

文章编号 1006-8147(2019)01-0094-03

综述

新生抗原与个体化肿瘤免疫治疗

武大伟¹综述,李常颖²审校

(1.天津医科大学第二医院检验科,天津 300211;2.天津市泌尿外科研究所,天津 300211)

摘要 新生抗原(neoantigen)是一种位于肿瘤细胞表面的特异性抗原,是肿瘤基因突变的产物,这种突变在正常细胞中不存在。过去几年的研究表明新生抗原在肿瘤免疫治疗中起着关键作用,新生抗原的识别筛选和鉴定加速了肿瘤患者个体化免疫治疗的发展,终将使更多患者受益。

关键词 新生抗原;肿瘤免疫治疗;细胞免疫治疗

中图分类号 R730.5

文献标志码 A

利用宿主免疫系统来根除癌细胞是近年来肿瘤研究领域的热点。基因组测序技术的进步使我们能够识别新的癌症特异性免疫靶点。最近的研究证实了癌细胞中由体细胞基因突变产生的新抗原可被免疫系统识别为“非自体”抗原。这种独特的特征突出了新抗原的重要作用及其在免疫治疗中的潜在贡献。基于肿瘤新生抗原的免疫治疗使人类免疫疗法进入到新的领域即精准细胞免疫治疗^[1],使肿瘤患者得到个体化治疗成为可能。

1 新生抗原一个体化免疫治疗的基础

新生抗原是由癌细胞的体细胞突变产生的,不存在于正常细胞中,因此免疫系统可以将其识别为“非自体”抗原^[2]。由于其对癌细胞的高度特异性,近年来引起了广泛的关注。这个概念由几个使用小鼠模型的研究小组首次提出的^[3-4]。越来越多的研究报告突变数量/预测的新抗原负荷及肿瘤内免疫浸润与患者生存率相关。Rooney等^[5]分析了“癌症基因组图谱”(TCGA)中来自18种肿瘤类型的数千个实体肿瘤的全体外显子测序和转录组数据。他们从关键免疫效应基因颗粒酶A和穿孔素1的表达水平来判断CTL的杀伤活性与体细胞突变量和预测的新抗原数目有关。Brown等^[6]也分析了来自6个肿瘤部位515例患者的RNA测序数据,并报告了类似的结果,认为较高的预测新抗原载量与较好的预后显著相关。有趣的是,这些研究发现,携带有150~200个非同义体细胞突变的肿瘤显示出较高的细胞溶解T细胞评分。其他一些研究也证实,更高的新抗原负荷也与瘤内淋巴细胞浸润和存活率有关。这些关联通过在结直肠癌和卵巢癌患者的微卫星稳定和/或不稳定肿瘤中都被观察到^[7-8]。对78例肌肉侵袭性膀

胱癌患者整体外显子和靶序列关系的研究发现体细胞突变与存活率相关。DNA修复基因中带有体细胞突变与无突变者相比具有更好的无复发存活率^[9]。随访结果表明,新抗原负荷较高的肿瘤T细胞受体(TCR)多样性较低,与较长的无复发生存期密切相关^[10]。有研究还报道相同肿瘤中不同部位间较高的新抗原负荷与T细胞活化的相关性^[11-12]。

2 新生抗原与肿瘤消退的关系

有研究表明,识别非突变性肿瘤抗原的T细胞可诱导肿瘤消退^[13]。在61%滑膜细胞肉瘤,55%黑色素瘤和80%骨髓瘤患者中观察到客观缓解。然而,目前尚不清楚识别肿瘤抗原的T细胞是否也能导致肿瘤消退。

