



DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2022.05.017

· 会议纪要 ·

“2022年肿瘤生物治疗前沿热点研讨会” 纪要

Minutes of “the 2022 symposium on the frontiers and hot issues of cancer biotherapy”

黄波¹, 郑利民², 于益芝³(1. 中国医学科学院 基础医学研究所, 北京 100005; 2. 中山大学 生命科学学院, 广东 广州 442000; 3. 海军军医大学免疫学教研室暨医学免疫学国家重点实验室, 上海 200433)

[关键词] 肿瘤生物治疗; 前沿; 热点; 会议纪要

[中图分类号] R730.54 [文献标志码] B [文章编号] 1007-385x(2022)05-0502-03

为促进我国肿瘤免疫学及肿瘤生物治疗研究和应用的发展,由中国免疫学会、医学免疫学国家重点实验室、《中国肿瘤生物治疗杂志》联合主办的“肿瘤生物治疗前沿热点研讨会”于2022年4月23日召开(图1)。会议特邀清华大学傅阳心教授作主旨报告,中国医学科学院基础医学研究所/南开大学曹雪涛院士、中山大学生命科学学院郑利民教授、郑州大学第一附属医院

张毅教授、解放军总医院肿瘤医学部生物治疗科韩为东教授、天津医科大学周洁教授、中山大学孙逸仙纪念医院乳腺肿瘤中心苏士成教授、中国科学院生物物理研究所感染与免疫重点实验室王盛典教授、中国医学科学院基础医学研究所黄波教授、浙江大学医学院王青青教授、海军军医大学医学免疫学国家重点实验室侯晋教授等知名专家作专题学术报告。



图1 与会专家学者在线互动

傅阳心教授课题组研发的第三代细胞因子——细胞因子前药(pro-cytokine),包括Pro-IFN、Pro-R1等,在动物实验中取得了良好的效果;他们设计了一种同时靶向CD3和免疫检查点PD-L1的新一代双特异性抗体(BsAb)——PD-L1×CD3,其在体内产生更强的抗肿瘤免疫应答。在机制上,PD-L1×CD3通过阻断PD-L1对树突状细胞(而非肿瘤细胞)的作用,以B7-1/2依赖的方式使体内预先存在的CD8⁺T细胞恢

复活力,从而产生持久的抗原特异性T细胞反应。由于肿瘤微环境(TME)内富含大量表达Fc受体的活跃吞噬细胞,同时CTLA-4在Treg细胞表面呈高表达,利用上述特点,课题组设计并研发了一种异二聚体,其结合了靶向Treg细胞的抗CTLA-4抗体和CD47配体[信号调节蛋白α(signal regulatory protein α, SIRPα)],能够选择性阻断肿瘤内Treg细胞上的CD47。他们提出,同时调节“吃我”和“不吃我”信号



会导致TME内的Treg细胞耗竭,可能是治疗实体瘤的有效策略。

中山大学生命科学学院郑利民教授课题组在多种人体肿瘤组织的癌巢中均观察到巨噬细胞(Mφ)发生增殖的现象。研究发现,肿瘤细胞一方面通过其表达的CD73来产生腺苷,同时诱导Mφ通过自分泌GM-CSF来上调腺苷受体A2A的表达,进而协同促进Mφ增殖。此外,肿瘤可诱导发育早期的单核细胞上调糖酵解水平来增加TNF- α 、IL-10及IL-1 β 的表达,这些细胞因子协同HIF-1 α 会诱导Mφ高表达碳酸酐酶XII(carbonic anhydrase XII, CA12)。CA12不仅能够提高Mφ在酸性环境中的生存能力,还可通过激活p38通路等来促进趋化因子(C-C基序)配体8[chemokine (C-C motif) ligand 8, CCL8]的表达与分泌,进而促进肿瘤细胞发生EMT并发生转移。靶向CA12的治疗方案可削弱Mφ在肿瘤组织中的浸润水平并减缓肿瘤进展。据此,他们提出,肿瘤可主动调控Mφ在组织中的生存和增殖,进而导致促肿瘤Mφ亚群的聚集;选择性干预Mφ的代谢重塑可撬动组织免疫平衡向抗肿瘤方向发展。

