

多肽药物在肿瘤免疫治疗中的研究进展

王 淇 张 强 钟 月 白云峰

江苏恒瑞医药股份有限公司 江苏连云港 222069

摘 要: 肿瘤免疫治疗是一种通过激活人体自身免疫系统来对抗肿瘤的治疗手段, 随着肿瘤免疫机制研究的不断深入, 肿瘤免疫治疗成为研究的热点, 研发诸如靶向药物、抗肿瘤多肽以及个体化靶向抗肿瘤多肽等肿瘤免疫药物。本文拟从多肽类药物抗肿瘤免疫调节作用以及应用等方面, 对近几年国内外的研究进展作简要概述, 为多肽免疫调节作用及其机制的深入研究提供参考, 也为其临床开发与应用提供新的思路。

关键词: 多肽; 免疫治疗; 肿瘤

引言

肿瘤免疫治疗已经逐步进化为继传统手术、放射治疗、化学治疗及靶向干预后的一种新型治疗手段, 临床应用前景很广。肽分子介于小分子药物、抗体类药物之间, 兼备一些特异性与更佳的组织渗透特性, 为近来免疫检查点干预研究中的重要方向^[1]。肽类候选物的药物开发依然面临较多限制, 包括在生理环境下易被降解的问题, 同时在口服途径下生物利用率较低。为解决酶解造成的稳定性难题, 科研人员尝试了多种设计策略: 引入非天然构象的氨基酸、使用环形结构修饰方法、借助镜像肽筛选平台构建全D型氨基酸序列的活性分子。本文重点梳理多肽药物在肿瘤免疫治疗和临床诊断方面的尖端潜力与发展趋势。

一、多肽药物的类型与设计策略

(一) 单靶点免疫检查点阻断多肽

免疫检查点作为调控免疫反应活性的重要节点, 在肿瘤细胞躲避宿主免疫监视的过程中拥有关键影响。中等分子量的多肽类药物凭借结构灵活性高、靶点识别能力强、生物相容性优良等特征, 逐渐转变为免疫干预研究的重点方向。在肽类筛选技术方面, 利用噬菌体展示、mRNA展示平台及细菌外膜展示等高通量技术, 研究者已经顺利找到一系列具备靶向PD-1/PD-L1能力的功能性肽分子, P-F4、CLP002、TPP-1和sPAM等L-型线性多肽, 都显示出较佳的配体结合能力^[2]。为了提高结构稳定性与延展体内代谢周期, 采用了环肽构型设计策略。例如经由特定环肽噬菌体文库挑选出的PD-1结合肽C8, 于多种肿瘤模型中表现出显著的抑瘤潜能; 同时对PD-L1的环形拮抗肽pep-2则经由稳定构象增强与受体

的亲合力, 在小鼠CT26模型中显示出优异的抗癌效果。对于L-构型肽容易降解的问题, 镜像噬菌体筛选方法逐渐成为优化方向, 可以有效规避常见的蛋白酶降解路径。依据此理念, 研究团队构建了首个靶向PD-L1的全D-型多肽oPPA-1, 且更进一步开发出亲和力更强的变体OPBP-1, 在动物模型中表现出优异的稳定性与吸收效率, 成为首例口服递送的免疫检查点肽类抑制剂^[3]。免疫检查点肽类阻断剂的研究已呈现出“结构由线性转向环形、构型由L型演化为D型、递送方式由注射拓展到口服”的多重演进路径。

