

· 综述 ·

免疫检查点及其抑制剂在脑胶质瘤中的研究进展

陈文婷, 柳军*

(中国药科大学新药筛选中心, 南京 210009)

摘要 目前, 脑胶质瘤的常规治疗尚不能显著改善患者预后, 越来越多的研究人员开始关注免疫检查点抑制剂在脑胶质瘤中的治疗作用。本文主要综述了免疫检查点程序性死亡蛋白-1(PD-1)、程序性死亡蛋白配体-1(PD-L1)、细胞毒性T淋巴细胞相关抗原-4(CTLA-4)、T细胞免疫球蛋白和黏蛋白分子-3(TIM-3)、淋巴细胞活化基因-3蛋白(LAG-3)、T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域蛋白(TIGIT)、B7-H4和T细胞激活抑制物免疫球蛋白可变区结构域(VISTA)在脑胶质瘤中的表达和作用机制, 总结了免疫检查点抑制剂在临床治疗中的研究进展, 并对其发展前景进行了展望。

关键词 免疫检查点; 免疫检查点抑制剂; 免疫疗法; 脑胶质瘤

中图分类号 R739.41; R967 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2021)01-0104-09

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.20210115

引用本文 陈文婷, 柳军. 免疫检查点及其抑制剂在脑胶质瘤中的研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2021, 52(1): 104 - 112.

Cite this article as: CHEN Wenting, LIU Jun. Advances in research on immune checkpoint and its inhibitors in glioma[J]. *J China Pharm Univ*, 2021, 52(1): 104 - 112.

Advances in research on immune checkpoint and its inhibitors in glioma

CHEN Wenting, LIU Jun*

Center of New Drug Screening, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract Conventional treatment of glioma has not significantly improved the prognosis of patients, so people pay more attention to the potential of immuno-checkpoint inhibitors in the treatment of glioma. This article reviews the expression and mechanism of some negative immune checkpoints in gliomas, such as programmed death-1 (PD-1), programmed death ligand-1 (PD-L1), cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4), T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3 (TIM-3), lymphocyte-activation gene-3 (LAG-3), T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains (TIGIT), B7-H4 and V-domain immunoglobulin suppressor of T-cell activation (VISTA), as well as progress of immune checkpoint inhibitors in clinical research, with a prospect of their future in immunotherapy.

Key words immune checkpoints; immuno-checkpoint inhibitors; immunotherapy; glioma

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81973361)

脑胶质瘤是中枢神经系统中最常见且致命的原发性恶性肿瘤。其中IV级胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)患者的预后最差, 其5年相对生存率低于5%, 且最终都会复发^[1]。胶质母细胞瘤的常规疗法是手术切除后辅以放疗并联合使用替莫

唑胺(temozolomide)化疗, 效果仍不理想^[2]。传统手术的局限性主要是由于肿瘤的扩散浸润性, 阻止了正常脑实质浸润细胞的完全切除, 因此临床上亟需新的疗法来改善患者预后^[3]。

除化疗、放疗、手术和其他靶向治疗外, 肿瘤

收稿日期 2020-09-22 * 通信作者 Tel: 025-83271043 E-mail: junliu@cpu.edu.cn

基金项目 国家自然科学基金资助项目(No. 81973361)

免疫治疗(也称为免疫肿瘤学)现在被认为是肿瘤治疗的第五大支柱,主要是由于免疫检查点抑制剂的快速发展^[4-6],因此该疗法有望造福脑胶质瘤患者。免疫检查点分子通过调节T细胞对自身抗原的免疫反应来限制自身免疫的发展,但也会像“刹车”一样限制免疫系统对癌细胞的攻击,不同的免疫检查点其作用机制也不尽相同^[7]。本文综述了免疫检查点分子及其抑制剂在脑胶质瘤中的研究现状,为探索和研发更为有效的免疫治疗方案提供参考。

1 免疫检查点分子在脑胶质瘤中的研究

1.1 程序性死亡蛋白-1及其配体(PD-1/PD-L1)

PD-1表达于活化的T细胞、B细胞、单核细胞、树突状细胞(dendritic cell, DC)和自然杀伤细胞(natural killer, NK)。PD-L1是PD-1的主要配体,有研究发现其在乳腺癌、黑色素瘤和口腔鳞状细胞癌等多种肿瘤组织中高表达^[8]。PD-1与PD-L1结合可以抑制T细胞受体下游的信号传递,从而阻断T细胞活化的第一信号,阻止T细胞的增殖,促进活化T细胞的凋亡,抑制各种细胞因子的产生,导致肿瘤反应性T细胞的耗竭而导致免疫逃逸^[9]。PD-L1的表达与脑胶质瘤的恶性级别正相关且在肿瘤生长边缘显著上调^[10-11]。值得注意的是,在小胶质细胞/巨噬细胞中也有发现PD-L1,而PD-1表达于肿瘤浸润淋巴细胞(TIL),且一般集中在血管周围,并非是肿瘤组织,提示肿瘤浸润淋巴细胞可能不容易迁移到免疫抑制的肿瘤微环境中,而在血管周围发生阻滞^[12]。Nduom等^[13]通过肿瘤基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库,发现PD-1/PD-L1的表达水平与胶质母细胞瘤患者预后呈负相关,但此观点仍存在争议^[12]。此外,脑胶质瘤中白介素-10(interleukin-10, IL-10)信号传导的上调促进了循环单核细胞和肿瘤浸润性巨噬细胞中PD-L1的表达,使其转变为免疫抑制表型^[14]。PD-1抑制剂与其他疗法的联合用药在小鼠脑胶质瘤模型中产生了显著的疗效:PD-1抑制剂联合放疗、树突状细胞疫苗或替莫唑胺化疗可延缓肿瘤生长,显著提高小鼠的存活率^[15-17],与Toll样受体3(toll-like receptor 3, TLR3)激动剂联合治疗脑胶质瘤,增加了树突状细胞活化和T细胞增殖^[18]。

