

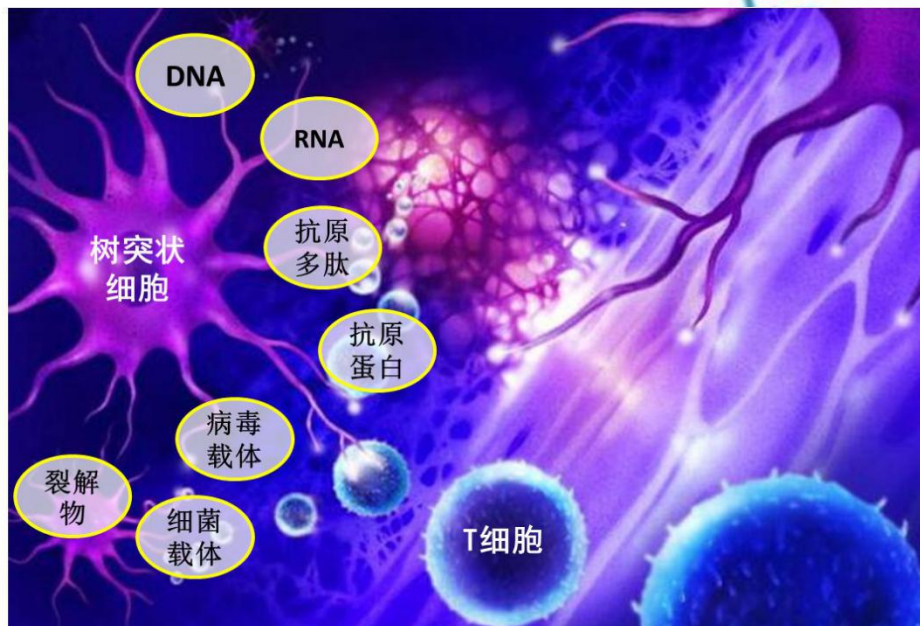
树突状细胞研究进展

一、什么是树突状细胞？

树突状细胞(dendritic cell, DC)是 2011 年度诺贝尔生理学或医学奖获得者 Ralph M. Steinman 发现的一类免疫细胞。随后, DC 被证实在获得性免疫应答中具有关键作用。DC 是目前已知的人体内功能最强大、唯一能激活静息状态下 T 细胞的抗原提呈细胞,具有激活 CD4+辅助 T 细胞(T helper lymphocyte, Th)和细胞毒性 T 细胞(cytotoxic T cell, CTL)。也就是说, DC 是军队中(免疫系统)最厉害的通信兵,特种兵(T 细胞)只听它的指挥。

二、什么是树突状细胞肿瘤疫苗？

树突状细胞肿瘤疫苗,即将肿瘤细胞的 DNA、RNA、肿瘤细胞裂解物、肿瘤抗原蛋白/多肽等致敏 DC 细胞,利用其强大的抗原提呈功能,激活患者体内的 T 细胞等免疫应答反应,从而发挥肿瘤治疗的作用。属于一种治疗性疫苗。



三、树突状细胞肿瘤疫苗的抗肿瘤原理

应用 DC 进行肿瘤免疫治疗的主要机制有:

(1) DC 摄取肿瘤抗原信息后,然后进行加工处理,提呈给 CD4+T 细胞,使之活化并发挥抗肿瘤效应;或提呈给 CD8+T 细胞,使之活化产生特异性的细胞毒性 T 细胞,发挥抗肿瘤效应。

(2) DC 通过提高细胞表面组织相容性复合体(MHC) I 类、II 类分子的表达水平,提呈更多的肿瘤抗原肽,使相应的 T 细胞受体(TCR)被充分结合;同时,DC 提供高水平 B7-1(CD80)、B7-2(CD86)、CD40 等协同刺激分子,使 T 细胞被充分激活。

(3) DC 通过合成和分泌一些细胞因子发挥抗肿瘤作用,如 IL-12。IL-12 诱导 T 细胞、NK 细胞产生大量的肿瘤坏死因子、穿孔素和颗粒酶,从而使肿瘤细胞溶解。

