抗血管生成改善肿瘤微环境在肿瘤免疫治疗中的应用

作者：writer 来源：精准医学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/720.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

免疫疗法已经成为肿瘤学的主要治疗方式，然而，目前大多数癌症患者并没有从这些治疗中获益。在大多实体瘤患者中，血管异常能帮助肿瘤来逃避免疫系统的攻击。这些异常源于血管生成因子的升高，如VGEF和血管生成素2(ANG2)。使用针对这些分子的药物可以提高免疫治疗的响应能力。部分原因是，此类药物可以使异常的肿瘤血管系统正常化，来增加免疫效应细胞的浸润，即将免疫抑制的肿瘤微环境(TME)转变为免疫增强的肿瘤微环境。

异常的肿瘤脉管系统

肿瘤的生长和发展离不开血管的补给。肿瘤血管不仅提供氧气和营养物质，并清除废物，而且为所谓的癌症干细胞提供了有利的环境，为肿瘤细胞的转移和免疫细胞的浸润提供通道。血管结构和功能异常会通过损害灌注来促进肿瘤的恶化，从而导致肿瘤缺氧和低pH值。

抗血管生成改善肿瘤微环境在肿瘤免疫治疗中的应用

首先，肿瘤血管的渗漏，再加上淋巴引流功能紊乱，导致TME间质流体压力升高。肿瘤细胞能够克服这些条件，甚至通过多种机制获得比非恶性细胞更强的生存优势。异常的血管和受损的灌注也可以限制细胞毒性药物和免疫细胞从血液循环进入肿瘤，从而限制它们的抗癌活性。其次，异常的TME可能会调节这些药物和免疫细胞在肿瘤中积累后的有效性。例如，许多药物和免疫细胞需要足够的氧气来杀死癌细胞。另外，各种不同类型的细胞在应对缺氧和低pH值时产生的细胞因子在进入循环系统前(图12)后(图3)会导致免疫抑制。最后，异常血液和淋巴管能通过多个机制促进肿瘤的浸润和转移。例如，由于缺陷的脑内淋巴系统的引流不足，从肿瘤中流出的液体可以将癌细胞转移到附近的肿瘤淋巴血管，从而促进癌细胞的转移。异常渗漏的血管也可以促进脱落的癌细胞进入血液;进入系统循环后，一些肿瘤细胞可以传播到远端器官并形成转移性肿瘤。像VGEF这样的细胞因子，从TME渗透到全身循环，也可以增强转移性癌细胞从血管中流出转移到远端器官。相比之下，虽然CD8+细胞毒性T淋巴细胞(CTLs)也可以定居于肿瘤内，但在TME中存在的多种因素往往会使这些细胞功能紊乱或限制它们进入肿瘤(图12)。

抗血管生成改善肿瘤微环境在肿瘤免疫治疗中的应用

TME正常化可以提高免疫治疗

T细胞的积累是一个多步骤的过程。首先，T细胞必须与黏附分子相互作用，如选择素E、ICAM1

和VCAM1，然后必须穿过内皮屏障。在多种小鼠肿瘤模型中，靶向VGEF—ANG2的双抗A2V在治疗过程中，在血管正常化窗口期能上调黏附分子的表达，然后促进T细胞的积累。在免疫疗法前进行抗血管生成治疗，通过接种疫苗或采用细胞转移方法，增加了肿瘤内T细胞的积累，提高了与单纯接种疫苗相比更好的抗癌效果。此外，T细胞中封闭VGEF会导致血管正常化，改善小鼠的化疗反应。ECs上PD-L1表达上调，使表达PD-1的CTL功能失调，可能是抵抗双重VGEF—ANG2封闭作用的一种机制。类似地，在使用抗VGEFR2疗法治疗后，ECs和肿瘤细胞上都已经证明了PD-L1的上调。细胞毒性T淋巴细胞蛋白4(CTLA-4)和PD-1的ICB可以使移植乳腺癌和其他肿瘤的多个模型中血管正常化。因此，一种思路是将抗血管生成因子和改善肿瘤T细胞功能的治疗方法联合使用。事实上，多个临床前研究的结果证明血管正常化药物与其它减轻T细胞封闭作用的干预措施联合使用的有效性，如免疫检查点抑制剂。

肿瘤血管正常化策略

多种机制导致肿瘤血管功能障碍。其中最主要的是由血管生成和抗血管生成分子介导的信号不平衡。在非恶性组织中，这种平衡被精心维护，以确保血管的正常形态和功能。然而，在癌发生过程中，这种平衡通常会导致血管生成，使血管变得不成熟和不正常。使用抗血管生成药物来恢复这种平衡，使肿瘤血管结构和功能表型更接近于非恶性组织的血管，这一过程被称为正常化。

