虽然疗效十分有限, 并伴随着显著的副作用, 但也提示研究者免疫系统具有潜在的抗肿瘤作用.

疫苗作为免疫治疗的手段之一, 被应用于肿瘤的预防以及治疗. 目前应用于临床的包括2006年上市的针对宫颈癌的预防性人乳头瘤病毒(*human papillomavirus*, HPV)疫苗, 以及2010年上市的针对前列腺癌的治疗性的Provenge (*sipuleucel-T*)细胞疫苗. HPV病毒可导致宫颈癌, 宫颈癌患者中约70%都具有HPV病毒. 而HPV疫苗则能成功预防病毒的感染以及宫颈癌的发生, 其保护率超过95%. Provenge是一种混合性细胞疫苗, 主要成分为患者自体外周血细胞, 肿瘤相关抗原前列腺酸性磷酸酶(*prostatic acid phosphatase*, PAP)以及集落刺激因子(*granulocyte-macrophage colony stimulating factor*, GM-CSF). 该疫苗能刺激机体产生针对肿瘤相关抗原PAP的免疫反应. 该疗法尽管反应率较低, 并且未获得突出的肿瘤缩小疗效, 它仍显著延长了患者中位生存期4.1个月(25.8个月 vs. 21.7个月)^[15]. 因此, 就疫苗而言, 其安全性甚佳, 虽然所获得的抗肿瘤疗效有限, 但它仍提示了免疫系统对肿瘤的控制作用.

自1997年, 第一个治疗癌症的抗体药物, 靶向

CD20的利妥昔单抗被美国FDA批准上市以来, 至今已有约20种抗肿瘤抗体药物用于临床. 抗体药物作为免疫治疗的最早的手段之一, 在临床上获得了令人瞩目的抗肿瘤疗效. 早期的抗体药物, 一方面可利用天然抗体分子的功能治疗肿瘤; 另一方面, 还可将抗体作为靶向载体, 携带靶向效应因子治疗肿瘤. 其中, 天然抗体分子所介导的抗肿瘤主要机制之一就是利用了机体自身的免疫细胞及补体对肿瘤进行杀伤, 从而控制肿瘤^[16]. 早期抗体药物的成功应用提示了利用免疫系统控制肿瘤的可行性. 由于肿瘤没有绝对特异的抗原, 抗体药物也会导致部分正常细胞或组织的损伤. 2011年以来, 靶向免疫检验点分子细胞毒T淋巴细胞相关抗原4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*, CTLA-4), PD-1, PD-L1等的单克隆抗体相继走入临床. CTLA-4表达于激活的T细胞表面, 其受体属B7家族并表达于DC等抗原递呈细胞, 二者结合能抑制T细胞的活化以及增殖^[17]. PD-1表达于激活的T, B, 单核及自然杀伤性T细胞(*natural killer T cells*, NKTs)细胞表面, 其配体PD-L1者表达于薄壁细胞、肿瘤细胞及病毒感染的细胞表面, PD-L2则限制性的表达于抗原递呈细胞表面. PD-1与配体的结合能抑制T细胞对于抗原产生的增殖、细胞因子分泌以及细胞杀伤功能^[18]. 针对这些分子的阻断型抗体药物与传统的抗体药物有所不同, 它们不是通过靶向肿瘤细胞直接控制肿瘤, 而是通过封闭免疫检验点信号通路, 解除免疫抑制, 释放T细胞的效应功能, 从而达到抗肿瘤疗效. CTLA-4的抗体主要应用于黑色素瘤以及肺癌, 而靶向PD-1/PD-L1的抗体则在多种肿瘤中均显示了一定的疗效, 包括黑色素瘤(客观反应率17%~40%)、肾癌(12%~29%)、膀胱癌(25%)、肺癌(10%~30%)、头颈癌(14%~20%)、卵巢癌(6%~23%)、霍奇金淋巴瘤(87%)等. 患者接受治疗后, 部分疾病稳定, 部分获得部分缓解(*partial response*, PR, 肿瘤缩小大于50%), 甚至有一部分患者达到持续性的完全缓解(*complete response*, CR, 肿瘤缩小接近100%). 这些免疫检验点阻断抗体在发挥作用的同时, 也会产生免疫相关性不良反应, 涉及胃肠道、肝脏、内分泌、皮肤和其他器官系统, 但可通过使用免疫抑制剂有效治疗^[19]. 总的来说, 这些免疫检验点分子的阻断型抗体能有效抑制肿瘤生长, 并延长患者生存期, 从而进一步证实了利用自身的免疫系统能有效控制肿瘤.