Yilmaz 等[1]发现,患者体内的 DC 数量与肿瘤的临床分期及周围浸润呈负相关,即 DC 越少,临床分期越晚期。这说明,DC 在肿瘤微环境中的数量在肿瘤免疫应答和患者预后中具有重要影响。也有研究发现,尽管在肿瘤微环境中有足量的 DC 浸润,但这些 DC 缺乏提呈肿瘤抗原的能力或者易于凋亡,丧失了 DC 应有的提呈抗原和激活 T 细胞的功能,因此也无法发挥抗肿瘤作用。因此,应用 DC 进行细胞免疫疗法或制备 DC 肿瘤疫苗需要足够多的功能正常的 DC 细胞。

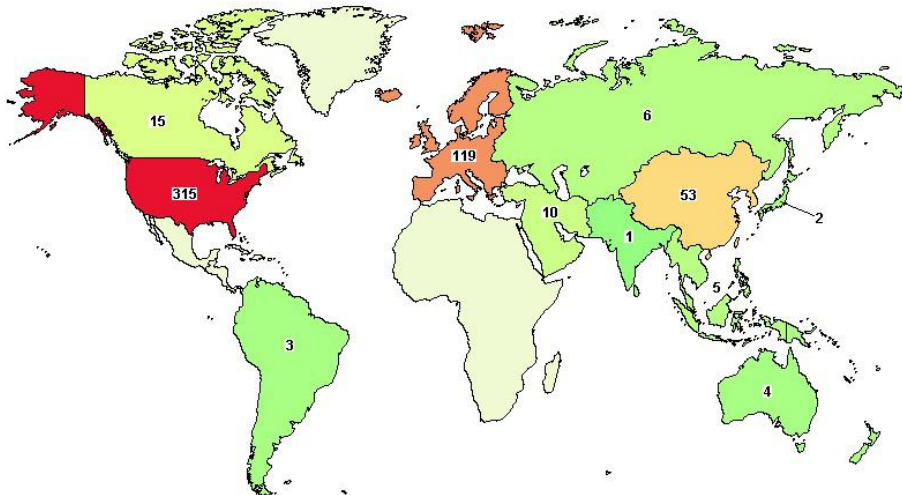
四、 树突状细胞肿瘤疫苗的临床应用

1973 年，Ralph Steinman 发现树突状细胞后，开始长期致力于树突状细胞的研究工作，并揭示了树突状细胞对抗人类疾病的相关机制，证实其在帮助人体抵御病原体入侵中发挥了非常重要的作用。然而 34 年后，Steinman 将目光再次投向 DC 则是希望借助于它来挽救自己的生命。洛克菲勒大学称：“4 年前他被诊断患胰腺癌，利用他自己发现的 DC 细胞免疫疗法延长了生命。”

目前临床研究的 DC 疫苗主要是指直接以 DC 细胞为载体的疫苗，全球在 <https://clinicaltrials.gov> 网站上注册的以 DC 为基础的肿瘤疫苗有 538 项（如下图）。以 DC 为基础的临床试验开展最多的是恶性黑色素瘤，其次是前列腺癌、神经胶质瘤和肾癌患者，目前均开展到 III 期临床试验。

ClinicalTrials.gov
A service of the U.S. National Institutes of Health

Dendritic cell for cancer: 538



Update to Jan, 2017

在恶性黑色素瘤临床研究中，有的采用自体的单核细胞来源的 DC 荷载黑色素瘤多肽作为疫苗制剂，目前试验已经完成。还有的采用自体的 DC 与灭活的自体肿瘤细胞及 GM-CSF 联用，称为 melapuldencel-T 的疫苗，目前还在募集患者中。前列腺癌中，有目前通过 FDA 批准使用的 sipuleucel-T，由自体的 DC 荷载 PAP/GM-CSF 组成，在 III 期临床试验中证实可以延长 4 个月的生存期，但在疾病进展时间上与安慰剂组相比没有显著改变，也不能检测到肿瘤消退。在胶质瘤中，也有荷载自体肿瘤裂解物的 DC 疫苗 DC-VAX-L，目前在募集患者中。肾癌中有电穿孔法转导自体肿瘤的 RNA 和 CD40L mRNA 到 DC 的疫苗，与舒尼替尼联用，目前也还在试验初期。DC 疫苗的整体治疗性应答效率在前列腺癌中有 7.1%，黑色素瘤患者是 8.5%，在肾癌中有 11.5%，在胶质瘤中有 15.6%，部分患者确实有治疗性应答反应，但总体应答率偏低。但是从生存期的数据分析，在上述 4 种肿瘤的的临床试验中，疫苗组平均总生存期比对照组延长至少 20%，甚至有的接近 200%。全球范围的 DC 肿瘤疫苗研究持续进行了数十年，一系列临床试验正在进行或已经完成，目前已经有 4 种 DC 肿瘤疫苗获得了上市批准: Sipuleucel-T、CreaVax RCC、Hybricell 和 DCVax-Brain，但基于 DC 的免疫治疗方法尚未成为肿瘤治疗的一种标准方法。