1.2 细胞毒性T淋巴细胞相关抗原-4(CTLA-4)

CTLA-4表达在活化的调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)表面,可通过与共刺激分子CD28,竞争性结合抗原呈递细胞(antigen-presenting cell, APC)表面的配体B7-1和B7-2,抑制协同刺激信号,进而抑制T细胞活化,增强Treg免疫抑制活性而介导免疫逃逸^[19]。Fong等^[20]发现接种树突状细胞疫苗后,胶质母细胞瘤患者的生存率与CD4⁺和CD8⁺T细胞上表达的CTLA-4水平呈负相关。这表明在树突状细胞疫苗的存在下,辅助性T细胞和细胞毒性T细胞上降低CTLA-4的表达可延长患者生存期,从而增强抗肿瘤免疫反应。研究发现,CTLA-4在高级别胶质瘤患者中的表达高于低级别胶质瘤患者;在异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)野生型胶质瘤中的表达高于IDH突变型;在间充质分子亚型胶质瘤患者中的表达显著高于其他分子亚型胶质瘤患者;进一步分析表明脑胶质瘤患者中CTLA-4表达水平越高,其肿瘤浸润淋巴细胞的浸润程度越高,生存率越低,预示着CTLA-4可作为脑胶质瘤的预后因素^[21]。CTLA-4的特异性单克隆抗体(monoclonal antibody, mAb)阻断剂显示出了抗肿瘤功效,可降低小鼠脑胶质瘤模型中CD4⁺FoxP3⁺Treg细胞的比例,并提高小鼠的存活率,联合PD-1或PD-L1抑制剂后治愈率高达75%^[22-23]。同时,CTLA-4抗体阻断也被证明可增强肿瘤细胞疫苗的效力^[24]。

1.3 T细胞免疫球蛋白和黏蛋白分子-3(TIM-3)

TIM-3既表达于T细胞、树突状细胞、巨噬细胞、NK,也在肿瘤细胞上表达。TIM-3与配体半乳糖素-9(galectin-9)和磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PtdSer)结合,诱导T细胞凋亡,增加吞噬作用,上调促炎细胞因子的分泌而促进肿瘤生长^[25]。有研究称TIM-3通过与配体黏附蛋白癌胚抗原相关细胞黏附分子1(carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1, CEACAM-1)的联合阻断可改善小鼠CT26结肠癌的抗肿瘤免疫反应^[26]。此外,高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1, HMGB1)是TIM-3的另一配体,肿瘤相关树突状细胞表面的TIM-3通过干扰HMGB1介导核酸传感系统的激活,抑制先天性核酸免疫应答^[27]。TIM-3主要在胶质母细胞瘤和IDH野生型胶质瘤中高表达,并且在间充质分子亚型胶质瘤中的表达水平

显著上调。它还与胶质瘤的免疫功能密切相关,尤其是T细胞介导的肿瘤细胞免疫应答和针对肿瘤细胞的细胞毒性。通过Kaplan-Meier法分析1024例胶质瘤患者的预后,发现TIM-3的表达与患者的预后呈负相关^[28]。外周CD4⁺和CD8⁺T细胞中TIM-3呈高表达,且与脑胶质瘤恶性级别正相关^[29],而胶质母细胞瘤内CD4⁺T细胞中TIM-3表达水平也较高^[30]。在原位小鼠脑胶质瘤模型中,TIM-3表达于胶质细胞和T细胞。对脑胶质瘤模型的荷瘤细胞和对侧大脑半球细胞的比较发现,肿瘤浸润的CD11b⁺CD45^{mid}胶质细胞中TIM-3表达较低,而肿瘤浸润的CD8⁺T细胞中TIM-3表达较高^[31]。与双药或单药治疗相比,PD-1抑制剂、TIM-3抑制剂和放疗三联疗法也已被证明可显著提高小鼠的生存率^[32]。目前,全球尚无抗TIM-3的抗体药物获批上市,一项诺华公司研制的MBG453(TIM-3单抗)和PD-1抑制剂在复发性胶质母细胞瘤中联用的研究,已申请了I期临床试验(NCT03961971)。

1.4 淋巴细胞活化基因-3蛋白(LAG-3)

LAG-3是在多种T细胞(CD4⁺、CD8⁺T细胞为主)和NK、树突状细胞、B细胞上表达的一种免疫球蛋白,可抑制T细胞增殖和细胞因子分泌^[33]。LAG-3在结构上与CD4同源,通过结合抗原呈递细胞上的主要组织相容性复合物-II(major histocompatibility complex-II, MHC-II)传递抑制信号,促进Treg介导的免疫抑制^[34]。肿瘤相关基质细胞上表达的半乳糖素-3(galectin-3)和肿瘤细胞表达的肝窦内皮细胞凝集素(liver sinusoidal endothelial cell lectin, LSECtin)也被认为是LAG-3的配体,两者均通过其糖基化位点与LAG-3结合,阻断该作用可增强CD8⁺T细胞分泌IFN- γ 的能力^[35-36]。此外,纤维蛋白原相关蛋白(fibrinogen-related protein, FGL-1)与LAG-3的D1和D2结构域结合,也可作为配体发挥作用^[37]。在流式细胞术分析的胶质瘤样本中,LAG3在高达30%的CD8⁺肿瘤浸润淋巴细胞中呈阳性,在CD4⁺细胞中呈低频率表达^[38]。研究发现,LAG-3和PD-1的共同表达标志着T细胞衰竭和对自身与肿瘤抗原耐受^[39]。抗LAG-3和抗PD-1抗体的共同作用增强了对单一检查点耐药肿瘤的清除率,包括胶质母细胞瘤^[40-41]。LAG-3的抗体药物还未批准上市,目前百时美施贵宝公司

