

机体的免疫反应是如何被激活的？

——2011 年诺贝尔生理学或医学奖解读

奇 云¹⁾ 李大可^{2)*}

(¹⁾ 淮南联合大学, 淮南 232038; ²⁾ 复旦大学生命科学学院生理学和生物物理学系立人实验室, 上海 200433)

2011 年 10 月 3 日, 举世瞩目的 2011 年诺贝尔生理学或医学奖在瑞典卡罗林斯卡医学院揭晓^[1]。因在免疫学领域取得杰出成就, 美国科学家布鲁斯·博伊特勒(Bruce A. Beutler)、法国科学家朱尔斯·霍夫曼(Jules A. Hoffmann)和加拿大科学家拉尔夫·斯坦曼(Ralph M. Steinman), 共同分享了这一奖项。

诺贝尔奖委员会在公报中说, 博伊特勒和霍夫曼发现了识别微生物激活先天免疫系统的关键受体蛋白, 它们能够识别微生物对生物机体的攻击并激活免疫系统, 这是免疫反应的第一步。斯坦曼则发现了树突状细胞(dendritic cell, DC), 这种细胞促使免疫反应进入下一阶段, 即以自身调控方式适应并清除体内微生物。三位获奖者的研究成果揭示了机体免疫反应的激活机制, 使人们对免疫系统的理解发生了“革命性变化”, 进而为免疫系统疾病研究提供了新的认识, 并为传染病、癌症等疾病的防治开辟了新的途径。

令人遗憾的是, 在 2011 年诺贝尔生理学或医学奖公布后 3 个小时, 瑞典卡罗琳斯卡医学院诺贝尔奖委员会却得到一个让他们震惊不已的消息: 斯坦曼已于三天前逝世。按规定, 诺贝尔奖不能授予已去世者, 但基于委员会在选择获奖者时并不知道斯坦曼已逝世, 诺贝尔基金会当天决定仍授予斯坦曼诺贝尔奖。

1 获奖者的简历及其贡献

朱尔斯·霍夫曼 1941 年 8 月 2 日出生于卢森堡, 现为法国籍。他 1969 年在法国斯特拉斯堡大学获得博士学位, 目前是斯特拉斯堡分子细胞生物学研究所主任。另外, 霍夫曼在 2007~2008 年还

曾担任法国科学院院长。从 20 世纪 90 年代开始, 霍夫曼的实验室开始将果蝇作为一种模式生物, 探讨先天性免疫防御的强大抗菌机制。1996 年, 霍夫曼和他的合作者发现, 当用细菌或真菌感染果蝇时, 那些 Toll 基因突变的果蝇就会死亡。他们分析后得出结论: Toll 基因的产物与致病微生物的识别有关, Toll 基因编码产物在识别病原微生物、激活免疫反应中发挥了关键性作用。这一发现确立了 Toll 基因的免疫学意义。1996 年, 《细胞》(Cell)杂志发表了霍夫曼等的发现^[2], 立刻引起生物先天性免疫反应研究者的注意。霍夫曼课题组在起步阶段, 分离鉴定了一些抗菌肽, 在后来的工作中, 他们围绕这些抗菌肽, 应用分子生物学技术克隆这些基因并研究这些基因的调节, 应用果蝇遗传学筛选出与免疫缺陷有关的新基因, 研究它们的功能以及相互之间的联系。经过不断探索, 他们终于发现了果蝇先天性免疫系统的新奥秘, 他们的文章得以在世界顶尖的学术刊物上发表^[3]。

布鲁斯·博伊特勒 1957 年生于美国芝加哥, 1981 年在加州大学芝加哥分校获得医学博士学位, 后在美国纽约洛克菲勒大学和得克萨斯大学从事科学研究。他目前是位于达拉斯的得克萨斯大学西南医学中心宿主防御遗传研究室的主任, 同时担任位于加州拉霍亚的斯克里普斯研究所的教授和遗传部门的主任。当霍夫曼 1996 年发现 Toll 基因的产物与致病微生物的识别有关时, 博伊特勒正在研究可

* 通讯联系人。

Tel: 13524916993, E-mail: fdlidake@126.com

收稿日期: 2011-10-08, 接受日期: 2011-10-10

与细菌产物脂多糖(LPS)相结合的受体。脂多糖可以引起感染性休克, 这是一种涉及对免疫系统的过度刺激的致命症状。但博伊特勒对果蝇的研究知之甚少, 甚至不知道霍夫曼其人。1998 年, 博伊特勒和他的同事发现, 对脂多糖具有抵抗力的小鼠携带有一个基因突变, 这个基因与果蝇中的 Toll 基因非常相似。进一步研究发现, 这个与果蝇中的 Toll 基因非常相似的基因, 是神秘的脂多糖受体。当它与脂多糖相结合, 就会激活信号, 引发炎症反应; 当脂多糖剂量过度时, 就会引发感染性休克。这些发现表明: 当遭遇到致病微生物时, 哺乳动物和果蝇使用相同的分子来激活先天免疫, 博伊特勒将在小鼠体内发现的这种基因称为“Toll 样受体”(Toll-like receptor, TLR)。博伊特勒请霍夫曼提供用于 1996 年《细胞》(*Cell*)封面的图片。这是一张 Toll 基因发生变异的果蝇在感染真菌时不知所措的照片。看到这张照片, 博伊特勒立即意识到, 果蝇和哺乳类动物有类似的先天免疫机制。他的工作发表在 1998 年的《科学》(*Science*)杂志上^[4]。

