

开启神经免疫领域新征程

陈晟 周勤明 倪优

【摘要】 神经免疫领域发展迅猛,是脑科学最具潜力的亚专科之一。自身抗体谱的不断拓宽、机制研究的逐渐深入、治疗的逐步精准,使得该领域的未来“豁然开朗”,但这些“跨越式”发展的背后也可能蕴藏危机,给神经科医师带来诸多思考。

【关键词】 免疫系统疾病; 神经系统疾病; 抗体; 免疫疗法; 转化医学研究; 综述

The future of neuroimmunology

CHEN Sheng, ZHOU Qin-ming, NI You

Department of Neurology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

Corresponding author: CHEN Sheng (Email: mztcs@163.com)

【Abstract】 Neuroimmunology is one of the most potential fields of brain science, which challenges the neurologists. The development of antibody spectrum, the deepening research of mechanism and the precision of treatment make the future of this field full of vitality. However, the development may also cause crisis and consideration.

【Key words】 Immune system diseases; Nervous system diseases; Antibodies; Immunotherapy; Translational medical research; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81671241).

Conflicts of interest: none declared

神经免疫是当今神经科学领域发展最为迅猛的亚专科之一。无论是免疫相关自身抗体谱的拓宽,精准免疫治疗的新高度,或是未来免疫转化研究的新契机,均印证了神经免疫的发展势不可挡。站在临床一线医师的角度,许多既往不明原因的脊髓炎确定了责任抗体,很多既往难治性免疫性疾病患者可以从精准免疫治疗中获益,众多疾病修饰药物的问世使多发性硬化(MS)的治疗不再束手无策等;站在临床转化的角度,免疫性疾病动物模型的建立、分子靶向药物的研发以及人工智能(AI)影像解析等均为神经免疫的发展奠定了坚实的基础。尽管神经免疫领域的未来已经“豁然开朗”并且步入“全新征程”,但是同时也给神经科医师带来了更多的思考。

一、“抗体”的精准医学挑战“谱系疾病”的传统思维

2019年,Mandel-Brehm等^[1]在*N Engl J Med*发表一组全新的自身免疫性脑炎相关抗体,即精原细胞瘤相关副肿瘤性脑炎的Kelch样蛋白11(KLHL11)抗体,由此型抗体诱发的抗KLHL11脑炎呈现脑干脑炎,共济失调、Ma2抗体阴性并对免疫治疗有效的临床特点;而且KLHL11是参与泛素化的E3泛素连接酶复合体成员。KLHL11-IgG作为细胞毒性T淋巴细胞替代标志物,可介导T细胞受体(TCR)识别KLHL11肽的结构破坏。虽然,KLHL11抗体仅是近年发现的诸多自身免疫性脑炎相关抗体中的个别典型,但其揭示了不断拓宽的自身抗体谱;此外,双抗体、三抗体甚至多抗体的所谓“叠加现象”亦屡见不鲜,例如水通道蛋白4(AQP4)抗体叠加胶质纤维酸性蛋白(GFAP)抗体、N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)抗体叠加GFAP抗体等,提示淋巴细胞免疫功能紊乱。除了自身免疫性脑炎外,慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病(CIDP)的

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2020.09.001

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81671241)

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院神经科

通讯作者:陈晟,Email:mztcs@163.com

郎飞结区和结旁抗体如 NF155 和 NF186 抗体, CIDP 的少见变异型(CANOMAD, 即慢性共济失调周围神经病伴眼外肌麻痹、单克隆丙种球蛋白血症、冷凝集素和 Disialosyl 抗体)、重症肌无力(MG)和多发性肌炎(PM)等自身免疫性疾病的自身抗体谱系也得到了前所未有的拓宽^[2-3]。抗体结构、功能和致病微环境受到广泛关注,尤其是抗体亚类,如 NF155、NF186、肌肉特异性受体酪氨酸激酶(MuSK)抗体亚类均以 IgG4 型为主,这些发现直接影响并指导对自身免疫性疾病治疗策略的制定。

然而,“抗体”的飞速发展也挑战着“谱系疾病”的传统思维。以视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSDs)为例,除传统 AQP4 抗体外,可导致相似临床表型的髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(MOG)和 GFAP 抗体将何去何从?能否归为视神经脊髓炎谱系疾病相关抗体?或以星形胶质细胞病和少突胶质细胞病的病理学特征分类?或采用更为精准的抗体导向分类?这些均是未来神经免疫领域饶有趣味的探讨热点。

