

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

新型免疫检查点—恶性肿瘤免疫治疗研究进展

杨长良, 张爽, 柳菁菁, 李双, 程颖

引用本文:

杨长良, 张爽, 柳菁菁, 等. 新型免疫检查点—恶性肿瘤免疫治疗研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2018, 45(12): 1027-1035.

YANG Changliang, ZHANG Shuang, LIU Jingjing, et al. New Immune Checkpoint: Advances in Immunotherapy for Malignant Tumors[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2018, 45(12): 1027-1035.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.0545>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

免疫检查点抑制剂在非小细胞肺癌治疗中面临的问题

Challenges of Immune Checkpoint Inhibitors in Treatment of Non-small Cell Lung Cancer

肿瘤防治研究. 2019, 46(06): 556-560 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1563>

天然免疫检查点CD47-SIRP α 在恶性肿瘤中的研究进展

Research Progress of CD47-SIRP α Signaling Axis as An Innate Immune Checkpoint in Cancer

肿瘤防治研究. 2018, 45(8): 604-608 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.0217>

非小细胞肺癌免疫治疗生物标志物研究进展

Research Progress of Biomarkers for Immunotherapy on Non-small Cell Lung Cancer

肿瘤防治研究. 2018, 45(10): 805-810 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.1514>

分子影像引导肿瘤免疫治疗新进展

Progress of Molecular Imaging-guided Tumor Immunotherapy

肿瘤防治研究. 2018, 45(1): 47-51 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.0971>

T淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白-3在肿瘤免疫中的研究进展

Advances of T cell Immunoglobulin Mucin-3 in Tumor Immunity

肿瘤防治研究. 2017, 44(10): 701-705 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.17.0233>



杂志官网



微信公众号

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.0545

• 综述 •

新型免疫检查点—恶性肿瘤免疫治疗研究进展

杨长良, 张爽, 柳菁菁, 李双, 程颖

New Immune Checkpoint: Advances in Immunotherapy for Malignant Tumors

YANG Changliang, ZHANG Shuang, LIU Jingjing, LI Shuang, CHENG Ying

Department of Thoracic Oncology, Jilin Provincial Cancer Hospital, Changchun 130012, China

Corresponding Author: CHENG Ying, E-mail: j1.cheng@163.com

Abstract: The immunotherapeutic agents targeting programmed death-1/programmed cell death-ligand 1 (PD-1/PD-L1) and cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 (CTLA-4) have been applied to clinical practice and are gaining increasing clinical significance. However, as limited population could benefit from these agents, it is imperative to identify new therapeutic targets and explore the appropriate immunoregulatory mechanisms to improve the therapeutic effects for malignant tumors. From the perspectives of specific immunity and non-specific immunity, this paper reviews the origin of the immune checkpoints, the basic studies, as well as the latest results of the completed and ongoing clinical studies, involving the specific immune checkpoints including T cell immunoglobulin mucin 3 (TIM-3), lymphocyte activation gene-3 (LAG-3), V-domain Ig suppressor of T-cell activation (VISTA), etc, and the non-specific immune checkpoints including killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR), indoleamine 2, 3-dioxygenase (IDO) and CD47, in an attempt to provide evidences for clinical and basic studies.

Key words: Immunotherapy; Immune checkpoint; Cancer

摘要: 针对程序性死亡受体1/程序性死亡配体1 (PD-1/PD-L1) 和细胞毒T淋巴细胞相关抗原4 (CTLA-4) 位点的免疫治疗药物已应用于临床, 并且在临床中的地位和作用逐渐增强, 然而这些药物获益人群有限, 急需寻找新的治疗靶点并且探索出合适的免疫调节机制来提高恶性肿瘤治疗的疗效。本文从特异性免疫和非特异性免疫两方面对新型免疫检查点的起源、基础研究及相应靶点最新的临床研究结果和正在进行的临床研究进行综述, 其中特异性免疫检查点包括T细胞免疫球蛋白黏蛋白3 (TIM-3)、淋巴细胞活化基因3 (LAG-3)、V区域Ig抑制子 (VISTA) 等, 非特异性免疫检查点包括人类杀伤细胞免疫球蛋白样受体 (KIR)、吲哚胺2,3-双加氧酶 (IDO)、CD47, 期望给临床及基础研究以提示。

关键词: 免疫治疗; 免疫检查点; 恶性肿瘤

中图分类号: R730.51

文献标识码: A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

随着免疫靶向药物在包括恶性黑色素瘤、肺癌、结直肠癌等实体瘤中的临床应用, 肿瘤免疫治疗已进入一个崭新的时代。作用于免疫检查点 CTLA-4和PD-1/PD-L1的部分药物在多种肿瘤中均有优异的表现, 并且适应证不断扩展, 从晚期患者的后线治疗到一线治疗^[1], 再到局部晚期患者放疗后的治疗。虽然CTLA-4和PD-1/PD-L1抗体取

得了重大突破, 但单药有效率仍仅为20%左右, 且获益人群有限, 临床获益仍无法令人满意。而疗效有限的主要原因在于免疫信号通路错综复杂, 肿瘤微环境中的免疫细胞、细胞因子、免疫佐剂等参与其中并相互影响, 导致只针对一种靶点的药物作用有限。因此, 研发针对肿瘤免疫过程中不同环节、不同机制的药物对于提高免疫治疗的疗效至关重要。目前已知仅在T细胞表面就表达了多达29种免疫球蛋白超家族和26种肿瘤坏死因子受体超家族共信号分子受体^[2], 并已经有相关免疫靶点及其相关药物的临床前或临床研究, 本文将从特异性免疫和非特异性免疫两方面对最有临床应用前景的新型免疫靶点进行综述。