4 利用过继性免疫细胞治疗肿瘤

过继性免疫细胞治疗起始于1985年,淋巴因子激活的杀伤细胞(lymphokine activated killer cells, LAKs)被应用于黑色素瘤治疗临床实验,这种由IL-2扩增而来的自体淋巴细胞尽管在体外显示了一定的抗肿瘤生物学活性,在临床上仍收效甚微.之后在2000年左右,细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine induced killer cells, CIKs)的临床实验相继开展. CIK是由外周单核细胞在INF- γ , CD3单抗及IL-2的刺激培养获得,高表达CD8/CD56分子的淋巴细胞.临床实验表明,CIK应用于晚期肾癌、三阴乳腺癌以及晚期胰腺癌治疗,能有效延长患者生存期^[20].

1988年起, Rosenberg和Restifo^[21]系列报道了采用肿瘤浸润T细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TILs)进行黑色素瘤治疗的临床实验. TIL治疗是从手术切除的肿瘤或淋巴结中分离出的浸润T细胞,经过体外IL-2扩增后,再回输给患者. TIL中包含了能特异识别肿瘤的自体淋巴细胞,在肿瘤中受到肿瘤微环境的抑制,通过体外激活扩增后,回输至患者体内实现肿瘤杀伤,并能维持数月. TIL获得了十分显著的临床疗效,它能导致黑色素瘤缩小,患者反应率为30%~60%,部分患者甚至能获得持续性CR. TIL的获取以及扩增培养是该疗法的难点,在很长一段时间TIL只能适用于黑色素瘤^[21]. 2015年, Stevanovic等人^[22]报道了利用HPV特异性的TIL治疗晚期宫颈癌,客观反应率为33.33%. 两例患者获得CR,并分别持续了15和22个月. 另外, TIL治疗多种实体肿瘤的研究也在进行. TIL的疗效进一步证实了免疫细胞不仅能导致肿瘤缩小,还能清除肿瘤,是一种具有治愈潜能的治疗手段.

1989年, Gross等人^[23]开始了利用嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor modified T cells, CARTs)进行肿瘤治疗的研究. CAR分子主要由单链抗体(single chain fragment variable, scFv),跨膜域以及信号域组成,该分子通过基因工程手段导入T细胞后则能获得CART. CART结合了scFv能特异识别肿瘤抗原的优势,以及T细胞的肿瘤裂解功能,从而使得T细胞不再依赖于MHC分子,实现对肿瘤细胞的精准识别以及杀伤^[23]. 最初的CART受到基因修饰手段以及激活信号的限制,并未获得突出的临床疗效. 经过17年的技术改进后,从2010年起, CART应用于多种血液肿瘤的治疗,并获得了十分显著的临床疗

