

肿瘤基因疫苗的研究进展*

石树群 彭景枫**

(中国科学院动物研究所, 计划生育生殖生物学国家重点实验室, 北京 100080)

摘要 基因疫苗技术自从 20 世纪 90 年代问世以来被迅速应用到传染病、免疫缺陷、肿瘤等重大疾病的预防和治疗的研究中, 有一部分已经进入临床试验阶段。肿瘤基因疫苗可以打破免疫耐受, 增强免疫原性, 诱导机体产生针对肿瘤的体液和细胞反应, 既有预防又有治疗肿瘤的作用。能够防治肿瘤的基因疫苗发展迅猛, 主要包括与肿瘤相关抗原 (TAAs) 有关的全长、表位、独特型 (Id) 和融合 DNA 疫苗, 能够自主复制的 RNA 疫苗, 与树突细胞 (DCs) 相关的肿瘤基因疫苗等。肿瘤基因疫苗的分子作用机制及其存在的弊端也日益成为关注的问题。

关键词 肿瘤基因疫苗, 肿瘤相关抗原 (TAAs), 树突细胞, 融合疫苗

学科分类号 R392

100 多年前有人通过细菌提取物反复接种的方法, 激发非特异性的免疫反应来预防肿瘤。后来, 作为免疫激发剂的卡介苗、棒状杆菌等被用来治疗癌症。1988 年, Rosenberg 等^[1]用被肿瘤侵袭过的淋巴细胞和干扰素有效地治疗黑色素瘤患者之后, 通过淋巴细胞的过继移植治疗癌症的研究也相继有新的进展。1995 年以后, 细胞因子在肿瘤治疗中被广泛应用。在过去几年中, 由于肿瘤分子生物学的不断进步, 科学家越来越多地认识到肿瘤相关抗原 (tumor associated antigens, TAAs) 作为肿瘤疫苗的优势, 并进行研究, 现在已经有不少 TAAs 疫苗进入临床试验阶段。理论上讲, 合适的肿瘤疫苗本身对免疫对象应该是无毒的, 接种后能够在机体内激起有效的特异性的体液和细胞应答, 并能使机体产生记忆。

20 世纪 90 年代初基因疫苗技术问世。该技术的核心就是把外源基因组装到含有必要表达调控元件的真核质粒表达载体上, 然后将重组的质粒导入动物体内, 使外源基因在体内表达, 从而激活机体的免疫系统, 引发免疫反应。细菌质粒 DNA 主要包括两个功能区, 一个是抗原表达盒区域, 另一个是起关键作用的免疫刺激区 (ISS)^[2]。实验证明, 基因疫苗由于其编码的抗原可以通过外源和内源两种途径被抗原提呈细胞提呈, 所以能激起全面的免疫反应。因此, 基因疫苗技术很快被运用在肝炎、爱滋病、结核病等感染性疾病的防治研究上。近几年基因疫苗被运用在肿瘤的防治研究上, 取得了较大的进展, 部分肿瘤基因疫苗已经进入临床试验阶段, 与此同时肿瘤基因疫苗已经不仅仅局限于

TAAs 基因疫苗, 而是不断地在创新和发展。

1 肿瘤 DNA 疫苗

1.1 TAAs 全长 DNA 疫苗

TAAs 是存在于部分肿瘤细胞表面的一些特殊抗原, 与正常细胞相比, 肿瘤细胞的 TAAs 或是发生了突变、或是表达量的异常升高、或是一些与肿瘤相关的基因家族产物, 多数 TAAs 是糖蛋白, 但一些糖类、神经节苷脂、糖脂、粘蛋白等也可以作为 TAAs。随着人类基因组计划的不断深入和生物芯片技术的逐渐成熟, 越来越多的 TAAs 被发现。目前已经明确的人 TAAs 主要可以分为: a. 某些病毒抗原, 据估计, 大约有 16% 的癌症是由于感染性的病原引起的。如乙肝病毒 (HBV) 引起肝细胞癌、丙肝病毒 (HCV) 导致肝癌、人嗜 T 淋巴细胞 I 型病毒 (HTLV I) 导致成人 T 细胞白血病。博基特淋巴瘤和鼻咽癌的形成与 EBV 的感染有关。b. 突变抗原, 如 P53、CAK4、MUM1 等。c. 产生变化的组织相容性抗原, 如下调了的共刺激因子 B7, 人主要组织相容性抗原 (HLA) 等。d. 过分表达抗原, 这些抗原在正常的细胞也有表达, 但是在某些肿瘤细胞中, 表达量异常增高。如 Galectin-4、9, 癌胚抗原 (CEA), 甲胎蛋白等^[3], 值得一提的是人绒毛膜促性腺激素 (hCG), 该糖蛋白主要由妊娠期胎盘分泌, 对于维持妊娠有重要