研发的BMS-986016(relatlimab, LAG-3单抗)与抗PD-1单抗纳武单抗(nivolumab)联用,正在进行I期临床试验(NCT03493932)。

1.5 T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域蛋白(TIGIT)

TIGIT是一种跨膜蛋白,表达于CD8⁺、CD4⁺T细胞、Treg和NK细胞上。TIGIT与CD96、CD226形成了类似于CD28/CTLA-4的通路:CD226是共刺激受体,而TIGIT与CD96是共抑制受体,可竞争性结合配体CD155,抑制NK细胞活性^[42]。在几种荷瘤小鼠模型中,阻断TIGIT可阻止NK细胞衰竭,还可导致肿瘤特异性T细胞免疫,增强PD-1抗体治疗,并在肿瘤再攻模型中维持记忆免疫。这表明TIGIT在NK细胞中具有重要作用,单独或联合其他检查点抑制剂是一种可行的抗肿瘤策略^[43]。胶质母细胞瘤患者的肿瘤浸润淋巴细胞上TIGIT表达升高,提示TIGIT可能是有价值的治疗胶质母细胞瘤的靶点。TIGIT和PD-1阻断剂联用可增加小鼠脑胶质瘤模型中细胞毒性CD8⁺T细胞,减少Treg并提高存活率。与单药治疗组相比,联合用药可以增强效应T细胞功能、抑制肿瘤浸润树突状细胞产生^[44]。目前,抗TIGIT的抗体药物还未批准上市,已申请的临床实验也还未应用于脑胶质瘤领域。

1.6 负性协同共刺激分子B7-H4

B7-H4通过抑制CD4⁺和CD8⁺T细胞增殖、细胞因子分泌和细胞周期而负向调控T细胞的免疫应答,从而介导免疫逃逸^[45]。迄今为止,B7-H4的受体尚未发现,但有研究表明其受体可能在活化的T细胞上表达;同时B7-H4以血清可溶性形式存在,在各种肿瘤组织中均有表达,可作为诊断肿瘤的生物标志物,与肿瘤的不良预后及高复发率密切相关^[46]。CD133⁺细胞是脑胶质瘤的肿瘤干细胞(tumor stem-like cells, TSC),而肿瘤干细胞被认为在肿瘤的更新和对放疗与化疗的抵抗中起着重要作用。Yao等^[47]发现了B7-H4在人原发性胶质瘤和髓母细胞瘤的肿瘤细胞中均有表达,B7-H4在分选的CD133⁺细胞中也有表达。另一方面,Yao等^[48]又报道了B7-H4的表达水平与脑胶质瘤的恶性级别正相关,可作为疾病预后不良的潜在预测因子。免疫荧光实验证实了B7-H4在巨噬细胞/小胶质细胞中表达且主要在肿瘤边缘上调,可能与肿瘤细胞侵入邻近脑组织期间逃避免疫监视相关。信号传导与转录激活因子3(signal transduc-

tion and transcriptional activators 3, STAT3) 与 B7-H4 上游启动子位点结合,通过 IL-6/Janus 激酶 (Janus Kinase, JAK)/STAT3 信号通路上调 B7-H4 的蛋白表达。抗 B7-H4 单抗药物还未批准上市,目前有两项 I 期临床试验 (NCT01878123 和 NCT03514121) 正在进行,但还未应用于脑胶质瘤疾病。

1.7 T 细胞激活抑制物免疫球蛋白可变区结构域 (VISTA)

VISTA 是 2011 年发现的一种新型免疫检查点,属于 I 型跨膜蛋白,其胞外段免疫球蛋白可变区 (immunoglobulin variable region, IgV) 结构与 PD-1 相似,故又称 PD-1 同源物 (PD-1 homolog, PD-1H)^[49-50]。VISTA 在 CD11b⁺ 的髓系细胞系和 CD4⁺、CD8⁺T 细胞上高表达,在 B 细胞上表达较弱^[49]。目前,VISTA 的配体即 VSIG-3 (V-Set and Immunoglobulin domain containing 3),又称免疫球蛋白超家族 11 (immunoglobulin superfamily member 11, IGSF-11) 已被发现,可以抑制 T 细胞增殖和细胞因子的产生^[51];另一方面,有报道 VISTA 是 P 选择素糖蛋白配体 1 (P-selectin glycoprotein ligand-1, PSGL-1) 的酸性 pH 选择性配体,免疫反应可通过特定于酸性环境的检查点进行调节^[52]。Wang 等^[49]发现了肿瘤细胞上高表达的 VISTA 干扰了小鼠体内的抗肿瘤免疫反应,而在多种肿瘤中也发现了 VISTA 的高表达^[53]。最近一项 Meta 分析评估了 VISTA 在

