

# 肿瘤的适应性治疗:靶向肿瘤进化

张丹丹<sup>1</sup> 岳红云<sup>2</sup> 张百红<sup>1</sup>

<sup>1</sup>解放军联勤保障部队第九四〇医院肿瘤科,兰州 730050; <sup>2</sup>解放军联勤保障部队

第九四〇医院眼科,兰州 730050

通信作者:张百红,Email: bhzhang1999@126.com

**【摘要】** 肿瘤是进化的产物,靶向肿瘤进化是有希望的肿瘤治疗方法。肿瘤适应性治疗指通过选择适应和共同进化从而阻滞肿瘤进化,其方法是重构人体和肿瘤的血管、免疫、代谢、微生物群和生物钟功能,促进人体与肿瘤作为整体共同进化,从而实现“适应”和“共生”的肿瘤治疗策略。

**【关键词】** 肿瘤; 治疗学; 克隆进化

DOI: 10.3760/cma.j.cn371439-20191202-00038

## Adaptive therapy of human cancers: targeting cancer evolution

Zhang Dandan<sup>1</sup>, Yue Hongyun<sup>2</sup>, Zhang Baihong<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Oncology, 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of People's Liberation Army, Lanzhou 730050, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of People's

Liberation Army, Lanzhou 730050, China

Corresponding author: Zhang Baihong, Email: bhzhang1999@126.com

**【Abstract】** Cancer develops as result of evolution and targeting cancer evolution may be a promising cancer therapeutics. Cancer adaptive therapy is defined as targeting cancer evolution through selective adaption and co-evolution. Adaptive therapy of human cancers provides new insight into the strategies for adaption and integration through reprogramming the functions of vessel, immune, metabolism, microbiota and circadian clock, and facilitating hosts and their cancers evolution as a unit.

**【Key words】** Neoplasms; Therapeutics; Clonal evolution

DOI: 10.3760/cma.j.cn371439-20191202-00038

进化的本质是变异、遗传、选择和时间。肿瘤是一类克隆进化疾病,非整倍性和染色体不稳定驱动肿瘤克隆进化。肿瘤克隆进化为精准医学提供了新的参数:时间,也为研究人类肿瘤的适应性治疗提供了新思路<sup>[1]</sup>。肿瘤治疗的靶标不仅仅是肿瘤的驱动基因,更要考虑肿瘤的克隆进化,靶向肿瘤进化的适应性治疗将改变目前的肿瘤治疗策略<sup>[2]</sup>。肿瘤适应性治疗包括选择适应和共同进化两方面内容。

## 1 选择适应

### 1.1 选择放松促进肿瘤发生

肿瘤是进化的产物。衰老相关基因和肿瘤驱动基因并不能通过遗传影响后代,而是在自然选择中被放松,这种选择放松使这些中性基因突变得以保留并逐步突变累积,最终导致肿瘤发生<sup>[3]</sup>。肿瘤形成后呈中性进化,几乎没有阴性选择,这使肿瘤突变被人体适应而获得生存优势<sup>[4]</sup>。

### 1.2 选择压力改变肿瘤进化

肿瘤遵守突变、适应和生长的进化规则,但因肿瘤的多克隆群、染色体不稳定和表型可塑性而呈现不同于种族的进化模式<sup>[5]</sup>。肿瘤细胞及其微环境具有与机体器官相似的进化过程,高适应潜能的肿瘤细胞还保持高选择优势。传染性肿瘤为研究肿瘤的进化模式提供了理想的模型,Ujvari 等<sup>[6]</sup>通过分析传染性肿瘤的进化和选择发现,传染性肿瘤能够适应它们的微环境和大环境,进化论同样适应于这类肿瘤。澳洲袋獾面部肿瘤病(devil facial tumour disease, DFTD)、犬传染性性病肿瘤(canine transmissible venereal tumor, CTVT)和软蛤白血病3种传染性肿瘤具有不同的进化途径:越古老的细胞株越稳定,DFTD 呈线性进化,软蛤白血病呈基因组不稳定性。当3种肿瘤在选择压力下适应时,CTVT 和宿主共同进化而呈平衡状态,DFTD 和软蛤白血病则呈现动态进化。肿瘤基因组的绝大多数分子改变并不是自然选择的结果,而是随机漂移的累积<sup>[7]</sup>。虽然大多数肿瘤呈中性进

