

微型述评

肿瘤的免疫治疗

万 谦 张朝良 翟朝阳

(华西医科大学基础医学院, 成都 610044)

摘要 肿瘤抗原是肿瘤细胞使其具有免疫原性, 能被免疫系统识别的标志物质. 肿瘤抗原的发现是肿瘤疫苗发展的基础. 肿瘤疫苗至今已有许多重大发展. 同时, 随着对肿瘤抗原的新认识, 肿瘤疫苗的研究进入了新的阶段.

关键词 抗原递呈, 肿瘤抗原, 肿瘤疫苗

学科分类号 R392, R730

众所周知, 人和哺乳动物具有体液免疫和细胞免疫两种方式. 体液免疫产生抗体, 大家较为熟悉, 不详细介绍. 细胞免疫的核心是 T 淋巴细胞, 其表面具有受体 (TCR), TCR 的产生类似抗体, 都需要基因重排. TCR 不识别游离抗原, 只识别细胞抗原. TCR 识别过程可以描述为: 细胞抗原首先被递呈给位于细胞表面的组织相容性抗原 (MHC), 形成复合物, 再进一步被 TCR 识别, 这被称为 T 淋巴细胞的 MHC 限制性. 表面和内部细胞抗原都可以被递呈给 MHC; 被递呈的往往不是蛋白质全部, 而是细胞抗原某些特定肽段; 肽段的递呈需要抗原递呈细胞 (APC) 的帮助, 但是 APC 不能递呈抗原所有可能的肽段^[1].

介绍完免疫基础知识后, 现在来看肿瘤的免疫治疗. 肿瘤的免疫治疗与肿瘤抗原密不可分. 肿瘤抗原是由肿瘤细胞所表达的, 使肿瘤细胞具有免疫原性的蛋白质. 肿瘤抗原的发现是这样的: 肿瘤病人血液中的 T 细胞或抗体对肿瘤细胞有一定杀伤作用, 提示肿瘤细胞表面有抗原物质, 人们进一步分离纯化肿瘤细胞表面的蛋白质或多肽, 经过繁琐的 T 细胞杀伤或抗体结合实验, 再利用序列测定手段, 参照蛋白质序列数据库, 就确定了肿瘤细胞的抗原物质. 通过人们的艰苦工作, 许多肿瘤抗原已确定, 表 1 列出了一小部分肿瘤抗原.

至今, 已有大量的肿瘤抗原被发现. 通过对已发现的肿瘤抗原的深入研究, 人们发现, 没有哪一种肿瘤抗原是肿瘤细胞独有的, 它们或者在其他组织细胞中有表达, 或者在发育过程中出现过而在肿瘤细胞有异常表达, 总而言之, 肿瘤抗原都是正常情况下有表达或者曾经有表达的蛋白质, 只是在不

适当的地点, 不适当的时间, 或以不适当的量被表达了^[2]. 肿瘤抗原给肿瘤细胞打上了标记, 使肿瘤细胞既可以被 T 细胞识别, 也可以被抗体识别.

表 1 已发现的一些肿瘤抗原及其分布^[2]

肿瘤	肿瘤抗原	一般成年组织分布
小白鼠 P815 肥大细胞瘤	P1A	睾丸
小白鼠 Lewis 肺癌	Connexin37	肺, 睾丸
人黑素瘤	MAGE-3	睾丸
人黑素瘤	MART 1/Aa	黑素细胞
人黑素瘤	gp100	黑素细胞
人黑素瘤	Tyr 酶	黑素细胞

肿瘤抗原的发现是肿瘤免疫治疗的基础. 自从对免疫机制认识清楚以来, 人们一直致力发展能抗病的有效疫苗. 肿瘤抗原研究取得较大进展后, 人们设想发展疫苗, 用来刺激机体产生免疫反应, 达到预防和治疗肿瘤的目的. 人们发现, 肿瘤患者血液中针对肿瘤细胞的 T 细胞和抗体水平与肿瘤的发生和肿瘤抗原过量表达相关联, 提示肿瘤细胞可以诱导机体免疫反应, 这强化了人们发展肿瘤疫苗的设想. 肿瘤抗原被认识后不久, 许多人开始研制肿瘤疫苗.

早期肿瘤疫苗一般采用被确定为肿瘤抗原的蛋白质, 注入患者体内后, 确能诱导出机体对肿瘤细胞一定的免疫反应, 但是, 还没有达到希望的效果. 后来人们找到其中的原因是免疫耐受, 由于肿瘤抗原都是机体自身能合成的蛋白质, 只是在

