

抗独特型抗体研究的新进展

奇 云

(安徽省淮南职业医专, 淮南 232007)

提 要

独特型是存在于抗体分子某些部位上的一种特殊基因。该基因具有抗原性,能在自体或异体内诱导出针对该基因的特异性抗体——抗独特型抗体。近年大量的动物实验证明,抗独特型抗体可以作为新一代免疫制剂,用以弥补现有疫苗的不足。同时,它还可用于癌症和自身免疫性疾病的治疗。

关键词 独特型, 抗原内影像, 抗独特型抗体, 免疫应答

随着免疫学的不断发展,人类在免疫制剂研制方面,取得了不少成就。当前,使用较广泛的疫苗主要有:灭活的或减毒的病原体,提纯的有效抗原成分;除此之外,还有重组 DNA 疫苗、多肽疫苗、亚单位疫苗等。不过,减毒的病原体有时会恢复其毒力;许多细菌和寄生虫的保护性抗原,其组成是碳水化合物或脂类,这些成分目前还不能人工制备;乙肝表面抗原(HBsAg)尽管可用重组 DNA 技术制备,但提纯仍很困难。

近年大量的动物实验证明,抗独特型抗体(anti-idiotypic, anti-Id 或 Ab2)可以作为新一代免疫疫苗,用以弥补现有疫苗的不足。同时,它还可以作为免疫治疗剂,用于癌症和自身免疫性疾病的治疗。

一、免疫网络与 anti-Id

免疫网络学说由瑞典免疫学家 Jerne 提出^[1]。他认为,在任何抗体分子或淋巴细胞表面的抗原受体的可变区,都存在着独特型(idiotype, Id 或 Ab1),该 Id 可被自身的另一些淋巴细胞识别而诱生 Ab2。此 Ab2 又可引起另一抗-抗独特型抗体(简称 anti-anti-Id 或 Ab3)的产生,以及此后 Ab4 等一系列抗体的产生。

如此循环往复,在体内构成了一个复杂的 Id、anti-Id 网络。并通过反馈机制,形成一系列的链锁反应。而机体的免疫应答,主要就是通过这个网络进行调节,以维持其稳定状态。此后,学者们证实了 Jerne 的基本理论,并发现独特型是由数个氨基酸构成的一种特殊基因,该基因主要位于抗体分子的三个部位:高变区、高变区附近区域和可变区骨架上。它们均具有抗原性,能在自体或异体内诱生针对该基因的特异性抗体。这种特异性抗体,就是所谓的 anti-Id。Caraux 等^[2]发现,在所有可能的 Id 细胞中,都存在着 anti-Id。它们参与免疫应答,对 Id 的产生具有抑制或促进作用。

体外研究证明,某些抗原与 Ab1 结合以后,可以阻止某些 Ab2 与 Ab1 的结合。从而推测,Ab2 是结合在 Ab1 上的抗原结合区。Jerne 等^[3]将这种 Ab2 称为抗原的内影像。具有内影像的 Ab2 只占 Ab2 的一小部分,大部分 Ab2 不具备内影像作用。这些非内影像的 Ab2,识别 Ab1 抗原结合区以外的 Id。

二、anti-Id 在肿瘤免疫中的作用

据免疫网络学说,抗 Id 反应主要是抑制肿瘤免疫。很多实验也证实,被动注入外源性的

anti-Id, 能诱导体特异性的免疫抑制。研究抗 Id 反应与肿瘤免疫的关系, 有助于最终能用抗 Id 反应来促进肿瘤免疫, 从而达到控制肿瘤生长的目的。

据 anti-Id 的特异性, 可将 anti-Id 与抗癌药结合, 用于癌症治疗。研究发现, 纯化的 anti-Id, 只能与各种相应细胞素细胞上的膜免疫球蛋白 (Smlg) 发生反应, 而不与其它细胞的 Smlg 反应。将这些纯化的 anti-Id 与抗癌药苯丁酸氮芥偶联在一起, 其杀伤靶细胞的作用, 较单独使用 anti-Id 或抗癌药要强。究其原因, 可能是由于 anti-Id 对细胞识别, 以及大量药物分子通过结合之后, 能被集中浓缩在靶细胞膜上。另外, 由于一定的 Id 决定簇能作为许多恶性的、能产生抗体细胞的标记物(如: 淋巴瘤、白细胞瘤和骨髓瘤), 故用这种复合物可选择性地杀伤各种癌细胞^[4]。anti-Id 现已用于急性和慢性淋巴细胞白血病以及淋巴瘤。采用绵羊抗独特型抗血清治疗慢性淋巴细胞白血病, 发现可导致循环中产生 Id 的淋巴细胞数减少^[5]。

