



癌症疫苗再获突破！证实抗癌疫苗对“冷”肿瘤起效

发布时间：2018-12-21 09:24:57 分享到：

去年7月，奇点糕曾介绍过美国波士顿达纳-法伯癌症研究所和德国缅因兹大学的科学家，使用个性化疫苗，在黑色素瘤的治疗中大获成功。时隔一年半，癌症疫苗又取得了重大进展，在缺少免疫细胞浸润的“冷肿瘤”中再下一城。

德国海德堡大学医院的科学家，使用预制的抗原文库中提取的疫苗，以及根据患者肿瘤中突变定制的个性化疫苗，治疗新诊断的胶质母细胞瘤患者，15名患者的中位总生存期为29.0个月，PFS时间达到14.2个月，患者最长生存期超过38.9个月[1]。

而美国波士顿达纳-法伯癌症研究所的科学家，也使用个性化的新抗原靶向疫苗治疗RTOG RPA分级III到IV级的胶质母细胞瘤患者，激活了循环中的T细胞，并让其进入大脑，消灭胶质瘤，中位生存期也达到了16.8个月[2]。

作为对比，2000到2015年间，美国胶质母细胞瘤患者的1年生存率大约为40.2%，2年生存率为17.4%[3]。

这是癌症疫苗首次在缺少免疫细胞的“冷肿瘤”中取得成功！两个研究团队的成果在12月19日同时发表在Nature上。



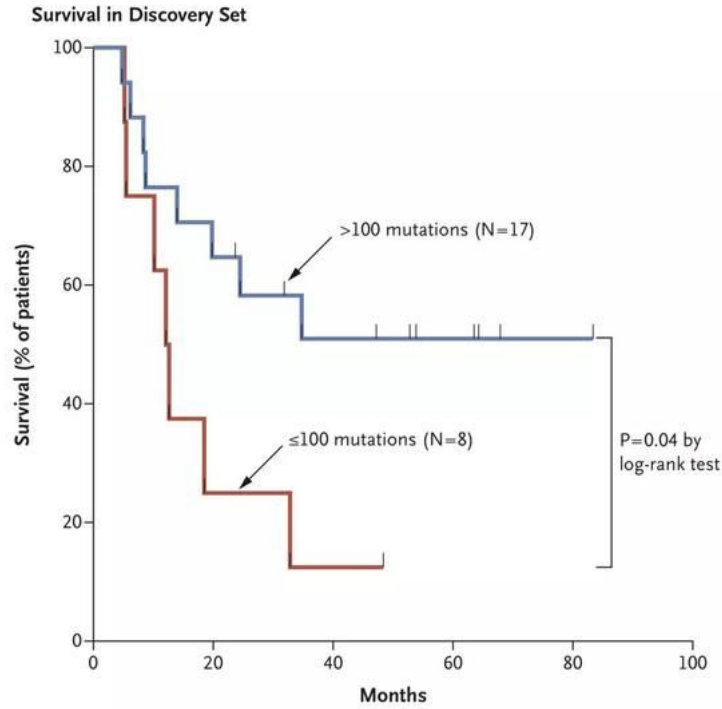
肿瘤要想长起来，自然要逃避免疫系统的监视。比如一些肿瘤中，有大量的免疫细胞浸润，但这些免疫细胞却被肿瘤细胞招安了，不去攻击肿瘤细胞。

肿瘤细胞招安免疫细胞的方法有很多，最著名的就是PD-1/PD-L1等免疫检查点了，肿瘤细胞通过这些信号通路抑制了T细胞、NK细胞的功能。而针对PD-1/PD-L1的治疗方法，在多种癌症中都取得了很好的效果，并在今年获得了诺贝尔生理学或医学奖。