收稿日期: 2018-04-23; 修回日期: 2018-06-14

作者单位: 130012 长春, 吉林省肿瘤医院胸部肿瘤内科

通信作者: 程颖, E-mail: j1.cheng@163.com

作者简介: 杨长良 (1985-), 男, 硕士, 主治医师, 主要从事胸部肿瘤的基础与临床研究

1 特异性免疫

1.1 抑制性免疫检查点分子

1.1.1 TIM-3 TIM-3是由301个氨基酸组成的I型膜蛋白,分别表达在辅助性T细胞、调节性T细胞及非特异性免疫细胞中,半乳糖凝集素9是TIM-3的主要配体,它与TIM-3特异性结合后,可产生一种负性信号,从而引发T细胞的程序性死亡。非小细胞肺癌的动物模型显示,当应用PD-1类药物治疗耐药后,肿瘤组织的TIM-3表达水平明显升高,但正常淋巴结或脾脏中并没有出现这种情况^[3],这就给抗TIM-3治疗可以改善抗PD-1治疗后耐药提供了理论基础。小鼠模型提示单独应用抗-TIM-3治疗疗效甚微,而联合应用抗-TIM-3和抗PD-1治疗可以显著抑制肿瘤的生长^[4]。

Zong等在恶性黑色素瘤、肺癌、胃癌等患者的肿瘤浸润性淋巴细胞中检测到TIM-3的高表达,并且他们也发现,效应T细胞的枯竭和功能障碍通常与TIM-3和PD-1共表达相关^[5]。目前针对TIM-3靶点的临床研究为I/II期研究,正在验证药物的安全性及有效性,且多数临床研究均合用其他药物,见表1,我们期待最终的研究结果。

1.1.2 TIGIT (T cell immunoglobulin and ITIM domain protein) TIGIT是一种I型跨膜蛋白,由免疫球蛋白可变区(IgV)样结构域、跨膜区和免疫受体酪氨酸抑制序列(immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif, ITIM)共同组成,主要表达在活化T细胞、调节T细胞、记忆T细胞和NK细胞,它与CD226、CD96、CD112、CD155和其他相关的蛋白均属于免疫球蛋白超家族(immunoglobulin superfamily, IgSF)。这些蛋白之间相互作用,影响NK细胞及T细胞的免疫活性,其中CD155和CD112是表达在抗原递呈细胞上(antigen presenting cells, APCs)的两个主要配体。TIGIT和其他免疫检查点共同参与机体的免疫调节过程,同时阻断TIGIT和PD-1信号通路可以使肿瘤特异性的CD8⁺T细胞表达IFN- γ 和TNF- α 的水平升高。恶性黑色素瘤小鼠模型显示,敲除TIGIT基因后肿瘤生长速度减慢,小鼠生存时间明显延长^[6]。在人体中,Chauvin等也发现了多种免疫检查点共存的现象,在恶性黑色素瘤患者中,TIGIT通常与PD-1和TIM-3共表达^[7],肺癌患者中也发现了TIGIT与LAG-3、TIM-3和PD-1等抑制性受体共存的现象,它们共同参与机体的免疫识别,并且与患者的生存期密切相关^[8]。基于以上理论依据,目前有两项I期的临床研究正在进行,见表1。

1.1.3 LAG-3 LAG-3是免疫球蛋白超家族的一员,表达在活化的T细胞表面,与CD4同源,并且与主要组织相容性复合体(main histocompatibility complex, MHC) II有很高的亲和力。它的表达增多可以使调节T细胞(regulatory T cell, Tregs)活性减弱,使CD8⁺T细胞增殖活性降低、细胞因子的产生减少。小鼠模型也显示,应用抗体阻断LAG-3,可以增强T细胞的增殖活性,肿瘤明显缩小,并且LAG-3也常与其他抑制性免疫检查点共表达,同时阻断CD8⁺T细胞表面的LAG-3和PD-1,可以使细胞的免疫功能恢复,并且同时阻断这两个位点,较单纯阻断任何一个位点抗肿瘤活性均有增强^[9]。这就提示临床,也许合用这两种药物治疗效果会更好。

Tassi等在肺癌、乳腺癌等实体瘤患者中也观察到,如存在LAG-3⁺的肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TILs),那么该患者的临床进展迅速,肿瘤的侵袭性更强^[10]。一项I期临床研究选取的药物是IMP321(NCT00349934),纳入需一线治疗的转移性乳腺癌患者,应用紫杉醇联合不同剂量IMP321的给药方案,30例患者中仅有3例患者在6月内进展,肿瘤的客观缓解率达到50%,明显高于既往25%的研究结果^[11]。目前抗LAG-3药物的临床研究正在进行,见表1,期望结果的揭示。

1.1.4 VISTA VISTA又叫PD-1H、DD1 α ,是近年发现的免疫调节蛋白,主要表达在淋巴器官及骨髓细胞上,结构与PD-L1类似。研究显示,当APCs表达VISTA时,显示出了对CD4⁺和CD8⁺T细胞的抑制作用,而当阻断这个通路时,T细胞介导的免疫功能逐渐增强,这也就验证了VISTA可作为一个负向调节的检查点而抑制T细胞的应答。而在T细胞中,VISTA与PD-1的抑制作用是相互独立的,小鼠模型也验证了同时应用抗PD-1及抗VISTA药物可以抑制肿瘤生长并延长小鼠的生存时间^[12]。