效,包括慢性淋巴细胞白血病(客观反应率约60%)^[24]、急性淋巴细胞白血病(56%~90%)^[25,26]、淋巴瘤(约85%)^[27]、急性髓系白血病^[28]以及多发性骨髓瘤^[29]. 尤其是针对急性淋巴细胞白血病的治疗,约90%的患者在接受CART-19治疗后,均能获得持续性CR. 这些基因修饰获得的CART细胞回输入患者体内后,能够在机体循环扩增,识别杀伤肿瘤细胞,进行肿瘤清除;另外,还可产生免疫记忆,长期监控肿瘤复发,从而有效延长患者生存期^[30]. CART的发展表明,免疫细胞具有充分的抗肿瘤潜能,如何通过先进技术充分发挥其抗肿瘤作用是疗效的关键. 基因修饰的T细胞除了CART之外,还主要包括T细胞受体(T cell receptor, TCR)、受体修饰的T细胞(T cell receptor modified T cells, TCRTs). TCRT的抗肿瘤研究起始于1999年,旨在通过基因修饰的方法让T细胞表达特定的TCR,通过识别肿瘤表面MHC分子抗原肽复合物,介导T细胞激活以及效应功能^[31]. 2006~2015年,共有约200位患者参与了TCRT抗肿瘤的临床试验,涉及结肠癌、黑色素瘤、食道癌、肉瘤以及多发性骨髓瘤等^[32]. 其中,以应用于治疗黑色素瘤、肉瘤以及多发性骨髓瘤的靶向抗原纽约食管鳞癌蛋白(New York esophageal squamous cell carcinoma-1, NY-ESO-1)的TCRT-安全性及有效性最佳,客观反应率53%~91%,部分患者获得持续性PR,甚至CR^[33,34]. 值得注意的是, CART与TCRT在获得疗效的同时,部分也可能产生细胞因子风暴,以及脱靶所带来的组织以及器官损伤等副作用. 总而言之,在机体免疫细胞的基础上,结合基因工程技术修饰,能发挥更强大的肿瘤杀伤作用,从而更有效地控制肿瘤,并获得治愈性的效果.

5 展望

在过去的数十年中,随着对肿瘤的发生发展以及机体抗肿瘤免疫的认识深入,研究者逐渐认识到了免疫系统对肿瘤的控制作用. 同时,随着技术进步,逐渐涌现了诸多利用免疫治疗肿瘤的疗法. 免疫治疗作为一种新兴的肿瘤治疗手段,现有的临床实践充分证明了其具有控制肿瘤甚至治愈肿瘤的潜力. 尽管目前已认识到了利用免疫系统能有效控制肿瘤,如何更好地利用免疫,提高安全性以及有效性仍有待进一步研究. 在此过程中,基础研究的深入以及生物技术的进步无疑将为该领域提供最强大的动力.

