Can we selectively shut off immune responses?

我们能否选择性地阻断特定的免疫反应?

黄文锋, 鄢慧民*

中国科学院武汉病毒研究所, 病毒学国家重点实验室, 武汉 430071

* 联系人, E-mail: hmyan@wh.iov.cn

2016-06-12 收稿, 2016-07-23 修回, 2016-07-25 接受, 2016-08-17 网络版发表

摘要 免疫系统对于人体的生存和健康必不可少。免疫系统通常可以精确调控其各方面的功能, 对外来危害和病原入侵启动适当的免疫应答并适时终止应答。一旦失去这种精确调控和平衡, 人体将罹患自身免疫病、过敏症、甚至癌症等重大疾病。因此, 有效治疗这些疾病的关键在于如何能够选择性地阻断特定的免疫反应。近百年来, 医学研究在阻断特定的免疫反应方面进行了长期不懈的努力和尝试。从解决器官移植中的免疫排斥到治疗自身免疫病, 曾尝试和仍在使用各种免疫抑制策略和免疫抑制剂, 以减弱或阻断不利的免疫应答。这些尝试和应用均取得不同程度的成效。虽然我们目前尚不能完全做到选择性地阻断某些不利免疫应答并保证免疫治疗所需要的免疫应答, 但随着生命科学的快速发展, 人工器官、干细胞、基因编辑等新技术的完善和应用, 必将极大地解决移植排斥、自身免疫病、过敏症, 甚至癌症治疗上存在的难题。当前用于癌症免疫细胞治疗的免疫检查点抑制策略和技术已初见成效, 我们必将在不久的将来实现选择性地阻断特定的免疫反应。

关键词 免疫系统, 免疫应答, 免疫调节, 免疫治疗

生命个体自始至终都伴随着一套保障其生存的防御体系——免疫系统。免疫系统形成和进化的初始驱动力在于抵御各种可能的有害微生物的入侵。人体免疫系统已经进化发展到一个目前所知的极为复杂和完备的程度。通常情况下, 免疫系统能够有效发挥其作用和功能, 保障机体不被病原微生物侵害, 并健康生存。在人类个体几十年时间的生命周期内, 免疫系统从个体发生发育, 到完善成熟的过程中不断经历着与微生物的相互作用。这一系列的相互作用过程使免疫系统经历教育和训练, 具备从先天免疫感知、识别到特异性免疫识别、区分各种病原微生物的能力, 同时产生相应的免疫反应和应答, 并准确地控制。最终, 免疫系统能以最小的免疫损伤代价清除感染病原, 让个体生命能够健康生存。

免疫系统保障了个体健康生存和种群的繁衍延续。但免疫系统并不能绝对保证每个生命个体在面

临外来有害入侵和内在变异失衡等各类危险时都能准确完成免疫识别和应答、并将免疫应答有效控制而不出问题。这种情况一旦发生, 个体将付出疾病和损伤、甚至生命的代价。除了病原微生物引起的感染性疾病外, 人类还面临自身免疫病、过敏症、以及癌症等疾病的挑战。当机体免疫系统出现异常并产生对自身组织和器官的不当免疫反应时, 则会引发自身免疫病; 当机体免疫系统对环境外来抗原产生过度免疫反应时, 则可引发过敏症; 当机体自身出现变异, 而免疫系统又没能有效识别和应答时, 则可能引发癌症。在人类近代医学探索组织器官移植的临床实践中, 还遇到了组织器官移植后发生免疫排斥的挑战。近一个世纪以来, 随着对免疫系统认识的不断深入, 人类在应对上述各类免疫相关疾病的实践中, 一直在尝试人为干预甚至控制免疫系统, 希望能让免疫系统产生有效保护性免疫反应和应答的同时,

引用格式: 黄文锋, 鄢慧民. 我们能否选择性地阻断特定的免疫反应? 科学通报, 2016, 61: 2767–2771

Huang W F, Yan H M. Can we selectively shut off immune responses? (in Chinese). Chin Sci Bull, 2016, 61: 2767–2771, doi: 10.1360/N972016-00682

抑制和关闭不需要的免疫应答. 生物学发展的一条重要轨迹, 就是科学家不懈探索选择性激活免疫应答和选择性阻断免疫应答的过程.