* 国家高技术“863”计划资助项目 (2001AA215421)。

** 通讯联系人。

Tel: 010-62571277, E-mail: pengjp@panda.ioz.ac.cn

收稿日期: 2003-03-13, 接受日期: 2003-04-28

作用,所以几十年来在妊娠诊断和计划生育方面得以广泛研究.但是近年的研究发现 hCG β 亚单位及其同工型在直肠癌、乳腺癌、前列腺癌、膀胱癌等癌变细胞中过分表达.我们实验室构建的 PCR3.1-hCG β 基因疫苗,20 μ g 免疫 6~8 周龄的 BALB/c 小鼠.从检测的第二周开始,免疫反应滴度持续升高,在第 6 周上升接近顶峰,抗体滴度最高可达 1:8 000 以上.免疫小鼠在第 8 周时,T 细胞毒淋巴细胞抗原特异性杀伤活性在 50:1 的效应细胞:靶细胞(E:T)比例中,达到 45%.体外抗肿瘤实验证明,第 8 周的 T 淋巴细胞和免疫血清均有诱导肿瘤细胞凋亡的作用.这一结果提示:hCG β 基因疫苗有显著的抗癌作用^[4,5].

根据 TAAs 研制的全长 DNA 疫苗,可以打破机体免疫耐受,通过 MHC-I 和 MHC-II 型抗原提呈途径,引起 B 细胞反应和 CD4+、CD8+T 细胞反应.从而有效地保护机体免受肿瘤的侵袭.Wei 等^[6]通过构建不同种生物间同源 DNA 疫苗的方法,为肿瘤基因疫苗的研制开辟了一条新的思路.

TAAs 全长 DNA 疫苗一个潜在的不利因素就是 TAAs 体内表达产生的生物学作用.如一些 TAAs 本身就是癌基因产物,它们在癌变过程中可能起到信号分子的作用.这些抗原的表达会不会引起细胞癌变?研究发现,这种可能性是很小的.首先产生癌变需要许多信号事件的发生,即使原癌蛋白作为信号分子可能造成细胞的不稳定,但 DNA 疫苗导入人体后,进入的主要是肌肉细胞、角质化细胞等已分化细胞,它们是很难再次分化的.尽管如此,科学家还是试图采用使 TAAs 基因突变的方法,使表达产物丧失本身的生物学活性以降低诱癌危险.比如 P₃₃ 是一种重要的 TAAs,50% 的人类癌症与 P₃₃ 基因突变或过分表达有关,但它本身又是抑癌基因产物,与染色体结合后发挥生物学作用.通过修饰使其四级结构发生变化而不能结合 DNA,这样就可以大大降低其本身的生物学活性带来的潜在诱癌危险^[7].

1.2 TAAs 表位 DNA 疫苗

在 TAAs 中,有些全长抗原免疫效力不高,对宿主细胞有毒性或有免疫抑制作用,于是有人开始研究表位(epitope)DNA 疫苗.全长 DNA 疫苗引发的免疫应答不够理想,可能由于抗原在细胞质内合成后,先被细胞内的蛋白酶降解成 9 个氨基酸左右的短肽,然后通过内质网膜上的抗原肽转运者(TAP)转运系统的作用进入内质网,与内质网内

MHC-I 抗原的重链结合.经过降解和转运过程,TAAs 与 T 细胞受体结合的有效表位就会减少,于是不能最大化地激发 T 细胞反应.为了保证尽量多的有效抗原表位,过去采用短基因编码 T 细胞表位 DNA 疫苗的方法,但是效果不明显.Wolkers 等^[8]把人乳头病毒基因表位与外源载体蛋白质 GFP(green fluorescent protein)基因融合,构建 H-2D^b 限制性的表位 E7 49 基因疫苗,在小鼠中引发了 100% 的针对该表位的 T 细胞反应,用 TC-1 肿瘤细胞侵袭后 40 天,对照组小鼠全部死亡,而实验组小鼠全部存活.研究还证明,表位基因疫苗可以有效地降低全长基因疫苗引发的免疫应答可能导致的对机体组织的损伤.以前有人在研究免疫透明带 C(Zona Pellucida C, ZPC)全长 DNA 疫苗抗生育作用时,发现不仅抗生育效果较差,且引起卵巢功能受到损害,我们构建的 ZPC'(ZPC 抗原表位)DNA 疫苗不仅诱导机体产生高效的体液和细胞应答,而且检测表明对卵巢功能未产生明显的损害^[9].