肿瘤细胞中有不适当的表达, 所以由于机体对 T 细胞的负选择 (即针对自身抗原的 T 细胞克隆被清除) 等作用^[3], 使免疫系统对肿瘤抗原产生耐受. 免疫耐受降低了肿瘤疫苗的效果, 它是肿瘤疫苗研制初期遇到的最大障碍. 虽然有困难, 但是人们并未放弃努力, 到目前为止, 通过不懈的探索, 人们已在包括克服免疫耐受在内的肿瘤免疫治疗的许多方面, 取得重大进展. 比如, 研究发现, 使用与肿瘤抗原高度同源的蛋白质, 可以诱导出比使用肿瘤抗原本身大得多的机体免疫反应^[4]; 类似研究发现, 利用其他来源的同样蛋白质, 可以克服免疫耐受, 引发机体对表达这种蛋白质的肿瘤细胞的较强免疫作用^[5], 有人分析其中原因指出, 可能由于高度同源蛋白质首先引发 B 细胞产生, 再由 B 细胞递呈抗原给 T 细胞, 从而克服了免疫耐受; 还有研究发现, 使用来自肿瘤抗原的多肽, 而不使用完整肿瘤抗原, 能更有效地引发机体免疫反应^[6], 还有联合使用肿瘤抗原和来自于它的人工合成多肽比较有效^[7], 并且使用多价抗原更有效^[8]; 有的研究试图在肿瘤细胞中引入表达可识别抗原的细胞内生物, 通过其表达的抗原给肿瘤细胞安装上标记, 以便免疫系统识别; 另有研究指出, p53 蛋白在多种肿瘤细胞中有过量表达, 一般比正常表达水平高 5~100 倍^[9], 依据此, 有人考虑设计基于 p53 的肿瘤疫苗, 使疫苗的抗肿瘤作用具有广谱性, 该研究在小鼠身上实验取得了较好的结果^[10].

另一方面, 对肿瘤抗原的重新认识也开辟了肿瘤疫苗研制的前景. 目前, 肿瘤抗原的定义已更广, 凡能引起机体免疫系统对肿瘤产生免疫反应的物质, 都称为肿瘤抗原, 这就包括了糖脂, 糖蛋白 (如神经节苷脂), 发育抗原 (如 MAGE, tyrosinase, melan-A, gp75 antigens), 突变的原癌基因产物 (如 p53, ras, HER-2/neu), 热休克蛋白和突变或没有突变的病毒蛋白质^[11]. 有研究表明, 许多种类的肿瘤细胞过量表达了正常细胞中表达量低的蛋白质, 或者表达突变的蛋白质, 比如原癌基因产物, 对肿瘤细胞这些特点的了解有助于设计出肿瘤特异的疫苗. 目前, 人们基本认为对肿瘤细胞起主要免疫作用的是 T 细胞, 即细胞免疫方式, 所以, 对肿瘤疫苗设计注重它对 T 细胞的诱导. 在分子水平上对肿瘤抗原的重新定义使得肿瘤疫苗的设计有了新战略, 可能的疫苗包括纯化的蛋白质, 糖脂, 多肽, 各种载体表达的 cDNA, 和种类较多

的免疫辅助物.

随着针对肿瘤抗原更合适的抗原决定簇的发现, 终止免疫耐受的新的载体分子的出现, 在更合适的生物载体中疫苗抗原的表达, 利用多个抗原的共免疫, 更安全和更有效的免疫辅助物的研制, 用特定淋巴细胞的目标抗原进行更有效的免疫, 高效疫苗运送系统的发展, 肿瘤疫苗的设计将更加完善^[12].

综上所述, 自从肿瘤抗原被认识以来, 人们就一致致力于肿瘤疫苗的研制, 已取得了可喜的进展, 虽然离大规模的实际应用尚有一段距离, 但是肿瘤免疫治疗的前景是乐观的.

参 考 文 献

- 1 Mamula M J. The inability to process a self-peptide allows autoreactive T cells to escape tolerance. *J Exp Med*, 1993, **177** (2): 567~571
- 2 Drew M, Pardoll. A new look for the 1990s. *Nature*, 1994, **369** (6479): 357~358
- 3 Lafferty K J, Gazda L S. Tolerance: a case of self/not-self discrimination maintained by clonal deletion? *Hum Immunol*, 1997, **52** (2): 119~126
- 4 Disis M L, Shiota F M, Cheever M A. Human HER-2/neu protein immunization circumvents tolerance to rat neu: a vaccine strategy for self tumor antigens. *Immunology*, 1998, **93** (2): 192~199
- 5 Naftzger C, Takechi Y, Kohda H, *et al.* Immune response to a differentiation antigen induced by altered antigen: a study of tumor rejection and autoimmunity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, **93** (25): 14809~14814
- 6 Disis M L, Gralow J R, Bernhard H, *et al.* Peptide-based, but not whole protein, vaccines elicit immunity to HER-2/neu, oncogenic self protein. *J Immunol*, 1996, **156** (9): 3151~3158
- 7 Kumar A, Kaul S, Manivel V, *et al.* Comparison of immune responses to a native viral antigen and a synthetic peptide derived from it: implications for vaccine development. *Vaccine*, 1992, **10** (12): 814~816
- 8 Bystryn J C, Henn M, Li J, *et al.* Identification of immunogenic human melanoma antigens in a polyvalent melanoma vaccine. *Cancer Res*, 1992, **52** (21): 5948~5953
- 9 Arnold J, Finley C A, Jamil Momand, *et al.* The P53 tumour suppressor gene. *Nature*, 1991, **351** (6326): 453~456
- 10 Matthias Theobald, Judith Biggs, Dittmer D, *et al.* Targeting P53 as a general tumor antigen. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, **92** (26): 11993~11997
- 11 Lewis J J, Houghton A N, *et al.* Definition of tumor antigens suitable for vaccine construction. *Semin Cancer Biol*, 1995, **6** (6): 321~327
- 12 Stevens V C. Future perspectives for vaccine development. *Scand J Immunol Suppl*, 1992, **11**: 137~143