近年, 对 anti-Id 的单克隆抗体 (McAb) 进行了初步研究。Posnett 等发现, 在人的两种不同的白血病中, 存在着两种不同的 T 细胞 anti-Id。一种是识别 T 细胞抗原受体的, 它只与 Id 样的决定簇反应; 而另一种, 还与 1—2% 的正常 T 细胞起交叉反应。这两种 T 细胞 anti-Id, 都分别特异地与相应的恶性 T 细胞系反应。因此, 用 anti-Id 的 McAb, 可区别两种不同的人类白血病。Dunn 等^[6]将两株分别对大鼠肉瘤 HSN 和 MC24 特异的单克隆抗体 11/160 和 M10/76 混合, 然后免疫同系大鼠, 得到能与抗原竞争结合于 11/160 的 anti-Id, 加佐剂或不加佐剂分别给两组大鼠注射, 然后接种 HSN 肉瘤, 两组大鼠产生不同效价的肿瘤特异抗体。anti-Id 加佐剂免疫组, 产生高效价 HSN 肉瘤特异抗体, 但不能抑制肿瘤生长; anti-Id 单独免疫组, 产生低效价 HSN 肉瘤特异抗体, 但能明显抑制肿瘤生长。另外, Gorczynski 等也发现, anti-Id 能诱导肿瘤特异的保护性免疫,

抑制小鼠乳腺癌的生长, 一些学者用特异 anti-Id 免疫小鼠, 见其产生出抗人类黑色素瘤的抗体。最近, 模拟人胃肠癌相关抗原的 anti-Id 已在山羊体内产生出来^[7]。Herlyn 用这特定 Anti-Id 免疫的小鼠及家兔产生的 Ab3, 均能特异地与相应的原始肿瘤抗原结合。临床验证, anti-Id 的产生, 将会诱发肿瘤的免疫应答。

三、anti-Id 在艾滋病免疫中的作用

艾滋病 (AIDS) 已愈来愈受到免疫学家及病毒学家的重视。有关 anti-Id 与艾滋病毒 (HIV) 的关系, 目前主要从两方面进行研究。一是诱发针对 T 细胞上的 HIV 受体的 Ab2, 模拟人类 T 淋巴受体, 从而结合 HIV, 阻止其攻击。另一方面是 HIV 多肽抗原诱导出 Ab2、Ab3 的生成, Ab3 模拟 Ab1 而结合 HIV 抗原。所以, 模拟 T 淋巴细胞受体的 Ab2, 可能具有免疫治疗剂的作用; 而由 AIDS 多肽抗原诱导出的 Ab2, 可能具有疫苗的作用^[8]。

Tran 等^[9]用抗 CD₄ 的单克隆抗体 (Leu-3a) 免疫 BALB/C 小鼠, 通过杂交瘤技术, 筛选到单克隆抗体的 anti-Id, 命名为 HF1.7。HF1.7 能与 Leu-3a 发生特异结合反应, 能部分抑制 Leu-3a 与 CD₄⁺T 细胞的结合(抑制率为 94%), 还能与商品化的 ELISA 试剂中的 HIV 抗原和 LAV 抗原发生特异结合反应。通过免疫印迹试验, 发现 HF1.7 能与 HIV 包膜糖蛋白 gP₁₂₀ 反应, 能在体外中和 HIV 的感染^[10]。因此, Tran 认为, HF1.7 不仅对研究 HIV 致病的分子机制十分有用, 而且在 HIV 感染的诊断和治疗方面, 将会展现出新的前景。Capra 等研究证实, 用抗 CD₄ 单克隆抗体 Id 能诱导 anti-Id 的产生, 并能中和分离得到的变异的 HIV。而常规 HIV 疫苗却做不到这些。最近, Lider 等报告: 克隆了 CD₄⁺/CD₈⁻ 辅助细胞株及 CD₄⁻/CD₈⁺ 抑制细胞株。其辅助细胞株, 象髓磷脂基质蛋白 (BP) 抗原一样, 能特异地刺激其免疫应答; 而抑制细胞株, 则显示了特异性的抑制作用。这结果也提示我们, 可以用接种 T 细胞疫苗的方法, 通过抗独特型网络, 来

纠正免疫缺陷^[11]。HIV 的 anti-Id 疫苗目前正在加紧研制中,已接近成熟阶段。Dalglish 将其用于人体,两名 HIV 感染病人接受低剂量抗体治疗后,免疫系统对异体蛋白抗体发生反应,都产生了抗体。最令人吃惊的是,一例甚至产生了 anti-Id。在理论上,这些 anti-Id 能识别一部分病毒^[12]。