拉尔夫·斯坦曼 1943 年 1 月 14 日出生在加拿大, 1968 年在美国哈佛医学院获得医学博士学位。1970 年在纽约洛克菲勒大学细胞生理学和免疫学实验室任博士后研究员, 1972 年任助理教授, 1976 年任副教授, 并于 1988 年任教授。1998 年任克里斯托弗布朗免疫学和免疫疾病中心主任。1973 年, 斯坦曼在与外界环境接触的组织(皮肤)中发现了一种新的细胞类型, 他称之为树突状细胞(dendritic cell, DC)。他推测这种细胞在免疫系统中可能比较重要, 于是继续研究, 测试 DC 是否能激活免疫 T 细胞。T 细胞在获得性免疫中扮演关键角色, 能发展出针对多种不同物质的免疫记忆能力。通过细胞培养实验, 斯坦曼发现, DC 的存在引发了 T 细胞对病原微生物强烈的免疫应答。而且在激活 T 细胞方面, DC 比巨噬细胞更为重要。1973 年, 斯坦曼等在《实验医学期刊》(*J Exp Med*)上报告了这一重要发现^[5]。斯坦曼于 1973 年发现 DC 并提出这是一类新型免疫细胞, 在当时并不被学术界所承认, 而他一直坚持研究近 20 年, 直至 20 世纪 90 年代, 免疫学界才真正认识到 DC 在免疫系统的重要性以及临床意义, 有关 DC 的基础与临床研究才在全球范围内兴旺起来。因对 DC 的研究, 斯坦曼获得大量奖项, 包括美国阿尔伯特·拉斯克基础医学研究奖(2007)、冯贝林奖(1996)、魏尔啸奖章(1997)、普朗克奖(1998)、科赫奖(1999)、

盖尔德纳基金会国际奖(2003)以及癌症研究协会威廉·科利奖(1998)、奥尔巴尼医学中心的医学和生物医学研究奖(2009)。他还是美国医学科学院(2002 年当选)和美国国家科学院(2001 年当选)院士, 美国细胞生物学学会、美国血液学学会、临床研究学会、免疫学家联合会等组织的会员。斯坦曼 4 年前确诊罹患胰腺癌, 于 2011 年 9 月 30 日去世, 享年 68 岁。一般说来, 只有不到 5% 的胰腺癌病人存活期能够超过 1 年。斯坦曼意识到, 他需要靠 DC 产生一个足以抗击胰腺癌的强大的免疫反应。而这种疗法, 正是以他自己的研究成果为依据。斯坦曼一共试了 8~10 种不同的实验性疗法, 都是专门经联邦政府批准才实行的, 以各种方式刺激他的免疫系统来对抗癌症。现在很多媒体都报道说, 是斯坦曼用自己的发明成果延长了生命。当然, 斯坦曼是在没有对照组的情况下接受了这些实验性治疗, 这就意味着这些治疗方法的有效性仍然需要进一步的科学验证。

2 获奖成果的科学解读

2.1 三人合力——发现免疫系统激活的关键原理

在宿主与病原体长期的“斗争”中, 宿主机体进化出了高度复杂和精细的免疫系统。免疫系统共有两道防线。第一道防线是先天性免疫, 又叫自然免疫。先天性免疫反应会在生物机体被病毒、细菌、真菌等病原微生物感染后迅速启动, 主要作用是在“入侵者”进入机体时作出第一反应, 通过吞噬、裂解等方式消灭入侵者。一旦先天性免疫系统这道防线被攻破, 机体的第二道防线立即进入“战斗状态”, 这就是获得性免疫, 又叫适应性免疫。这道防线会“集中火力”消灭已被感染的细胞, 包括 T 细胞和 B 细胞在内的“人体卫士”, 通过“制造”抗体和杀伤细胞来消灭入侵的细胞。成功阻止一次感染性入侵后, 获得性免疫系统就会对这种感染性入侵者产生免疫记忆, 如果这个入侵者再次来犯, 免疫系统就能更加快速和有效地动员起来对抗感染(图 1)。可以这样说, 在 20 世纪, 人们已经逐渐了解了免疫系统的组成。然而, 在博伊特勒、霍夫曼和斯坦曼的发现之前, 人们对于先天性免疫应答如何激活, 它与获得性免疫之间的“互动”又是如何调节的, 都一无所知。耶鲁大学免疫生物学部教授查理·詹韦(Charlie Janeway)在当时提出了一个大胆的猜测和推理: 先天性免疫系统应该在进化上比获得性免疫系统更古老, 获得性免疫系统可能被