1.3 独特型肿瘤 DNA 疫苗

独特型是特定免疫球蛋白或 T 细胞受体可变区各独特型决定簇的总称.独特型决定簇通过重链的 V、D、J 区之间和轻链的 V、J 区之间的重组形成.对于 B 淋巴细胞瘤,独特型(idiotope determinants, Id)提供了 TAAs. Id 基因疫苗是从对肿瘤组织进行活检和对血液中 Id 编码可变区的认识开始,通过 PCR 扩增获得编码 V_H 和 V_L 的基因,然后进行重组,获得肿瘤 Id 分子.构建 Id 分子的一个方法就是把 V_H 和 V_L 通过一个柔性区域直接连接起来,构成单链 Fv(SvFv),SvFv 基因疫苗可以激起抗体反应.Zhu 等^[10]用破伤风毒素无毒性的 C 片段(Frc)作为佐剂,融合 SvFv,构建 Id DNA 疫苗,结果发现该疫苗不仅对其 Id 阳性肿瘤有作用,对阴性肿瘤一样有效.推测可能是由于 Frc 特异性的 CD4+T 细胞与 DCs 结合引起细胞因子的释放和共刺激分子的表达,强化了 DCs 的抗原提呈能力而激活 CD4+T 细胞的反应.

由于肿瘤表面的 Id 与细胞恶性表型和功能无关,所以机体会选择性地产生大量无 Id 表达的肿瘤细胞,此外,Id 基因的高度体细胞突变可能会选择性地产生改变了独特型的肿瘤细胞.这些都限制了 IdDNA 疫苗的进一步应用.

1.4 肿瘤融合 DNA 疫苗

在介绍 TAAs DNA 疫苗和 Id 肿瘤 DNA 疫苗

时,同时提到了融合 DNA 疫苗.目前绝大多数肿瘤 DNA 疫苗实验都是在动物体内进行,尤其小鼠是研究人类肿瘤的常用模式动物.但是,人自身个体毕竟比小鼠庞大和复杂得多,所以如何使肿瘤 DNA 疫苗在人体内引起有效的免疫应答是这一领域学者最关心的问题.融合 DNA 疫苗可以较好地解决这个问题.把目的抗原基因与免疫刺激序列、细胞因子、趋化因子、MHC 抗原、共刺激因子基因等融合构建多价基因疫苗可以激起机体全面、有效的免疫反应.免疫刺激序列主要是指一类非甲基化的序列,即 CpG 序列. CpG 序列可以刺激 NK 细胞、B 细胞和抗原提呈细胞,加强细胞分泌细胞因子,上调 ICAM-1、CD40、B7-1、B7-2、MHC-I、II 型抗原等细胞表面分子,但是 CpG 序列对于抗原特异性的细胞毒性 T 淋巴细胞 (CTL) 反应和主要组织相容性 II 类限制性反应的直接刺激却很少.研究证明用 $\alpha\beta$ -干扰素 (I 型干扰素) 作为免疫刺激序列可以显著增强特异性的 CD4 +、CD8 + T 细胞反应^[11]. 白介素作为细胞因子在辅助治疗黑色素瘤和肾细胞癌等发挥了一定的作用,但是白介素在一定的剂量范围内毒性很大,甚至是致死的,所以限制了它的进一步应用.把编码 IL-2、IL-12 的基因与 TAAs 连接在病毒基因载体上构建成融合疫苗,实验证明不仅增强了抗肿瘤效果,而且大大降低了单独使用白介素带来的毒性^[12]. 以前的研究证明,泛素化的蛋白质可以通过 MHC-I 途径刺激 MHC-I 限制型的 CD8 +、CTL 细胞的分化和克隆增殖,增强免疫反应.把目的抗原的泛素化区域基因与目的抗原基因融合,这样的疫苗也能显著加强免疫效果. Hung 等^[13]把 Fms 样酪氨酸激酶-3 配体的胞外区域基因与人牛痘病毒-16 E7 基因融合构建成融合肿瘤疫苗,体外实验证明,该融合疫苗能够有效地增强 CD8 + 介导的针对恶性肿瘤的细胞反应.把粒细胞巨噬集落刺激因子、Marek 病 1 型病毒 VP22 基因等与抗原基因融合,实验证明也是优化抗肿瘤免疫效果的方法.诸多文献证明融合肿瘤 DNA 疫苗正成为肿瘤基因疫苗研究的热点.