在过去的几年里,检查点阻断肿瘤免疫治疗取得了重大进展。在接受细胞毒型T细胞抗原4(CTLA-4)、程序性死亡受体1(PD-1)或程序性死亡受体配体1(PDL-1)阻断剂临床试验中,在部分患者中观察到肿瘤消退^[14]。目前,人们普遍接受的假设是,突变较多的肿瘤很可能产生更多的新表位,这些表位可以被肿瘤浸润的T细胞识别。检查点阻断抗体在体内激活这些T细胞并诱导肿瘤消退。因此,高突变率的癌症,如黑色素瘤和肺癌,对检查点阻断疗法更敏感。这一假说的一个显著例外是肾细胞癌,它易受检查点阻断疗法的影响,但突变量较低。最近一项关于小鼠模型的研究为这一假说提供了一些证据。在抗PD-1和(或)抗-CTLA-4免疫治疗模型中,从肉瘤细胞株d42m1-T3中鉴定出两种主要的肿瘤抗原天冬氨酸连接糖基化8(Alg8)和层粘连蛋白 α 亚基4(Lama4)(G1254V)。突变的Lama4和Alg8长肽疫苗可诱导肿瘤排斥反应,类似于检查点阻断免疫治疗。此外,检查点阻断免疫治疗增加了新抗原特异性CD8T细胞的数量,增强

作者简介 武大伟(1982-),女,主管技师,硕士,研究方向:临床生物化学;通信作者:李常颖,E-mail: chyingli2011@163.com。

了其活性^[15]。提示新抗原和新抗原特异性 T 细胞与检查点阻断治疗后肿瘤消退密切相关。

在人类,最近的研究已经建立了突变数量/新抗原与临床结果之间的关系。在一项 PD-1 阻断的临床试验中,比较有或没有错配修复缺陷的结直肠癌患者,无进展的长期存活与高体细胞突变有关,这种突变出现在错配修复缺陷的肿瘤中^[16]。其他利用生物信息学分析预测潜在的高亲和力的新表位来计算新抗原数量。在两项抗 CTLA-4 黑色素瘤免疫治疗研究中,肿瘤抗原的数量与 CTLA-4 阻断治疗后的临床疗效显著相关^[17-18]。然而,目前尚不清楚在预测的 T 细胞表位中是否存在“四肽”信号可以预测抗 CTLA-4 免疫治疗后的临床结果^[19-20]。与 CTLA-4 阻断研究相似,在非小细胞肺癌患者 PD-1 阻断免疫治疗中,较高的新抗原负荷与临床获益和无进展生存相关^[21]。这些研究表明,新抗原的数量与免疫检查点抑制疗法后的临床获益呈正相关。最后,混合肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)过继转移可诱导黑色素瘤患者肿瘤消退^[22]。在最近的一项研究中,3 例黑色素瘤患者的客观肿瘤消退与能识别肿瘤的 TILs 过继转移有关^[23]。在随后的一项研究中发现,两种 TILs 产物与两例黑色素瘤患者的肿瘤完全消退有关,每一种 TILs 都能识别出一种独特的肿瘤抗原^[24]。综上所述,这些相关研究表明,新抗原反应性 T 细胞可能是导致患者肿瘤消退的主要因素。

3 基于新抗原的个性化免疫治疗

近年来,一些增强细胞毒性淋巴细胞(CTL)介导的抗肿瘤免疫应答的方法在肿瘤免疫治疗中得到了广泛的研究。针对肿瘤特异性肿瘤抗原和共同抗原的肿瘤肽疫苗可以激活或诱导肿瘤患者抗原特异性 CTL。在多项临床研究中,包括本小组报道的研究,已经证实共享抗原的免疫原性^[25-27]。正如前所述,新抗原是由癌细胞的体细胞突变产生的免疫非自身肽,因此新抗原作为癌细胞特异性抗原引起了广泛的关注^[28]。

新抗原特异性 T 细胞已经显示出有效的临床结果^[29-30]。最近,有两项一期临床试验的结果被报道,该报道对个体化的新抗原疫苗治疗黑色素瘤患者的方法进行评估^[31-32]。两项研究都发现疫苗治疗诱导了新抗原特异性 CD4⁺和 CD8⁺ T 细胞的产生,并且揭示了新抗原疫苗的潜在益处。Ott 等^[32]发现,在疫苗接种后 25 个月内,6 例患者中有 4 例无复发,2 例复发性疾病患者经抗 PD-1 抗体治疗后完全消退。Sahin 等^[33]指出,13 名接种疫苗的患者中有 8 人表现出强烈的免疫反应,并在 12~23 个月内保持无