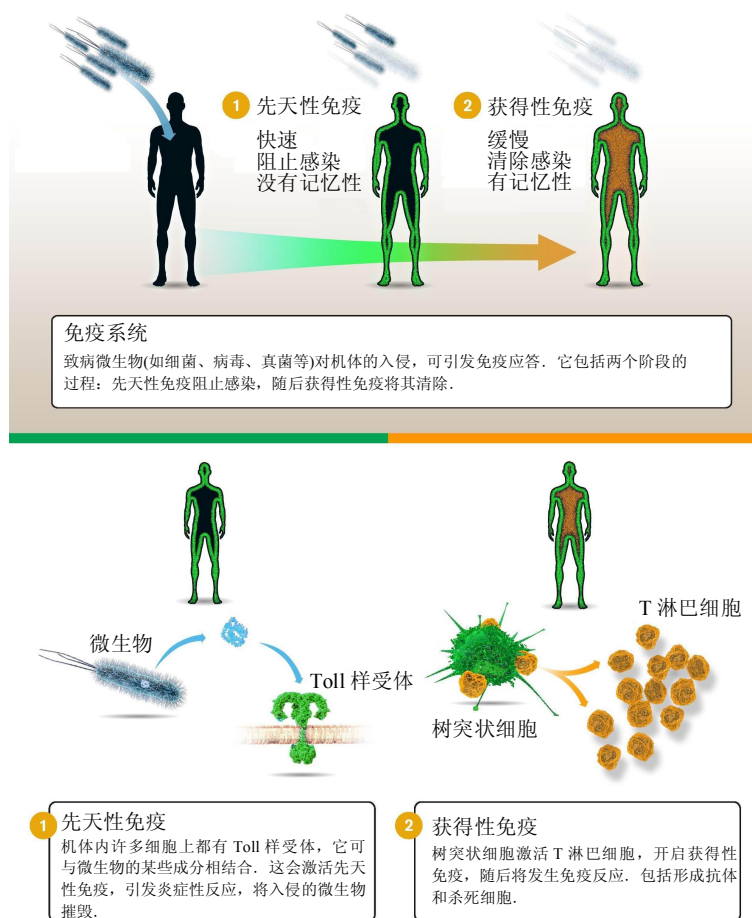


Fig.1 The Interpretation of 2011 Nobel Prize in Physiology or Medicine (From <http://slo-tech.com/novice/t486627>)

图 1 2011 年诺贝尔生理学或医学奖解读 (引自 <http://slo-tech.com/novice/t486627>)

先天性免疫系统所调控。更重要的是, 他提出了一个崭新而又具体的概念: 先天性免疫系统的分子基础源于一类“模式识别受体”(pattern recognition receptor, PRR), 从而辨识异体和引发最初的免疫应答。因此, 查理的超前的理论也称为“模式识别理论”(pattern recognition theory)。这是现代生物学历史中理论和概念成功预测了实验结果的一个实例。博伊特勒和霍夫曼的成就, 在于用实验证明了查理·詹韦模式识别受体的存在和模式识别理论的正确^[6-8]。

1996 年, 霍夫曼在果蝇中发现了由 Toll 基因编码的关键受体蛋白, 这种蛋白可识别微生物并激活机体的先天性免疫。而博伊特勒则把霍夫曼在果蝇中的这种发现延伸到哺乳动物中。他的研究团队 1998 年证明小鼠中存在一个和 Toll 类似的基因, 所编码的受体蛋白同样能激活先天性免疫。TLR

是先天免疫模式识别的主要受体, 通过识别病原相关模式分子, 激活先天性免疫系统产生前炎症因子、抗菌肽抵御病原所致损害, 同时作为预警信号, 向抗原呈递细胞发出警报, 从而启动获得性免疫。值得一提的是, 斯坦曼 1973 年发现的 DC, 在获得性免疫中具有重要意义。这种细胞能激活 T 细胞, 并让白细胞识别、记忆、攻击入侵病原。一些目前用来治疗自身免疫疾病的新药和很多正在开发的免疫治疗癌症的药物, 都利用了他们发现的这些机理和原理。这三位科学家的研究揭示了先天性免疫和获得性免疫的启动原理和两者间的关联, 从而为研究疾病传染的机制提供了新视角, 并为感染、炎症性疾病、肿瘤等疾病的预防和治疗提供了新的思路。

