

# 生存素—肿瘤免疫治疗中的新靶点

邓芝云综述, 郭建巍, 张方信审校

关键词: 生存素; 肿瘤细胞; CTL; 肿瘤免疫治疗

中图分类号: R730.3; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2005)05-0321-02

## 0 引言

细胞毒性 T 细胞 (CTL) 的免疫功能在机体抗肿瘤免疫中起决定作用。肿瘤抗原激活 CTL 及 CTL 杀伤肿瘤细胞的前提是 CTL 对肿瘤抗原的有效识别。与抗体和 B 细胞受体不同, CTL 既不能直接识别游离抗原, 也不单独识别出现于细胞表面的抗原片段, 但是 CTL 的 T 细胞受体 (T Cell Receptor, TCR) 既能识别抗原递呈细胞 (Antigen-presenting Cell, APC) 又能识别靶细胞上 MHC-I 类分子及其所递呈的表位肽, 这就是所谓的“双识别”, 也是 MHC 限制性的基础。“双识别”产生 CTL 活化的第一信号, CTL 与 APC 间 CD28-B7、LFA-1-CD54、CD2-CD58 等多种共刺激分子的相互结合可产生多种第二信号, 从而使 CTL 充分活化。

在众多抗原的免疫应答中, 人工合成的 CTL 表位肽抗原不仅可以诱导较强的 CTL 细胞免疫应答, 而且安全性高、机理也最为明确, 即 CTL 表位肽-MHC-I 复合物在协同刺激分子帮助下诱导 CTL 细胞免疫应答。CTL 表位在肿瘤免疫治疗中最大的障碍是难以筛选没有发生突变的肿瘤抗原。因此寻找能有效诱导抗肿瘤免疫应答 CTL 的靶抗原是广大免疫学家的梦想。

## 1 生存素作为靶抗原的病理学基础

抗生素 (survivin) 是新近发现的又一种哺乳动物 IAP (inhibitor of apoptosis protein) 分子, 它主要通过抑制凋亡中主要的效应蛋白酶 caspase 3 和 caspase 7 (处在凋亡机制核心的一组蛋白裂解酶, 细胞在受刺激、损伤或接到死亡指令等信号时, 此酶被激活, 从而启动凋亡) 来介导凋亡的抑制。由于其独特的蛋白和基因结构以及与 EPR-1 (effector cell protease receptor-1) 的特殊关系、在肿瘤组织中的高选择性分布以及抗凋亡机制, 引起人们的浓厚兴趣。

生存素表达的特征: 受发育调节, 在不同发育时期广泛分布在不同的胚胎组织中。用生存素特异单链探针、生存素特异性抗体的胚胎肾、肝、肺、脑等多种组织均可检测到生存素转录、翻译产物; 相反, 在各种成人组织 (胸腺除外), 包括外周血淋巴细胞、淋巴结, 均未检出生存素表达。生存素主要以细胞循环调节方式表达在处于增殖阶段细胞的 G<sub>1</sub>/S 期, 而在 G<sub>0</sub> 期通过细胞循环停止快速下调。抑制生存素的表达将导致凋亡的增加和细胞增殖的抑制<sup>[1]</sup>。

在正常成人组织中检测不到生存素表达, 其主要表达在一些人类肿瘤如: 肺癌、结肠癌、乳腺癌、胰腺癌、前列腺癌和恶性肿瘤的血道转移等<sup>[1,2]</sup>。此外, 一些黑色素瘤或非黑色素瘤性质的皮肤肿瘤中生存素表达也为阳性。肿瘤组织与正常组织相比, 生存素为第四位高表达的蛋白质分子, 生存素在肿瘤中的过量表达预示其在肿瘤发生过程中的作用表现为凋亡抑制, 有学者通过观察结肠直肠癌、膀胱癌和神经母细胞瘤中生存素的表达与其预后的关系对这一论断而加以证实。生存素的过量表达将导致肿瘤细胞对化疗药物诱导凋亡的抵抗, 相反, 针对生存素的反义治疗将导致肿瘤细胞的凋亡和化疗敏感性的增加<sup>[3]</sup>。上述结果提示: 生物素具备在肿瘤诊断和治疗中作为一广谱肿瘤抗原的条件。