参考文献

- 1 Hanahan D, Weinberg R A. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, 2011, 144: 646–674
- 2 Muehlenbachs A, Bhatnagar J, Agudelo C A, et al. Malignant transformation of *hymenolepis nana* in a human host. *N Engl J Med*, 2015, 373: 1845–1852
- 3 Joyce J A, Fearon D T. T cell exclusion, immune privilege, and the tumor microenvironment. *Science*, 2015, 348: 74–80
- 4 Childs R W, Carlsten M. Therapeutic approaches to enhance natural killer cell cytotoxicity against cancer: The force awakens. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14: 487–498
- 5 Kastenmüller W, Kastenmüller K, Kurts C, et al. Dendritic cell-targeted vaccines—hope or hype? *Nat Rev Immunol*, 2014, 14: 705–711
- 6 Germain C, Gnjatic S, Dieu-Nosjean M C. Tertiary lymphoid structure-associated b cells are key players in anti-tumor immunity. *Front Immunol*, 2015, 6: 67
- 7 Weigel B, Bolaños E, Teijeira A, et al. Focusing and sustaining the antitumor CTL effector killer response by agonist anti-CD137 mAb. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112: 7551–7556
- 8 Haabeth O A, Tveita A A, Fauskanger M, et al. How do CD4⁺T cells detect and eliminate tumor cells that either lack or express MHC class II molecules? *Front Immunol*, 2014, 5: 174
- 9 Savage P A, Malchow S, Leventhal D S. Basic principles of tumor-associated regulatory T cell biology. *Trends Immunol*, 2013, 34: 33–40
- 10 Noy R, Pollard J W. Tumor-associated macrophages: From mechanisms to therapy. *Immunity*, 2014, 41: 49–61
- 11 Zhong H, Gutkin D W, Han B, et al. Origin and pharmacological modulation of tumor-associated regulatory dendritic cells. *Int J Cancer*, 2014, 134: 2633–2645
- 12 Marvel D, Gabrilovich D I. Myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment: Expect the unexpected. *J Clin Invest*, 2015, 125: 3356–3364
- 13 Morton D L, Eilber F R, Holmes E C, et al. BCG immunotherapy of malignant melanoma. *Ann Surg*, 1974, 180: 635–643
- 14 Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature*, 2011, 480: 480–489
- 15 Small E J, Lance R S, Gardner T A, et al. A randomized phase II trial of sipuleucel-T with concurrent versus sequential abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res*, 2015, 21: 3862–3869
- 16 Weiner G J. Building better monoclonal antibody-based therapeutics. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15: 361–370
- 17 Fan X, Quezada S A, Sepulveda M A, et al. Engagement of the ICOS pathway markedly enhances efficacy of CTLA-4 blockade in cancer immunotherapy. *J Exp Med*, 2014, 211: 715–725
- 18 Koyama S, Akbay E A, Li Y Y, et al. Adaptive resistance to therapeutic PD-1 blockade is associated with upregulation of alternative immune checkpoints. *Nat Commun*, 2016, 7: 10501
- 19 Brower V. Checkpoint blockade immunotherapy for cancer comes of age. *J Natl Cancer Inst*, 2015, doi: 10.1093/jnci/djv069
- 20 Pan K, Guan X X, Li Y Q, et al. Clinical activity of adjuvant cytokine-induced killer cell immunotherapy in patients with post-mastectomy triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res*, 2014, 20: 3003–3011
- 21 Rosenberg S A, Restifo N P. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. *Science*, 2015, 348: 62–68
- 22 Stevanovic S, Draper L M, Langan M M, et al. Complete regression of metastatic cervical cancer after treatment with human papillomavirus-targeted tumor-infiltrating T cells. *J Clin Oncol*, 2015, 33: 1543–1550
- 23 Gross G, Waks T, Eshhar Z. Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, 86: 10024–10028
- 24 Porter D L, Hwang W T, Frey N V, et al. Chimeric antigen receptor T cells persist and induce sustained remissions in relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia. *Sci Transl Med*, 2015, 7: 303ra139
- 25 Lee D W, Kochenderfer J N, 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. *Lancet*, 2015, 385: 517–528
- 26 Dai H, Zhang W, Li X, et al. Tolerance and efficacy of autologous or donor-derived T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors in adult B-ALL with extramedullary leukemia. *Oncoimmunology*, 2015, 4: e1027469
- 27 Kochenderfer J N, Dudley M E, Kassim S H, et al. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor. *J Clin Oncol*, 2015, 33: 540–549
- 28 Wang Q S, Wang Y, Lv H Y, et al. Treatment of CD33-directed chimeric antigen receptor-modified T cells in one patient with relapsed and refractory acute myeloid leukemia. *Mol Ther*, 2015, 23: 184–191

-
- 29 Garfall A L, Maus M V, Hwang W T, et al. Chimeric antigen receptor T cells against CD19 for multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2015, 373: 1040–1047
 - 30 Dai H, Wang Y, Lu X, et al. Chimeric antigen receptors modified T-Cells for cancer therapy. *J Natl Cancer Inst*, 2016, doi: 10.1093/jnci/djv439
 - 31 Clay T M, Custer M C, Sachs J, et al. Efficient transfer of a tumor antigen-reactive TCR to human peripheral blood lymphocytes confers anti-tumor reactivity. *J Immunol*, 1999, 163: 507–513
 - 32 Kershaw M H, Westwood J A, Slaney C Y, et al. Clinical application of genetically modified T cells in cancer therapy. *Clin Transl Immunology*, 2014, 3: e16
 - 33 Robbins P F, Kassim S H, Tran T L, et al. A pilot trial using lymphocytes genetically engineered with an NY-ESO-1-reactive T-cell receptor: Long-term follow-up and correlates with response. *Clin Cancer Res*, 2015, 21: 1019–1027
 - 34 Rapoport A P, Stadtmauer E A, Binder-Scholl G K, et al. NY-ESO-1-specific TCR-engineered T cells mediate sustained antigen-specific antitumor effects in myeloma. *Nat Med*, 2015, 21: 914–921