10 种实体肿瘤中的预后价值,发现 VISTA 的高表达与良好的总生存期以及 CD8⁺ 肿瘤浸润淋巴细胞浸润相关,这表明 VISTA 是一种潜在的实体瘤预后的生物标志物^[54]。Flies 等^[55]在接受放射治疗的小鼠脑胶质瘤模型中发现,VISTA 敲除鼠比野生型鼠更能抵抗肿瘤生长,表明 VISTA 在治疗脑胶质瘤方面有作为免疫调节靶点的潜力。小胶质细胞是中枢神经系统的髓系细胞,具有与组织巨噬细胞类似的功能,如抗原提呈、吞噬、细胞因子和趋化因子的释放等。最近研究发现 VISTA 主要在中枢神经系统的小胶质细胞表达,可能通过促进抗炎细胞因子、免疫抑制分子和血管生成因子的产生而促进胶质母细胞瘤的进展^[56]。Liu 等^[57]已发现与 VISTA 单敲除小鼠或 PD-1 单敲除小鼠相比,双基因敲除小鼠在受到外来抗原攻击后 T 细胞的反应幅度协同增加,支持了 VISTA 和 PD-1 通路的非冗余免疫抑制作用。VISTA 和 PD-1 的单克隆抗体进行联合阻断治疗,获得了最佳的肿瘤清除治疗效果。目前已有抗 VISTA 单克隆抗体 (JNJ-61610588/CI-8993) 的 I 期临床试验 (NCT02671955),但未应用于脑胶质瘤疾病。

免疫检查点在脑胶质瘤中的研究见表 1,其他检查点分子如 B 和 T 淋巴细胞衰减因子 (B- and T-lymphocyte attenuator, BTLA) 等在脑胶质瘤中的研究还在进行中。

表 1 免疫检查点在脑胶质瘤中的研究

免疫检查点	配体/受体	脑胶质瘤中的表达情况	与患者预后的关系
PD-1	PD-L1; PD-L2(CD273)/ - ^[8]	肿瘤浸润淋巴细胞 ^[12]	存在争议 ^[12-13]
PD-L1	- /PD-1 ^[8]	肿瘤细胞;小胶质细胞/巨噬细胞 ^[10-12]	存在争议 ^[12-13]
CTLA-4	B7-1 (CD80); B7-2 (CD86)/ - ^[19]	CD4 ⁺ ; CD8 ⁺ T 细胞 ^[20]	负相关 ^[21]
TIM-3	galectin-9; PtdSer; CEACAM-1; HMGB1/ - ^[25-27]	CD4 ⁺ ; CD8 ⁺ T 细胞;肿瘤细胞;胶质细胞 ^[29-31]	负相关 ^[28]
LAG-3	MHC-II; galectin-3; LSECtin; FGL-1/ - ^[34-37]	CD4 ⁺ ; CD8 ⁺ T 细胞 ^[38]	-
TIGIT	CD155/ - ^[42]	肿瘤浸润淋巴细胞 ^[44]	-
B7-H4	- / - ^[46]	CD133 ⁺ 肿瘤干细胞;小胶质细胞/巨噬细胞 ^[47-48]	负相关 ^[48]
VISTA	VSIG-3 (IGSF-11)/PSGL-1 ^[51-52]	-	-

“-”代表“无”

2 免疫检查点抑制剂在治疗脑胶质瘤中的研究

近年来,美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准上市的单克隆抗体在不同的肿瘤中取得了良好的疗效 (表 2),为进行脑胶质瘤治疗的临床试验提供

了合理的依据。这些临床试验检测免疫检查点抑制剂作为单药或联合靶向治疗、其他免疫治疗的疗效,主要集中在抗 PD-1/PD-L1 和 CTLA-4 的单抗研究,但大多正处于 I 期或 II 期临床研究阶段 (表 3)。

表 2 FDA 已批准的免疫检查点抑制剂

靶点	单克隆抗体药物/ 商品名	研发公司	首批时间	适应证
PD-1	Nivolumab/Opdivo	百时美施贵宝	2014年	黑色素瘤;转移性非小细胞肺癌;转移性小细胞肺癌;晚期肾细胞癌;霍奇金淋巴瘤;头颈部鳞状细胞癌;晚期/转移性尿路上皮癌;结直肠癌;肝细胞癌
PD-1	Pembrolizumab/Keytruda	默克	2014年	黑色素瘤;非小细胞肺癌;小细胞肺癌;头颈部鳞状细胞癌;霍奇金淋巴瘤;原发性B细胞淋巴瘤;尿路上皮癌;胃癌;食管癌;子宫颈癌;肝细胞癌;默克尔细胞癌;肾细胞癌;子宫内膜癌
PD-1	Cemiplimab/Libtayo	再生元,赛诺菲	2018年	转移性皮肤鳞状细胞癌;局部晚期皮肤鳞状细胞癌
PD-L1	Durvalumab/Imfinzi	阿斯利康	2017年	晚期/转移性尿路上皮癌;不可切除Ⅲ期非小细胞肺癌
PD-L1	Avelumab/Bavencio	辉瑞	2017年	转移性默克尔细胞癌;尿路上皮癌;晚期肾细胞癌(联合 axitinib)
PD-L1	Atezolizumab/Tecentriq	罗氏	2016年	尿路上皮癌;非小细胞肺癌;三阴性乳腺癌;小细胞肺癌
CTLA-4	Ipilimumab/Yervoy	百时美施贵宝	2011年	不可切除或转移性黑色素瘤;皮肤黑色素瘤;肾细胞癌(联合 nivolumab)