树突状细胞疫苗治疗晚期黑色素瘤的临床试验

| 研究者 (年份) | 临床阶段 | 疾病阶段, 病例数, DC 疫苗类型 | 结果 |
|----------------------|--------|---|--|
| Schadendorf 等 (2006) | III | IV期黑色素瘤患者随机接受用自体多肽冲击的 DC 疫苗 (53 例) 或氮烯唑胺 (55 例) | DC 疫苗疗法比氮烯唑胺化疗没有更好疗效 |
| Lesterhuis 等 (2011) | I / II | IV期黑色素瘤, 27 例, gp-100 多肽冲击的 DC 疫苗 | 只有 3 例患者延长无进展生存期 |
| Tel 等 (2013) | I | IV期黑色素瘤, 15 例, 注射负载肿瘤抗原相关肽的浆细胞样树突状细胞疫苗 | 中位无进展生存期: 4 个月 中位生存期: 22 个月 |
| Oshita 等 (2012) | II | IV期黑色素瘤, 24 例, 皮下注射 5 种黑色素瘤相关合成的多肽致敏的 DC | 中位生存期: 13.6 个月 |
| Banchereau 等 (2005) | I | IV期黑色素瘤, 22 例, 负载 4 种黑色素瘤组织的抗原多肽的 DC 疫苗 | 估算中位生存期: 12 个月 |
| Aarntzen 等 (2013) | I / II | III/IV期, 33 例, 注射的 DC 负载钥孔血蓝蛋白和单独的 MHC I 分子或 MHC I / II 分子限制性肿瘤相关抗原 | 中位生存期: 15 个月 中位无进展生存期: 5 个月 |
| Ribas 等 (2010) | II | III/IV期, 33 例, 3 种异源的黑色素瘤细胞裂解物冲击的 DC 疫苗 | 1 例完全缓解, 2 例部分缓解和 6 例病情稳定 |
| Lopez 等 (2009) | II | III/IV期, 50 例 (43 例转移, 7 例 III 期), 同种异体细胞裂解物冲击的 DC 疫苗 | 中位无进展生存期: 7 个月 生存期: 15 个月 (在转移性疾病中) |
| Hersey 等 (2008) | I / II | IV期黑色素瘤, 16 例患者接受自体黑色素瘤裂解物致敏的 DC 疫苗和 18 例患者接受黑色素瘤多肽致敏的 DC 疫苗 | 中位生存期: 18.5 个月 3/34 (9%) 患者部分缓解 |
| O' Rourke 等 (2007) | I / II | IV期黑色素瘤, 46 例, 经辐射的自体肿瘤细胞致敏的 DC 疫苗 | 客观疗效: 6/46 (13%; 3 例完全缓解, 3 例部分缓解) |