对器官移植和排斥反应的研究是人为干预免疫反应的代表性实践之一. 1938年, 英国免疫学家彼得·梅达瓦(Peter Brian Medawar)在皮肤移植研究中发现排斥反应的本质是一种免疫反应. 这为后来的器官移植取得成功找到了方向, 同时将器官移植的医学探索引向了如何进行人工控制免疫反应的研究. 不久后, 美国外科医生约瑟夫·E·默瑞(Joseph Edward Murray)先后在免疫耐受和免疫抑制的条件下实现了器官移植, 这些里程碑式的工作对人类医学的贡献为他赢得了1990年的诺贝尔生理学或医学奖. 直到现在, 除了同卵双胞胎之间的器官移植外, 对器官移植受体的免疫系统进行长期甚至终身的药物抑制还是维持移植器官正常工作的唯一方法. 目前临床上对接受器官移植病人的免疫抑制一般是他克莫司(Tacrolimus)、环孢霉素(Cyclosporin)、霉酚酸酯(mycophenolate)及类固醇类激素的联合使用. 这些药物的主要功能是基于对T细胞等免疫系统成分活化的抑制, 防止急性免疫排斥的发生, 使移植成功的器官可以在受体体内获得更长时间的存活和发挥其正常功能. 这些免疫抑制剂的发现和应用说明某些免疫反应是可以人为干预和控制的. 但免疫系统是一个十分复杂的网络, 这些药物并不能完全抑制机体对移植器官的免疫反应, 慢性的免疫排斥依然存在, 移植成功的器官最终还是会因此而丧失功能. 此外, 对T细胞等免疫系统组分的抑制无法避免过度地降低机体免疫系统的功能, 这使病人面临癌症和其他感染的风险. 加上长期使用这些免疫抑制药物带来的毒副作用, 使器官移植对大部分病人来说只不过是转变了痛苦的方式. 为此相关领域的科学家们不得不认真梳理免疫反应的每个阶段, 以寻找一种能够抑制排斥反应却又不影响免疫系统其他正常功能的方法. 1977年雷帕霉素(rapamycin)被发现具有免疫抑制作用, 并经过临床实验证明是一种较安全的免疫抑制剂, 可以与环孢菌素、类固醇联合用于临床防治肾移植排斥反应. 雷帕霉素作为免疫抑制剂的机制在于它能抑制细胞从G1期进入S期, 阻断白细胞介素-2(IL-2)与其受体的结合, 阻断T、B淋巴细胞活化和增殖. 这些研究也促进了mTOR信号通路的发现和深入研究^[1]. 最新研究发现, 雷帕霉素就是通过选择

性阻断淋巴细胞的eIF4E功能而抑制淋巴细胞的生长和增殖^[2].

免疫系统由各种免疫分子和免疫细胞构成了一个复杂的网络. 这个网络针对不同抗原的应答起始于对抗原的最初感知和识别. 在免疫分子和免疫细胞对抗原感知和识别的最早期控制或终止反应从理论上说应该是最有效的, 而且不会明显影响免疫系统正常功能. 免疫系统在发育成熟过程中正是根据这个策略实现了对自身抗原的耐受. 可见, 免疫系统自身能够选择性地耐受自身抗原, 实现对自身抗原不应答. 也就是说, 免疫系统自身具有选择性阻断对自身抗原的免疫反应. 免疫学家根据自身选择性耐受原理, 试图通过骨髓嵌合诱导中枢耐受^[3], 或以增加调节性T细胞的数量诱导外周耐受等^[4]. 但在器官移植的临床应用中, 这些策略的效果还十分有限. 这说明, 想要人为干预和改变免疫系统对不同抗原的识别和反应并不如想象的那么简单, 仍有待于我们对免疫网络内在的结构和规律有更为深入细致的了解. 免疫学发展至今已经达到分子水平, 然而对于人体免疫系统复杂的免疫识别和应答网络我们目前的认知还是局部和片面的. 科学家们在努力认识免疫系统的同时, 已经在不断尝试通过对免疫系统选择性诱导耐受, 或选择性阻断排斥应答反应来解决移植免疫中的实际临床问题, 并不断取得进展. 对于不同组织和器官的移植, 可能需要从组织和器官的抗原组成特征上选择性地寻求控制不同排斥反应的抑制剂和策略. 我们能否找到能绝对选择性切断某些免疫应答反应的方式方法, 并根据需要来使用呢?