化,但在极端体细胞突变负荷肿瘤中也有其他进化模式:高突变负荷肿瘤显示负选择,而低突变负荷肿瘤呈现正选择,提示选择影响肿瘤的适应<sup>[8]</sup>。

### 1.3 选择适应抑制肿瘤进展

适应是生物体应用遗传或非遗传机制改变它们的表型,从而提高适应性的过程。有研究显示肿瘤治疗可以诱导宿主介导的局部和全身反应并改变肿瘤微环境的平衡,从而促进肿瘤进展<sup>[9]</sup>,重构人体和肿瘤的血管、免疫、代谢、微生物群和生物钟功能,促进其功能正常化,则可能抑制肿瘤进展。所有实体瘤都需要血管供能来维持生长,虽然诱导新生血管是实现肿瘤生长的关键,但血管生成抑制剂疗效一般,肿瘤可能利用周围组织的血管继续生长,这种血管共同选择影响血管生成抑制剂的治疗反应,而诱导血管正常化是有希望的治疗策略<sup>[10]</sup>。并非所有肿瘤都能产生新抗原并能激发有效的抗肿瘤免疫反应,在治疗肿瘤的过程中,与其诱导增强免疫不如重构正常免疫<sup>[11-12]</sup>。肿瘤也呈现重构的代谢活性,不同代谢改变可影响免疫细胞的行为,特别是肿瘤浸润免疫细胞受肿瘤细胞代谢失调的影响,其抗肿瘤免疫反应下降,靶向肿瘤代谢的药物可以重构微环境,从而提高肿瘤浸润免疫细胞的抗肿瘤免疫反应<sup>[13]</sup>。人类的微生物群存在于宿主上皮屏障,由共生细菌和其他微生物构成,恢复肿瘤微生物群正常是实现肿瘤精准治疗的基础,而重新设置生物钟以恢复肿瘤内紊乱可能成为肿瘤适应性治疗的重要内容<sup>[14-15]</sup>。

## 2 共同进化

肿瘤的进化比人类进化的脚步快,如果人体和共生肿瘤作为一个整体进行全基因组进化,则可能实现肿瘤的适应性治疗<sup>[16]</sup>。DFTD 严重影响袋獾种族,最近研究显示袋獾保留了对 DFTD 的适应性潜能,包括快速进化和免疫反应<sup>[17]</sup>。

### 2.1 改变进化游戏

肿瘤细胞协作肿瘤的标志性特征,主要是通过分泌一些扩散性因子影响肿瘤微环境中的肿瘤细胞和基质细胞。细胞协作不能简单地用细胞集体行为有利于肿瘤发展来解释,因为不协作肿瘤细胞群也能通过肿瘤细胞分泌的扩散性因子而发生侵袭转移。进化游戏理论可以解释肿瘤细胞之间的协作,改变进化游戏可能是潜在的靶向肿瘤进化的治疗策略<sup>[18]</sup>。Karlsson 等<sup>[19]</sup>通过对 54 种儿童肿瘤的 250 个瘤体基因组分析显示,肿瘤细胞呈现 4 条进化轨迹:容忍、共存、竞争和混乱,改变进化轨迹可能实现治疗肿瘤的目的。靶向肿瘤微环境中的成纤维细胞可能改变肿瘤的进化规则,使耐药肿瘤细胞并非在进化过程中都

能够获胜<sup>[20]</sup>。

### 2.2 促进克隆竞争

克隆竞争指液体活检实时监测亚克隆生长比例并选择针对不同克隆的治疗,或通过肿瘤细胞克隆之间的竞争从整体上控制肿瘤生长。细胞竞争能够清除肿瘤细胞,肿瘤细胞表面大量表达“赢”花膜蛋白,较基质中表达“输”花膜蛋白的正常细胞有更多的生存优势,这种适应性指纹是肿瘤细胞竞争性生长的基础<sup>[21]</sup>。Janiszewska 等<sup>[22]</sup>研究显示,表达白细胞介素 11 和血管内皮生长因子 D 的乳腺癌细胞亚克隆群相互协作可促进乳腺癌转移,并形成由驱动和中性亚克隆构成的多克隆转移灶。进一步研究显示,亚克隆群之间的协作受局部和全身的微环境调控,而表达白细胞介素 11 的亚克隆反过来刺激微环境中的中性粒细胞浸润,而中性粒细胞浸润可促进转移、克隆生长。化疗诱导的衰老肿瘤细胞能够吞噬周围肿瘤细胞而获得生存优势<sup>[23]</sup>。