二、免疫治疗“新高度”的思考

尽管激素和静脉注射免疫球蛋白仍是神经免疫治疗的“中坚力量”,但随着免疫性疾病发病机制研究的深入和基础临床转化的发展,更多的分子靶向和细胞靶向治疗无疑使未来神经免疫治疗迈向更为精准化的纪元。抗体亚类的区分可以更准确地指导自身抗体清除策略的选择,如 IgG4 型抗体的清除优先选择血浆置换疗法而非静脉注射免疫球蛋白。多发性硬化疾病修饰治疗的发展历程更体现了多靶点、多维度机制导向的基础-临床转化过程^[4],例如,Zeposia 是第 2 代口服选择性鞘氨醇 1-磷酸受体(S1PR)调节剂,可以更有选择性地与 S1PR1 和 S1PR5 相结合,从而降低血液和淋巴液循环中淋巴细胞数目,减少中枢神经系统炎症反应,更重要的是,因 Zeposia 的高选择性,其不良反应较第 1 代 S1PR 调节剂显著降低^[5]。视神经脊髓炎(NMO)的治疗也不再局限于传统抗体的清除和外周血 B 淋巴细胞的清除治疗,基于白细胞介素-6(IL-6)在视神经脊髓炎发病中的重要作用,靶向 IL-6 受体的托珠单抗在降低疾病复发率和病残率方面较传统免疫抑制剂硫唑嘌呤更具优势,为治疗提供了新的途径和高级别的循证医学证据^[6]。重症肌无力的免疫靶向治疗也取得了长足进步,相较于传统免疫抑制剂的“全局封杀”,新型补体 C5 抑制剂 Eculizumab、

Zilucoplan、Ravulizumab,以及高亲和力的 FcRn 阻断剂 Efgartigimod、Rozanolixizumab 在精准治疗过程中显示出明显的优势,其中,Eculizumab 已获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准在临床应用,Ravulizumab 目前已进入临床试验阶段^[7]。除神经免疫领域外,肿瘤免疫治疗进展更是如火如荼,细胞程序性死亡蛋白 1(PD1)及其配体(PDL1)抑制剂为实体肿瘤的治疗带来了希望,嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)疗法又为血液系统肿瘤的治疗提供了新的策略^[8-9]。尽管免疫治疗的“全新化”和“精准化”为难治性免疫性疾病和恶性肿瘤带来了曙光,然而鉴于人体“免疫天平”的复杂程度,不能忽略伴随治疗而来的风险。PD1/PDL1 信号转导通路阻断剂导致的严重全身免疫功能紊乱、CAR-T 疗法导致的致死性全身炎症风暴、多发性硬化那他珠单抗治疗后继发的中枢机会性乳头多瘤空泡病毒感染导致的致死性进行性多灶性白质脑病(PML),均揭示了免疫平衡破坏后的弊端^[10]。目前的困惑是仍无法发现一项确切的生物学标志物以预测何时发生免疫动态失衡,因此在免疫治疗“新高度”的基础上,还应有整体观、大局观,把控个体“全局免疫”,尚待进一步探索和研究免疫治疗致免疫动态失衡的预警机制,建立机体免疫调控分子网络的“全系图谱”。

三、未来神经免疫的转化之路

从临床到科研、再从科研回馈临床的闭环研究环路是未来神经免疫发展的必由之路,神经免疫的任意领域均体现了这种紧密转化的“智慧”。随着自身抗体谱的不断拓宽,抗体致病机制的研究也不断深入,对确定抗体的致病性和致病条件具有重要作用,即精准探索抗体的致病作用和分子机制,明确是“责任抗体”还是“旁观者”?针对 NMDAR 抗体致病性的研究是近年神经免疫领域的热点,Jurek 等^[11]在小鼠模型中发现,无症状性母代若携带低水平的致病性人源 NMDAR-NR1 抗体,这些抗体可传递至子代并对子代神经发育产生神经毒性作用,提示由抗体介导的神经网络改变可能是一种潜在的可治疗的先天性神经发育障碍。此类研究不仅探讨抗体与急性脑损伤的关联,而且聚焦抗体与神经网络、神经调控和神经发育等前沿领域的联系^[12]。另一项有趣并重要的转化研究是自身免疫性脑炎模型的制备,动物模型是研究疾病发病机制和精准治疗的基础,既往主要是采取人源抗体的直接灌注。2020 年,Wagnon 等^[13]采用 NMDAR 免疫方法成

功制备小鼠模型,模拟出焦虑、抑郁、视空间记忆障碍等抗 NMDAR 脑炎的临床表征。科研向临床转化的案例在神经影像与神经免疫领域的交融中得到充分体现,一些特殊序列在自身免疫性脑炎神经功能、神经环路、代谢等研究方面展现出独特优势^[12],例如,Peer 等^[14]采用结构性 MRI 和静息态 fMRI 观察抗 NMDAR 脑炎患者神经网络连接变化,发现海马功能连接异常、内侧颞叶脑默认网络(DMN)分离、额颞叶联络异常等多种损害模式;Phillips 等^[15]采用 DTI 序列观察抗 NMDAR 脑炎患者脑白质改变,发现存在广泛且严重的白质损害。

同样聚焦脑科学中神经网络、神经调控等热点话题,神经免疫领域从自身抗体的独特视角、从抗体致病机制的微观到影像学评估的直观,完美诠释了基础-临床研究闭环环路的重要性。当然,神经免疫转化研究的内容“富饶多彩”,远不止文章所述及的内容,聚焦转化的神经免疫领域未来必定成为脑科学的璀璨之星。