Böger等在46%的胃癌患者中发现了VISTA⁺的TILs,并且部分肿瘤细胞也可以表达VISTA,VISTA高表达的口腔鳞癌患者的生存时间明显缩短^[13]。前列腺癌患者应用Ipilimumab治疗后,患者的VISTA⁺TILs及巨噬细胞水平显著上调,这也从另一方面验证了VISTA是可能的耐药原因之一^[14]。因此,我们可以看到,VISTA、PD-1及CTLA-4的信号通路是相互独立的,可以通过单独阻断一种通路或是联合阻断多个通路来抑制肿瘤的生长。目前,无正在进行的临床研究,仅有一项抗

VISTA抗体JNJ-61610588治疗实体瘤的临床研究(NCT02671955), 并且已结束招募, 期待结果的报道。

1.1.5 B和T淋巴细胞弱活化子(B and T lymphocyte attenuator, BTLA) BTLA是免疫球蛋白超家族的一员, 在T细胞、静止B细胞、巨噬细胞、树突状细胞和NK细胞均有表达, 结构和功能与PD-1和CTLA-4相似, 均表现为抑制信号, BTLA的配体是疱疹病毒入侵介质(herpes virus entry mediator, HVEM), 当BTLA与HVEM结合后会产生抑制信号, 从而抑制T细胞的活化。抗BTLA的治疗可以促使T细胞增殖, 而BTLA敲除的小鼠显现出了较高的免疫活性。

在恶性黑色素瘤患者中, 循环和转移淋巴结中的肿瘤特异性T细胞均表达BTLA, 而在患者的肿瘤组织中也检测到了HVEM的表达, 当BTLA与HVEM结合后, 会导致T细胞的增殖受到抑制, 因此应用抗BTLA抗体来逆转这个过程就可以治疗肿瘤^[15]。晚期肺癌患者多合并恶性胸腔积液, 而在患者的胸腔积液中发现BTLA的表达明显升高, 从而可以推断BTLA与肺癌的发生发展密切相关。因此, BTLA作为免疫调节的抑制分子具有广泛的研究前景, 目前针对BTLA及HVEM抑制剂的研究仍在临床前阶段, 期待相关的药物尽快推出, 并进入临床研究验证。

1.2 免疫共刺激分子

1.2.1 OX40 OX40, 又叫CD134, 是肿瘤坏死因子受体超家族成员之一, 在T细胞活化后的24~72 h表达。它的配体是OX40L, 又叫CD252, 主要在活化的APCs表面表达。OX40L和OX40结合后可以激活T细胞, 并启动包括T细胞核因子在内的T细胞活化信号, 并增强细胞周期蛋白A、Bcl-2凋亡分子、细胞因子和细胞因子受体等的表达。小鼠模型显示, 兴奋OX40的特异性抗体可以使Tregs数目减少, 从而维持效应T细胞的功能, 并显示出了较高的抗肿瘤活性^[16]。

针对此位点的临床研究较多, 包括单药应用兴奋OX40的特异性抗体, 或与化疗、放疗、手术、小分子靶向治疗、细胞因子或其他免疫检查点药物(抗-CD137、PD-1和CTLA-4抗体)联合应用。一项OX40激动剂MOXR0916的研究结果显示, 单用或联合Atezolizumab, 51名患者中有2名患者疗效为PR^[17], 更多的I/II期临床研究正在进行中, 见表1。但到底如何用药, 是单独用药还是联合用药, 与哪种药物联合应用, 具体的方法及

机制是怎样的, 这些都是未来基础研究和临床试验亟需解决的问题。

1.2.2 诱导共刺激分子(inducible costimulatory molecule, ICOS) ICOS又叫CD278, 是免疫球蛋白超家族成员之一, 与CD28和CTLA-4同源, 在活化T细胞表面表达, 在调节T细胞的增殖和功能方面扮演着重要角色。ICOS的活化依赖于它的配体ICOS-L, ICOS-L主要表达在B细胞和APCs。也许因为既往CD28通路的研究大多疗效欠佳, 人们对ICOS通路的研究也比较少, 现在人们重新对ICOS燃起激情是因为它在肿瘤的免疫治疗中可以扮演标志物的角色, 当恶性黑色素瘤患者接受Ipilimumab治疗时, ICOS⁺的CD4⁺T细胞的增多是药效学的标志物, 可能与较好的疗效相关。小鼠模型发现, 单独应用ICOS激动剂似乎很难引发免疫反应, 激活ICOS同时应用抗CTLA-4药物存在协同作用, 而ICOS基因敲除小鼠对抗CTLA-4治疗的反应较差^[18]。同时应用ICOS激动剂和抗PD-1及抗CTLA-4治疗也可以增强抗肺癌效果^[19], 因此, ICOS通路对CTLA-4(也许还有其他免疫检查点)的治疗是否起效至关重要。目前针对ICOS通路的临床研究正在进行, 但多数处在I期研究, 见表1。

1.2.3 4-1BB 4-1BB, 又叫CD137, 是肿瘤坏死因子受体家族的成员, 表达在活化的CD4⁺和CD8⁺T细胞、树突状细胞、NK细胞和内皮细胞等细胞的表面, 它的配体4-1BBL由活化的APCs表达。临床前研究显示, 4-1BB激动性抗体可以促进CD4⁺及CD8⁺T细胞的增殖, 并延长小鼠的生存。4-1BB在调节T细胞上的功能复杂, 并且现有研究结果的结果自相矛盾。而4-1BB基因敲除的小鼠模型可以进展为自身免疫性疾病, 提示它在免疫平衡方面起着重要的作用, 并且可以协助免疫细胞进行肿瘤的特异性识别。