### 2.3 免疫阻断进化

免疫阻断进化包括输注嵌合抗原受体 T 细胞阻断肿瘤进化或增加肿瘤新抗原刺激免疫反应控制进化。CTVT 可以自发消退也可以经长春新碱治疗后消退,但对于消退的机制知之甚少。Frampton 等<sup>[24]</sup>对长春新碱治疗后的 CTVT 组织标本进行转录、甲基化和功能通路分析发现,CTVT 的消退机制包括先天免疫激活、免疫细胞浸润至肿瘤、上皮组织重建、细胞周期阻滞和损伤组织修复。趋化因子配体 5 可能是肿瘤消退的主要驱动者,提示先天性免疫在肿瘤消退中的关键作用。肿瘤进化也可能是免疫编辑的结果,高免疫浸润的肿瘤区域则表现为持续的免疫编辑,其机制可能是免疫编辑影响抗原呈递或新抗原突变<sup>[25]</sup>。免疫微环境影响肿瘤进化,免疫豁免区的转移性克隆多呈现支型进化<sup>[26]</sup>。免疫治疗可促进肿瘤和免疫共同进化,Riaz 等<sup>[27]</sup>通过全外显子、转录组学和 T 细胞受体测序分析接受纳武单抗治疗的黑色素瘤患者标本发现,免疫治疗可使患者肿瘤突变负荷和新抗原负荷降低,肿瘤呈多种进化模式,同时肿瘤微环境中不同免疫细胞亚群和免疫检查点基因增加。结直肠癌肿瘤在西妥昔单抗治疗过程中呈免疫进化,表现为肿瘤微环境中免疫浸润增加以及免疫检查点抗程序性死亡受体配体 1 和淋巴细胞激活因子 3 高表达<sup>[28]</sup>。靶向治疗可促进肿瘤中耐药细胞克隆形成,这些耐药细胞由一些慢周期细胞构成并可促进肿瘤转移<sup>[29]</sup>。先天性免疫反应在人体免疫中具有重要作用,利用先天性免疫可能开启持久控制肿瘤的新窗口<sup>[30]</sup>,也构成了肿瘤适应性治疗的主要内容。

## 2.4 靶向进化基因

肿瘤中存在肿瘤特异表达的进化新基因 (tumor specifically expressed evolutionarily novel, TSEEN)。TSEEN 基因的功能并不确定,通过研究鱼类和其他高级脊椎动物 TSEEN 基因表达和功能发现,TSEEN 基因可能参与人类肿瘤的进化<sup>[31-32]</sup>。Auslander 等<sup>[33]</sup>通过突变时间序列的机器学习肿瘤进化模式发现,乘客基因突变与肿瘤驱动基因相互作用共同促进人类肿瘤进化,原癌基因、抑癌基因和分化基因甚至同时进化。人类肿瘤的重要特征之一是肿瘤内基因异质性和不稳定性,肿瘤模型也呈现基因进化<sup>[34]</sup>,靶向这些进化基因是实现人体与肿瘤共同进化的重要途径。基于 CRISPR 的基因编辑能够增强正常内源性基因表达和抑制病理性基因表达,因此重新编辑人类基因组的基因药物已成为肿瘤治疗的新模式<sup>[35-36]</sup>。最新研究发现,检测脑胶质瘤患者脑脊液的肿瘤 DNA 可以追踪肿瘤的进化,而控制基因进化可能实现脑胶质瘤的靶向基因治疗<sup>[37]</sup>。应用短期记忆信息网络学习肿瘤进化过程,精准预测不同时间的肿瘤突变负荷和突变率<sup>[38-39]</sup>,可为临床医生决策提供帮助,预示了未来肿瘤适应性治疗的方向。