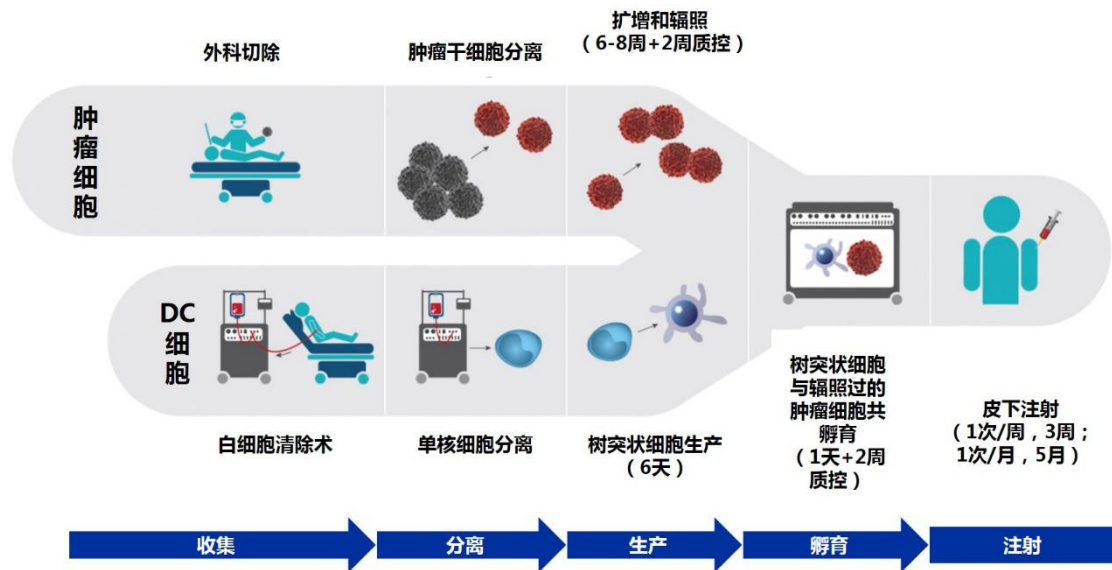
| | | | |
|------------------|--------|--------------------------------------|---------------------------|
| Redman 等 (2008) | I b | IV期黑色素瘤, 24 例, 自体肿瘤裂解物致敏的 DC 疫苗 | 未观察到临床疗效 |
| Ridolfi 等 (2011) | I / II | IV期黑色素瘤, 27 例, 自体肿瘤裂解物致敏的 DC 疫苗 | 客观疗效:37%; 中位生存期: 16 个月 |
| Kyte 等 (2006) | I / II | III/IV期黑色素瘤, 22 例, 肿瘤 mRNA 致敏的 DC 疫苗 | 中位生存期: 12.3 个月 |

表格来自于 Future Oncol. (2016) 12(6), 751-762

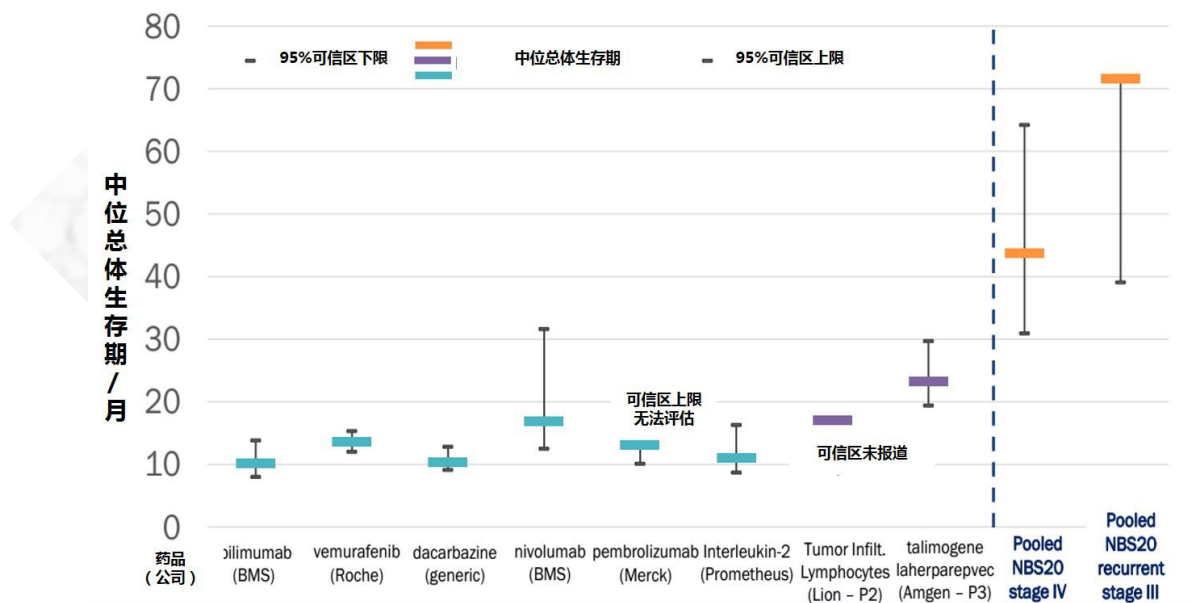


此外，另一项 DC 为基础的肿瘤疫苗 eltrapuldencel-T 也非常值得关注。它来自于一家纳斯达克上市的个体化治疗公司 NeoStem。该公司目前正在开展针对 3 期复发或 4 期转移性黑色素瘤的 III 期临床实验。该药物目前已经获得 FDA 特殊试验方案评价（Special Protocol Assessment）、快车道地位（Fast Track Designation）、孤儿药（Orphan Drug）、EMA 认定的“Advanced Therapy Medicinal Product”。