2.2 TLR——连接先天性免疫与获得性免疫的桥梁

2.2.1 TLR 的生物特性。虽然 TLR 首次发现于果

蝇, 但其尚分布于其他物种, 从植物(烟草)、动物(小鼠)到人类都发现有 TLR 的存在。人们由此推测, TLR 与物种生物进化密切相关。TLR 主要分布于淋巴组织、白细胞等细胞表面, 不同的 TLR 在非淋巴组织也有不同程度的表达, 其中 TLR2 和 TLR4 已被证实可表达于 DC, 并且具有功能活性。TLR 的精细结构与广泛表达是其发挥生物学作用的必要条件。TLR 作为一类重要的模式识别受体, 主要表达于巨噬细胞和 DC 表面, 选择性地识别病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular pattern, PAMP), 构成机体免疫系统抵御病原体入侵的第一道屏障。PAMP 有 3 个特征使它们能够很好地被先天性免疫系统识别: 第一, PAMP 仅由微生物产生, 宿主细胞不产生, 因而先天性免疫系统能够通过识别 PAMP 区分“自己”和“非己”成分。第二, 在同一类微生物中 PAMP 不变, 使有限的 PRR 能够识别各种微生物感染。第三, PAMP 对于微生物的生存是必需的, 因而微生物不能通过 PAMP 突变逃逸宿主的识别。哺乳动物中至少发现了 11 种 TLR (TLR1~11), 而且每一个受体在先天性免疫中均发挥不同的功能。TLR 的配体已经发现了几十种, 其配体的结构和起源差异很大, 但是 TLR 有一些共同的特征: 第一, 多数 TLR 的配体是微生物的保守成分 (PAMP)。第二, 每个 TLR 能识别几种结构上相差较大的配体。第三, 一些 TLR 识别配体过程中需要一些辅助蛋白的参与。第四, TLR 能够作为 PRR 与配体直接结合发挥作用。

2.2.2 TLR 在先天性免疫中的识别作用。

先天性免疫发挥防御作用的关键是对病原体的识别, 这一识别主要是由 TLR 来完成的。激活 TLR 不仅可以诱导先天性免疫应答, 而且有利于获得性免疫反应的发生, 因而 TLR 是先天性免疫与获得性免疫之间的“桥梁”。

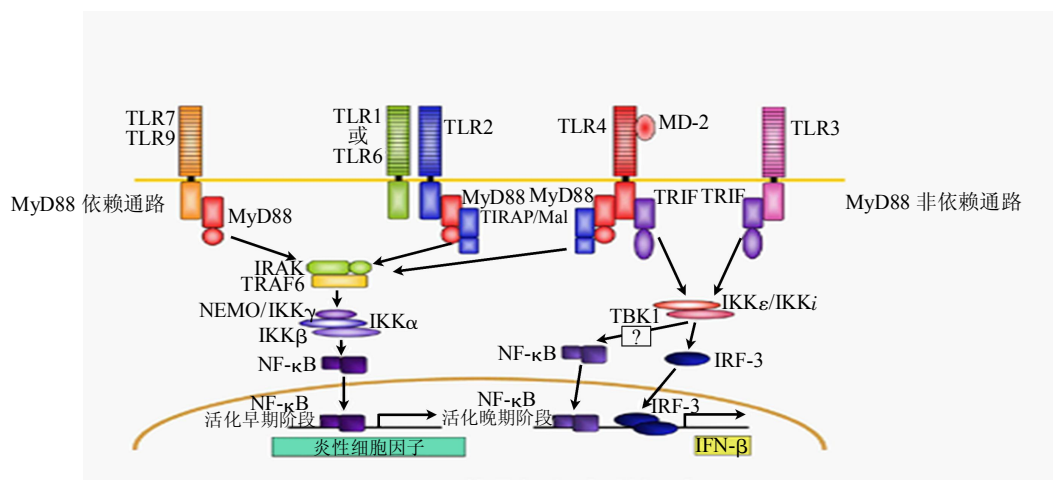
TLR 能有效识别“非己”成分而被活化, 然后通过以下机制参与先天性免疫。一是通过上调一系列与吞噬有关的基因表达, 增强巨噬细胞、中性粒细胞的吞噬能力及杀伤能力等途径, 提高先天性免疫细胞对病原微生物的清除能力。二是激活先天性免疫细胞分泌多种细胞因子及趋化因子, 参与免疫反应。三是 TLR 可以介导一些抗微生物的肽类产生, 从而调节对上皮细胞表面的微生物的直接杀伤效应。所以, TLR 识别 PAMP 是机体启动并扩大先天性免疫效应的重要机制。