表 3 免疫检查点抑制剂在脑胶质瘤中的临床研究

靶点	单克隆 抗体药物	代表性 临床实验	实验 阶段	开始 时间	评估对象	志愿者 数量	状态	实验内容
PD-1	Nivolumab	NCT02667587 (CheckMate548)	Ⅲ期	2016.05	MGMT 甲基化的胶质母细胞瘤患者	693	正在进行中	替莫唑胺联合 nivolumab 或安慰剂对新诊断胶质母细胞瘤患者的免疫治疗研究
PD-1	Nivolumab	NCT02617589 (CheckMate498)	Ⅲ期	2016.01	MGMT 未甲基化的胶质母细胞瘤患者	550	正在进行中	Nivolumab 与替莫唑胺比较的免疫治疗研究,对每例患者均进行放射治疗
PD-1	Nivolumab	NCT02017717 (CheckMate143)	Ⅲ期	2014.01	复发性胶质母细胞瘤患者	626	正在进行中	Nivolumab 与 bevacizumab、nivolumab 加或不加 ipilimumab 治疗胶质母细胞瘤的有效性和安全性的比较研究
PD-1	Pembrolizumab (MK-3475)	NCT02852655	I 期	2016.09	胶质母细胞瘤患者	35	正在进行中	复发/晚期胶质母细胞瘤患者中评估 pembrolizumab 的早期免疫药理学参数的试验性外科试验
PD-1	Pembrolizumab (MK-3475)	NCT02337491	II 期	2015.02	复发性胶质母细胞瘤患者	80	已完成	Pembrolizumab 联用或不联用 bevacizumab 治疗复发性胶质母细胞瘤
PD-1	Cemiplimab (REGN2810)	NCT03690869	I / II 期	2018.10	初发或复发性胶质瘤患者	150	正在招募	对复发性顽固性实体或中枢神经系统肿瘤的临床意义及联合放疗对初发或复发性胶质瘤的安全性和有效性评价
PD-1	Cemiplimab (REGN2810)	NCT03491683	I / II 期	2018.05	胶质母细胞瘤患者	52	正在进行中	电穿孔联合 Cemiplimab 治疗新诊断胶质母细胞瘤
PD-L1	Durvalumab (MEDI4736)	NCT02336165	II 期	2015.02	胶质母细胞瘤患者	159	正在进行中	在恶性胶质瘤患者中的疗效研究
PD-L1	Durvalumab	NCT03991832	II 期	2020.01	脑胶质瘤患者	78	还未招募	Olaparib 和 durvalumab 在 IDH 突变实体瘤中的研究
PD-L1	Avelumab	NCT03047473	II 期	2017.03	胶质母细胞瘤患者	30	正在进行中	Avelumab 在新诊断的胶质母细胞瘤中的应用
PD-L1	Avelumab	NCT02968940	II 期	2017.03	胶质母细胞瘤患者	43	已完成	Avelumab 联合低剂量放疗治疗成人 IDH 突变型胶质母细胞瘤
PD-L1	Atezolizumab	NCT03174197	I / II 期	2017.06	新诊断的胶质母细胞瘤患者	60	正在招募	联合替莫唑胺及放疗治疗新诊断的胶质母细胞瘤
PD-L1	Atezolizumab	NCT03673787	I / II 期	2018.08	晚期胶质母细胞瘤患者	51	正在进行中	联合 ipatasertib 的临床研究

(续表)

靶点	单克隆 抗体药物	代表性 临床实验	实验 阶段	开始 时间	评估对象	志愿者 数量	状态	实验内容
CTLA-4	Ipilimumab	NCT02311920	I 期	2015.04	新诊断的胶质母细胞瘤患者	32	正在进行中	Ipilimumab 和/或 Nivolumab 联合替莫唑胺治疗新诊断的胶质母细胞瘤或胶质肉瘤
CTLA-4	Ipilimumab	NCT03367715	II 期	2018.02	新诊断的胶质母细胞瘤患者	24	正在招募	Nivolumab、ipilimumab 和短程放疗治疗新诊断的成人 MGMT 未甲基化胶质母细胞瘤
TIM-3	MBG453	NCT03961971	I 期	2020.02	复发性胶质母细胞瘤患者	15	正在进行中	抗 TIM-3 联合抗 PD-1 和 SRS 治疗复发性胶质母细胞瘤的临床研究
LAG-3	BMS-986016	NCT03493932	I 期	2018.09	复发性胶质母细胞瘤患者	25	正在招募	细胞因子微透析用于胶质母细胞瘤患者检查点阻断的实时免疫监测

MGMT: Methylguanine methyltransferase, 甲基鸟嘌呤甲基转移酶; SRS: Stereotactic radiosurgical surgery 立体定向放射外科治疗

(数据来源: www. ClinicalTrials. gov, 统计截止日期: 2020. 06. 10)

在一项 24 例高级别胶质瘤患者接受抗 PD-1 单抗派姆单抗 (pembrolizumab) 治疗的实验中, 回顾性评估了其安全性和有效性, 其中患者中位无进展生存期 (progression free survival, PFS) 为 1.4 个月, 中位总生存期 (overall survival, OS) 为 4 个月^[58]。另一项 I 期 (NCT01375842) 临床实验中, 16 例复发性胶质母细胞瘤患者经过 PD-L1 单抗阿特珠单抗 (atezolizumab) 治疗, 期间耐受性良好, 未报告任何严重不良事件^[59]。Gorsi 等^[60]对 10 例复发性脑胶质瘤儿童使用 nivolumab 治疗进行了回顾性分析, 发现 PD-L1 阳性患者的中位生存期为 13.7 周, 而 PD-L1 阴性患者的中位生存期为 4.2 周, 提示 nivolumab 在儿童脑瘤中的应用对高表达 PD-L1 的患者更有效。Carter 等^[61]进行了 20 例胶质母细胞瘤患者联合使用抗 CTLA-4 单抗伊匹单抗 (ipilimumab) 和抗血管生成药物贝伐珠单抗 (bevacizumab, 商品名 Avastin) 的研究, 发现联合用药显示出良好的药物活性, 其毒性远小于单用 ipilimumab 所产生的毒性。

