

(上接 B10 版)

# 寻找逆转胶质瘤免疫抑制微环境 提升免疫治疗效果

▲中山大学肿瘤防治中心神经外科、神经肿瘤科 何振强 牟永告

脑胶质瘤是最常见的神经系统恶性肿瘤，占所有脑恶性肿瘤的 80% 以上，而其中约 50% 为 WHO IV 级的胶质母细胞瘤（GBM）。接受手术加 Stupp 方案治疗的 GBM 患者，其 5 年生存率仍只有 9.8%，迫切需要新的治疗手段提高患者的治疗效果。

通过调动或刺激机体自身的免疫功能从而抑制或杀伤肿瘤的免疫治疗成为恶性胶质瘤治疗研究领域的新热点。免疫治疗有望成为除传统手术、放疗、化疗等方法外新的抗胶质瘤策略，可根据其机制分为三大类：主动免疫治疗、被动免疫治疗及免疫调节治疗。近年来针对 GBM 免疫治疗的研究均有不同程度的进展。



何振强 医师

## 主动免疫治疗

主动免疫治疗指使用胶质瘤相关抗原 (GAA) 或者胶质瘤特异性抗原 (GSA) 等制成肿瘤疫苗的方法刺激机体的免疫细胞，提高抗肿瘤的免疫反应，如 IDH1 突变疫苗、EGFRv III 疫苗、肿瘤新生抗原制备的疫苗、肿瘤裂解物刺激的树状突细胞疫苗等。针对 IDH1 R132H 突变的疫苗在 IDH1 突变的胶质瘤患者中可诱导特异靶向 IDH 突变的 CD4+IFN $\gamma$ +T 细胞。

一项使用 EGFRv III 肽段与佐剂制作的疫苗 Rindopepimut 治疗 EGFRv III 表达阳性的新诊断 GBM 患者的 II 期临床研究显示，患者 OS 优于历史对照，然而随后的大型多中心 III 期临床研究却未见明显效果。

两项发表在《自然》杂志的肿瘤新生抗原制备的个体化疫苗治疗 GBM 患者 I 期临床研究显示，个体化新生抗原疫苗能诱导患者出现针对新生抗原的特异 CD4+T 细胞和 CD8+T 细胞。

DC-Vax-L 是另一种利用胶质瘤肿瘤裂解物刺激的树状突细胞制备的疫苗。一项 II 期临床研究显示，DC-Vax-L 在新诊断 GBM 患者中有治疗作用，疫苗治疗组患者中位 OS 优于历史对照，达 31.4 月。近期一项 DC-Vax-L 在新诊断 GBM 患者中进行的大型多中心的双盲、随机、安慰剂对照 III 期临床研究 (NCT00045968) 报告了初步结果，331 例接受疫苗治疗的 GBM 患者中位生存期为 23.1 个月。

## 被动免疫治疗

被动免疫治疗一般指过继性细胞免疫治疗，是以体外激活、扩增肿瘤特异性的免疫细胞（主要为 T 细胞）后再回输入病人体内为手段的治疗方法。技术包括细胞因子诱导的杀伤细胞（CIK）、细胞毒性 T 细胞（CTL）、肿瘤浸润性淋巴细胞（TIL）、T 细胞受体基因工程改造 T 细胞（TCR-T）和嵌合型抗原受体 T 细胞（CAR-T）等。

韩国主导的一项 III 期临床研究探索了 CIK 治疗在新诊断 GBM 患者中的作用。研究入组 180 例患者，CIK 治疗组 91 例，对照组 89 例。结果显示，CIK 治疗组中位 PFS 为 8.1 月，较对照组的 5.4 月明显改善，中位 OS 改善则未达到显著性差异。

另一项以 EGFRv III 为靶向抗原的 CAR-T 治疗复发胶质母细胞瘤 I 期临床试验 (NCT02209376) 中，10 例复发 GBM 患者接受了外周输注靶向 EGFRv III 的 CAR-T，安全性在可接受范围，患者中位 OS 为 8 个月。基因修饰后的 CAR-T 细胞外周静脉输注后成功迁移并渗入到 GBM 的肿瘤组织中。但输注 CAR-T 细胞后，GBM 肿瘤中 IDO、PD-L1、FoxP3、IL-10、TDO、TGF- $\beta$  等免疫抑制相关分子反而表达上调，提示免疫抑制的肿瘤微环境可能是影响 CAR-T 免疫治疗疗效的主要因素之一。

另外还有以 IL-13 R $\alpha$ 2 与 HER2 为靶点的 CAR-T 治疗尚在探索中。

## 免疫调节治疗

免疫调节治疗主要指包括以抗 PD-1/PD-L1 抗体为代表的免疫检查点抑制剂等，通过靶向某些免疫相关的分子以抑制特定的造成免疫抑制的分子与通路，提高抗肿瘤免疫反应水平的治疗方法。尽管一项在复发 GBM 患者中对照纳武单抗（PD-1 抗体）与贝伐单抗的 III 期临床研究显示 PD-1 抗体未能延长复发 GBM 患者的 OS，近期两项 II 期临床研究探索了 PD-1 抗体药物在 GBM 新辅助治疗中的作用，显示术前新辅助应用 PD-1 抗体治疗可刺激肿瘤微环境内 T 细胞的浸润，诱导机体的免疫反应，提高 GBM 患者的 OS。更多临床研究正在探索利用免疫检查点抑制剂结合放疗或其他治疗手段的治疗作用。