不过对于一些患者，免疫检查点抑制剂的疗效却不理想。

2014年，Alexandra Snyder通过分析接受过CTLA-4抗体治疗癌症患者的全外显子（WES）测序数据，发现肿瘤突变负荷（TMB）和治疗效果正相关，首次把TMB和免疫治疗联系起来[4]。随后，Timothy Chan在接受PD-1抗体治疗的非小细胞肺癌患者中，再次证实了肿瘤中较高的非同义突变负担与客观反应提升，持久的临床益处和无进展存活相关[5]。

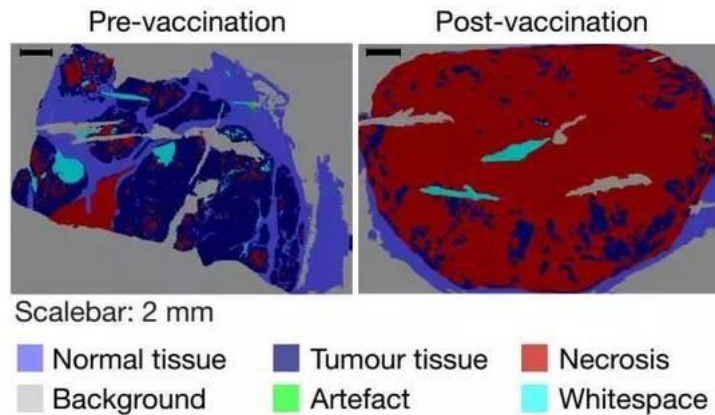




肿瘤细胞的新抗原通常是基因突变产生的[6]。而那些携带突变少的肿瘤，表面能让免疫细胞识别的新抗原自然多不了，肿瘤里浸润的免疫细胞也很少。就算用免疫检查点抑制剂把免疫系统的束缚解除，免疫细胞也无法有效地识别、杀伤肿瘤细胞。

这种情况下，让免疫细胞能认出肿瘤细胞就变得至关重要了。对此，美国和德国的科学家不约而同地想到了癌症疫苗。

此前，这两个团队都曾经用癌症疫苗治疗过黑色素瘤，取得了不错的效果。德国的研究中，13位黑色素瘤患者有8人的肿瘤完全消失，且23个月内未复发。美国的研究中，6位患者中也有4人的肿瘤完全消失，32个月内未复发。



虽说之前在黑色素瘤中成功了，这次在胶质瘤中的试验挑战还是不少的。毕竟胶质瘤突变负荷低，可供选择的新抗原也少。

为了解决这一问题，德国的研究人员先从30个胶质瘤中，识别出了59个要么非常常见，要么肿瘤特异性很好的非突变抗原，构建了一个抗原库。从中选出了激活T细胞效果最好的10个多肽，作为第一支疫苗（APVAC1）。

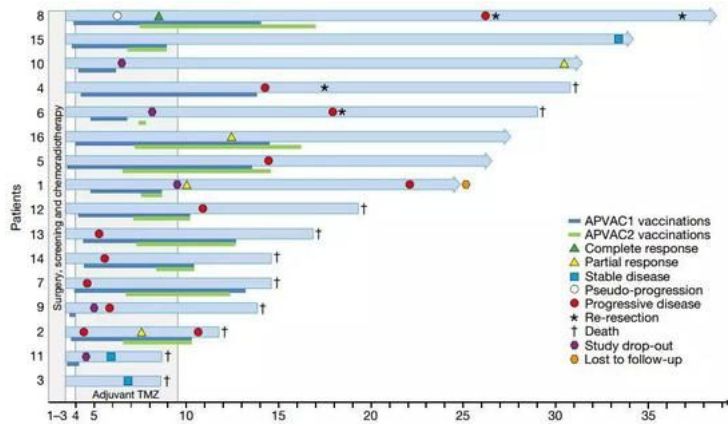
同时，研究人员还在每位患者的肿瘤细胞中，寻找那些可以与HLA-1类分子结合，免疫原性高的突变多肽，制成第二支疫苗（APVAC2）。