目前, 有Urelumab和PF-05082566两种4-1BB特异性激动抗体的临床研究正在进行中, 初步的结果支持4-1BB特异性抗体对T细胞和NK细胞的增殖和活性有促进作用^[20]。除了单药治疗外, 联合治疗的临床研究也正在进行, PF-05082566联合Pembrolizumab, 纳入对单药PD-1治疗敏感的病种, 包括非小细胞肺癌、肾癌等, 23例患者中6例患者治疗疗效为CR+PR^[21], 提示联合治疗也许是以后的一个方向, 目前正在进行中的关于4-1BB靶点的临床研究见表1。

1.2.4 CD27 CD27, 不同于其他肿瘤坏死因子受体家族的成员, 仅在淋巴细胞表面表达, 包括

幼稚和活化的CD4⁺和CD8⁺T细胞，它的配体是CD70，两者相结合可以使效应和记忆T细胞增殖分化，并增强B细胞和NK细胞的活化功能。小鼠模型提示，增强CD27信号通路可以抑制肿瘤的生长。并且人们发现，1/3霍奇金淋巴瘤和弥漫大B细胞淋巴瘤患者的CD27或CD70胚系缺失，大部分弥漫大B细胞淋巴瘤和伯基特淋巴瘤患者调控CD70的基因突变或缺失，这也进一步从侧面验证了CD27/CD70信号通路的抗肿瘤免疫作用^[22]。

Varlilumab是一种人源化的CD27单克隆抗体，可以促进细胞因子的产生并激活T细胞，在晚期实体瘤患者中显示出了良好的耐受性并初步观察到较好的疗效。一项I期研究总共纳入56例晚期实体瘤患者，仅1例1.0 mg/kg剂量组患者出现3级低钠血症，为剂量限制性毒性，未发现最大耐受剂量，虽然所有患者均出现治疗相关毒性，但多数为1~2级反应。1例晚期肾细胞癌患者疗效PR（肿瘤缩小78%），并且PR状态已持续2.3年，8例患者疾病稳定超过3月，这其中1例晚期肾细胞癌患者疾病稳定状态超过3.9年^[23]。除了单药应用外，Varlilumab还与OX-40激动剂或抗PD-1药物联合应用进行抗肿瘤研究，见表1。新药的不断出现为肿瘤的免疫治疗增添了一种新的可能，但这一药物到底抗肿瘤效果如何，还需要进一步研究来揭示。

2 非特异性免疫

2.1 KIR

KIR是一类主要表达在部分NK细胞和T细胞表面的高基因多态性分子，分为多个亚型，其中KIR2DL1-3、KIR3DL1可通过结合MHC分子（HLA-C/HLA-B）发挥抑制作用。因高基因多态性的特点，多种KIR基因和它们的配体结合可引发包括自身免疫性疾病在内的多种疾病，尤其是部分KIR和特定的配体结合可以使肿瘤的患病风险增高。小鼠模型显示，针对活化NK细胞表面受体KIR2DS2的治疗显示出明显优于传统的共刺激分子的抗肿瘤作用^[24]。

虽然临床前模型显示了较好的疗效，并且也观察到KIR基因的活化与结直肠癌和恶性胶质瘤患者的生存期延长可能相关，但KIR2DL1、KIR2DL2和KIR2DL3抑制剂IPH2101的I/II期临床研究却仍然呈现了阴性结果。进一步对这些患者的外周血进行分析，Carlsten等发现应用IPH2101后NK细胞通过FcγR APCs清除了

KIR2DL1，导致NK细胞活性的降低，这也许是这个临床研究失败的原因之一^[25]。而另外一种KIR2DL1、KIR2DL2和KIR2DL3抑制剂Lirilumab联合Nivolumab治疗晚期头颈部肿瘤客观反应率达24%^[26]，结果令人鼓舞，更多的联合PD-1或CTLA-4类药物，针对晚期实体瘤和血液系统肿瘤的I/II期临床研究正在进行，我们期待结果的公布，见表2。

2.2 IDO

IDO是一种在巨噬细胞和树突状细胞等细胞中检测到的色氨酸代谢酶，可将色氨酸转化为犬尿氨酸，IDO有两种同工酶，IDO1和IDO2，目前的研究主要为IDO1，而人们对IDO2的关注较少。多种类型的肿瘤均表达IDO，小鼠的移植瘤模型显示应用IDO抑制剂治疗可以明显提高T细胞的水平并有显著的抑瘤效果。调控IDO表达的抑癌基因BIN1，在多种肿瘤中均低表达，而小鼠模型进一步验证了敲除BIN1可以使IFN γ 的水平升高，从而刺激IDO的表达增多，进一步导致肿瘤免疫活性的改变。临床前的模型已经提示IDO靶点药物与CTLA-4或PD-1/PD-L1等靶点药物联合治疗效果也许会更加理想^[27]。

基于以上理论依据，目前正在进行临床研究的主要有4种小分子抑制剂，Indoximod、Navoximod、Epacadostat和BMS-986205，这其中Epacadostat最为耀眼，进展最快，已有多项III期临床研究正在进行。一项Epacadostat的I期临床研究总共纳入了52例晚期实体瘤患者，按照3+3模式进行剂量爬坡，剂量从50 mg/d 1次到700 mg/d 2次，其中300 mg和400 mg/d 2次剂量组各出现1例DLT，虽然没有客观缓解的患者，但是有7例患者疾病的稳定时间超过16周^[28]。而另外一项I/II期的临床研究，采用Epacadostat联合Pembrolizumab，纳入54例实体瘤患者，1例患者在Epacadostat 50 mg/d 2次联合Pembrolizumab 2 mg/kg时发生了3级的皮疹，为DLT，截止到数据分析时，7例可评价疗效的恶性黑色素瘤患者ORR和DCR分别为57%和86%，其中2名患者疗效CR，5名结直肠癌患者的ORR和DCR分别为40%和80%^[29]。另一项ECHO-301临床研究却提示Epacadostat联合Pembrolizumab并不能改善晚期黑色素瘤患者的PFS，且该研究被提前终止，并将于近期发布相关数据。多项Epacadostat的III期临床研究被关闭，受其影响，BMS-986205和Indoximod治疗头颈癌、非小细胞肺癌和恶性黑色素瘤的多项III期临床研究也被终止。但无论怎样，