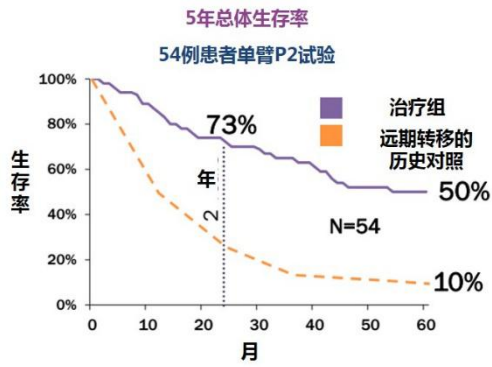
它与常见的 DC 疫苗没有本质差别，只是致敏 DC 的刺激物选择了照射灭活的肿瘤干细胞。根据目前公布的数据显示，其平均 OS 远远高于其他疗法，包括目前热门的易匹单抗（Ipilimumab）和纳武单抗（Nivolumab）。



NBS20 临床II期生存期数据



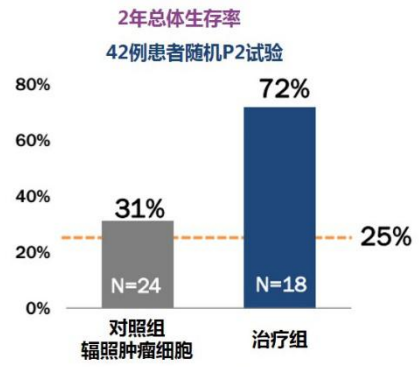
临床II期：2个临床试验数据



50%观察的5年生存率

治疗安全，可耐受
——局部注射部位反应

Dillman, et al. *Cancer Biother Radiopharm* 2009
—— Historical control: *Balch J Clin Oncol* 2009



P=0.007；危险比=0.27

治疗安全，可耐受
——局部注射部位反应

Dillman, et al. *Journal Immunotherapy* 2012
—— Historical control for distant metastases

数据来自于 NeoStem 官网



树突状细胞（DC）为基础的干预治疗癌症患者的最新临床试验

| 方法 | 适应症 | 临床阶段 | 试验状态 | 肿瘤相关抗原 | 备注 | IDs |
|----------------|-----------|-------|------|----------------|-----------------------------|-------------|
| 自体树突状细胞 | 滤泡淋巴瘤 | II | 进行中 | 不明确 | 联合利妥昔单抗和放疗 | NCT01926639 |
| | 黑色素瘤 | I | 不招募 | 不明确 | 联合过继性 T 细胞治疗和 IL-2 | NCT01883297 |
| DC 负载肿瘤相关抗原或多肽 | 乳腺癌 | I | 进行中 | ERBB2 | 单一用药 | NCT02061423 |
| | | I/II | 进行中 | ERBB2 | 单一用药 | NCT02063724 |
| | | | | CCNB1 WT1 | 联合用药和/或新辅助化疗 | NCT02018458 |
| | 多形性成胶质细胞瘤 | I | 进行中 | CD133 | 单一用药 | NCT02049489 |
| | 肝细胞癌 | I | 进行中 | Various | 单一用药 | NCT01974661 |
| | 淋巴瘤 | II | 不招募 | LMP2 | 结合 TLR9 激动剂 | NCT02115126 |
| | 黑色素瘤 | I/II | 终止 | MLANA NY-ESO-1 | 单一用药 | NCT01944709 |
| | 卵巢癌 | n. a. | 进行中 | FOLR1 | 单一用药 | NCT02111941 |
| | 实体瘤 | I | 不招募 | NY-ESO-1 | 联合靶向 NY-ESO-1 肿瘤抗原的外周血淋巴细胞 | NCT02070406 |
| DC 负载肿瘤细胞裂解物 | 脑肿瘤 | I | 进行中 | 全肿瘤相关抗原集 | 联合替莫唑胺，化疗和可选的贝伐单抗 | NCT02010606 |
| | 胶质母细胞瘤 | n. a. | 可行 | 全肿瘤相关抗原集 | 单一用药 | NCT02146066 |
| | 神经胶质肉瘤 | n. a. | 进行中 | 全肿瘤相关抗原集 | 联合替莫唑胺 | NCT01957956 |
| | 黑色素瘤 | II | 进行中 | 全肿瘤相关抗原集 | 联合化疗与以 α 干扰素为基础的免疫治疗 | NCT01973322 |
| | 卵巢癌 | II | 不招募 | 全肿瘤相关抗原集 | 联合 GM-CSF 用药 | NCT02033616 |