2.2.3 TLR 在获得性免疫中的调控作用。TLR 不仅在先天性免疫系统中发挥重要作用, 而且也能和获得性免疫系统相互作用, 共同抵抗病原微生物的感染。作为连接先天性免疫和特异性免疫的“桥梁”, TLR 通过多种途径影响获得性免疫应答。一方面, TLR 可诱导 DC 成熟。DC 作为重要的抗原提呈细胞 (antigen presenting cell, APC), 在先天性免疫和特异性免疫中均发挥着重要的作用。成熟的 DC 通过抗原提呈、激活初始 T 细胞、参与 T 细胞发育、诱导免疫耐受及参与 B 细胞发育分化等效应, 参与多种免疫反应, 实现其免疫调节的功能。而且 TLR 能够诱导 DC 细胞表达多种细胞因子, 如白介素 12 (IL-12) 等, 促进 TH1 细胞分化为 TH1 效应细胞。TLR 对 DC 的影响作用主要表现在: 一是提高 DC 的数量; 二是激活 DC 分泌肿瘤坏死因子 (TNF)、白介素 (IL) 等细胞因子及分子。

2.2.4 TLR 信号传导通路。

每种 TLR 皆具有独特而又相互重叠的信号传导途径。TLR 介导的胞内信号传导通路主要有两条: 髓样分化蛋白 88 (MyD88) 依赖途径与 MyD88 非依赖途径。这两条传导通路中的大部分衔接蛋白分子是一致的, 但在某些关键点上又有所不同, 因此决定了它们的功能彼此交叉。TLR 参与由细菌等微生物成分触发的信号级联反应, 导致宿主防御所涉及的基因的诱导。TLR 与配体结合后成为二聚体并发生构象变化。此时, 胞质中 TLR 的 TIR 结构域 (Toll/Interleukin- I receptor domain) 会与相应的衔接分子发生相互作用, 继而引起后续反应。衔接分子有 4 种, 即 MyD88、TIRAP/ MAL、TRIF/ TICAM1 和 TRAM。不同的 TLR 配体可选择性地激活不同的衔接分子。MyD88 和 TRIF 分别负责不同的信号通路的激活, 分别导致促炎性细胞因子和 I 型干扰素的产生 (图 2)。由 TLR 介导的信号传导通路诱导很多快速反应基因的活化, 产生许多效应分子, 如抗菌肽、细胞因子 (IL-10、IL-12、TNF- α 及干扰素等)、MHC、趋化因子, 黏附分子 (CD80、CD86) 等, 并最终激活特异性免疫系统。

对于广泛表达在先天性免疫细胞和获得性免疫细胞表面的 TLR, 深入研究其配体识别、信号传导、免疫因子活化等各个环节, 为进一步认识免疫系统的结构与功能提供了新视角, 并为研究疾病发生机制、宿主对疾病的易感性等问题的阐明提供了新的启迪。

Fig.2 The TLR signaling pathway in general^[14]图 2 TLR 信号传导通路^[14]

TLR 参与由细菌等微生物激发的信号级联反应，诱导宿主防御反应所涉及的基因的表达。TLR 与配体结合后成为二聚体，并发生构象变化。此时，胞质中 Toll 的 TIR 结构域会与相应的衔接分子发生相互作用，继而引起后续反应。衔接分子有四种，即：MyD88、TIRAP/MAL、TRIF/TICAM1 和 TRAM。不同的 TLR 配体可选择性的激活不同的衔接分子。MyD88 和 TRIF 分别负责不同的信号通路的激活，分别导致炎症细胞因子和 I 型干扰素的产生。

2.3 DC——一种控制获得性免疫的新型细胞

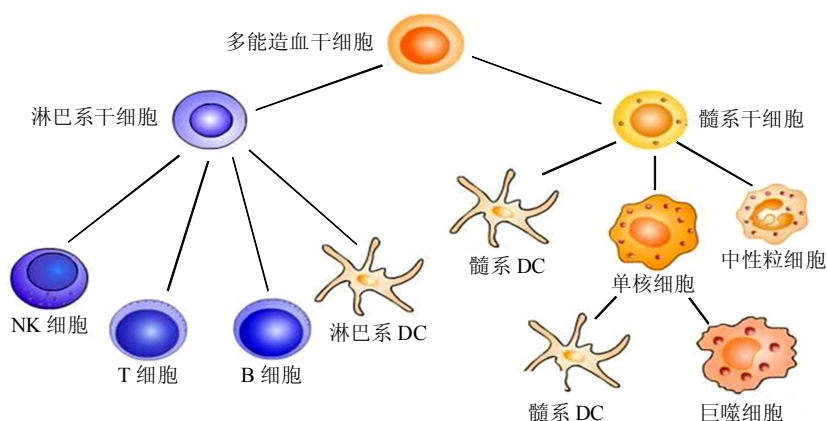
斯坦曼等在 1973~1979 年间对 DC 进行了系列研究。从小鼠 DC 的形态、数量和组织分布，到小鼠 DC 的体内外功能特征，小鼠脾内 DC 的识别和分布，小鼠脾 DC 的纯化、表面标志和体外培养等方面做了大量的实验工作。并将自己和他人的研究成果总结成多篇研究论著、综述，连续发表于 *J Exp Med* 杂志上，从而得到了学术界的公认^[9-13]。