表1 特异性免疫靶点药物临床研究汇总

Table1 Summary of clinical studies of specific immune target drugs

Molecular target	Investigational drug	Combined treatment	Study phase	Conditions	NCT number	Recruitment
TIM-3 (T cell immunoglobulin mucin 3)	TSR-022	None	Phase 1	Solid Tumors	NCT02817633	Recruiting
	LY3321367	LY3300054	Phase 1	Solid Tumors	NCT03099109	Recruiting
	MBG453	PDR001	Phase 1/2	Solid Tumors	NCT02608268	Recruiting
		Decitabine PDR001	Phase 1	AML/MDS	NCT03066648	Recruiting
TIGIT(T cell immunoglobulin and ITIM domain protein)	MTIG7192A	Atezolizumab	Phase 1	Solid Tumors	NCT02794571	Recruiting
	OMP-313M32	None	Phase 1	Solid Tumors	NCT03119428	Recruiting
LAG-3 (lymphocyte activation gene-3)	BMS-986016	Nivolumab Urelumab	Phase 1	Glioblastoma	NCT02658981	Recruiting
		Nivolumab	Phase 1/2	Hematologic Malignancies	NCT02061761	Recruiting
		Nivolumab	Phase 1/2	Solid Tumors	NCT01968109	Recruiting
		Nivolumab	Phase 1	Solid Tumors	NCT02966548	Recruiting
	TSR-033	Anti-PD-1	Phase 1	Solid Tumors	NCT03250832	Recruiting
	IMP321	None	Phase 1	Solid Tumors	NCT03252938	Recruiting
		Pembrolizumab	Phase 1	Melanoma	NCT02676869	Recruiting
	REGN3767	Paclitaxel	Phase 2	Solid Tumors	NCT02614833	Recruiting
		REGN281	Phase 1	Solid Tumors	NCT03005782	Recruiting
	MGD013	None	Phase 1	Cancer	NCT03219268	Recruiting
LAG525	PDR001	Phase 2	Solid Tumors	NCT03365791	Recruiting	
OX-40	MEDI6469	PDR001	Phase 1/2	Solid Tumors	NCT02460224	Recruiting
		SBRT	Phase 1/2	Solid Tumors	NCT01862900	Active, not recruiting
	Surgical Resection Radiation/ Cyclophosphamide	Phase 1	Head and Neck Cancer	NCT02274155	Active, not recruiting	
		Phase 1/2	Metastatic Prostate Cancer	NCT01303705	Active, not recruiting	
	PF-04518600	None	Phase 1	Colorectal Cancer	NCT02559024	Active, not recruiting
		Axitinib	Phase 2	Renal Carcinoma	NCT03092856	Recruiting
	PF-05082566	Phase 1	Solid Tumors	NCT02315066	Recruiting	
	mRNA-2416	None	Phase 1	Solid Tumors	NCT03323398	Recruiting
	MOXR0916	Atezolizumab	Phase 1	Solid Tumors	NCT02410512	Active, not recruiting
	MEDI6383	Durvalumab	Phase 1	Solid Tumors	NCT02221960	Active, not recruiting
GSK3174998	Pembrolizumab	Phase 1	Solid Tumors	NCT02528357	Recruiting	
MEDI0562	Durvalumab Tremelimumab	Phase 1	Solid Tumors	NCT02705482	Recruiting	
INCAGN01949	None	Phase 1/2	Solid Tumors	NCT02923349	Recruiting	
ICOS(inducible costimulatory molecule)	MEDI-570	Nivolumab	Phase 1/2	Solid Tumors	NCT02520791	Recruiting
		JTX-2011	Phase 1	Solid Tumors	NCT02904226	Recruiting
	GSK3359609	Pembrolizumab	Phase 1	Solid Tumors	NCT02723955	Recruiting
4-1BB	Utomilumab (PF-05082566)	Trastuzumab TDM-1	Phase 1	Breast Cancer	NCT03364348	Recruiting
		Avelumab	Phase 2	Solid Tumors	NCT02554812	Recruiting
		PF-04518600	Phase 1	Solid Tumors	NCT02315066	Recruiting
		PF-04518600	Phase 1	Solid Tumors	NCT01307267	Recruiting
	Rituximab	KW-0761	Phase 1	Solid Tumors	NCT02444793	Recruiting
		Cetuximab	Phase 1	Colorectal Cancer	NCT03290937	Recruiting
	Irinotecan	None	Phase 1/2	Solid Tumors	NCT03217747	Recruiting
		Avelumab	Phase 2	Solid Tumors	NCT03390296	Recruiting
	PF-04518600	None	Phase 1	Melanoma	NCT02652455	Recruiting
		Nivolumab	Phase 2	Solid Tumors	NCT02845323	Recruiting
BMS-663513	Nivolumab	Phase 1	Glioblastoma	NCT02658981	Recruiting	
Urelumab	Nivolumab	Phase 1	Glioblastoma	NCT02658981	Recruiting	
CD27	Varlilumab	IMA950 poly-ICLC	Phase 1	Glioma	NCT02924038	Recruiting
		None	Phase 1/2	Lymphoma	NCT03307746	Recruiting
		Nivolumab	Phase 2	Lymphoma	NCT03038672	Recruiting

Notes: AML:aeronautical materials laboratory; MDS:myelodysplastic syndrome; NCT: national clinical trial