复发状态。其余 5 例转移性疾病患者中有 2 例经历了疫苗相关的客观缓解。这些结果表明,肿瘤抗原疫苗可作为诱导肿瘤特异性 T 细胞的一种很有前途的治疗方法。

此外,利用 TCR 工程 T 细胞的过继免疫治疗正在被广泛研究^[34]。在此方法中,肿瘤抗原特异性 TCR 的鉴定和 TCR 工程 T 细胞的输注治疗可以诱导非常有效的 CTL 介导的抗肿瘤免疫反应,尤其是对宿主免疫系统被广泛抑制的晚期肿瘤。第一次使用 TCR 工程 T 细胞进行过继性 T 细胞治疗报道于 2006 年,Mart-1 TCR 修饰的淋巴细胞成功地介导了肿瘤的消退^[35]。人们对 NY-ESO-1 特异性 TCR 工程 T 细胞进行全面研究,在 50%以上的滑膜细胞肉瘤、黑色素瘤和骨髓瘤患者中观察到客观缓解^[36-37]。目前还没有关于新抗原特异性 TCR 工程 T 细胞治疗人类的数据。然而,临床前的研究已经显示出令人鼓舞的结果,即肿瘤抗原特异性 TCR 工程 T 细胞对大型实体肿瘤也是有效的^[38-39]。

4 结论和展望

根据目前的研究,肿瘤抗原是肿瘤免疫治疗的理想靶点。由于肿瘤中特异性表达新抗原,诱导耐受的可能性较小,几乎不可能诱发正常的组织毒性。然而,降低这种高度个性化治疗的成本仍然具有挑战性,仍有许多悬而未决的问题未得到解答。例如我们如何将靶向肿瘤抗原应用于各种癌症类型的免疫治疗?每种肿瘤所发现的新抗原的平均数量是否与每种肿瘤类型的突变率有关?如果是的话,我们怎样才能将免疫治疗应用于低突变率的癌症呢?不同癌症类型的肿瘤微环境是否影响免疫治疗的效果?T 细胞的数量和适应度能否克服不同类型肿瘤的潜在苛刻的肿瘤微环境?这些问题将是未来研究的重点,基于新生抗原的肿瘤免疫治疗将为肿瘤患者带来更多希望。

参考文献:

- [1] Stronen E, Toebes M, Kelderman S, et al. Targeting of cancer neoantigens with donor-derived T cell receptor repertoires[J]. Science, 2016, 352(6291):1337
- [2] Schumacher T N, Schreiber R D. Neoantigens in cancer immunotherapy[J]. Science, 2015, 348(6230):69
- [3] De Plaen E, Lurquin C, Van Pel A, et al. Immunogenic (tum-) variants of mouse tumor P815: cloning of the gene of tum- antigen P91A and identification of the tum- mutation[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1988, 85(7):2274
- [4] Monach P A, Meredith S C, Siegel C T, et al. A unique tumor antigen produced by a single amino acid substitution[J]. Immunity, 1995, 2(1):45
- [5] Rooney M S, Shukla S A, Wu C J, Molecular and genetic properties