2 自我复制 RNA 疫苗

目前,基因疫苗的载体大多数为 DNA,用宿主的复制系统进行复制,在实验鼠内能够引发有效的免疫反应,但是当用于灵长类动物个体时,这些基因疫苗是否仍然足够有效呢?有人开始研究 RNA 疫苗,主要集中在研制能够自我复制的 RNA

疫苗.新培斯病毒 (sindbis virus)、泽姆利基森病毒 (semliki forest virus) 等甲病毒属病毒是一类 RNA 病毒,病毒 RNA 编码一种 RNA 复制酶,这种酶具有自我酶切作用,能把自身切成四个非结构蛋白组分.目的基因可以代替病毒 RNA 中编码结构蛋白的基因,从而构建成能够自主复制的基因疫苗.理论上,用这种疫苗转染过的细胞 4 h 内最高可以有 200 000 个 RNA 拷贝产生,抗原的表达量可以达到细胞总表达蛋白量的 1/4.这类病毒 RNA 可以在灵长类、鸟类、爬行类、两栖类和昆虫细胞中不依赖于宿主细胞的复制系统进行自主复制,复制是在细胞质中进行的,这就有效地克服了一般基因疫苗必须进入细胞核,利用宿主细胞的复制系统进行复制的低效率.有报道显示纳克水平的自主复制基因疫苗就能引发有效的抗体和 CD8 + T 细胞反应^[14],用这种载体构建肿瘤疫苗也表现出良好的前景.

有趣的是体外实验发现用自主复制 RNA 构建的基因疫苗与传统疫苗相比较,并没有显著提高抗原的表达量.推测这种 RNA 疫苗体内加强免疫可能还有其他的因素参与作用.比如自主复制 RNA 疫苗会引起宿主细胞的凋亡,凋亡的细胞产物容易被抗原提呈细胞捕获而加强免疫,这种疫苗的转染引起临近或宿主细胞产生的热休克蛋白,和 dsRNA 引发生成的干扰素也是免疫增强的可能原因^[15].

自主复制的 RNA 疫苗可以加强免疫反应,且不存在整合到宿主染色体上的危险,但是 RNA 不稳定,生产、储存、运输困难,而且这种自主复制的 RNA 疫苗会引起宿主及周围细胞凋亡,只有上述问题充分解决后,这种 RNA 疫苗才有应用前景.

3 与树突细胞相关的肿瘤基因疫苗

树突细胞 (dendritic cells, DCs) 是最重要的抗原提呈细胞,分布在全身各个器官,细胞表面多突起,含有丰富的 MHC-I、II 型抗原、共刺激分子和粘附分子等.不成熟的 DCs 有很强的提呈能力,通过胞饮或甘露糖、凝集素、Fc 等受体介导的内吞作用使外源抗原进入细胞内,然后通过 MHC-II 型抗原介导的途径进行提呈.受体介导的内吞作用使抗原在很低的浓度下也能有效提呈,引起机体免疫应答.内源性抗原通过 MHC-I 型抗原介导的途径进行提呈.成熟的 DCs 细胞失去了捕获抗原的能力,但是通过上调 MHC-I、II 型抗原

分子和共刺激分子, 增强了 DCs 刺激 T 细胞反应的能力. 把 DCs 在含有 TAAs、肿瘤细胞裂解物、凋亡肿瘤细胞产物的溶液中进行脉冲, 或者直接把 DCs 与肿瘤细胞融合, 这些经过处理的 DCs 都可以作为肿瘤疫苗. 近年来, 把编码已知或未知 TAAs 的基因或 mRNA 与合适的载体相连, 直接注射进 DCs, 用这样的 DCs 进行自发瘤小鼠体内和人癌细胞体外实验证明, 也能引发有效的抗肿瘤反应. Frolkis 等^[16] 把人的端粒酶反转录酶 (human telomerase reverse transcriptase, hTERT) 基因插入质粒和腺病毒, 转染 (化) DCs 疫苗, 疫苗不同程度地激起了 T 细胞反应, 且用腺病毒作为载体的 DCs 激起的 CTL 反应效率更高. 细胞因子在 DCs 体外成熟和发挥免疫学作用的过程中起了重要的作用, 特别是干扰素 (IFN- γ)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 是 DCs 在形态和功能上成熟的重要刺激物. 把 IFN- γ 、TNF- α 、IL-12 等细胞因子的基因导入 DCs 能明显提高细胞疫苗引发的 TH1/TH2 和 CTL 免疫反应^[17].