初步看到了IDO抑制剂联合抗PD-1抗体类药物治疗的安全性和疗效,并且随着治疗机制研究的不断深入和IDO抑制剂联合抗CTLA-4、化疗及其他免疫

检查点抑制剂的更多种类药物、更大宗的临床研究正在进行,更多数据结果的出现会揭示出IDO靶点药物的真实抗肿瘤作用,见表2。

表2 非特异性免疫靶点药物临床研究汇总

Table2 Summary of clinical studies of non-specific immune target drugs

Molecular target	Investigational drug	Combined treatment	Study phase	Conditions	NCT number	Recruitment	
KIR (killer cell immunoglobulin-like receptor)	Lirilumab	5-azacytidine	Phase 2	Leucocythemia	NCT02399917	Active, not recruiting	
		Rituximab	Phase 2	Hematologic Malignancies	NCT02481297	Active, not recruiting	
		Nivolumab Azacitidine	Phase 2	Leucocythemia	NCT02599649	Active, not recruiting	
		Nivolumab Ipilimumab	Phase 1	Solid Tumors	NCT03203876	Recruiting	
		Nivolumab Ipilimumab	Phase 1/2	Solid Tumors	NCT01714739	Active, not recruiting	
		Nivolumab Ipilimumab	Phase 1	Hematologic Malignancies	NCT01592370	Active, not recruiting	
		IDO (indoleamine 2,3-dioxygenase)	Navoximod	Atezolizumab	Phase 1	Solid Tumors	NCT02471846
Indoximod	Cytarabine Idarubicin		Phase 1/2	Leucocythemia	NCT02835729	Recruiting	
	Temozolomide Cyclophosphamide Etoposide Conformal Radiation		Phase 1	CNS(Central nervous system) Tumor	NCT02502708	Recruiting	
	Provenge		Phase 2	Prostatic Cancer	NCT01560923	Active, not recruiting	
	Gemcitabine Nab-Paclitaxel		Phase 1/2	Pancreatic Cancer	NCT02077881	Recruiting	
	Pembrolizumab Nivolumab		Phase 2/3	Melanoma	NCT03301636	Recruiting	
	None		Phase 1/2	Solid Tumors	NCT01042535	Active, not recruiting	
	Temozolomide Bevacizumab Stereotactic Radiation		Phase 1/2	Brain Tumor	NCT02052648	Recruiting	
	BMS-986205		Nivolumab	Phase 3	Melanoma/ Skin Cancer	NCT03329846	Recruiting
			Nivolumab Ipilimumab	Phase 1/2	Solid Tumors	NCT02658890	Recruiting
			Nivolumab	Phase 1	Cancer	NCT03192943	Recruiting
Nivolumab Ipilimumab			Phase 2	Cancer	NCT02996110	Recruiting	
Nivolumab Relatlimab			Phase 2	Gastric Cancer	NCT02935634	Recruiting	
Nivolumab Ipilimumab Relatlimab			Phase 2	NSCLC(Non-small cell lung cancer)	NCT02750514	Recruiting	
Nivolumab Ipilimumab Relatlimab Dasatinib			Phase 2	NSCLC(Non-small cell lung cancer)	NCT02750514	Recruiting	
Epacadostat	Pembrolizumab		Phase 2	Gastrointestinal Stromal Tumor	NCT03291054	Recruiting	
	Pembrolizumab		Phase 3	NSCLC(Non-small cell lung cancer)	NCT03322540	Recruiting	
	Pembrolizumab		Phase 2	Thymic Carcinoma	NCT02364076	Recruiting	
	Pembrolizumab		Phase 3	Urothelial Neoplasm	NCT03361865	Recruiting	
	Pembrolizumab		Phase 3	Urothelial Neoplasm	NCT03374488	Recruiting	
	Pembrolizumab Platinum-based chemotherapy		Phase 3	NSCLC(Non-small cell lung cancer)	NCT03322566	Recruiting	
	Pembrolizumab		Phase 2	Solid Tumors	NCT03196232	Recruiting	
	Nivolumab Carboplatin Cisplatin		Phase 3	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma	NCT03342352	Recruiting	
	Cetuximab 5-Fluorouracil		Phase 3	Renal Cancer	NCT03260894	Recruiting	
	Pembrolizumab Sunitinib Pazopanib		Phase 3	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma	NCT03358472	Recruiting	
Pembrolizumab Cetuximab Carboplatin Cisplatin Cetuximab 5-Fluorouracil	Phase 3		Head and Neck Squamous Cell Carcinoma	NCT03358472	Recruiting		

表2 (续)
Table2 (Continued)