- of tumors associated with local immune cytolytic activity [J]. *Cell*, 2015, 160(1/2):48
- [6] Brown S D, Warren R L, Gibb E A, et al. Neo-antigens predicted by tumor genome meta-analysis correlate with increased patient survival[J]. *Genome Res*, 2014, 24(5):743
- [7] Giannakis M, Mu X J, Shukla S A, et al. Genomic correlates of immune cell infiltrates in colorectal carcinoma[J]. *Cell Rep*, 2016, 15(4):857
- [8] Howitt B E, Shukla S A, Sholl L M, et al. Association of polymerase emutated and microsatellite-unstable endometrial cancers with neoantigen load, number of tumor-infiltrating lymphocytes, and expression of PD-1 and PD-L1[J]. *JAMA Oncol*, 2015, 1(9):1319
- [9] Yap K L, Kiyotani K, Tamura K, et al. Whole-exome sequencing of muscle-invasive bladder cancer identifies recurrent mutations of UNC5C and prognostic importance of DNA repair gene mutations on survival[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(24):6605
- [10] Choudhury N J, Kiyotani K, Yap K L, et al. Low T-cell receptor diversity, high somatic mutation burden, and high neoantigen load as predictors of clinical outcome in muscle-invasive bladder cancer[J]. *Eur Urol Focus*, 2015, 2(4):445
- [11] Kiyotani K, Park J H, Inoue H, et al. Integrated analysis of somatic mutations and immune microenvironment in malignant pleural mesothelioma[J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(2):e1278330
- [12] Kato T, Park J H, Kiyotani K, et al. Integrated analysis of somatic mutations and immune microenvironment of multiple regions in breast cancers[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(37):62029
- [13] Rosenberg S A, Restifo N P. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer[J]. *Science*, 2015, 348(6230):62
- [14] 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[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 21(5):1019
- [15] Robbins P F, Morgan R A, Feldman S A, et al. Tumor regression in patients with metastatic synovial cell sarcoma and melanoma using genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO-1[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(7):917
- [16] 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[J]. *Nat Med*, 2015, 21(8):914
- [17] Nguyen L T, Ohashi P S. Clinical blockade of PD1 and LAG3—potential mechanisms of action[J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(1):45
- [18] Gubin M M, Zhang X, Schuster H, et al. Checkpoint blockade cancer immunotherapy targets tumour-specific mutant antigens[J]. *Nature*, 2014, 515(7528):577
- [19] Le D T, Uram J N, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26):2509
- [20] Snyder A, Makarov V, Merghoub T, et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(23):2189
- [21] Van Allen E M, Miao D, Schilling B, et al. Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma[J]. *Science*, 2015, 350(6257):207
- [22] Rizvi N A, Hellmann M D, Snyder A, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer[J]. *Science*, 2015, 348(6230):124
- [23] Rosenberg S A, Yang J C, Sherry R M, et al. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(13):4550
- [24] Robbins P F, Lu Y C, El-Gamil M, et al. Mining exomic sequencing data to identify mutated antigens recognized by adoptively transferred tumor-reactive T cells[J]. *Nat Med*, 2013, 19(6):747
- [25] Lu Y C, Yao X, Crystal J S, et al. Efficient identification of mutated cancer antigens recognized by T cells associated with durable tumor regressions[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(13):3401
- [26] Yoshitake Y, Fukuma D, Yuno A, et al. Phase II clinical trial of multiple peptide vaccination for advanced head and neck cancer patients revealed induction of immune responses and improved OS[J]. *Clin Cancer Res*, 2014;21(2):312
- [27] Okuno K, Sugiura F, Inoue K, et al. Clinical trial of a 7-peptide cocktail vaccine with oral chemotherapy for patients with metastatic colorectal cancer[J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(6):3045
- [28] Hazama S, Nakamura Y, Tanaka H, et al. A phase I trial of five peptides combination with oxaliplatin-based chemotherapy as a firstline therapy for advanced colorectal cancer (FXV study)[J]. *J Transl Med*, 2014, 12(1):108
- [29] Coulie P G, Van den Eynde B J, 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
- [30] Tran E, Turcotte S, Gros A, et al. Cancer immunotherapy based on mutation-specific CD4+ T cells in a patient with epithelial cancer[J]. *Science*, 2014, 344(6184):641
- [31] Tran E, Robbins P F, Lu Y C, et al. T-cell transfer therapy targeting mutant KRAS in cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(23):2255
- [32] Ott P A, Hu Z, Keskin D B, et al. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma[J]. *Nature*, 2017, 547(7662):217
- [33] Sahin U, Derhovanessian E, Miller M, et al. Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer[J]. *Nature*, 2017, 547(7662):222
- [34] Rosenberg S A, Restifo N P. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer[J]. *Science*, 2015, 348(6230):62
- [35] Morgan R A, Dudley M E, Wunderlich J R, et al. Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes[J]. *Science*, 2006, 314(5796):126
- [36] Robbins P F, Morgan R A, Feldman S A, et al. Tumor regression in patients with metastatic synovial cell sarcoma and melanoma using genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO-1[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(7):917
- [37] 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[J]. *Nat Med*, 2015, 21(8):914
- [38] Leisegang M, Engels B, Schreiber K, et al. Eradication of large solid tumors by gene therapy with a T-cell receptor targeting a single cancer-specific point mutation[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 22(11):2734
- [39] Leisegang M, Kammertoens T, Uckert W, Blankenstein T. Targeting human melanoma neoantigens by T cell receptor gene therapy[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(3):854