曹雪涛院士课题组近年来在肿瘤治疗靶点的寻找方面取得了进展。他们围绕RNA结合蛋白(RNA binding protein, RBP)及其相互作用成分进行深入探索发现一种RBP——含锌指CCHC型域的蛋白质4(zinc finger CCHC domain-containing 4, ZCCHC4),其在多种人类癌症组织中高表达,且与肝细胞癌(HCC)、胰腺癌和结肠癌患者生存期缩短及化疗抵抗相关。ZCCHC4在体外和体内均能促进HCC细胞对DNA损伤类药物的抵抗,瘤内注射靶向ZCCHC4的干扰RNA能显著增强DNA损伤类药物诱导的抗肿瘤作用。他们提出,ZCCHC4可作为癌症预后不良的新的预测因子和改善化疗效果的潜在靶标,同时该研究为RBP及其相互作用成分在癌症进展和化疗耐药中的作用机制提供了新的视角。

郑州大学第一附属医院张毅教授课题组长期从事肿瘤生物治疗的临床研究,他们针对临床治疗中发现的问题进行了深入思考和探究,如对于CAR-T细胞疗法应用于血液肿瘤细胞临床治疗后的复发问题,他们认为,复发原因主要在于CAR-T细胞的耗竭和功能丢失,以及肿瘤细胞表达的肿瘤抗原的丢失或下调;而CAR-T细胞治疗在实体肿瘤中仍没有取得突破,这涉及很多原因,如实体肿瘤的免疫抑制微环境等因素制约了细胞治疗的效果,针对上述问题,张毅教授课题组研发的新型CAR-T细胞的肿瘤浸润功能有所增强,除单用外,与其他疗法联合应用也不失为有效的解决方法。

中山大学孙逸仙纪念医院乳腺肿瘤中心苏士成教授课题组关注免疫核酸调控信号在细胞治疗方面的应用,首次鉴定出了定位在细胞膜表面的核酸感受器并阐明其治疗价值;揭示了线粒体基因转录的circRNA通过调控ROS通道介导免疫细胞激活,首次阐明持续定位在线粒体内部的circRNA的功能;采用编辑lncRNA来促进输注T细胞的治疗效果。相关工作受到领域内的广泛关注,原创成果产生的4项免疫细胞疗法已获广东省卫计委批准,进入国家审核阶段。

中国医学科学院基础医学研究所黄波教授课题组针对初始肿瘤细胞的免疫识别提出了新的观点,他们认为,初始肿瘤细胞中没有炎症因子,容易逃避免疫杀伤进而实现免疫逃逸。他们建立了单肿瘤细胞成瘤模型,为开展相关研究奠定了基础。他们发现了肿瘤免疫监视的异质性现象,找到了一种介导初始肿瘤细胞免疫逃逸的RNA结合蛋白含冷激结构域的蛋白E1(cold shock domain containing E1, CSDE1),该分子调控了MHC I类分子的表达,影响免疫细胞对肿瘤细胞的识别,并且进一步探索了CSDE1的表达调控机制并靶向该分子开展了临床转化研究,已取得了新的进展。

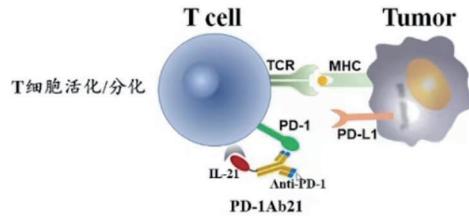
中国科学院生物物理研究所感染与免疫重点实验室王盛典教授课题组,针对CAR-T细胞治疗中存在的问题提出了新型高效CAR-T细胞的治疗策略(图2)。他们研发了表达和分泌PD-1抗体+IL-21的融合蛋白的CAR-T细胞,分泌的融合蛋白在阻断PD-1抑制信号的同时,IL-21能够增加CAR-T细胞的扩增,显著增加CD19/BCMA CAR-T细胞对淋巴瘤和骨髓瘤的治疗效果。

天津医科大学周洁教授课题组对于与肿瘤免疫关系密切的髓源抑制性细胞(MDSC)进行了深入研究。他们发现,除了在肿瘤中的病理作用外,MDSC在生命早期具有生理性免疫调节作用。MDSC可通过抑制新生期菌群定植诱发的炎症反应,促进个体免疫稳态建立,从而预防新生儿炎症性疾病的发生。这些发现为认知MDSC在免疫系统中的功能提供了新视角。