其实, 免疫系统还有其他实现选择性耐受的例子. 如胎儿具有与母体不同的人类白细胞抗原(HLA)分子, 却可以不被母体的免疫系统排斥并十分完美地与母体共存. 乙型肝炎病毒(HBV)等可以形成慢性感染的病毒, 巧妙地利用免疫逃逸而避免了宿主免疫系统的排它性反应和应答而实现了共存. 这提示我们免疫系统选择性地耐受在理论上是可行的, 就看我们从技术上采用什么方式方法去实现. 也许, 移植排斥问题的最终解决没必要等到实现人为诱导免疫系统选择性耐受的那天, 而采用去除抗原本身的免疫原性的策略和方式. 例如, 机械心脏的发明和技术成熟有可能在未来替代生物体心脏移植. 近年来各种干细胞诱导技术的发展或可在未来用于移植供体的干细胞化. 这些理论和技术的发展势必从其他

方面为人类器官移植阻断某些免疫反应提供新的策略和技术路线。

与移植排斥一样,自身免疫病也是由我们不希望出现的免疫反应所引发的。自身免疫病可以简单分为两种:一种是因为应答某些病原体的免疫反应过度强烈而伤及自身引发的疾病;一种是因为遗传因素,或者某些病原体的出现等原因使机体的免疫系统失去对自身抗原的耐受而对自身健康组织发起免疫攻击引发的疾病。前者就如军队在与敌人的战斗中误伤了同伴和平民,而后者更像是因为错误的情报和命令,从一开始就错误地攻击了同伴和平民。遗传的缺陷加上外界因素的影响导致免疫系统失去对自身抗原的耐受,从而引起各种自身免疫病。这类疾病的治疗需要找到相应自身抗原失去耐受的原因,然后对其进行修复。然而,对自身免疫病的病因了解还很有限,遗传的缺陷很难人为修复。目前使用药物对机体免疫系统进行抑制还是常用的选择。此类疾病与器官移植引起的移植排斥带给病人的病症是类似的。如系统性红斑狼疮是由于B细胞大量产生自身反应性抗体引发的。除了使用药物进行广谱免疫抑制外,目前还没有更好的能选择性抑制自身反应性B细胞的方法。选择性清除这些自身反应性B细胞或在早期阻止其发育成熟可能是更有效的方法。快速发展的新型基因编辑技术或可在不久的将来为选择性清除或改造B细胞提供新的技术途径。

免疫系统对外来潜在有害抗原的准确识别和适当反应是保证机体健康的根本。然而,免疫系统也常常出现对外来抗原的过度反应和应答,从而引发疾病。如变应性哮喘,这是一类引发因素复杂,发生人群庞大,但致病机制尚未完全阐明的疾病。也是一类急需在治疗中实现选择性阻断某些免疫反应的疾病。研究者们为能够选择性阻断某些免疫反应还在寻找更有效的靶标。这类疾病还将是人类免疫系统一直要面临的挑战。而另一类因为过激的天然免疫反应而引发的疾病,虽不经常发生,但其超强的致病性和高致死率使之每次出现都能给人类留下极其深刻的烙印。如2003年在中国与东南亚暴发的严重急性呼吸道综合征(SARS),以及不定期爆发的重症流感,如H7N9。引起这类疾病的病毒集高传染性、高致病性于一身,时常突发和再发,对人类生命健康带来极大威胁。有观点认为这类疾病是一种自身免疫病,因为病理解剖可观察到感染部位出现高水平的细胞因