综上所述,神经免疫领域是神经系统疾病最重要的分支,其涵盖疾病之复杂、之疑难使得该领域的未来充满挑战。如果不能摆脱传统观念的束缚,则不可能取得新的进展。坚持临床思维导向和哲学的辩证逻辑是未来取得丰硕成果的动力和源泉。对待免疫性疾病,不仅应从“点”入手,更应有整体观、全局观的“大思维”。在征服疑难的神经免疫性疾病的路途上,有临床一线神经科医师的执着,更有临床医学与基础医学的默契交融,唯有此,征服神经免疫性疾病方指日可待。若干年后,当我们站在新的高度俯视今天的业绩时,或许会发现,尽管已经步入全新征程,但也仅是揭开神经免疫领域的“冰山一角”。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Mandel-Brehm C, Dubey D, Kryzer TJ, O'Donovan BD, Tran B, Vazquez SE, Sample HA, Zorn KC, Khan LM, Bledsoe IO, McKeon A, Pleasure SJ, Lennon VA, DeRisi JL, Wilson MR, Pittock SJ. Kelch-like protein 11 antibodies in seminoma-associated paraneoplastic encephalitis[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381:47-54.
- [2] Garcia-Santibanez R, Zaidman CM, Sommerville RB, Lopate G, Wehl CC, Pestronk A, Bucelli RC. CANOMAD and other chronic ataxic neuropathies with disialosyl antibodies (CANDA) [J]. *J Neurol*, 2018, 265:1402-1409.
- [3] Bunschoten C, Jacobs BC, van den Bergh PY, Cornblath DR, van Doorn PA. Progress in diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18:784-794.
- [4] Lubetzki C, Zalc B, Williams A, Stadelmann C, Stankoff B. Remyelination in multiple sclerosis: from basic science to clinical translation[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19:678-688.
- [5] Lamb YN. Ozanimod: first approval[J]. *Drugs*, 2020, 80:841-848.
- [6] Zhang C, Zhang M, Qiu W, Ma H, Zhang X, Zhu Z, Yang CS, Jia D, Zhang TX, Yuan M, Feng Y, Yang L, Lu W, Yu C, Bennett JL, Shi FD; TANGO Study Investigators. Safety and efficacy of tocilizumab versus azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder (TANGO): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial [J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19:391-401.
- [7] Menon D, Barnett C, Brill V. Novel treatments in myasthenia gravis[J]. *Front Neurol*, 2020, 11:538.
- [8] Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, Wierda W, Gutierrez C, Locke FL, Komanduri KV, Lin Y, Jain N, Daver N, Westin J, Gulbis AM, Lohin ME, de Groot JF, Adkins S, Davis SE, Rezvani K, Hwu P, Shpall EJ. Chimeric antigen receptor T-cell therapy-assessment and management of toxicities [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15:47-62.
- [9] Kao JC, Liao B, Markovic SN, Klein CJ, Naddaf E, Staff NP, Liewluck T, Hammack JE, Sandroni P, Finnes H, Mauermann ML. Neurological complications associated with anti-programmed death 1 (PD-1) antibodies [J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74:1216-1222.
- [10] Mancinelli CR, Scarpazza C, Cordioli C, De Rossi N, Rasia S, Turrini MV, Capra R. Switching to ocrelizumab in RRMS patients at risk of PML previously treated with extended interval dosing of natalizumab [J]. *Mult Scler*, 2020, 4: ID1352458520946017.
- [11] Jurek B, Chayka M, Kreye J, Lang K, Kraus L, Fidzinski P, Kornau HC, Dao LM, Wenke NK, Long M, Rivalan M, Winter Y, Leubner J, Herken J, Mayer S, Mueller S, Boehm-Sturm P, Dirnagl U, Schmitz D, Kölch M, Prüss H. Human gestational N-methyl-D-aspartate receptor autoantibodies impair neonatal murine brain function [J]. *Ann Neurol*, 2019, 86:656-670.
- [12] Chen S, Zhou QM, Ni Y, Liu J. Yesterday, today and tomorrow of autoimmune encephalitis [J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2020, 20:4-8. [陈晟, 周勤明, 倪优, 刘军. 自身免疫性脑炎的昨天、今天与明天. *中国现代神经疾病杂志*, 2020, 20:4-8.]
- [13] Wagon I, Hélie P, Bardou I, Regnaud C, Lesec L, Leprince J, Naveau M, Delaunay B, Toutirais O, Lemauff B, Etard O, Vivien D, Agin V, Macrez R, Maubert E, Docagne F. Autoimmune encephalitis mediated by B-cell response against N-methyl-D-aspartate receptor [J]. *Brain*, 2020, 7: awaa250.
- [14] Peer M, Prüss H, Ben-Dayan I, Paul F, Arzy S, Finke C. Functional connectivity of large-scale brain networks in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational study [J]. *Lancet Psychiatry*, 2017, 4:768-774.
- [15] Phillips OR, Joshi SH, Narr KL, Shattuck DW, Singh M, Di Paola M, Ploner CJ, Prüss H, Paul F, Finke C. Superficial white matter damage in anti-NMDA receptor encephalitis [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89:518-525.

(收稿日期:2020-09-18)

(本文编辑:彭一帆)