然而在已报道的 I 期临床试验 (NCT02017717) 中, Omuro 等^[62]将 40 例复发胶质母细胞瘤患者分为 3 组, 评估 nivolumab 与 ipilimumab 单用或联用的安全性和耐受性。发现 nivolumab 单药治疗耐受性优于 nivolumab + ipilimumab 联合用药, 该组合的耐受性受 ipilimumab 剂量的影响。但该实验最终因使用联合用药治疗的患者产生的药物不良反应较为严重, 40% 的患者不能耐受治疗而被迫中止。在代号为 Checkmate-143 的 III 期临床试验中, 进行了

nivolumab 和 bevacizumab 单药治疗复发性胶质母细胞瘤的效果和安全性评估, 共纳入患者 369 人, 这是首次对 PD-1 抑制剂进行的大型随机临床试验^[63]。然而, 2017 年公布的初步结果显示, 先前接受化疗和放疗的复发性胶质母细胞瘤患者用 nivolumab 单药的治疗效果与 bevacizumab 相比, 并没有显著改善患者预后。治疗失败的原因可能是由于放疗引起的淋巴细胞减少, 使得患者对 PD-1 的应答率较低^[64]。最近研究发现 nivolumab 和 bevacizumab 的安全性一致, 但联合用药并未改善患者总生存期。与此同时, 两个大型 III 期随机试验 (NCT02617589 和 NCT02667587) 正在测试 nivolumab 对甲基鸟嘌呤甲基转移酶 (methylguanine methyltransferase, MGMT) 甲基化或非甲基化胶质母细胞瘤患者的疗效, 该类患者可能从免疫检查点抑制剂中获益^[65]。

3 展 望

免疫疗法是肿瘤治疗策略中的重要组成部分, 其中免疫检查点抑制剂在多种实体瘤治疗中取得了重大突破。虽然与传统的抗肿瘤药物相比, 免疫检查点抑制剂不杀伤正常组织细胞, 不良反应有了大幅度降低, 但患者应答率相对较低, 在胶质母细胞瘤中尤其如此。胶质母细胞瘤在肿瘤微环境中免疫抑制程度较高, 同时免疫检查点阻断的理想治疗效果得益于患者高突变负荷, 探索与免疫应答相关的候选靶点可能为提高免疫检查点阻断的临床疗效提供新的策略。

目前,免疫检查点阻断治疗脑胶质瘤的研究尚处于起步阶段。单药免疫检查点抑制剂治疗胶质瘤患者效果不佳,而将此疗法与其他疗法联合运用又带来严重的不良反应事件。如何在脑胶质瘤的治疗中,将检查点抑制剂与当前的放疗、替莫唑胺、bevacizumab等的治疗标准相结合,这些药物的使用是否与积极或消极的相互作用相关,以及如何应对联合治疗引起的不良事件等问题还需研究解决。

References

- [1] Preusser M, Lim M, Hafler DA, et al. Prospects of immune checkpoint modulators in the treatment of glioblastoma[J]. *Nat Rev Neurol*, 2015, **11**(9): 504-514.
- [2] Lim M, Xia YX, Bettgowda C, et al. Current state of immunotherapy for glioblastoma [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, **15**(7): 422-442.
- [3] Hung AL, Garzon-Muvdi T, Lim M. Biomarkers and immunotherapeutic targets in glioblastoma [J]. *World Neurosurg*, 2017, **102**: 494-506.
- [4] Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy [J]. *Science*, 2015, **348**(6230): 56-61.
- [5] Kelly PN. The cancer immunotherapy revolution [J]. *Science*, 2018, **359**(6382): 1344-1345.
- [6] Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade[J]. *Science*, 2018, **359**(6382): 1350-1355.
- [7] Sharma P, Allison JP. Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential [J]. *Cell*, 2015, **161**(2): 205-214.
- [8] Chen LP, Han X. Anti-PD-1/PD-L1 therapy of human cancer: past, present, and future [J]. *J Clin Invest*, 2015, **125**(9): 3384-3391.
- [9] Bousiotis VA. Molecular and biochemical aspects of the PD-1 checkpoint pathway[J]. *N Engl J Med*, 2016, **375**(18): 1767-1778.
- [10] Yao Y, Tao R, Wang XM, et al. B7-H1 is correlated with malignancy-grade gliomas but is not expressed exclusively on tumor stem-like cells [J]. *Neuro Oncol*, 2009, **11**(6): 757-766.
- [11] Heiland DH, Haaker G, Delev D, et al. Comprehensive analysis of PD-L1 expression in glioblastoma multiforme [J]. *Oncotarget*, 2017, **8**(26): 42214-42225.
- [12] Berghoff AS, Kiesel B, Widhalm G, et al. Programmed death ligand 1 expression and tumor-infiltrating lymphocytes in glioblastoma [J]. *Neuro Oncol*, 2015, **17**(8): 1064-1075.
- [13] Nduom EK, Wei J, Yaghi NK, et al. PD-L1 expression and prognostic impact in glioblastoma [J]. *Neuro Oncol*, 2016, **18**(2): 195-205.
- [14] Bloch O, Crane CA, Kaur R, et al. Gliomas promote immunosuppression through induction of B7-H1 expression in tumor-associated macrophages [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, **19**(12): 3165-3175.
- [15] Zeng J, See AP, Phallen J, et al. Anti-PD-1 blockade and stereotactic radiation produce long-term survival in mice with intracranial gliomas [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, **86**(2): 343-349.
- [16] Park J, Kim CG, Shim JK, et al. Effect of combined anti-PD-1 and temozolomide therapy in glioblastoma [J]. *Oncimmunology*, 2019, **8**(1): e1525243. doi: 10.1080/2162402X.2018.1525243.
- [17] Antonios JP, Soto H, Everson RG, et al. PD-1 blockade enhances the vaccination-induced immune response in glioma [J]. *JCI Insight*, 2016, **1**(10): e87059.
- [18] Garzon-Muvdi T, Theodoros D, Luksik AS, et al. Dendritic cell activation enhances anti-PD-1 mediated immunotherapy against glioblastoma [J]. *Oncotarget*, 2018, **9**(29): 20681-20697.
- [19] Wing K, Onishi Y, Prieto-Martin P, et al. CTLA-4 control over Foxp3⁺ regulatory T cell function [J]. *Science*, 2008, **322**(5899): 271-275.
- [20] Fong B, Jin R, Wang XY, et al. Monitoring of regulatory T cell frequencies and expression of CTLA-4 on T cells, before and after DC vaccination, can predict survival in GBM patients [J]. *PLoS One*, 2012, **7**(4): e32614.
- [21] Liu FK, Huang J, Liu XM, et al. CTLA-4 correlates with immune and clinical characteristics of glioma [J]. *Cancer Cell Int*, 2020, **20**: 7.
- [22] Fecci PE, Ochiai H, Mitchell DA, et al. Systemic CTLA-4 blockade ameliorates glioma-induced changes to the CD4⁺ T cell compartment without affecting regulatory T-cell function [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, **13**(7): 2158-2167.
- [23] Reardon DA, Gokhale PC, Klein SR, et al. Glioblastoma eradication following immune checkpoint blockade in an orthotopic, immunocompetent model [J]. *Cancer Immunol Res*, 2016, **4**(2): 124-135.
- [24] Field CS, Hunn MK, Ferguson PM, et al. Blocking CTLA-4 while priming with a whole cell vaccine reshapes the oligoclonal T cell infiltrate and eradicates tumors in an orthotopic glioma model [J]. *Oncimmunology*, 2017, **7**(1): e1376154.
- [25] Das M, Zhu C, Kuchroo VK. Tim-3 and its role in regulating anti-tumor immunity [J]. *Immunol Rev*, 2017, **276**(1): 97-111.
- [26] Huang YH, Zhu C, Kondo Y, et al. CEACAM1 regulates TIM-3-mediated tolerance and exhaustion [J]. *Nature*, 2015, **517**(7534): 386-390.
- [27] Chiba S, Baghdadi M, Akiba H, et al. Tumor-infiltrating DCs suppress nucleic acid-mediated innate immune responses