2.3.1 DC 的生物特性.

DC 是机体免疫系统中最强有力的一种专职的抗原呈递细胞，可以分泌多种细胞因子，促进体内特异性和非特异性免疫功能，是机体免疫应答的激

发者，最大的特点是能刺激体内初始型 T 细胞，被称为机体免疫防御系统的“哨兵”。由于 DC 在免疫应答中的独特地位，其在肿瘤免疫、感染免疫、移植排斥、自身免疫性疾病的发生发展中都具有重要作用。DC 分布于淋巴结等体内各个部位，一旦病原微生物或恶性肿瘤细胞出现，能立即发现并递呈给体内的免疫系统，进行分解、清除。DC 还参与体内的排斥过程，包括消灭、吞噬、溶解等。与此同时，它还会在细胞表面提示异物的特征信息，向其他免疫细胞通报攻击对象。

DC 在体内分布甚广，全身除脑以外各脏器皆有分布。根据来源，可将 DC 分为两类(图 3)，即

Fig.3 The source of dendritic cells (From http://tupian.hudong.com/al_32_04_01300000168448121092049256455_jpg.html)图 3 树突状细胞的来源 (引自 http://tupian.hudong.com/al_32_04_01300000168448121092049256455_jpg.html)

来源于髓系干细胞的髓系 DC (myeloid-derived DC) 和来源于淋巴系干细胞的淋巴系 DC (lymphoid-related DC). 淋巴系 DC 是起源于骨髓多能造血干细胞的另一类 DC, 其前体细胞不同于髓系 DC, 而是与 T 细胞、B 细胞和 NK 细胞有共同的前体——淋巴系前体, 均来自淋巴定向干细胞^[12]. 虽然目前对淋巴系 DC 的具体分化发育过程尚不清楚, 但是淋巴系 DC 来源于淋巴系前体这一观点已被诸多实验所证实.

体内 DC 的分布虽然广泛, 但数量却极微, 为痕量(trace)细胞群体. 在人外周血单个核细胞中, DC 仅占 1% 以下; 在小鼠脾脏单个核细胞中, DC 量更少, 仅占 0.2%~0.5%. 如此微量的 DC, 又无特异性的标志, 在一般染色中无法加以鉴别, 分离更为困难, 致使 DC 在 20 世纪 70 年代末被确认后, 虽以其强有力的抗原提呈功能引起高度重视, 但终因分离培养方法不成熟而给研究带来重重困难. 1992 年, 斯坦曼实验室首先建立了用重组粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating-factor, GM-CSF) 从小鼠骨髓中大规模培养制备 DC 的方法, 此后很快成功地利用 GM-CSF 加白介素 4 (interleukin 4, IL-4) 从人外周血单个核细胞, 或用 GM-CSF 加肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 从 CD34+ 造血干细胞中扩增到大量 DC, 这才使 DC 的研究重新进入高潮, 并取得快速的进展.

2.3.2 DC 的功能.

正常情况下, 绝大多数体内的 DC 处于非成熟状态 (immature), 表达低水平的辅助刺激分子和黏附分子, 体外激发混合淋巴细胞反应 (MLR) 能力较弱, 但具有极强的抗原内吞和加工处理能力. 在摄取抗原或受到某些刺激 (主要是炎性信号如 LPS、IL-1 β 、TNF- α) 后, 可以分化成熟 (mature), 其 MHC 分子、辅助刺激分子、黏附分子的表达显著提高, 体外激发 MLR 能力很强, 但其抗原摄取加工能力显著降低. DC 在成熟过程中同时发生迁移 (migration), 由外周组织 (获取抗原信号) 通过淋巴管和 / 或血循环进入次级淋巴器官, 然后激发 T 细胞应答. 髓系 DC 的分化发育分为 4 个阶段: 前体阶段、未成熟期、迁移期、成熟期, 各阶段 DC 有不同的功能特点.

DC 在机体的免疫系统中扮演了一个重要角色, 是最有效的专职抗原提呈细胞. 在 GM-CSF 及 IL-4 的共同作用下, DC 迅速发展为成熟的 DC,

可表达丰富的 MHC-I 及 MHC-II 类分子, 提呈丰富的肿瘤抗原肽, 使相应 T 细胞的 T 细胞受体 (TCR) 被充分占据, 同时 DC 提供了高水平的 B7-1、B7-2、CD40 分子, 有利于 DC 与其他免疫细胞间的信息传递. DCTIL-12Th1 型的应答, 利于肿瘤病灶的清除. DC 可以分泌趋化因子, 专一性趋化初始 T 细胞, 促进 T 细胞聚集, 增强对 T 细胞的激发.