科济药业控股有限公司李宗海博士从临床应用的视角分析了实体瘤CAR-T细胞治疗的发展。对于CAR-T细胞治疗的临床有效性问题,他们认为CAR-T细胞治疗实体瘤疗效与肿瘤靶点异质性、CAR-T细胞的制备、给药途径及预处理方式等均有关系,而靶点的选择、剂量、患者选择、CAR-T细胞的设计等都会影响CAR-T细胞治疗的安全性。他们根据自己的思考,研发的多种新型CAR-T细胞已在实体瘤治疗方面进入临床试验阶段。



IL-21靶向肿瘤特异性T细胞的治疗策略



王盛典 研究员

中国科学院生物物理研究所



图2 王盛典教授报告截图

浙江大学医学院王青青教授课题组对于肿瘤浸润髓系细胞(tumor-infiltrating myeloid cell, TIM)进行了深入研究。他们发现,TME积累的乳酸,以蛋白乳酸化修饰的形式调控RNA甲基转移酶甲基转移酶样蛋白3(methyltransferase like protein 3, METTL3)介导的肿瘤浸润髓系细胞TIM的N6-甲基腺嘌呤(N6-methyladenosine, m6A)修饰,促进TIM的免疫抑制功能、介导肿瘤免疫逃逸。他们的工作从“代谢-表观-转录”层面揭示了TME持续积累的乳酸如何促进METTL3表达和功能,以m6A修饰方式增强JAK1-STAT3枢纽信号活化,研究结果可能为靶向髓系细胞的肿瘤治疗策略提供新的启示。

海军军医大学免疫学研究所暨医学免疫学国家重点实验室侯晋教授课题组发现,赖氨酸乙酰基转移酶7(lysine acetyltransferase 7, KAT7)介导刺激型异三聚体鸟嘌呤核苷酸结合蛋白(G蛋白) α 亚基[heterotrimeric guanine nucleotide-binding protein (G protein) stimulating protein α subunit, G α S]的乙酰化修饰可以介导其从胞膜向胞质发生易位,进而驱动肝癌祖细胞(hepatocellular carcinoma progenitor cell, HcPC)的恶性转化,他们通过串联质谱标签(tandem mass tag, TMT)定量蛋白质组学技术发现,HcPC中小G蛋白G α S的蛋白水平显著增高,进一步在小鼠体内实现肝脏高表达G α S后发现,其显著促进了HCC的发生,并且这一过程依赖于促炎细胞因子IL-6。进一步机制研究证实,在HcPC中IL-6诱导乙酰转移

酶KAT7催化G α S在K28位点发生乙酰化修饰,从而促进AP1介导的G α S C3去棕榈酰化以启动G α S细胞质易位,进而增强IL-6效应信号STAT3的磷酸化活化,驱动癌前HcPC向成熟HCC转化。他们的工作提出了HcPC分化发育的新机制,为肝癌肿瘤发生的阻断提出了潜在干预靶标。

解放军总医院肿瘤医学部生物治疗科韩为东教授课题组长期从事肿瘤免疫治疗的临床应用和研究工作,他们针对PD-1抗体疗效不理想的问题,提出从表观免疫增效的角度增强免疫治疗效果的新思路,如通过低剂量表观遗传学药物增强PD-1抗体疗效等,避免了高剂量表观遗传学药物毒性大等缺点。他们的工作为肿瘤的生物治疗提供了新的思路。

此次会议采用线上直播的方式进行,听众可免费参加会议,随时进入线上会场获取会议报告信息,并可在每次报告的最后时段与专家进行讨论。据统计,会议点击量19 150次,参加会议人数达15 292人。专家报告精彩纷呈,与听众互动十分热烈,取得了良好的学术交流效果。

各位报告专家立足肿瘤生物治疗研发的前沿,从不同角度介绍了肿瘤生物治疗的研究进展,特别是各自实验室精彩的工作、宝贵的经验为广大相关研究人员提供了指导和帮助。

[收稿日期] 2022-05-10

[修回日期] 2022-05-20

[本文编辑] 黄静怡