- through interactions between the receptor TIM-3 and the alarmin HMGBl[J]. *Nat Immunol*, 2012, **13**(9): 832-842.
- [28] Li GZ, Wang Z, Zhang CB, *et al.* Molecular and clinical characterization of TIM-3 in glioma through 1, 024 samples [J]. *Oncoimmunology*, 2017, **6**(8): e1328339.
- [29] Han S, Feng SZ, Xu LS, *et al.* Tim-3 on peripheral CD4⁺ and CD8⁺ T cells is involved in the development of glioma[J]. *DNA Cell Biol*, 2014, **33**(4): 245-250.
- [30] Goods BA, Hernandez AL, Lowther DE, *et al.* Functional differences between PD-1⁺ and PD-1- CD4⁺ effector T cells in healthy donors and patients with glioblastoma multiforme [J]. *PLoS One*, 2017, **12**(9): e0181538.
- [31] Kim HS, Chang CY, Yoon HJ, *et al.* Glial TIM-3 modulates immune responses in the brain tumor microenvironment [J]. *Cancer Res*, 2020, **80**(9): 1833-1845.
- [32] Kim JE, Patel MA, Mangraviti A, *et al.* Combination therapy with anti-PD-1, anti-TIM-3, and focal radiation results in regression of murine gliomas [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, **23**(1): 124-136.
- [33] He YY, Rivard CJ, Rozeboom L, *et al.* Lymphocyte-activation gene-3, an important immune checkpoint in cancer[J]. *Cancer Sci*, 2016, **107**(9): 1193-1197.
- [34] Grosso JF, Kelleher CC, Harris TJ, *et al.* LAG-3 regulates CD8⁺ T cell accumulation and effector function in murine self- and tumor-tolerance systems [J]. *J Clin Invest*, 2007, **117**(11): 3383-3392.
- [35] Kouo T, Huang LQ, Pucsek AB, *et al.* Galectin-3 shapes anti-tumor immune responses by suppressing CD8⁺ T cells via LAG-3 and inhibiting expansion of plasmacytoid dendritic cells [J]. *Cancer Immunol Res*, 2015, **3**(4): 412-423.
- [36] Xu F, Liu J, Liu D, *et al.* LSECtin expressed on melanoma cells promotes tumor progression by inhibiting antitumor T-cell responses[J]. *Cancer Res*, 2014, **74**(13): 3418-3428.
- [37] Wang J, Sanmamed MF, Datar I, *et al.* Fibrinogen-like protein 1 is a major immune inhibitory ligand of LAG-3 [J]. *Cell*, 2019, **176**(1/2): 334-347.e12.
- [38] Liu ZJ, Meng QD, Bartek J Jr, *et al.* Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) from patients with glioma[J]. *Oncoimmunology*, 2017, **6**(2): e1252894.
- [39] Grosso JF, Goldberg MV, Getnet D, *et al.* Functionally distinct LAG-3 and PD-1 subsets on activated and chronically stimulated CD8 T cells[J]. *J Immunol*, 2009, **182**(11): 6659-6669.
- [40] Huang RY, Eppolito C, Lele S, *et al.* LAG3 and PD1 co-inhibitory molecules collaborate to limit CD8⁺ T cell signaling and dampen antitumor immunity in a murine ovarian cancer model [J]. *Oncotarget*, 2015, **6**(29): 27359-27377.
- [41] Harris-Bookman S, Mathios D, Martin AM, *et al.* Expression of LAG-3 and efficacy of combination treatment with anti-LAG-3 and anti-PD-1 monoclonal antibodies in glioblastoma [J]. *Int J Cancer*, 2018, **143**(12): 3201-3208.
- [42] Dougall WC, Kurtulus S, Smyth MJ, *et al.* TIGIT and CD96: new checkpoint receptor targets for cancer immunotherapy [J]. *Immunol Rev*, 2017, **276**(1): 112-120.
- [43] Zhang Q, Bi JC, Zheng XD, *et al.* Blockade of the checkpoint receptor TIGIT prevents NK cell exhaustion and elicits potent anti-tumor immunity [J]. *Nat Immunol*, 2018, **19**(7): 723-732.
- [44] Hung AL, Maxwell R, Theodoros D, *et al.* TIGIT and PD-1 dual checkpoint blockade enhances antitumor immunity and survival in GBM[J]. *Oncoimmunology*, 2018, **7**(8): e1466769.
- [45] Zang XX, Loke P, Kim J, *et al.* B7x: a widely expressed B7 family member that inhibits T cell activation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, **100**(18): 10388-10392.
- [46] Wang JY, Wang WP. B7-H4, a promising target for immunotherapy[J]. *Cell Immunol*, 2020, **347**: 104008.
- [47] Yao Y, Wang XM, Jin KL, *et al.* B7-H4 is preferentially expressed in non-dividing brain tumor cells and in a subset of brain tumor stem-like cells [J]. *J Neurooncol*, 2008, **89**(2): 121-129.
- [48] Yao Y, Ye HX, Qi ZX, *et al.* B7-H4 (B7x)-mediated crosstalk between glioma-initiating cells and macrophages via the IL6/JAK/STAT3 pathway lead to poor prognosis in glioma patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, **22**(11): 2778-2790.
- [49] Wang L, Rubinstein R, Lines JL, *et al.* VISTA, a novel mouse Ig superfamily ligand that negatively regulates T cell responses [J]. *J Exp Med*, 2011, **208**(3): 577-592.
- [50] Flies DB, Wang SD, Xu HY, *et al.* Cutting edge: a monoclonal antibody specific for the programmed death-1 homolog prevents graft-versus-host disease in mouse models [J]. *J Immunol*, 2011, **187**(4): 1537-1541.
- [51] Wang JH, Wu GP, Manick B, *et al.* VSIG-3 as a ligand of VISTA inhibits human T-cell function [J]. *Immunology*, 2019, **156**(1): 74-85.
- [52] Johnston RJ, Su LJ, Pinckney J, *et al.* VISTA is an acidic pH-selective ligand for PSGL-1 [J]. *Nature*, 2019, **574**(7779): 565-570.
- [53] Wang G, Tai RS, Wu YS, *et al.* The expression and immunoregulation of immune checkpoint molecule VISTA in autoimmune diseases and cancers [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2020, **52**: 1-14.
- [54] He XL, Zhou Y, Lu HZ, *et al.* Prognostic value of VISTA in solid tumours: a systematic review and meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2020, **10**(1): 2662.
- [55] Flies DB, Han X, Higuchi T, *et al.* Coinhibitory receptor PD-1H preferentially suppresses CD4⁺ T cell-mediated immunity [J]. *J Clin Invest*, 2014, **124**(5): 1966-1975.
- [56] Borggrewe M, Kooistra SM, Noelle RJ, *et al.* Exploring the VISTA of microglia: immune checkpoints in CNS inflammation [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2020, **98**(10): 1415-1430.