(二) 双功能/多功能多肽分子

相比复杂的抗体构建策略, 此类双功能肽在设计逻辑、结构组装及合成路径方面更为简明紧凑, 具备更高的可行性。在近期研究中构建了一种新型双靶点抑制肽Pal-DMPOP。该分子由免疫检查点PD-1/PD-L1拮抗肽OPBP-1的核心活性区段, 与抑制CD47/SIRP α 信号轴的功能肽pep-20的关键片段拼接而成。Pal-DMPOP可同步干预T淋巴细胞及巨噬细胞上的免疫调节位点, 进而增强体内抗肿瘤免疫反应, 发挥多层次的治疗潜力。另一项实验中, 研究团队将OPBP-1的核心序列与具有抗血管生成活性的DA7R肽段进行耦合, 并进一步通过连接白蛋白结合基序DSP, 实现分子长效性设计, 形成双功能候选肽DSPOGS, DA7R能有效抑制肿瘤微环境中异常血管生成过程, 但该机制也可能间接限制免疫细胞向瘤区的深入浸润。DSPOGS通过一体化设计整合免疫激活与抗血管生成功能, 在体内实验模型中展现出优异的协同抗癌活性, 有望突破单机制治疗的局限性。

(三) 自组装与递送型多肽

与抗体-药物偶联物相比, 肽分子在与小分子药物

连接方面具备更高的结构适应性与合成效率，因而使偶联过程更为简便。相关研究中，科学家把放射治疗增敏类小分子与PD-1/PD-L1拮抗肽DPPA-1连接起来，构建出拥有两性分子的肽-药物偶联系统。该构型具备自组装成纳米结构的能力，同时可以稳定包载TLR7/8激动分子。此类复合系统在增强肿瘤放疗敏感性、激活先天免疫机制以及增强适应性免疫反应等方面呈现出明显的协同效果。另一项研究探索了将DPPA-1与化疗药物多柔比星偶联，并借助添加专为基质金属蛋白酶2设计的响应性底物序列，达成对特定酶活性的精准触发。所得纳米颗粒结构在肿瘤微环境中可被MMP2特异性切割，从而释放载药成分^[4]。这一过程不仅诱发化疗药物的细胞毒活性，还触发T细胞依赖的免疫应答，实现治疗机制的双重联动。

二、多肽药物的免疫调节机制

(一) 先天免疫应答的激活

先天免疫是机体抵御病原入侵的第一道防线。多肽类药物能经由多种途径激发自然杀伤细胞、巨噬细胞及髓源性抑制性细胞等先天免疫细胞，提高其抗肿瘤功能。一些低分子量活性肽已证明可加强NK细胞细胞毒性，推动其释放干扰素 γ 、穿孔素等效应因子，增强对肿瘤细胞的辨识与杀伤能力。多肽还能经由与Toll样受体或其他模式识别受体交互，引发抗病毒状态，激活干扰素信号通路，提升免疫系统的整体警觉性。巨噬细胞的功能分化在调控免疫应答中发挥关键作用^[5]。多肽可激发M2型免疫抑制表型向M1型促炎型转变，提高肿瘤微环境中IL-12、TNF- α 等炎症因子水平，强化抗原呈递功能，进而活化T细胞介导的后续应答。通过噬菌体展示技术筛选的CD47/SIRP α 通路拮抗肽pep-20及其改进型pep-20-D12，可明显强化巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬活性，同时规避传统抗体因ADCC效应所造成的红细胞吞噬副作用，展现出更佳的选择性与安全性。多肽还能影响免疫关联器官的发育与功能状态。动物实验证明，多种来源的活性肽能明显提高胸腺、脾脏指数，改善免疫器官结构和细胞组成，间接强化免疫系统的系统性响应能力。

(二) 适应性免疫应答的增强

多肽分子在这一免疫过程中的作用表现为多途径的正向调控，一类多肽可模拟抗原表位结构，在体内诱导特异性CD8⁺细胞毒T淋巴细胞的免疫反应。MAGE和NY-ESO-1等肿瘤相关抗原肽段能够与MHC-I分子形成复合物，经树突细胞加工并递呈至初始T细胞，进而引