在小鼠模型上，使用针对血管生成的中央调控器：VGEF的药物，为这一假设提供了有力的证据。例如，在正常化窗口期提供放射治疗，特别是在肿瘤中减轻了缺氧的情况下，其结果优于在此窗口外单独进行辐射治疗时所取得的效果。在一些临床前和临床研究中，多个机构也为这一假说提供了证据。我们最初的研究集中在细胞毒性疗法上，但随后在临床前研究表明，使血管正常化抗VGEF药物剂量也会将免疫抑制的TME转化为免疫支持的环境，并改善基于疫苗的抗癌免疫疗法的效果。多个其它组织使用不同的抗VGEF药物，以及不同的免疫疗法进行的临床前研究也表明了这一问题，多种组合疗法目前正在进行临床试验。

VGEF和ANG2

在肿瘤免疫抑制中的重要作用

在TME中VGEF至少通过四种不同的机制诱导肿瘤相关的免疫抑制(图1)。首先，增加的VGEF直接抑制CTL的转运、增殖和效应功能;其次，VGEF抑制了DC细胞的成熟和抗原呈递，阻碍了T细胞的激活，从而削弱了T细胞介导的抗癌免疫反应;第三，高水平的VGEF促进免疫抑制细胞的招募和增殖，包括Treg细胞、MDSCs和前肿瘤M2样TAMs;第四，VGEF促进血管生成，导致肿瘤血管系统异常，导致缺氧和低pH值，又促进了局部(图2)和系统(图3)的免疫抑制。

抗血管生成改善肿瘤微环境在肿瘤免疫治疗中的应用

与VGEF不同，ANG2是另一个起关键作用的血管生长免疫调节物。在实验模型中，激活的ANG2信号已经被证明通过多种机制来促进肿瘤的免疫抑制。首先，ANG2上调黏附分子来增加白细胞同内皮细胞的相互作用，从而促进了MDSCs、Treg细胞和诱导免疫抑制的TIE2-表达单核细胞的招募;其次，ANG2扰乱了EC和外周细胞接触，从而促进了免疫细胞从脉管系统转移到TME;最后，ANG2还通过抑制肿瘤坏死因子(TNF)的分泌来调节单核细胞的功能，从而限制了它们的抗癌活性。

抗VGEF药物剂量的重要性

临床前数据表明，抗VGEF疗法通过对未成熟血管的修剪，导致血管正常化，并招募活化外周细胞来实现血管正常化。在小鼠和人类肿瘤中，抗VGEF治疗的血管正常化可能在一天内发生。在老鼠身上持续大约1周，人中持续几个月，这依赖于肿瘤类型和VGEF药物的剂量。当大量的血管被修剪，或者当肿瘤转向使用其它血管生成途径或血管招募的替代机制时，血管正常化的窗口期就会结束。但高剂量的抗血管生成药会导致过量的血管修剪，从而导致短暂的正常化窗口期，从而加剧TME的缺氧和酸中毒。高剂量的抗VGEF药物还能增加细胞外基质的沉积，再加上缺氧，就能促进免疫抑制和/或肿瘤免疫细胞的渗透，如单核DE和颗粒状的髓源性抑制细胞(MDSCs)。

相比之下，低剂量的抗血管生成药可能诱发长给药时间的血管正常化窗口期。恢复肿瘤的氧化环境和生理pH可能会改善浸润性免疫细胞以及放射治疗和许多药物的抗癌活性(图24)。癌症治疗过程中，耐药的癌症干细胞存在于低氧环境中，过量的抗血管疗法会导致缺氧，从而支持这些细胞。低剂量的抗血管生成因子也可以减少这些细胞的数量，从而避免或延缓治疗的耐药性。因此，为了充分发挥抗血管生成治疗的潜力，抗VGEF药物的剂量和给药时间表可能需要根据肿瘤血管和/或VGEF的基线水平进行调整。

抗血管生成改善肿瘤微环境在肿瘤免疫治疗中的应用

VGEF和ANG2双靶点药增加

血管TME正常化并促进肿瘤免疫治疗

VGEF和ANG2在肿瘤血管生成方面的互补作用，激发了大量的临床前研究，在一些临床前模型中，这种双重的阻断可以控制肿瘤生长和转移。例如，与抗VGEF或抗ANG2单药治疗相比，双VGEF-ANG2阻断延长了小鼠模型中恶性胶质瘤、黑素瘤、胰腺神经内分泌肿瘤(PNETs)和转移性或早期(切除)乳腺癌的小鼠的生存率。双VGEF-ANG2抑制在乳腺癌模型中也被证明比抗VGEF单一疗法更有效。综合来看，这些发现表明双抗血管生成疗法的好处取决于肿瘤类型(或使用的模型)、疾病进展的阶段以及TME的具体特征。

目前，正在进行多项临床试验，以调查VGEF和ANG2的双重抑制对癌症患者的作用。我们推测，双VGEF—ANG2靶向制剂的效果甚至可以通过使用低剂量的抗VGEF药物来进一步改善。目前，对于针对VGEF和ANG2的双靶点药剂的剂量和给药时间安排(例如，同时或连续的)研究不足，因此，在临床试验中，对双抗血管增生疗法的剂量进行仔细选择对于避免过度修剪血管和增加药物对肿瘤细胞的输送至关重要。

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发