- [57] Liu J, Yuan Y, Chen WN, *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): 6682-6687.
- [58] Reiss SN, Yerram P, Modelevsky L, *et al.* Retrospective review of safety and efficacy of programmed cell death-1 inhibitors in refractory high grade gliomas [J]. *J Immunother Cancer*, 2017, **5**(1): 99.
- [59] Lukas RV, Rodon J, Becker K, *et al.* Clinical activity and safety of atezolizumab in patients with recurrent glioblastoma [J]. *J Neurooncol*, 2018, **140**(2): 317-328.
- [60] Gorski HS, Malicki DM, Barsan V, *et al.* Nivolumab in the treatment of recurrent or refractory pediatric brain tumors: a single institutional experience [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2019, **41**(4): e235-e241.
- [61] Carter T, Shaw H, Cohn-Brown D, *et al.* Ipilimumab and bevacizumab in glioblastoma [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2016, **28**(10): 622-626.
- [62] Omuro A, Vlahovic G, Lim M, *et al.* Nivolumab with or without ipilimumab in patients with recurrent glioblastoma: results from exploratory phase I cohorts of CheckMate 143 [J]. *Neuro Oncol*, 2018, **20**(5): 674-686.
- [63] Reardon DA, Omuro A, Brandes AA, *et al.* OS10.3 randomized phase 3 study evaluating the efficacy and safety of nivolumab vs bevacizumab in patients with recurrent glioblastoma: CheckMate 143 [J]. *Neuro Oncol*, 2017, **19**(suppl 3): iii21.
- [64] Wang X, Guo GC, Guan H, *et al.* Challenges and potential of PD-1/PD-L1 checkpoint blockade immunotherapy for glioblastoma [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, **38**(1): 87.
- [65] Reardon DA, Brandes AA, Omuro A, *et al.* Effect of nivolumab vs bevacizumab in patients with recurrent glioblastoma: the CheckMate 143 phase 3 randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2020, **6**(7): 1003-1010.



中国药科大学学报

中国精品科技期刊 中国高校精品科技期刊
中国中文核心期刊 中国科学引文数据库核心期刊

传播医药科技创新研究成果的优秀媒体

药学前沿

提供药学领域的前沿信息 反映最新的药学研究进展

创新成果

展示医药科技最新成果 构建学术交流的平台

研究论文

科学研究原创论文 国家重大药学研究基金产出论文

邮发代号：28-115，欢迎订阅，欢迎投稿！