DCs 肿瘤疫苗给个性化肿瘤防治带来福音, 可以直接显微解剖从病人体内获得肿瘤组织, 通过 PCR 扩增获得足够量的肿瘤相关基因, 导入 DCs, 然后进行治疗, 而不必担心不同个体的 HLA 类型带来的排斥^[18]. 但是, 大量获取 DCs 肿瘤疫苗很难, 鉴定其体外成熟的标志物不明确, DCs 在体内存活时间不够长. DCs 疫苗在体内发挥抗原提呈作用必须先到达淋巴结, 然后引发 T 细胞反应, 这个过程需要内源性的 DCs 提呈疫苗上的抗原才能完成, 然而肿瘤病人因为肿瘤或者化学药物的作用, 内源性 DCs 的功能受到了强烈抑制. 而且有证据表明, DCs 肿瘤疫苗在肿瘤微环境中会由于 Bcl-2 下调引起自身凋亡^[19], 把外源 Bcl-2 基因导入 DCs 在前列腺癌动物模型中, 可以有效地阻止其自身凋亡^[20]. 这些都是 DCs 肿瘤疫苗研制过程中必须克服的难题.

4 结束语

肿瘤基因疫苗研究的历史毕竟很短, 在用于人体之前还有许多工作必须完成, 其中最重要的是解决安全性和疗效问题, 建立与人类肿瘤相关的合适的动物模型证实其效果; 采用高灵敏度的 PCR 等技术, 虽可确定所接种的疫苗不与宿主细胞基因组整合, 证实其遗传学安全性. 但最终还需要长期的临床试验以了解肿瘤基因疫苗的毒副作用和免疫保

护效果. 相信, 随着生物技术的迅速发展, 肿瘤基因疫苗终究会在人类与癌症的抗争中发挥重要作用.

参 考 文 献

- 1 Rosenberg S A, Packard B S, Aebersold P M, *et al.* Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma. *New Engl J Med*, 1988, **319** (25): 1670 ~ 1680
- 2 Krieg A M, Yi A K, Schorr J, *et al.* The role of CpG dinucleotides in innate DNA vaccines. *Trends Microbiol*, 1998, **6** (1): 23 ~ 27
- 3 Moingeon P. Cancer vaccines. *Vaccine*, 2001, **19** (11 ~ 12): 1305 ~ 1326
- 4 陈 云, 石树群, 杨 颖, 等. 人绒毛膜促性腺激素 β 亚基 (hCG β) DNA 疫苗的构建及其抗肿瘤作用的初步研究. *生物化学与生物物理进展*, 2003, **60** (1): 60 ~ 66
Chen Y, Shi S Q, Yang Y, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2003, **60** (1): 60 ~ 66
- 5 Chen Y, Liu Z, Peng J P, *et al.* Infertility in mice induced by the rhesus monkey chorionic gonadotropin β -subunit glycoprotein (rmCG β) using DNA immunization. *Mol Cell Biochem*, 2002, **213** (1 ~ 2): 89 ~ 96
- 6 Wei Y Q, Huang M J, Li Y, *et al.* Immunogene therapy of tumors with vaccine based on *Xenopus* homologous vascular endothelial growth factor as a model antigen. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98** (20): 11545 ~ 11550
- 7 Wlazlo A P, Ertl H C J. DNA tumor vaccines. *Archivum Immunologiae Therapiae Experimentalis*, 2001, **49** (1): 1 ~ 11
- 8 Wolkers M C, Toebes M, Okabe M, *et al.* Optimizing the efficacy of epitope-directed DNA vaccination. *J Immunol*, 2002, **168** (10): 49985 ~ 50004
- 9 Xiang R L, Zhou F, Peng J P. Construction of the plasmid pCMV4-rZPC DNA vaccine and analysis of its contraceptive potential. *Biol Reprod*, 2003, **68** (5): 1518 ~ 1524
- 10 Zhu D L, Rice J, Natalia S, *et al.* DNA fusion vaccines against B-cell tumors. *Trends in Molecular Medicine*, 2001, **7** (12): 566 ~ 571
- 11 Hearn J C, Tomoko H, Sandip K, *et al.* IFN- $\alpha\beta$ promote priming of antigen-specific CD8 + and CD4 + T lymphocytes by immunostimulatory DNA-based vaccines. *J Immunol*, 2002, **168** (10): 4907 ~ 4913
- 12 Howard L K, Ken F, Christopher S D, *et al.* Insertion of interleukin-2 (IL-2) and interleukin-12 (IL-12) genes into vaccinia virus results in effective anti-tumor responses without toxicity. *Vaccine*, 2002, **20** (13 ~ 14): 1862 ~ 1869
- 13 Hung C F, Hsu K F, Cheng W F, *et al.* Enhancement of DNA vaccine potency by linkage of antigen gene to a gene encoding the extracellular domain of Fms-like tyrosine kinase 3-ligand. *Cancer Res*, 2001, **4** (1): 41 ~ 48
- 14 Caley I J, Betts M R, Irlbeck D M, *et al.* Humoral, mucosal, and cellular immunity in response to a human immunodeficiency virus type 1 immunogen expressed by a Venezuelan equine encephalitis virus vaccine vector. *J Virol*, 1997, **71** (4): 3031 ~ 3038
- 15 Chang G J, Hunt A R, Davis B. A single intramuscular injection of recombinant plasmid DNA induces protective immunity and prevents Japanese encephalitis in mice. *J Virol*, 2000, **74** (9): 4244 ~ 4252
- 16 Frolkis M, Fisher M B, Wang Z, *et al.* Dendritic cells reconstituted with human telomerase gene induce potent cytotoxic T-cell response against different types of tumors. *Cancer Gene Ther*, 2003, **10**

