

肿瘤基因治疗的最新途径和策略

New Progress and Strategy of Genethrapy for Cancer

方福德 张敏磊

(中国医学科学院基础医学研究所, 研究员 北京 100005)

近年来,随着医学分子生物学的迅速发展,基因治疗的出现成为医学领域的重要事件。继遗传病基因治疗作为基础医学和临床医学新焦点之后,肿瘤的基因治疗也被提到日程上来。对于肿瘤基因治疗的策略和途径,《科技导报》曾有专文介绍(章扬培等,1992年第8期第28~30页),本文在此基础上,拟介绍一种新近发现的、通过免疫排斥作用而达到肿瘤基因治疗效果的最新途径。

一般来说,机体对肿瘤产生免疫排斥和杀灭作用中,细胞免疫起关键性作用。由于T淋巴细胞负责细胞免疫反应,故T淋巴细胞如何识别肿瘤细胞和杀灭肿瘤细胞是其能否产生细胞免疫反应的两个关键问题。T淋巴细胞对肿瘤细胞的识别依赖于肿瘤细胞表面的特异性抗原,没有肿瘤细胞特有的抗原,就不能识别之。T淋巴细胞对肿瘤细胞的杀灭作用取决于它们是否处于一种激活态,处于激活状态时才具有杀灭肿瘤细胞的能力。

通常,在原发性肿瘤中,有不少不具备特异性抗原,这类肿瘤较易逃避机体免疫排斥作用;另外有些肿瘤虽然能表达特异性抗原,但缺乏免疫原性,同样不被T淋巴细胞所识别;还有一些肿瘤具有一定的特异性抗原和免疫原性,照理应当被识别并被免疫系统杀灭,但大量事实证明并非如此,说明问题不像人们想象的那样简单。在这种情况下,近几年来,有的研究者提出一种新的观点,认为肿瘤细胞必须同时具备被T淋巴细胞识别的第一信号(由特异性抗原所决定)和第二信号(即激活T淋巴细胞的因子),才能产生免疫排斥作用,此即“双信号”模型(图1)。

根据上述“双信号”模型,1992年底以来美国有3个研究小组在动物实验中探讨了最新的基因治疗途径,获得了重大成功。这一成功具有一定的指导意义。到本文完稿时,上述3个研究小组已有两个发表了研究结果,另一个小组不久也将发表论文。从已发表的结果来看,彼此具有很好的一致性:即“双信号”模型确实有效。

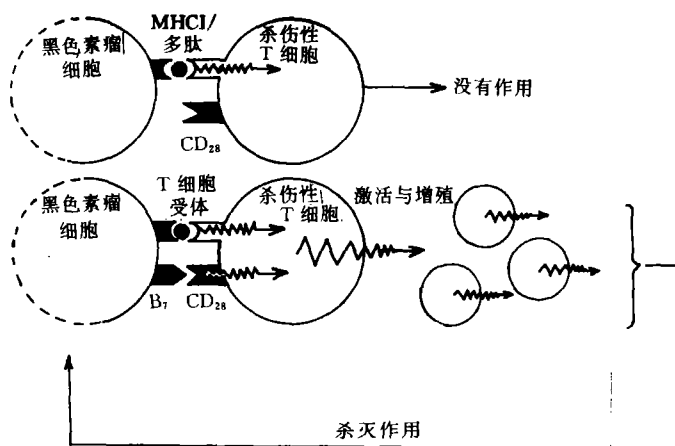


图1 双信号模型示意图

1. 第二信号是什么?

很多人认为,肿瘤细胞不能被T淋巴细胞杀灭的主要原因是后者没有被激活。如果要使后者激活,必须在肿瘤细胞中引入第二信号(因肿瘤细胞本身缺乏第二信号)。那么,第二信号是什么?对此,不少学者进行了研究,并发现B₇可以作为合适的第二信号。B₇是一种能强烈促进免疫反应的抗原,存在于病毒,亦是人类B淋巴细胞特有的活性抗原,具有B₇的B细胞对于激活和增殖信号应答迅速。现在已将B₇基因克隆,其基因的一级结构也已知道。人与鼠的B₇具有很高的相似性。用鼠B₇基因转染肿瘤细胞能激活人T淋巴细胞(CD28阳性),表明B₇在T细胞上的特异性配体是CD28和CTLA-4。另外,CD8也是一种重要的B₇配体。

2. 双信号模型在基因治疗中的应用

林斯利(Linsley)小组以小鼠黑色素瘤(恶性肿瘤)细胞株为对象,经过基因转染等方法改造,使其衍生出一系列细胞株,它们有的同时被引入B₇基因和人乳头状瘤病毒表面抗原E₇的基因(目的在于提供和加强第一信号);有的只被引入B₇基因;有的则只被引入E₇基因。把上述三种类型的细胞分别接种于裸鼠(无免疫力鼠)皮下,均很快长出肿瘤。如