## 3 结语

越来越多的证据支持肿瘤细胞进化促进了肿瘤治疗的耐药,只有靶向肿瘤进化的治疗才可能获得持久的治疗效果。靶向肿瘤进化的适应性治疗将成为未来肿瘤治疗的新策略。肿瘤的适应性治疗将重构人体和肿瘤的血管、免疫、代谢、微生物群和生物钟功能,促进人体与肿瘤作为整体共同进化,从而实现“适应”和“共生”的肿瘤治疗目标。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Baez-Ortega A, Gori K, Strakova A, et al. Somatic evolution and global expansion of an ancient transmissible cancer lineage [J]. *Science*, 2019, 365 (6452): pii: eaau9923. DOI: 10.1126/science.aau9923.
- [2] Amirouchene-Angelozzi N, Swanton C, Bardelli A. Tumor evolution as a therapeutic target [J]. *Cancer Discov*, 2017. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-0343.
- [3] Cui R, Medeiros T, Willemsen D, et al. Relaxed selection limits lifespan by increasing mutation load [J]. *Cell*, 2019, 178(2): 385-399. e20. DOI: 10.1016/j.cell.2019.06.004.
- [4] Bakhom SF, Landau DA. Cancer evolution: no room for negative selection [J]. *Cell*, 2017, 171(5): 987-989. DOI: 10.1016/j.cell.2017.10.039.
- [5] Turajlic S, Sottoriva A, Graham T, et al. Resolving genetic heterogeneity in cancer [J]. *Nat Rev Genet*, 2019, 20(7): 404-416. DOI: 10.1038/s41576-019-0114-6.
- [6] Ujvari B, Papenfuss AT, Belov K. Transmissible cancers in an evolutionary context [J]. *Bioessays*, 2016, 38 (Suppl 1): S14-S23. DOI: 10.1002/bies.201670904.
- [7] Cannataro VL, Townsend JP. Neutral theory and the somatic evolution of cancer [J]. *Mol Biol Evol*, 2018, 35(6): 1308-1315. DOI: 10.1093/molbev/msy079.
- [8] Persi E, Wolf YI, Leiserson MDM, et al. Criticality in tumor evolution and clinical outcome [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(47): E11101-E11110. DOI: 10.1073/pnas.1807256115.
- [9] Shaked Y. The pro-tumorigenic host response to cancer therapies [J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(12): 667-685. DOI: 10.1038/s41568-019-0209-6.
- [10] Kuczyński EA, Vermeulen PB, Pezzella F, et al. Vessel co-option in cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(8): 469-493. DOI: 10.1038/s41571-019-0181-9.
- [11] Yamamoto TN, Kishton RJ, Restifo NP. Developing neoantigen-targeted T cell-based treatments for solid tumors [J]. *Nat Med*, 2019, 25(10): 1488-1499. DOI: 10.1038/s41591-019-0596-y.
- [12] Sanmamed MF, Chen L. A paradigm shift in cancer immunotherapy: from enhancement to normalization [J]. *Cell*, 2018, 175(2): 313-326. DOI: 10.1016/j.cell.2018.09.035.
- [13] Li X, Wenes M, Romero P, et al. Navigating metabolic pathways to enhance antitumour immunity and immunotherapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(7): 425-441. DOI: 10.1038/s41571-019-0203-7.
- [14] Garrett WS. The gut microbiota and colon cancer [J]. *Science*, 2019, 364(6446): 1133-1135. DOI: 10.1126/science.aaw2367.
- [15] Villanueva MT. Cancer: reset your circadian clock [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(3): 166. DOI: 10.1038/nrd.2018.24.
- [16] Madhusoodanan J. News feature: do hosts and their microbes evolve as a unit? [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116 (29): 14391-14394. DOI: 10.1073/pnas.1908139116.
- [17] Hohenlohe PA, McCallum HI, Jones ME, et al. Conserving adaptive potential: lessons from Tasmanian devils and their transmissible cancer [J]. *Conserv Genet*, 2019, 20(1): 81-87. DOI: 10.1007/s10592-019-01157-5.
- [18] Archetti M, Pienta KJ. Cooperation among cancer cells: applying game theory to cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(2): 110-117. DOI: 10.1038/s41568-018-0083-7.
- [19] Karlsson J, Valind A, Holmquist Mengelbier L, et al. Four evolutionary trajectories underlie genetic intratumoral variation in childhood cancer [J]. *Nat Genet*, 2018, 50(7): 944-950. DOI: 10.1038/s41588-018-0131-y.
- [20] Kaznatcheev A, Peacock J, Basanta D, et al. Fibroblasts and alectinib switch the evolutionary games played by non-small cell lung cancer [J]. *Nat Ecol Evol*, 2019, 3(3): 450-456. DOI: 10.1038/s41559-018-0768-z.
- [21] Madan E, Pelham CJ, Nagane M, et al. Flower isoforms promote competitive growth in cancer [J]. *Nature*, 2019, 572(7768): 260-264. DOI: 10.1038/s41586-019-1429-3.
- [22] Janiszewska M, Tabassum DP, Castaño Z, et al. Subclonal cooperation drives metastasis by modulating local and systemic immune microenvironments [J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(7): 879-