The Immunotherapy of Tumor. WAN Qian, ZHANG Chao-Liang, ZHAI Chao-Yang (*Laboratory of Molecular Biology, West China University of Medical Sciences, Chengdu 610044, China*).

Abstract Tumor antigen is the substance which gives tumor cell antigenicity and make it to be recognized by the immune system. The discovery of tumor antigen is the basis of the development of tumor vaccine. Until now, there is great progress in

tumor antigen. Meantime, along with the new understanding of tumor antigen, the development of tumor vaccine has got into a new stage.

Key words antigen presenting, tumor antigen, tumor vaccine

白介素 17 受体

周俐梅 王嘉玺

(军事医学科学院基础医学研究所, 北京 100850)

摘要 白介素 17 受体是 1995 年发现的, 与任何已知的受体家族不具同源性, 可能属于一类新型的尚未鉴定的受体家族. 已有的研究表明可溶性小鼠白介素 17 受体 (smIL-17R) 不仅能抑制 T 细胞的活化, 而且在已建立的移植模型中, 有抑制异种抗原应答的作用.

关键词 白介素 17, 白介素 17 受体, 细胞因子

学科分类号 Q7

白介素 17 (interleukin-17, IL-17) 是 1995 年分离的一种促炎症性细胞因子, 在免疫和造血系统中发挥着重要作用^[1,2], 它通过与受体进行特异性结合来发挥其活性. 继人、鼠和病毒 IL-17 相继被克隆后, Yao 等又分别克隆了小鼠^[3]和人^[4]的白介素 17 受体 (mIL-17R, hIL-17R). 本文就白介素 17 受体 (IL-17R) 的分子生物学性质和功能作一综述.

1 IL-17R 的分子生物学性质和组织分布

mIL-17R 基因位于小鼠的第 6 号染色体上, hIL-17R 基因位于 22q11.22~q11.23, 其 cDNA 长为 3 195 bp, 预期编码一个由 866 个氨基酸组成的 I 型跨膜糖蛋白, 在其 N 端有一个有 27 个氨基酸组成的信号肽, 胞外区由 293 个氨基酸组成, 跨膜区由 21 个氨基酸组成, 细胞质区较长, 含有 525 个氨基酸. mIL-17R 也属于 I 型跨膜糖蛋白, 氨基酸残基数为 864, 其细胞质区也较长, 由 521 个氨基酸组成. mIL-17R 和 hIL-17R 之间的序列相当保守, 二者具有 69% 的氨基酸同源性, 都有 7 个潜在的 N-糖基化位点, 其中的六个在二者中是保守的; 此外还有 11 个保守的 Cys 残基. 虽然这两种受体存在较多的 Cys 残基, 但在缺乏 IL-17 时, 重组 IL-17R 并不形成共价交联的二聚体. 体外活性测定结果表明 IL-17 发挥其半最大生物学效

应的剂量只有 3~5 ng^[4], 然而用¹²⁵I 进行标记测定获得的亲和力常数值较高, 为 $2 \times 10^7 \sim 2 \times 10^8$ L/mol. 二者之间的矛盾预示着在 IL-17 的效应细胞上还存在一个亲和力转换亚基. 序列同源性分析表明 hIL-17R 和 mIL-17R 的序列中均不含有与其他细胞因子受体家族同源的序列模式, 提示它们可能属于一类新型的尚未鉴定的受体家族.

虽然 IL-17 的组织来源非常有限, 但 IL-17R 的分布非常广泛, 迄今为止, 所有已检测过的细胞均表达 IL-17R, 如 CD56⁺ 外周血 NK 细胞、人胚表皮细胞系 A549、人包皮成纤维细胞 (HFF)、B 细胞系 Rarj、非诱导型 THP-1 骨髓单核细胞, 以及人胚胎肾细胞系 293 等均表达 hIL-17R mRNA.

2 IL-17R 的生物学作用

由于 IL-17 以及相应的受体发现较晚, 迄今为止, 对于它们的功能了解甚少, 特别是 IL-17 与其受体结合的方式以及结合后信号转导的机制等. 第一例关于 mIL-17R 的研究是 Spriggs 等^[5]在 1997 年间接报道的. mIL-17R 基因敲除的小鼠 (KO) 从组织病理学上来看大体上处于正常, 细胞构成以及淋巴和骨髓组织的百分含量正常, 也没有观察到细胞表面标记的变化. 当然, 这些数据只是从一小部分的动物模型中获得的, 许多功能实验还没有