韩为东

医学博士，博士生导师。解放军总医院分子免疫学研究室主任。创建了解放军总医院首个生物治疗转化医学病区，担任首任主任。主要从事肿瘤治疗抵抗机制与临床研究，干细胞与组织再生基础与临床研究。先后承担国家重点基础发展计划 2 项、国家高技术研究发展计划 3 项、国家自然科学基金重点项目 1 项，国家自然科学基金面上项目 6 项，北京市生物技术前沿项目 1 项，获得企业投资 3 项，4 项临床治疗技术企业转让。国家发明专利 15 项。主编专著 3 部。近 5 年以第一作者或通讯作者发表 SCI 论文近 90 篇。

Harnessing the immune system to control cancer

LUO Can & HAN WeiDong

Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Cancer derives from mutant oncogenic cells, which tend to thrive within immunocompromised individuals. As the basic research on cancer goes deeper, the knowledge of the existence of a variety of antitumor components is gradually revealed. Cells including NK cells, dendritic cells, B cells and T cells, and their associated immune molecules such as cytokines, ligands and antibodies, all showed particular anti-tumor effects. At the same time, immunosuppressive cells such as regular T cells, tumor associated macrophages, regulatory DCs and myeloid derived suppressive cells, and their corresponding secretory factors were revealed to suppress anti-tumor effects. These basic research findings suggest that harnessing the immune system in the right ways might control cancer.

The earliest immunotherapy can be retrieved to 1891, when William Coley used bacteria to treat cancer. In 1986, IL-2 was used to treat melanoma and renal carcinoma. Yet these early immunotherapies showed little anti-cancer effect. Vaccine is another approach to pursue cancer prevention and treatment. There has been two cancer vaccines in the clinical practice, includes HPV vaccine and Provenge. They were generally safe and were able to induce anti-tumor effect, but they still showed limited therapeutic effect. Since 1997, there were about 20 tumor targeting antibodies used in the clinical practice. These antibodies have shown significant anti-tumor effect. One main mechanism is that these antibodies can mediate systemic anti-tumor response from the immune system. In recent years, antibodies targeting immune checkpoint molecules CTLA-4, PD-1 and PD-L1 showed exciting therapeutic effects. These new antibodies are used to block the immune checkpoint molecules, aiming to relieve immunosuppression and release the anti-tumor effector function of the T cells. These checkpoint inhibitors can effectively improve survival of some patients failed in traditional therapies, which further confirm that tumor can be restrained by immunotherapy approach.

Except for using the body's own immune system to fight against cancer, adoptive immune cells are also used. The earliest adoptive immune cell therapy began in 1985, when LAK cells are used to treat melanoma yet showed little effect in the clinical trials. Since the year around 2000, multiple clinical trials using CIK cells to treat cancer were launched. CIK cells were shown to improve survival of patients with advanced renal cell carcinoma, triple negative breast cancer and advanced pancreatic cancer. Rosenberg et al. reported the application of tumor infiltrating cells (TILs) to treat melanoma since 1988. TILs were able to effectively mediate tumor shrinkage. However, the application of TILs is still limited because they are hard to isolate and expand. Since 1989, chimeric antigen receptor modified T cells were developed. After about 17 years' improvement, these gene modified T cells showed exciting curative effect in treating hematological malignancies in multiple clinical trials. The response rate was generally high in chronic lymphocytic leukemia (60%), acute lymphoblastic leukemia (56%–90%) and lymphoma (about 85%). Besides, T cell receptor modified T cells also showed promising anti-tumor results in multiple clinical trials. Among which, TCRT-NY-ESO-1 showed the most favorable safety profile and efficacy in treating melanoma, sarcoma and multiple myeloma. The development of these adoptive immune cell therapies suggest that, immune cells have great anti-tumor potential, how to fully bring out their anti-tumor effects by advanced technologies is the key to achieve satisfactory therapeutic efficacy.

Generally speaking, the development of immunotherapy was filled with twists and turns. Whether through activation of autologous immunity, or the transfer of adoptive immunity, the therapeutic effect of immunotherapy has been gradually confirmed in recent years. Although we have recognized harnessing the immune system can control cancer, how to use the immune system better, and raise the safety and efficacy of immunotherapy still needs further research.

immune surveillance, anti-tumor immunity, immunotherapy, antibody, genetically modified immune cells

doi: 10.1360/N972016-00276