应用 DC 的免疫激活作用和诱导免疫耐受的特点, 可将 DC 用于某些疾病的治疗, 如用病原体抗原在体外致敏 DC, 通过过继回输的方式激活免疫应答, 以治疗多种感染性疾病, 应用肿瘤抗原致敏的 DC 回输机体以治疗肿瘤等. 在移植免疫中, 供体的非成熟 DC 倾向于诱导免疫耐受, 而成熟 DC 倾向于引发免疫排斥. 因此, 若预先去除移植中 DC 或用非成熟 DC 诱导同种免疫耐受, 均可延长同种移植物的存活时间. DC 在自身免疫性疾病和变态反应性疾病的发生发展中起一定的促进作用, 阻断或降低 DC 的 APC 功能, 或用非成熟 DC 诱导特异性外周免疫耐受, 可以达到防治此类疾病的目的.

2.3.3 DC 与肿瘤免疫治疗的实验研究.

对 DC 研究的深入不仅使基础免疫学研究取得重要进展, 而且给肿瘤的免疫治疗带来了希望. DC 处于肿瘤免疫的关键环节, 能摄取和加工处理肿瘤抗原并调动机体主动特异性抗肿瘤免疫反应杀伤肿瘤细胞. 如何利用 DC 的作用开展肿瘤的免疫治疗, 利用 DC 在患者体内建立起特异性的、持久的抗肿瘤免疫应答, 是目前应用 DC 治疗肿瘤的主要方向和目的. 研究表明, 多数肿瘤患者体内的抗肿瘤免疫应答受到抑制. 究其原因, 一方面来源于患者体内抗原提呈细胞的发生或功能受到抑制, 另一方面是患者体内的肿瘤细胞免疫原性较弱. 因此, 借助于体外培养技术, 诱导活化 DC, 增强肿瘤细胞的抗原刺激活性, 成为诱导机体抗肿瘤免疫应答反应的主要手段.

国外从 20 世纪 90 年代初开始针对 DC 的来源、种类、表面标志、体外诱导扩增、功能、基因转移、抗原激活、抗原信号传递、诱导抗原特异性 CTL、肿瘤杀伤及 DC 诱导因子等进行了深入的研究, 并具备了临床应用肿瘤疫苗治疗肿瘤的前提条件. 临床研究中, 完成了 I 期临床研究, 在对白血病、肾癌、淋巴瘤、黑色素瘤、前列腺癌、多发性骨髓瘤及其他恶性肿瘤的临床免疫治疗中, 取得了

明显的疗效,为临床进一步安全、有效应用 DC 奠定了坚实的基础。

目前研制的肿瘤疫苗主要有以下几个种类^[15-17]: a. 基因修饰的 DC 疫苗. 采用基因重组技术,将肿瘤抗原基因、细胞因子基因或趋化因子基因等导入 DC,可增强 DC 诱导的抗肿瘤作用. b. 负载肿瘤抗原多肽的 DC 疫苗. 应用肿瘤抗原多肽在体外致敏 DC,然后回输至荷瘤宿主,能诱导机体产生抗原特异性抗癌作用. c. 转染肿瘤抗原 mRNA 或 RNA 的 DC 疫苗. 通过核酸扩增技术从来源有限的肿瘤组织中扩增到足量用于刺激 DC 的 mRNA,并采用差异筛选方法获得特异表达的肿瘤 mRNA,以此作为抗原冲击 DC,制成 DC 肿瘤抗原 mRNA 疫苗,能表达肿瘤抗原,且被 T 细胞识别. 用胶质瘤细胞 mRNA 转染的 DC 能诱导出肿瘤特异性的细胞毒 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTLs)效应,攻击自身肿瘤细胞. d. 完全肿瘤细胞抗原致敏的 DC 疫苗. 完全肿瘤细胞抗原刺激 DC,无需明确肿瘤抗原,避免了繁琐的抗原鉴定过程,能激发针对多个已知的或未知的肿瘤相关抗原的反应. e. 与肿瘤细胞融合的 DC 疫苗. DC 与肿瘤细胞的融合细胞兼有 DC 和肿瘤细胞的表型,可通过 MHC- I 类和 MHC- II 类途径提呈抗原,能诱导出特异性的更持久的抗肿瘤免疫。