四、anti-Id 作为其它疾病的免疫制剂

anti-Id 在其它疾病的免疫中,也潜在着重大的作用。值得提出的是,链球菌及大肠杆菌的磷脂胆碱和碳水化合物抗原,可以被具蛋白质的 anti-Id 所模拟。看来,anti-Id 不仅可以模拟生化特性相同的抗原,而且可以模拟生化特性不同的抗原。可以弥补用重组 DNA 技术和人工合成多肽技术不能生产碳水化合物的不足,对那些以碳水化合物或脂类组成的保护性抗原的病原体的免疫预防和治疗,展现了广阔的前景。

Nisouoff 等^[13]基于内影像的概念和实验证据,提出用具有抗原模拟作用的内影像组 anti-Id,去诱导保护性免疫的设想。Sach 等^[14,15]制备了抗原模拟型 anti-Id,并用这种 anti-Id,在动物模型分别诱导了对非洲锥虫、小鼠肺炎球菌和乙肝病毒 (HBV) 保护性免疫。Kennedy^[15]对 HBV 感染以后的体内 Id 网络做了一系列研究,发现 Ab2 可促发生物体内 Id 网络的反应,使生物对一特定抗原产生免疫应答。他用兔 anti-Id 及正常兔乙肝免疫球蛋白 (HBIG) 免疫黑猩猩,临床及血清学实验证明,接受正常兔免疫球蛋白的黑猩猩感染了乙型肝炎 (HB),而接受兔 anti-Id 的黑猩猩则没有任何感染的迹象。贾文祥等^[16]用抗-HBs 的 anti-Id 在纯小鼠体内进行了有关实验,结果表明:用 anti-Id 免疫小鼠能诱生抗-HBs,而且该抗-HBs 能同其 HBsAg 发生特异性结合。以上实验为生产新型 HB 疫苗提供了理论和依据。

Mourad^[17]通过实验证明,¹²⁵I 标记的抗黑麦 I 单克隆抗体 (McAb),与吸附在聚苯乙烯

板上的同种 anti-Id 的结合,可被相同的 McAb 抑制,但不受其它特异性不同的同型 McAb 及特异性不同的同型轻链影响。每一种 anti-Id 能完全或选择性地抑制抗原与同种 McAb 独特型间的作用,如用相应 anti-Id 作用抑制因子,可阻断 ¹²⁵I 标记的黑麦 I 与其 McAb 独特型的结合。同时证明,人特异性黑麦 I 抗体 IgE 与抗原黑麦 I 的结合,可被兔抗鼠独特型抗体所抑制。Mourad 还认为,编码人与鼠两种不同抗体可变区的 V 基因结构是相似的。

anti-Id 还可通过作用于 T 细胞和 B 细胞而发挥其作用。用抗载体(卵蛋白, OVA)抗体,被动免疫异种鼠 (BALB/C) 同系小鼠,由于 anti-Id 的大量存在,可诱导抑制性 T 淋巴细胞 (T_H) 抑制初级抗体的应答,即抑制 IgE 抗体的形成,无论是对 IgE 形成的触发,还是对已经建立的 IgE 抗体应答,都有着抑制作用。随之,抗半抗原 IgE 抗体的形成也受到抑制^[18]。用通过牛草花粉抗原 B(AgB) 诱导的高滴度的特异性抗体 IgE 免疫家兔,能产生 anti-Id。两种 anti-Id [抗 T 细胞辅助因子抗体 (anti-T_HF) 和抗 AgB 特异的 IgE 抗体 (anti-IgEid)] 都能与 AgB 特异性的 T 细胞、B 细胞表面的独特型决定簇发生反应。还发现:静脉注射两种 anti-Id 能抑制抗 AgB 的 IgE 抗体的形成,这种抑制作用同样是 T 细胞介导的。在正常脾细胞的四天培养物中,加入一定量的 anti-Id,则诱导了 T_H 的产生。anti-T_HF 抗体的 F(ab)₂ 段不能诱导 T_H 的形成,而 Fc 段在诱导 T_H 的形成中却起着重要的作用。所以,完整的 anti-Id 对牛草花粉的 IgE 抗体形成,起着控制的作用。

从上述资料可见,无论抗原是细菌、病毒,还是细胞免疫或两者皆有,anti-Id 都能诱导出特异性免疫应答。这些研究,为人类使用 anti-Id 制剂奠定了基础。目前,世界上许多实验室都在研究 anti-Id 疫苗,所研究的病种主要有肺炎、乙肝、流感、狂犬病、锥虫病、血吸虫病和艾滋病等。虽然大多数的研究仍停留在动物模

(下转第 334 页)