导其增殖与记忆表型分化。将此类特异性肽段应用于多肽疫苗构建中，并结合适当佐剂与靶向递送系统，可有效提高其免疫激活效率和治疗响应水平。另一类多肽药物则可阻断T细胞功能受限相关的免疫检查点分子之间的相互作用，从而逆转免疫抑制状态^[6]。以PD-1/PD-L1轴为例，经镜像噬菌体筛选获得的D-型多肽如DPPA-1和OPBP-1，在维持良好靶点结合能力的同时，显著促进CD8⁺T细胞向肿瘤组织的浸润与杀伤活性。针对LAG-3/MHC-II通路设计的环肽结构C25可有效增强肿瘤浸润性T细胞比例，促进细胞因子的释放，并减少Treg细胞的富集，打破免疫抑制微环境的屏障。在维持免疫应答的持久阶段，多肽分子通过调控T细胞耗竭相关信号通路、激发记忆T细胞形成机制以及延缓效应功能衰退，进一步提升免疫反应的广度与强度。

(三) 肿瘤微环境重塑

多肽药物因具备精准识别靶点的能力、作用机制明确及良好的结构可调性，近年来在TME调控方面展现出显著潜力，逐渐被视为重塑肿瘤免疫状态的重要策略。一方面，多肽分子可靶向抑制免疫抑制通路，打破TME中的免疫耐受格局。在肿瘤组织中高表达的PD-L1、TIGIT、LAG-3等免疫检查点分子，常导致效应性T细胞功能低下，从而形成“免疫抑制型”环境。研究人员利用噬菌体展示与镜像筛选平台，开发出一系列DPPA-1与OPBP-1等具备酶稳定性的D型构型抑制肽，已被证实可显著增强肿瘤浸润CD8⁺T细胞的杀伤能力。除PD-L1轴外，针对TIGIT/PVR、LAG-3/MHC-II及VISTA/PSGL-1等免疫通路的肽类分子，也可有效调节TME内各类免疫细胞群体的功能状态，激活局部免疫反应^[7]。另一方面，肽类药物可调控免疫抑制细胞的功能极化，尤其是对肿瘤相关巨噬细胞与髓系来源抑制细胞的干预具有重要意义。TAMs多呈现M2极化表型，参与免疫抑制、血管重构与侵袭扩散，而多肽介导的干预可促使其向M1型免疫促炎表型转变，从而提升IL-12、TNF- α 等促炎因子的表达水平，增强免疫效应细胞的杀伤活性。以CD47/SIRP α 轴为靶点的功能性肽段pep-20及其D型变体pep-20-D12，通过干预“别吞我”信号，有效增强巨噬细胞对肿瘤的吞噬能力，同时避免对正常红细胞的误伤，兼顾治疗效果与生物安全性。此外，TME中酸性代谢产物积累已被证实对免疫细胞功能构成压制^[8]。

三、多肽药物在肿瘤免疫治疗中的应用现状

肽类药物已经发展为当前肿瘤免疫治疗领域的重要研究方向，因为其于多靶点干预及多种机制调节中展现

出卓越的应用潜能。前期试验阶段,相关候选分子针对免疫检查机制抑制、免疫细胞功能增强与肿瘤微环境再塑等多个维度,已经完成了体内外功能测试,展现出优秀的免疫活性与抗肿瘤效应。免疫检查机制的干预研究中,对于PD-1与PD-L1相互作用的多肽结构被受到普遍重视^[9-10]。研究人员利用噬菌体展示体系,筛选出一系列P-F4、CLP002、TPP-1等L型直链多肽,但因为其结构并不稳定,容易在生理条件下降解,制约了其应用拓展。为增强构象稳定性,构造了环状结构如C8与pep-2,且在CT26等小鼠模型中表现出显著的抗癌潜能。结构改良方面,D型构象多肽的导入明显提高了其体内稳定性与抗酶降解特性。运用镜像筛选平台研发的D型PD-L1抑制肽oPPA-1与OPBP-1,表现出超越L型多肽的药代动力学参数。OPBP-1通过三甲壳壳聚糖凝胶包载后,可经口给药,且在大鼠模型中血药浓度与口服吸收效率明显提高。除了PD-1/PD-L1轴外,多种新靶点抑制剂也取得进展。D型构象的DTBP-3靶向TIGIT/PVR路径,在CT26与4T1肿瘤动物模型中有效提升T细胞反应并抵抗PD-1耐药。另一类C25环状多肽针对LAG-3/MHC-II通路,可以增加CD8⁺T细胞对肿瘤组织的浸润能力,并明显减少免疫抑制相关的调节性T细胞比例,有助于局部免疫状态的改善。在非特异性免疫的调节方面,多肽借助激发如巨噬细胞和髓源抑制细胞等先天免疫组分,进而达成肿瘤微环境的有利改造^[11]。pep-20及其D型衍生物pep-20-D12能有效提升巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬行为,同时避免传统抗体类药物中由Fc结构导致的红细胞副损伤问题,提高了治疗特异性与安全水平。对于VISTA/PSGL-1靶向构建的Pal-DVS3,在仿真肿瘤酸性环境中激活CD8⁺T细胞功能,进而削弱局部免疫抑制。值得注意的是,基于自组装特性的多肽系统为药物输送与免疫激活的协同提供了新技术方案。某些结构可自组装为纳米纤维形式的多肽材料,除了用作抗原载体外,还具备激活树突细胞的能力,增强抗肿瘤免疫反应,为集成型免疫治疗策略奠定了基础。