在胶质瘤患者手术切除肿瘤，并进行标准放疗化疗后，在患者进行替莫唑胺辅助化疗时，给患者注射APVAC1和APVAC2疫苗，并同时注射粒细胞巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）和多聚ICLC作为佐剂，以增强免疫反应。

试验中，有15人注射了APVAC1，其中11人还注射了APVAC2。

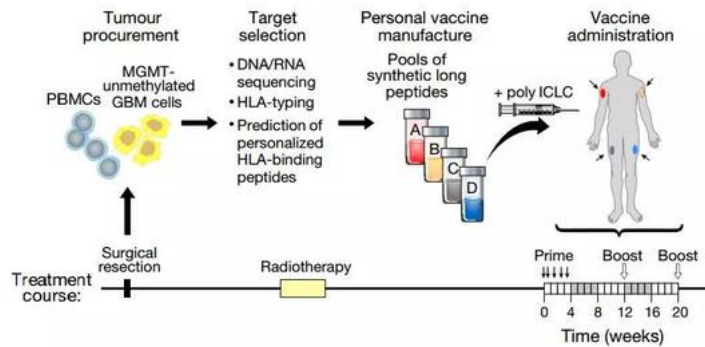
在注射了APVAC1的患者中，92.3%至少对其中一种抗原产生了CD8+T细胞的免疫应答，血液中相应的特异性CD8+T细胞数量增加，出现记忆表型。而注射了APVAC2的患者中，80%出现了新抗原特异性CD4+T细胞的应答，主要表现为Th1型应答。

最终，这15名患者的中位总生存期达到了29个月，无进展生存期也达到了14.2个月。其中一位患者甚至生存了超过38.9个月，在他于26.8个月时切除的复发肿瘤中，研究人员发现了大量的T细胞浸润。癌症疫苗成功地把他的“冷肿瘤”变热。



而在美国的研究中，研究人员还发现，只有没使用过地塞米松的2名患者，对癌症疫苗产生了良好的响应。在复发后切除的肿瘤中，也只有这两名患者的肿瘤组织里有大量的T细胞浸润。这两名患者肿瘤浸润的T细胞中，几乎所有CD8+ T细胞都表达了细胞毒性标志物，CD4+T细胞也有1/3表达细胞毒性标志物，很少表达Treg标志物。

地塞米松经常用于治疗颅内肿瘤引起的脑水肿，同时它还是一种强力的免疫抑制剂。研究人员认为地塞米松使得患者全身的幼稚T细胞和记忆T细胞衰竭，这才让用过地塞米松的患者对癌症疫苗响应不好。并建议胶质瘤患者使用bevacizumab治疗脑水肿。



美国团队的试验流程

通过对肿瘤浸润T细胞TCR的分析，研究人员还证明了肿瘤中浸润的T细胞正是癌症疫苗诱导的新抗原特异性T细胞。在外周诱导出的T细胞可以穿过血脑屏障，到达颅内的病灶！

“这是首次有证据表明，一种疫苗可以产生针对肿瘤的免疫细胞，并从血液运输到胶质母细胞瘤里。” 达纳-法伯癌症研究所神经肿瘤中心临床主任 David Reardon说。

Reardon还表示下一步是把癌症疫苗和免疫检查点抑制剂联用：“这样可以免疫反应从分子刹车中释放出来，以便T细胞能够对肿瘤做出更强烈的反应。免疫检查点抑制剂和新抗原疫苗有望具有协同作用，从而产生更强的抗肿瘤免疫反应。”

来源：奇点网

联系我们 | 人才招聘

© 版权所有 中国实验动物学会 京ICP备14047746号 京公网安备11010502026480

地址：北京市朝阳区潘家园南里5号 (100021) 电话：010 - 67776816 传真：010 - 67781534 E-mail: calas@cast.org.cn

技术支持：山东瘦课网教育科技股份有限公司

| 站长统计