五、结 语

由于对甾体激素受体的结构、结构与功能关系及 HRE 的研究有了很大进展,人们对甾体激素受体和 HRE 及多种转录因子的相互作用有了更深入的了解,因而对甾体激素调节基因表达的机制有了更进一步的认识。但上述结果大多是采用基因转移、重组等方法得到的,对细胞内天然状态时,受体、转录因子和 DNA 的相互作用缺乏足够的了解,对染色质 DNA 的结构及结构蛋白与受体的关系所知甚少。在细胞内,受体的转录激活作用与激素和受体结合的关系也还有待阐明。由于同一段 DNA 可与不同的甾体激素受体相互作用,且细胞内可存在多种甾体激素的受体,激素作用的特异性如何产生也是一个令人感兴趣的问题。许多实验室的研究还表明,甾体激素受体的磷酸化与和激素及 HRE 的结合、转录激活作用、受体蛋白的再循环等有关,但其分子机制尚不清楚。虽然这些问题目前还很难回答,但生物工程技术的飞速发展使我们已经看到了解决问题的方法。

参 考 文 献

- 1 Miesfeld R, Godowski P J, Maler B A *et al. Science*, 1987; 236: 423

(上接第 358 页)

型阶段,还需要进一步对其有效性和实用性做大量的研究工作。然而,它们在人类疾病防治方面的实际应用日趋明显。anti-Id 由实验室转入临床已是指日可待的事了。

参 考 文 献

- 1 Jerne NK *et al. Ann Immunol*, 1974; 125C: 373
- 2 Caraux J *et al. Cell Immunol*, 1983; 78: 23
- 3 Jerne N K *et al. Immunol Rev*, 1984; 79: 5
- 4 Tung E *et al. Immunology*, 1983; 50: 57
- 5 Burdette S *et al. N Engl J Med*, 1987; 317(4): 221
- 6 Dunn P L *et al. Immunol*, 1987; 139: 2110

- 2 Webster N J G, Green S, Jin J R *et al. Cell*, 1988; 54: 199
- 3 Green S, Kumar V, Theniaz I *et al. EMBO J*, 1988; 7: 3037
- 4 Strahle U, Klock G, Schutz G. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987; 84: 7871
- 5 Ham J, Thomson A, Neddham M *et al. Nucl Acids Res*, 1988; 16: 5263
- 6 Seiler-Tuyns A, Walker P, Martinez E *et al. Nucl Acids Res*, 1986; 14: 8755
- 7 Klock G, Strahle U, Schutz G. *Nature*, 1987; 329: 734
- 8 Chalepakis G, Postma J P M, Beato M. *Nucl Acids Res*, 1988; 16: 10237
- 9 Becker P B, Gloss B, Schmid W *et al. Nature*, 1986; 324: 686
- 10 Beato M. *Cell*, 1989; 56: 335
- 11 Buetti E, Kuhnle B. *J Mol Biol*, 1986; 190: 379
- 12 Miksicek R, Borgmeyer U, Nowock J. *EMBO J*; 1987; 6: 1355
- 13 Cordingley M G, Riegel A T, Hager G L. *Cell*, 1987; 48: 261
- 14 Danesch U, Gloss B, Schmid W *et al. EMBO J*, 1987; 6: 625
- 15 Schule R, Muller M, Otsuba-Murakami H *et al. Nature*, 1988; 332: 87
- 16 Strahle U, Schmid W, Schutz G. *EMBO J*, 1988; 7: 3389
- 17 Jantzen H M, Strahle U, Gloss B *et al. Cell*, 1987; 49: 29
- 18 Richard-Foy H, Hager G L. *EMBO J*, 1987; 6: 2321
- 19 Akerblom I W, Slater E P, Beato M *et al. Science*, 1988; 241: 350
- 20 Roberts J. *DNA*, 1986; 5: 68
- 21 Adler S, Waterman M L, He X *et al. Cell*, 1988; 52: 685

[本文于 1989 年 8 月 19 日收到]

- 7 Herlyn D *et al. Science*, 1986; 232: 100
- 8 张红樱. 生物科学动态, 1989;(2):6
- 9 Tran C *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 1987; 84: 3892
- 10 Marlimes C A *et al. Lancet*, 1988; 27: 454
- 11 Lider O *et al. Science*, 1988; 239: 181
- 12 Daigleish A. *Scientist*, 1988; 119(1620): 33.
- 13 Nisouoff A *et al. Clin Immunol Immunopathol*, 1981; 21: 307
- 14 Sach D L *et al. T Exp Med*, 1982; 155: 1088
- 15 Kennedy R C *et al. Science*, 1986; 232: 220
- 16 贾文祥等. 中华免疫学杂志, 1987; 3(2):77
- 17 Mourad W. *Immunology*, 1988; 63: 397
- 18 Blaser K *et al. Immunology*, 1983; 48: 423

[本文于 1989 年 6 月 27 日收到]