Molecular target	Investigational drug	Combined treatment	Study phase	Conditions	NCT number	Recruitment
		MELITAC 12.1\ Peptide Vaccine	Phase 2	Melanoma	NCT01961115	Active, not recruiting
		Nivolumab Carboplatin Cisplatin Carboplatin Gemcitabine Paclitaxel Pemetrexed	Phase 3	NSCLC (Non-small cell lung cancer)	NCT03348904	Recruiting
		pembrolizumab	Phase 3	Melanoma	NCT02752074	Active, not recruiting
		Pembrolizumab CRS-207 CY GVAX	Phase 2	Pancreatic Carcinoma	NCT03006302	Recruiting
		Pembrolizumab	Phase 2	Sarcoma	NCT03414229	Recruiting
		Pembrolizumab	Phase 1/2	Solid Tumors	NCT02178722	Recruiting
		MEDI4736	Phase 1/2	Solid Tumors	NCT02318277	Recruiting
		Azacitidine Pembrolizumab	Phase 1/2	Solid Tumors	NCT02959437	Recruiting
		Pembrolizumab Oxaliplatin Leucovorin 5-Fluorouracil Gemcitabine Nab-Paclitaxel Carboplatin Paclitaxel Pemetrexed Cyclophosphamide Cisplatin	Phase 1/2	Solid Tumors	NCT03085914	Recruiting
		DPX-Survivac Cyclophosphamide Pembrolizumab Cisplatin Carboplatin Pemetrexed Paclitaxel	Phase 1	Gynecological Cancer	NCT02785250	Recruiting
		Nivolumab Chemotherapy SD-101 Radiotherapy	Phase 1/2	Solid Tumors	NCT02327078	Recruiting
		DEC-205/NY-ESO-1 CDX-1401	Phase 1/2	Solid Tumors	NCT03322384	Recruiting
		Pembrolizumab INCAGN01876	Phase 1/2	Gynecological Cancer	NCT02166905	Recruiting
		Itacitinib INCB050465	Phase 1/2	Cancer	NCT03277352	Recruiting
			Phase 1	Solid Tumors	NCT02559492	Recruiting
CD47	Hu5F9-G4	None	Phase 1	Leucocythemia	NCT02678338	Recruiting
		Azacitidine	Phase 1	Hematologic Malignancies	NCT03248479	Recruiting
		Cetuximab	Phase 1/2	Solid Tumors	NCT02953782	Recruiting
		None	Phase 1	Solid Tumors	NCT02216409	Recruiting
		Rituximab	Phase 1/2	Hematologic Malignancies	NCT02953509	Recruiting
	CC-90002	None	Phase 1	Hematologic Malignancies	NCT02641002	Recruiting
		Rituximab	Phase 1	Hematologic Malignancies	NCT02367196	Recruiting
	TTI-621	Rituximab Nivolumab	Phase 1	Cancer	NCT02663518	Recruiting
		PD-1/PD-L1 Inhibitor Pegylated interferon- α2a T-Vec Radiotherapy	Phase 1	Cancer	NCT02890368	Recruiting
	ALX148	Pembrolizumab Trastuzumab Rituximab	Phase 1	Cancer	NCT03013218	Recruiting

2.3 CD47

CD47, 又称整合素相关蛋白, 属于免疫球蛋白超家族, 存在于细胞表面, 通过与巨噬细胞或树突状细胞表面的信号调节蛋白 α (SIRP α) 结合起来调节细胞的增殖、迁移和凋亡等。大部分的肿瘤细胞表面均过表达CD47, 向巨噬细胞释放“自己人, 不要吃我”的信号, 以逃避巨噬细胞的吞噬, 而阻断CD47/SIRP α 通路可以诱导人和小鼠的巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬, 应用抗CD47抗体治疗的小鼠移植瘤模型显示了良好的抑瘤效果^[30]。

除了疗效外, 毒性也同样不可忽略, CD47抗体Hu5F9-G4的临床前研究发现, 应用药物第2天开始出现红细胞数目、红细胞压积及血红蛋白下降, 到第5~7天降至最低点, 虽然贫血较重, 但可通过对症治疗缓解, 并且在2~3周内恢复至正常^[31]。为了预防贫血, 可以在用药前应用促红细胞生成素。但如何研制出只结合肿瘤细胞表面的CD47而不结合红细胞和其他正常细胞表面CD47的药物、如何降低药物副作用是我们关注的重点, 更多的针对CD47/SIRP α 靶点的临床研究正在进行中, 见表2。除了单药应用外, CD47/PD-L1、CD47/VEGF等靶点联合的双功能抗体也正在研发过程中, 期待更多的研究给我们带来更多惊喜的药物。

3 总结与展望

目前免疫靶点相关研究是临床研究的热点, 本文从特异性免疫和非特异性免疫两方面对新型免疫靶点的作用机制、研究现状和最新进展进行了阐述, 虽然新的靶点和药物层出不穷, 但目前新型检查点药物尚处于非常早期的研究阶段, 临床研究中也观察到部分免疫治疗单药的疗效可能不甚理想, 期待其与化疗、放疗或其他免疫靶点药物的联合治疗可能会带来更好的疗效, 同时开展相关的生物标志物研究对于筛选获益人群、阐明临床可行性也有重要的价值, 期待能有更多的研究结果指导临床实践。

参考文献:

- [1] Reck M, Rodríguezabreu D, Robinson AG, *et al.* Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1823-33.
- [2] Giuroiu I, Weber J. Novel checkpoints and cosignaling molecules in cancer immunotherapy[J]. *Cancer J*, 2017, 23(1): 23-31.
- [3] Koyama S, Akbay EA, Li YY, *et al.* Adaptive resistance to therapeutic PD-1 blockade is associated with upregulation of alternative immune checkpoints[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10501.
- [4] Kang CW, Dutta A, Chang LY, *et al.* Apoptosis of tumor infiltrating effector TIM-3+ CD8+ T cells in colon cancer[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 15659.
- [5] Zong Y, He S. Identification of Co-inhibitory receptors PD-1 and TIM-3 on t cells from gastric cancer patients[J]. *Immunother Open Acc*, 2015, 1: 105.
- [6] Deuss FA, Gully BS, Rossjohn J, *et al.* Recognition of nectin-2 by the natural killer cell receptor (TIGIT)[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(27): 11413-22.
- [7] Chauvin JM, Pagliano O, Fourcade J, *et al.* TIGIT and PD-1 impair tumor antigen-specific CD8⁺T cells in melanoma patients[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(5): 2046-58.
- [8] Tassi E, Grazia G, Vegetti C, *et al.* Early effector t lymphocytes coexpress multiple inhibitory receptors in primary non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(4): 851-61.
- [9] Williams JB, Horton BL, Zheng Y, *et al.* The EGR2 targets LAG-3 and 4-1BB describe and regulate dysfunctional antigen-specific CD8⁺ T cells in the tumor microenvironment[J]. *J Exp Med*, 2017, 214(2): 381-400.
- [10] Tassi E, Grazia G, Vegetti C, *et al.* Early effector t lymphocytes coexpress multiple inhibitory receptors in primary non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(4): 851-61.
- [11] Brignone C, Gutierrez M, Mefti F, *et al.* First-line chemoimmunotherapy in metastatic breast carcinoma: combination of paclitaxel and IMP321 (LAG-3Ig) enhances immune responses and antitumor activity[J]. *J Transl Med*, 2010, 8: 71.
- [12] Liu J, Yuan Y, Chen W, *et al.* Immune-checkpoint proteins VISTA and PD-1 nonredundantly regulate murine T-cell responses[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(21): 6682-7.
- [13] Böger C, Behrens HM, Krüger S, *et al.* The novel negative checkpoint regulator VISTA is expressed in gastric carcinoma and associated with PD-L1/PD-1: A future perspective for a combined gastric cancer therapy?[J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(4): e1293215.
- [14] Gao J, Ward JF, Pettaway CA, *et al.* VISTA is an inhibitory immune checkpoint that is increased after ipilimumab therapy in patients with prostate cancer[J]. *Nat Med*, 2017, 23(5): 551-5.
- [15] Derré L, Rivals JP, Jandus C, *et al.* BTLA mediates inhibition of human tumor-specific CD8⁺ T cells that can be partially reversed by vaccination[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(1): 157-67.
- [16] Bulliard Y, Jolicoeur R, Zhang J, *et al.* OX40 engagement depletes intratumoral Tregs via activating Fc γ Rs, leading to antitumor efficacy[J]. *Immunol Cell Biol*, 2014, 92(6): 475-80.
- [17] Infante JR, Hansen AR, Pishvaian MJ, *et al.* A phase Ib dose escalation study of the OX40 agonist MOXR0916 and the PD-L1 inhibitor atezolizumab in patients with advanced solid tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34 (Suppl 15): 101.
- [18] Fan X, Quezada SA, Sepulveda MA, *et al.* Engagement of the ICOS pathway markedly enhances efficacy of CTLA-4 blockade in cancer immunotherapy[J]. *J Exp Med*, 2014, 211(4): 715-25.

- [19] Kamphorst AO, Pillai RN, Yang S, *et al.* Proliferation of PD-1+ CD8⁺T cells in peripheral blood after PD-1-targeted therapy in lung cancer patients[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114(19): 4993-8.
- [20] Chester C, Chang S, Kurland JF, *et al.* Biomarker characterization using mass cytometry in a phase I trial of urelumab (BMS-663513) in subjects with advanced solid tumors and relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2014, 32 (Suppl 15): 3017.
- [21] Tolcher AW, Sznol M, Hu-Lieskovan S, *et al.* Phase Ib study of utomilumab (PF-05082566), a 4-1BB/CD137 agonist, in combination with pembrolizumab (MK-3475) in patients with advanced solid tumors[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(18): 5349-57.
- [22] Buchan SL, Rogel A, Al-Shamkhani A. The immunobiology of CD27 and OX40 and their potential as targets for cancer immunotherapy[J]. Blood, 2018, 131(1): 39-48.
- [23] Burris HA, Infante JR, Ansell SM, *et al.* Safety and activity of varlilumab, a novel and first-in-class agonist anti-CD27 antibody, in patients with advanced solid tumors[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(18): 2028-36.
- [24] Wang E, Wang LC, Tsai CY, *et al.* Generation of Potent T-cell Immunotherapy for Cancer Using DAP12-Based, Multichain, Chimeric Immunoreceptors[J]. Cancer Immunol Res, 2015, 3(7): 815-26.
- [25] Carlsten M, Korde N, Kotecha R, *et al.* Checkpoint Inhibition of KIR2D with the Monoclonal Antibody IPH2101 Induces Contraction and Hyporesponsiveness of NK-cells in Patients with Myeloma[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(21): 5211-22.
- [26] Leidner R, Kang H, Haddad R, *et al.* Preliminary efficacy from a phase 1/2 study of the natural killer cell-targeted antibody, lirilumab in combination with nivolumab in squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. Immunother Cancer, 2017, 4 (Suppl 2): 91.
- [27] Spranger S, Koblisch HK, Horton B, *et al.* Mechanism of tumor rejection with doublets of CTLA-4, PD-1/PD-L1, or IDO blockade involves restored IL-2 production and proliferation of CD8⁺ T cells directly within the tumor microenvironment[J]. J Immunother Cancer, 2014, 2: 3.
- [28] Beatty GL, O'Dwyer PJ, Clark J, *et al.* First-in-human phase 1 study of the oral inhibitor of indoleamine 2,3-dioxygenase-1 epacadostat (incb024360) in patients with advanced solid malignancies[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(13): 3269-76.
- [29] Gangadhar TC, Hamid O, Smith DC, *et al.* Preliminary results from a Phase I/II study of epacadostat (incb024360) in combination with pembrolizumab in patients with selected advanced cancers[J]. J Immunother Cancer, 2015, 3(S2): 07.
- [30] Xiao Z, Chung H, Banan B, *et al.* Antibody mediated therapy targeting CD47 inhibits tumor progression of hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Lett, 2015, 360(2): 302-9.
- [31] Liu J, Wang L, Zhao F, *et al.* Pre-clinical development of a humanized anti-cd47 antibody with anti-cancer therapeutic potential[J]. PLoS One, 2015, 10(9): e0137345.

[编辑: 周永红; 校对: 安凤]