果将其接种于有免疫力的小鼠,则观察到迥然相异的结果:凡是引入 B_7 和 E_7 基因的肿瘤细胞,接种后均不能形成肿瘤,原来的肿瘤细胞均退化;凡是只引入 B_7 基因或 E_7 基因者,最终都长出肿瘤。这表明,肿瘤细胞必须同时具备第一信号和第二信号才能被免疫系统所杀灭。实验还表明,这种杀灭作用具有三种特性:(1)特异性。如果将 E_7 换成 E_6 (人乳头状瘤病毒的另一种表面抗原),则被 E_7+B_7 激活的T细胞不能杀灭它,原因就是第一信号改变了。(2)能杀灭远端肿瘤。(3)能杀灭和抑制转移性肿瘤。

最近,艾利森(Allison)研究小组的工作又进了一步。该小组也以黑色素瘤细胞株作为研究对象,只是在做法上与林斯利小组不同。艾利森小组认为,肿瘤细胞本身存在特异性抗原,因而无须另外引入第一信号,只须引入第二信号即可。所以该小组只将 B_7 基因引入肿瘤细胞。在动物整体实验中发现,这样处理同样可获得免疫排斥作用,与林斯利小组的结果完全一致。更令人振奋的是,带有 B_7 的肿瘤细胞还可作为疫苗预防黑色素瘤的生长,在上述实验中有89%的受试动物获得了肿瘤预防效

果。

第二信号通过什么途径达到激活T淋巴细胞呢?如果用T淋巴细胞的活性因子CD4、CD8、CD28和CTLA-4等的单克隆抗体分别封闭这些因子,发现除CD4外,其余3种因子与第二信号 B_7 发生的结合作用都受到了抑制,肿瘤免疫排斥作用也随之消失,这清楚地说明,第二信号介导的肿瘤免疫排斥作用是通过其与CD8、CD28或CTLA-4等淋巴因子的结合引发出来的。至于更深入的机理目前尚不知道。

3. 结语

双信号模型的提出及其在动物肿瘤基因治疗应用中的成功,使其成为基因治疗的最新策略和途径,它为人类肿瘤的基因治疗提供了最新的借鉴,起到了很大的鼓舞作用。我们相信,对人类癌症进行类似的实验性临床研究具有广阔的前景,有可能取得某些新的突破。本文介绍的内容也提示,从新的思路、新的原理和新的角度探讨基因治疗的新途径、新方法和新技术仍然大有可为。

(责任编辑 蔡德诚)

(上接第44页)

研实力,促成4000多项科研成果,其中获省、部级以上奖励2700多项,获国家自然科学基金116项,发表论文10万多篇,出版专著2000多部。投入之少。产出之多,举世罕见。白璧未必无瑕,美中仍有不足。根据国内几年的探索和国外经验,今后自然科学基金会要突出重点领域,突出战略课题。我们对本国实力要有清醒的认识,不要企图在所有学科称雄,只能争取在最重要,最有把握,最能带动整个科技、经济发展的局部领域拔尖。中国最有实力的是数学、物理和生命科学。这三个领域又恰恰是21世纪的带头学科。资金要向这里转移。中国基础研究队伍面临新老交替的关键时期,“八五”末到“九五”期间,十年动乱前毕业的大学生陆续进入退休年龄。十年动乱造成的断层是无法弥补的。科研的重担历史地落在80年代成长起来的中青年科学家肩上。国家自然科学基金要把培养中青年人才作为最根本的战略,为青年人开“特快专列”。凡青年能胜任的项目优先安排。智睿的老科学家是乐于提携新

生力量的,为青年作“人梯”是老年最伟大的功绩,最宝贵的贡献。“落花不是无情物”,“新松恨不高千尺”。青年人才决定未来。青年智则国智,青年强则国强。自然科学基金正培育出一批批风华正茂的后来者,其功在国家,利在千秋,德莫大焉。

8. 创造自由开放的学术环境、学术气氛

基础性研究是探索未知的,它要求研究者精神上的高度松弛、解放和聚精会神,要求不同见解友好、平等地交换和碰撞,要求超脱庸碌的世俗。这种环境、气氛的形成需要钱,但不要很多的钱,一旦形成又能代替许许多多的钱。士为知己者用,是中国知识分子的优良传统。马克思的《资本论》曾举例,一个叫摩尔的英国人带着几百工人和若干机器,满怀信心地到澳大利亚创业,几年后黯然回归。摩尔不明白自己带去了企业需要的一切,为什么赔得干干净净。马克思笑谈摩尔的失着:只忘记一样东西——英国的社会关系。马克思的揶揄适合于摩尔,也适合于科学事业。

(责任编辑 冷远猷)