888. DOI: 10.1038/s41556-019-0346-x.
- [23] Tonnesen-Murray CA, Frey WD, Rao SG, et al. Chemotherapy-induced senescent cancer cells engulf other cells to enhance their survival[J]. J Cell Biol, 2019, 218(11): 3827-3844. DOI: 10.1083/jcb.201904051.
- [24] Frampton D, Schwenzer H, Marino G, et al. Molecular signatures of regression of the canine transmissible venereal tumor[J]. Cancer Cell, 2018, 33(4): 620-633. e6. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.03.003.
- [25] Rosenthal R, Cadieux EL, Salgado R, et al. Neoantigen-directed immune escape in lung cancer evolution[J]. Nature, 2019, 567(7749): 479-485. DOI: 10.1038/s41586-019-1032-7.
- [26] Angelova M, Mlecnik B, Vasaturo A, et al. Evolution of metastases in space and time under immune selection[J]. Cell, 2018, 175(3): 751-765. e16. DOI: 10.1016/j.cell.2018.09.018.
- [27] Riaz N, Havel JJ, Makarov V, et al. Tumor and microenvironment evolution during immunotherapy with nivolumab[J]. Cell, 2017, 171(4): 934-949. e16. DOI: 10.1016/j.cell.2017.09.028.
- [28] Woolston A, Khan K, Spain G, et al. Genomic and transcriptomic determinants of therapy resistance and immune landscape evolution during anti-EGFR Treatment in colorectal cancer[J]. Cancer Cell, 2019, 36(1): 35-50. e9. DOI: 10.1016/j.ccell.2019.05.013.
- [29] Boumahdi S, de Sauvage FJ. The great escape: tumour cell plasticity in resistance to targeted therapy[J]. Nat Rev Drug Discov, 2020, 19(1): 39-56. DOI: 10.1038/s41573-019-0044-1.
- [30] Demaria O, Cornen S, Daëron M, et al. Harnessing innate immunity in cancer therapy[J]. Nature, 2019, 574(7776): 45-56. DOI: 10.1038/s41586-019-1593-5.
- [31] Matyunina EA, Emelyanov AV, Kurbatova TV, et al. Evolutionarily novel genes are expressed in transgenic fish tumors and their orthologs are involved in development of progressive traits in humans[J]. Infect Agent Cancer, 2019, 14: 46. DOI: 10.1186/s13027-019-0262-5.
- [32] Makashov AA, Malov SV, Kozlov AP. Oncogenes, tumor suppressor and differentiation genes represent the oldest human geneclases and evolve concurrently[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 16410. DOI: 10.1038/s41598-019-52835-w.
- [33] Auslander N, Wolf YI, Koonin EV. In silico learning of tumor evolution through mutational time series[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(19): 9501-9510. DOI: 10.1073/pnas.1901695116.
- [34] Ben-David U, Beroukhim R, Golub TR. Genomic evolution of cancer models: perils and opportunities[J]. Nat Rev Cancer, 2019, 19(2): 97-109. DOI: 10.1038/s41568-018-0095-3.
- [35] Montefiori LE, Nobrega MA. Gene therapy for pathologic gene expression[J]. Science, 2019, 363(6424): 231-232. DOI: 10.1126/science.aaw0635.
- [36] Porteus MH. A new class of medicines through DNA editing[J]. N Engl J Med, 2019, 380(10): 947-959. DOI: 10.1056/NEJMr1800729.
- [37] Miller AM, Shah RH, Pentsova EI, et al. Tracking tumour evolution in glioma through liquid biopsies of cerebrospinal fluid[J]. Nature, 2019, 565(7741): 654-658. DOI: 10.1038/s41586-019-0882-3.
- [38] Hutson M. Bringing machine learning to the masses[J]. Science, 2019, 365(6452): 416-417. DOI: 10.1126/science.365.6452.416.
- [39] Eraslan G, Aysec Z, Gagneur J, et al. Deep learning: new computational modelling techniques for genomics[J]. Nat Rev Genet, 2019, 20(7): 389-403. DOI: 10.1038/s41576-019-0122-6.

(收稿日期:2019-12-02 修回日期:2019-12-26)

(本文编辑:孔春燕)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 汉字数字的用法

1. 数字作为词素构成定型词、词组、惯用语、缩略语或具有修辞色彩的词句,应使用汉字。例如:二倍体、一氧化碳、九五规划、十二指肠等。
2. 临近的两个数字并列连用表示概述时,应使用汉字,连用的两个数字之间不加标点,如七八公里、五十二三岁、两三家医院等。
3. 我国清朝以前(含清朝)以及非公历的历史纪年要用汉字。例如:清咸丰十年九月二十日、八月十五中秋节等。
4. 部队医院编号有“第”字者,其编号用汉字。例如:解放军第三〇二医院。
5. 不定数词一律用汉字。例如:任何一个病人,这是一种免疫反应,无一例死亡。

本刊编辑部