子和明显的炎性细胞浸润,乃至严重的组织器官损伤。动物模型研究结果也表明,这类重症病人的死亡更主要是因自身免疫系统的过度免疫反应和应答造成的,而病毒感染只是诱因^[5]。在治疗这类危重病人时,使用抑制免疫反应的药物往往可以减轻病人的症状,并在关键时刻挽救病人的生命。如在抢救生命垂危的SARS病人时,医生通常会使用对冲疗法,即静脉注射高剂量的糖皮质激素等免疫抑制药物,但后遗症也十分严重。因此在这类病人治疗中,需要提高阻断过度免疫反应的选择性,这也将是这类疾病治疗和抢救效果提高的关键。对这类疾病的病理学研究令研究者们困惑不已。为什么这些病毒的感染会使机体产生过激的天然免疫反应?为什么免疫系统中各种起负调控作用的关键细胞、细胞因子没有在免疫反应和应答后适时踩下刹车?这些也将是人类未来面对新发突发的各种可能的烈性传染性病原威胁和挑战必须解决的问题。

人类不断面临感染性疾病威胁的同时,另一个重大疾病威胁就是癌症。20世纪50年代Burnet和Thomas提出了“免疫监视”理论^[6],认为机体中出现的癌变细胞可被免疫系统所识别并清除。这也为癌症免疫治疗奠定了理论基础。免疫学家针对癌症治疗探索和尝试了各种免疫疗法,如细胞因子疗法、过继免疫疗法等。至2010年美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准人类历史上第一个用于前列腺癌的治疗性肿瘤疫苗sipuleucel-T,以及2011年第一个用于免疫检查点抑制的单抗(anti-CTLA-4单抗, Ipilimumab)用于晚期黑色素瘤的二线治疗,标志人类采用免疫方法治疗癌症取得了实质性的进步。单克隆抗体免疫检查点抑制CTLA-4,就是一种选择性阻断细胞毒性T淋巴细胞上CTLA-4与其配体B7分子的结合,解除二者结合后对T细胞的抑制,从而维持免疫细胞活化和增殖,增强细胞毒性T淋巴细胞抗肿瘤免疫反应。另一个抗程序化死亡受体1(programmed death 1, PD-1)以及程序化死亡配体-1(programmed death ligand 1, PD-L1)的单抗,在以PD-1/PD-L1为靶点的免疫调节和抗癌治疗中均有重要意义^[7]。这些免疫治疗技术的进步已经证明人为干预甚至选择性地阻断某些免疫反应是可能的。然而,不能回避的是,目前任何一个阻断某些免疫反应的技术和方法都不能实现绝对的选择性,都会引发一定的副反应。

免疫系统从我们出生就开始恪尽职守,为我们

的健康而守卫和战斗。遗传缺陷或病原体感染等原因可使人体失去对免疫系统的精确控制,引发包括移植排斥、自身免疫病、过敏症、以及癌症在内的疾病。为更好地治疗这些疾病,选择性地阻断引发疾病的免疫反应,提高免疫抑制的特异性,使机体正常的保护性免疫不受影响十分重要。而目前的医学实践证明,实现这一点并不容易。不过,未来在人工器官

的研发进步和诱导干细胞技术、基因编辑技术的快速发展,将从根本上解决移植排斥、自身免疫病和过敏症在治疗上存在的难题;对癌症,在找出癌细胞逃逸机体免疫监视的关键点后针对性地对其进行阻断的策略已初见成效。因此,在可以预见的未来,随着生命科学与医学研究的进步,实现选择性地阻断某些免疫反应只是时间问题。