结语

尽管当前被批准进入临床阶段的多肽药物种类有限,然而众多早期研究已经证明此类分子在调节肿瘤免疫应答方面展现出显著潜力,并具有一定的抑癌能力与较高的生物安全水平。上述特性在限制恶性细胞增殖及提升

患者生活状态方面具有重要价值,彰显其在免疫相关抗癌策略中的巨大潜力。围绕多肽介导的抗肿瘤免疫过程展开深入探索,有望推动治疗手段的革新,为恶性疾病的干预提供新的理论依据与实践方向。

参考文献

- [1]Vlieghe P, Lisowski V, Martinez J, et al. Synthetic therapeutic peptides: science and market[J]. Drug Discovery Today, 2010, 15(1-2):40-56.
- [2]牛潇爽, 胡争, 周秀曼, 等. 多肽药物在肿瘤免疫治疗中的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2023, 50(06): 272-277.
- [3]孙晓颖, 郑源强, 崔正荣, 等. Anti-PD-1单抗药物在肿瘤免疫治疗中的研究进展[C]//中国免疫学会. 第十三届全国免疫学学术大会摘要汇编. 内蒙古医科大学自治区分子生物学重点实验室, 2018: 418-419.
- [4]张莹瑄, 陈文莉, 陈红宇, 等. 多肽聚合纳米药物在肿瘤靶向治疗中的研究进展[J]. 上海中医药大学学报, 2022, 36(S1): 291-295.
- [5]李琬琼, 高艳锋. 抗肿瘤多肽药物研究进展[J]. 药学进展, 2019, 43(10): 759-766.
- [6]李晨, 祁迎秋, 王亚洲, 等. 基于靶向调控肿瘤微环境的多肽纳米药物系统研究进展[J]. 功能高分子学报, 2019, 32(5): 567-581.
- [7]Qian Y, Sun Y, Shi P, et al. Development of LAG-3/FGL1 blocking peptide and combination with radiotherapy for cancer immunotherapy[J]. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2024, 14(3):1150-1165.
- [8]孙宝华, 李方达, 聂浩, 等. 免疫蛋白酶体亚单位低分子量多肽7(β 5i)的研究进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2018, 17(8): 621-625.
- [9]陈萌, 曲桐, 徐石海. 两个海洋环肽Galaxamide类似物的合成及抗肿瘤活性研究[J]. 化学与生物工程, 2012, 29(5): 8-11.
- [10]张丹, 孙玉红, 李茂, 等. 美洲大蠊多肽提取物对荷瘤小鼠肿瘤生长及免疫功能的影响[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(6): 681.
- [11]章钰辰, 严雪绮, 蒋梦萍, 等. 脾多肽对乳腺癌荷瘤小鼠的抑癌效应及肿瘤免疫微环境影响的实验研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2022, 27(4): 297-302.