## 结语

尽管近几年免疫治疗的研究进展良多，胶质瘤的免疫治疗仍面临不少挑战，其中最主要的是胶质瘤免疫抑制的微环境。胶质母细胞瘤的微环中存在大量 TGF- $\beta$ 、IL-10、IDO 等免疫抑制因子，被认为能制造明显抑制免疫反应的肿瘤微环境。寻找如何逆转胶质瘤免疫抑制微环境，可能是提高当前胶质瘤免疫治疗效果、提高患者生存期的有效方法。

# 胶质瘤代谢的分子基础图谱已开始浮现

▲中山大学肿瘤防治中心神经外科、神经肿瘤科 胡宏荣

近年来，随着代谢组学、蛋白质组学及基因组学在神经胶质瘤研究的广泛应用，揭示了胶质瘤是一种代谢异常疾病，不仅为胶质瘤诊断与分型提供了新思路，也为针对胶质瘤代谢设计药物治疗开辟了广阔的前景。



胡宏荣 博士

## IDH 突变引起特征性代谢改变相关的治疗策略

深度测序研究发现，在 80% 的低级别胶质瘤中存在异柠檬酸脱氢酶（IDH）突变，其中 95% 为 IDH1 突变。目前针对突变型 IDH1 的特异性抑制剂研究已证明，在体外实验中能抑制胶质瘤细胞增殖，同时小鼠体内模型中能明显抑制肿瘤形成。这类靶向药物中正进行临床研究的有 AGI-5198、AG-881 等，但目前大部分仍在早期临床试验阶段。

针对 IDH 突变肽段的疫苗研究揭示，IDH 突变肽段刺激免疫能促进抗肿瘤免疫反应，并在有 IDH 突变的肿瘤中有明显治疗效果，这为通过免疫调节治疗 IDH 突变胶质瘤提出了一种新思路。针对 IDH 突变肽段的

疫苗有 NOA-16、RESIST 两项临床研究已经开展。另外，AMPLIFY-NEOVAC 利用针对 IDH 突变的多肽联合免疫检查点抑制剂的 I 期临床试验也在进行中。

在 IDH 突变型胶质瘤中，其特征性的代谢产物二羟基戊二酸（D2HG）不仅引起全局性的表观遗传变化，还能对胶质瘤细胞中其他代谢途径进行重编程。NAD+ 是细胞中许多重要生化过程中的辅因子，IDH 野生型胶质瘤细胞利用 NAPRT1 介导的 Preiss-Handler 途径和 NAMPT 介导的挽救途径合成 NAD+。在 IDH 突变型的胶质瘤细胞中因产生 D2HG，会导致 NAPRT1 基因启动

子 CpG 岛高甲基化，下调 NAPRT1 表达，使细胞更依赖 NAMPT 合成途径，导致细胞对 NAMPT 抑制更加敏感。因此 NAMPT 抑制剂 GMX1778 和 FK866，可选择性促进 IDH1 突变型同时伴有 NAPRT1 低表达的胶质瘤细胞死亡，并抑制异种移植瘤生长。胶质瘤细胞成过程中，细胞内会生成大量 ROS，需充足的还原型谷胱甘肽（GSH）。IDH 突变型胶质瘤细胞更依赖由谷氨酰胺酶（GLS）催化生成 GSH，因此，IDH 突变的胶质瘤细胞对 GLS 的抑制特别敏感。GLS 抑制剂 CB-839 能抑制 GLS 导致细胞内 GSH 缺乏，选择性杀死 IDH1 突变的胶质瘤细胞。

## 针对氧化磷酸化的潜在治疗药物

除了 IDH 突变引起的特征性代谢改变，胶质瘤细胞同时上调糖酵解和氧化磷酸化。目前许多针对氧化磷酸化的潜在治疗药物，在细胞与动物研究中的疗效已被确定，并开展了相关的临床研究。

二甲双胍是最常用的降糖药之一，同时被认为是一种氧化磷酸化

抑制剂，在体内外均能抑制胶质瘤细胞增殖和诱导细胞死亡。二甲双胍联合替莫唑胺或放疗正在进行胶质瘤(II 期)的临床试验。

IACS-010759 是一种线粒体电子传递链复合物 I 的临床级抑制剂。IACS-010759 通过阻断能量产生和核苷酸生物合成能有效抑制

细胞增殖和诱导细胞死亡。Gboxin 是一种氧化磷酸化抑制剂，特异性地抑制原代 GBM 细胞的生长。Gboxin 也是针对具有不同遗传背景胶质瘤的一种潜在药物。在具有 EGFR 突变或 IDH1 突变的异种移植瘤生长过程中，使用 Gboxin 类似物也具有明显抑制效果。

## 结语

随着技术的发展，胶质瘤的研究已走到了科学前沿，胶质瘤代谢的分子基础图谱已开始浮现。其中包括阐明肿瘤代谢重编程的一些最关键的机制，同时找到可用于治疗的代谢调控关键点，这对利用胶质瘤代谢特点寻求治疗突破提供了可能。现有的重大研究与发现不仅具有潜在的临床应用价值，其中一些正在被转化为临床治疗的方法。相信在胶质瘤未来的研究与治疗中，靶向肿瘤代谢领域将会大放异彩。