参考文献

- 1 Brown E J, Albers M W, Shin T B, et al. A mammalian protein targeted by G1-arresting rapamycin-receptor complex. *Nature*, 1994, 369: 756–758
- 2 So L, Lee J, Palafox M, et al. The 4E-BP–eIF4E axis promotes rapamycin-sensitive growth and proliferation in lymphocytes. *Sci Signal*, 2016, 9: ra57
- 3 Tonsho M, Lee S, Aoyama A, et al. Tolerance of lung allografts achieved in nonhuman primates via mixed hematopoietic chimerism. *Am J Transplant*, 2015, 15: 2231–2239
- 4 Dummer C D, Carpio V N, Gonçalves L F, et al. FOXP3+ regulatory T cells: From suppression of rejection to induction of renal allograft tolerance. *Transpl Immunol*, 2012, 26: 1–10
- 5 Peiris J S, Cheung C Y, Leung C Y, et al. Innate immune responses to influenza A H5N1: friend or foe? *Trends Immunol*, 2009, 30: 574–584
- 6 Burnet F M. Immunological aspects of malignant disease. *Lancet*, 1967, 1: 1171
- 7 Chen D S, Mellman I. Oncology meets immunology: The cancer-immunity cycle. *Immunity*, 2013, 39: 1–10

郇慧民

中国科学院武汉病毒研究所病毒学国家重点实验室研究员,病毒病理研究中心主任,黏膜免疫学科组组长。毕业于武汉大学生物系,获学士、博士学位。1998~2002年美国凯斯西保留地大学(Case Western Reserve University)医学院病理学系 Research Associate。2002年加入田波院士领导的武汉大学现代病毒学研究中心。2006年任中国科学院武汉病毒研究所研究员。主要研究方向为黏膜 IgA 抗体在黏膜免疫防御中的抗病毒效应和机制,及其在抗病毒单克隆抗体、黏膜疫苗研发中的应用。

Can we selectively shut off immune responses?

HUANG WenFeng & YAN HuiMin

Mucosal Immunity Research Group, State Key Laboratory of Virology, Wuhan Institute of Virology, Chinese Academy of Sciences, Wuhan 430071, China

Immune system is essential for our survival and healthy for it being able to exert diverse functions including innate immunity and adaptive immune responses. While our immune system has architecture of precise regulation and fine-tuned functionality, their loss of regulations or balances will lead to serious consequences including transplant rejection, autoimmune disease, allergy and cancer. Therefore, the key for effective therapies is how we are able to selectively shut off specific immune response.

In about a century, the medical research of how to decrease or sweep out the rejection response toward the transplanted organ is a representative for regulating specific immune responses. Many strategies for weakening undesired immune responses by immunosuppression have made the organ transplantation a reality, saving the lives of many thousands people. However, for prolonging the life time of the transplanted organ and survival of the patient, lifelong medication is indispensable. Unfortunately, lifelong medication cannot clear all rejection responses; what is worse is that it suppresses the normal immune protection, a side effect that is so serious that makes patients suffer and threatens patients of losing their lives caused by infection and cancer.

To a large degree, these circumstances are similar with the therapies toward autoimmune disease and allergy, two obstinate immunodeficiency diseases caused by genetic defect and pathogen infection mainly. For finding better therapies, extensive researches have been carried out to elucidate the molecular bases of pathogenesis of autoimmune disease and allergy. Nonetheless, there is still no specific therapy that just targets undesired immune responses and spares normal immune responses. Based on our understandings of self-tolerance that spares self-antigens by clone deletion or clone anergy, studies using bone marrow chimerism and production of regulatory T cells have shown effective induction of immune tolerance toward transplanted antigens in animal models for the treatment of rejection response.

In the future, artificial organs and inducible pluripotent stem (iPS) cells may provide better therapies for immune rejection, and genome-editing techniques such as CRISP will be useful for autoimmune disease caused by genetic defect. The best solution in the treatment of these diseases depends on our ability to selectively shut off specific immune responses. Recently, some key immune check points have been found to be critical for cancer's escape of immune surveillance. A first useful medicine called nivolumab, based on anti-PD-1 (Programmed cell death protein 1), has been approved two years ago. Now, even though serious challenges are ahead, we are in an age when we are able to selectively shut off specific immune responses so as to provide better treatments for various diseases.

immune system, immune response, immune regulation, immune therapy

doi: 10.1360/N972016-00682