- (3): 239 ~ 249
- 17 Zsuzsa V, Amitabha M. Generation of tumor cell lysate-loaded dendritic cells preprogrammed for IL-12 production and augmented T cell response. *Cancer Immunol Immunother*, 2003, **52** (2): 67 ~ 79
- 18 Kleindienst P, Brocker T. Endogenous dendritic cells are required for amplification of T cell response induced by dendritic cell vaccines *in vivo*. *J Immunol*, 2003, **170** (6): 2817 ~ 2823
- 19 Pirtskhalaishvili G, Shurin G V, Esche C, *et al.* Cytokine-mediated protection of human dendritic cells from prostate cancer-induced apoptosis is regulated by the Bcl-2 family of proteins. *Br J Cancer*, 2000, **83** (4): 506 ~ 513
- 20 Pirtskhalaishvili G, Shurin G V, Gambotto A, *et al.* Transduction of dendritic cells with Bcl-xL increases their resistance to prostate cancer-induced apoptosis and antitumor effect in mice. *J Immunol*, 2000, **165** (4): 1956 ~ 1964

Progress in Genetic Vaccine Against Tumor *

SHI Shu-Qun, PENG Jing-Pian **

(State Key Laboratory of Reproductive Biology, Institute of Zoology, The Chinese Academy of Sciences, Beijing 100080, China)

Abstract Genetic vaccines were introduced less than a decade ago, but have already applied to a wide range of that fight off infectious, immunological, malignant diseases, and some genetic vaccines have been in clinical trials. Tumor genetic vaccines can break the immune tolerance, activate the immunogenicity, and induce the humoral and cellular responses to tumor cells. The anti-tumor genetic vaccines have proved to be effective prophylactic and curative vaccination against tumor. Progress in anti-tumor genetic vaccines is very rapid, including tumor-associated-antigens-based completed, epitope, idiotope determinants DNA vaccines, fusion DNA vaccines, RNA self-replicating vaccines, dendritic cell-based tumor vaccines *etc.* Meanwhile, the molecular mechanisms and the problems of the anti-tumor genetic vaccines also attract the scientists in this field.

Key words genetic vaccine against tumor, tumor associated antigens (TAAs), dendritic cells fusion vaccine

* This work was supported by a grant from State 863 High Technology R&D Project of China (2001AA215421).

** Corresponding author. Tel: 86-10-62571277, E-mail: pengjp@panda.ioz.ac.cn

Received: March 13, 2003 Accepted: April 28, 2003