在临床试验中,应用 DC 疫苗治疗肿瘤的研究已获得了很大的成功,并且成为当今生物治疗领域备受关注的热点研究课题,但现有的各种 DC 疫苗均存在一定的缺陷和技术难度,DC 疫苗介导的肿瘤免疫治疗以何种方式最佳,目前尚无定论. 今后研究面临的问题是寻找更有效的肿瘤抗原,提高 DC 对肿瘤细胞的特异杀伤活性,寻找更有效的诱导 DC 的途径以及 DC 联合放射疗法、化学疗法抗肿瘤的进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Callaway E. Nobel announcement marred by winner's death. *Nature*, 2011, **478**: 13-14
- [2] Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, Reichhart J M, Hoffmann J A. The dorsoventral regulatory gene cassette spaetzle/toll/cactus controls the potent antifungal response in drosophila adults. *Cell*, 1996, **86**(6): 973-983
- [3] Hoffmann J A, Kafatos F C, Janeway C A, *et al.* Phylogenetic perspectives in innate immunity. *Science*, 1996, **284** (5418): 1313-1318
- [4] Poltorak A, He X, Smirnova I, Liu M Y, Van Huffel C, Du X, Birdwell D, Alejos E, Silva M, Galanos C, Freudenberg M, Ricciardi-Castagnoli P, Layton B, Beutler B. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: Mutations in Tlr4 gene. *Science*, 1998, **282**(5396): 2085-2088
- [5] Steinman R M, Cohn Z A. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution. *J Exp Med*, 1973, **137**(5): 1142-1162
- [6] 张 彩, 田志刚. 天然免疫识别机制及天然免疫受体的相互调节. *生物化学与生物物理进展*, 2008, **35**(2): 124-128
Zhang C, Tian Z G. Recognition and interaction of innate immune receptors. *Prog Biochem Biophys*, 2008, **35**(2): 124-128
- [7] 王梁华, 司宇红, 焦炳华. Toll 样受体及其信号转导. *生物化学与生物物理进展*, 2001, **28**(3): 304-308
Wang L H, Si Y H, Jiao B H. The toll-like receptors and its signalling transduction pathways. *Prog Biochem Biophys*, 2001, **28**(3): 304-308
- [8] 孙 兵, 韩代书. Toll 样受体信号通路的负调控. *生物化学与生物物理进展*, 2009, **36**(12): 1516-1522
Sun B, Han D S. Negative regulation of toll-like receptors signaling pathways. *Prog Biochem Biophys*, 2009, **36**(12): 1516-1522
- [9] Steinman R M, Cohn Z A. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. II. Functional properties *in vitro*. *J Exp Med*, 1974, **139**(2): 380-397
- [10] Steinman R M, Lustig D S, Cohn Z A. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. III. Functional properties *in vivo*. *J Exp Med*, 1974, **139**(6): 1431-1445
- [11] Steinman R M, Adams J C, Cohn Z A. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. IV. Identification and distribution in mouse spleen. *J Exp Med*, 1975, **141**(4): 804-820
- [12] Steinman R M, Kaplan G, Witmer M D, *et al.* Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. V. Purification of spleen dendritic cells, new surface markers, and maintenance *in vitro*. *J Exp Med*, 1979, **149**(1): 1-16
- [13] Schuler G, Steinman R M. Murine epidermal Langerhans cells mature into potent immunostimulatory dendritic cells *in vitro*. *J Exp Med*, 1985, **161**: 526-546
- [14] Takeda K, Akira S. TLR signaling pathways. *Seminars in Immunology*, 2004, **16**(1): 3-9
- [15] 王海坤, 韩代书. Toll(TLRs)样受体的信号转导与免疫调节. *生物化学与生物物理进展*, 2006, **33**(9): 820-827
Wang H K, Han D S. Toll-like receptors signaling and regulation of immune response. *Prog Biochem Biophys*, 2006, **33**(9): 820-827
- [16] 曾 柱, 王国涛, 许晓风, 等. 肿瘤来源的抑制性细胞因子影响树突状细胞的微环境特性并导致免疫应答恶化. *生物化学与生物物理进展*, 2006, **33**(6): 548-555
Zeng Z, Wang G T, Xu X F, *et al.* The suppressive cytokines derived from cancer affect microenvironmental properties of dendritic cells leading to deteriorated immune response. *Prog Biochem Biophys*, 2006, **33**(6): 548-555
- [17] 陈晓丹, 宋 鑫. 肿瘤-树突状细胞融合疫苗研究进展. *生物化学与生物物理进展*, 2010, **37**(9): 945-950
Chen X D, Song X. Progress in tumor-dendritic cell hybrid vaccines. *Prog Biochem Biophys*, 2010, **37**(9): 945-950

How The Body's Immune Response Is Activated? ——The Interpretation of 2011 Nobel Prize in Physiology or Medicine

QI Yun¹⁾, LI Da-Ke^{2)*}

¹⁾ Huainan Union University, Huainan 232038, China;

²⁾ Center for Brain Science Research, School of Life Sciences, Fudan University, Shanghai 200433, China)

Abstract The 2011 Nobel Prize in Physiology or Medicine is announced. Bruce A. Beutler and Jules A. Hoffmann received one-half of the 2011 Nobel Prize in Physiology or Medicine, for their discoveries concerning the activation of innate immunity; the other half went to Ralph M. Steinman for his discovery of the dendritic cell and its role in adaptive immunity. Three winners' work has revolutionized our understanding of the immune system. And it has a bright prospect in the applied domain of anti-infections immunity, organ transplantation, and treatment of autoimmune diseases.

Key words The Nobel Prize, immune system, dendritic cells, Toll-like receptors

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2011.00450

*Corresponding author.

Tel: 86-13524916993, E-mail: fdldake@126.com

Received: October 8, 2011 Accepted: October 10, 2011