| | | | | | | | |
|-----------|--------|-------|-----------|--------------------|---|----------------|-------------|
| | | | 进行中 | 全肿瘤相关抗原集 | 结合护理标准化疗 | NCT02107378 | |
| | | | | | | NCT02107937 | |
| | | | | | | NCT02107950 | |
| | 腹膜恶性肿瘤 | I/II | 不招募 | 全肿瘤相关抗原集 | 联合塞来昔布、 α 干扰素和 TLR3 激动剂 | NCT02151448 | |
| | 前列腺癌 | II | 进行中, 但不招募 | 全肿瘤相关抗原集 | 联合多西紫杉醇 | NCT02105675 | |
| | | | | | 联合激素治疗 | NCT02107391 | |
| | | | 进行中 | 全肿瘤相关抗原集 | 联合标准化疗 | NCT02107430 | |
| | | | | | Combined with radical primary prostatectomy | NCT02107404 | |
| | | | | | 联合多西紫杉醇 | NCT02111577 | |
| | | | | | 单一用药 | NCT02137746 | |
| 肉瘤 | I | 进行中 | | 联合咪喹莫特和吉西他滨 | NCT01803152 | | |
| 基因修饰的 DCs | 白血病 | I/II | 进行中 | 不明确 | 联合过继转移性 CIK 细胞和供者淋巴细胞输注 | NCT01956630 | |
| | 黑色素瘤 | III | 不招募 | 全肿瘤相关抗原集 | 单一用药 | NCT01983748 | |
| | 多发性骨髓瘤 | I | 进行中 | MAGEA3 MAGECA WT1 | 自体造血干细胞移植后单一用药 | NCT01995708 | |
| | 肾细胞癌 | n. a. | 不招募 | 不明确 | | DC 表达作为一种辅助的单剂 | NCT02170389 |
| | | I/II | 进行中, 但不招募 | MUC1 Survivin | 联合过继转移性 CIK 细胞 | NCT01924156 | |
| 混合 | 黑色素瘤 | I | 进行中 | NY-ESO-1 或全肿瘤相关抗原集 | 联合过继性 T 细胞治疗和 IL-2 | NCT01946373 | |

| | | | | | | |
|--------------|------|-------|-----|-----|-----------------|-------------|
| Sipuleucel-T | 前列腺癌 | n. a. | 进行中 | PAP | 单一用药 | NCT02042053 |
| | | I | 进行中 | PAP | 单一用药 | NCT02036918 |
| | | II | 进行中 | PAP | 联合 enzalutamide | NCT01981122 |
| | | | 不招募 | PAP | 联合 tasquinimod | NCT02159950 |

表格来自于 *Oncolmmunology* 3:11, e963424; November 1, 2014。



国外疫苗市场如火如荼，但是国内疫苗的研发处于相对落后的地步。目前仅有长春百克药业公司、海欣生物技术公司、中山大学第一附属医院等几家公司或机构在研发肿瘤疫苗。海欣生物技术公司是目前国内开展较早也是比较领先的生物技术公司，其 III 期临床批件是目前国内为数不多，甚至是唯一的。目前，海欣生物技术的 III 期临床研究还在进行中，期待其有好的结果公布。

五、 树突状细胞肿瘤疫苗的前景

尽管树突状细胞肿瘤疫苗目前在肿瘤消退率上与 PD-1 单抗等手段相比没有优势，但是研究发现，DC 疫苗在延长患者生存时间上疗效更好。也有学者提出，关于疫苗疗效的评价标准建议参考总体生存期和相关免疫学参数，而不是用经典 WHO 或 RECIST 标准。此外，DC 疫苗诱导特异性免疫应答的功能为其他免疫治疗方法提供了有利的条件，以 DC 疫苗为基础的联合疗法（如化疗+DC 疫苗，T 细胞+DC 疫苗，抗体+DC 疫苗等）具有很大的潜力和诱人的前景。

1. Yilmaz T, Gedikoglu G, Celik A, Onerci M and Turan E. Prognostic significance of Langerhans cell infiltration in cancer of the larynx. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2005; 132(2):309-316.