## 2 生存素作为肿瘤靶抗原的免疫学基础

Schmitz 等研究报道: 当生存素抗原被体内功能最强的抗原呈递细胞—树突状细胞 (Dendritic Cell, DC) 加工并被呈递时可在体外诱导特异性 CTL<sup>[4]</sup>, DC 负载可溶性的生存素重组抗原后也可诱导出 MHC-I 限制性 CTL, 除此之外, 还能诱导出针对 HLA-A<sub>2</sub> 限制性生存素来源表位肽的 CTL 细胞系。

Andersen 等用“反向免疫学”方法即用 HLA-A<sub>2</sub> 结合基序筛选生存素蛋白, 用此表位在肿瘤患者中研究特性 T 细胞的反应。并用 ELISPOT 试验在淋巴瘤和黑色素瘤病人中检测到了自发性 T 细胞反应<sup>[5]</sup>, 并通过对乳腺癌患者外周血中针对此抗原特异性 T 细胞反应的确定, 拓展了研究内容<sup>[6]</sup>。在

收稿日期: 2004-03-02; 修回日期: 2004-09-21  
基金项目: 兰州军区卫生部科研计划资助项目 (LXH01-12)

作者单位: 730050 兰州军区兰州总医院检验科

三种完全不同类型的肿瘤如乳腺癌、黑色素瘤和慢性淋巴细胞白血病病人体内自发反应性针对生存素 HLA-A<sub>2</sub> 限制性抗原肽 CTL 的存在, 强烈提示源于生存素的 CTL 表位具有真正的免疫治疗价值。并用结合有 MHC/肽复合体的磁珠从体内外直接分离到生存素反应性 T 细胞, 其能够溶解 MHC 相容的、来源于不同组织类型的肿瘤细胞<sup>[7]</sup>。此外, 在肿瘤微环境中也曾检测到多重来源的 MHC/生存素生存素特异性 CTL, 因此在肿瘤部位检测生存素反应性 CTL 显得更为重要<sup>[7]</sup>。目前大多数学者认为: 诱导强有力的 T 细胞反应需要适度激活 T 细胞, 当然 T 细胞获得回到其活化部位的能力也同样重要。将血液和肿瘤组织中均能检测到生存素特异性 T 细胞结合起来考虑, 预示这些生存素特异性 T 细胞可以回到血液循环并能归巢到效应部位, 更重要的这一推测在黑色素瘤和乳腺癌患者身上得以证实。此结果具有重要价值, 因为临床研究中曾发现局部和系统抗黑色素瘤 T 细胞反应存在着功能分离现象, 如在黑色素瘤患者, 虽然在血液中存在着肿瘤抗原特异性 T 细胞, 但并不在肿瘤发生部位发生免疫应答。

作为理想的通用型肿瘤抗原, 要能够诱导肿瘤特异性 CTL 并广泛表达于多种不同类型的肿瘤组织。生存素表达在大多数恶变细胞上, 其表达下调和缺失可严重干扰肿瘤细胞生长。以后以生存素为基础的疫苗研究将依赖于临床试验结果和免疫治疗后的副作用等方面。当来源于黑色素细胞分化抗原的肽第一次用于治疗 I 型黑色素瘤病人时, 就已预示出它可以明显地毁坏黑色素瘤细胞, 并在后续的白癫和视网膜炎等临床研究中得以证明。虽然正常睾丸、视网膜和黑色素细胞在 mRNA 和蛋白质水平上也表达这些分子<sup>[8]</sup>, 但在已有的临床实验中, 针对 MAGE-1、MAGE-3、Melan-A, gp100, tyrosinase 和 NY-ESO-1 特异性的疫苗在黑色素瘤病人身上并没有对正常组织和器官造成严重的副作用。对生存素来说, 没有诱发严重的自身免疫性副作用当然更好, 因为生存素很大程度上只限于瘤组织过度表达, Andersen 的研究报道, 健康志愿者中没有检测到针对生存素的自身免疫性反应, 此结果明确提示针对生存素 T 细胞反应是肿瘤特异性的。Rohayem 等<sup>[9]</sup> 在肿瘤患者血清中检测到了针对生存素的抗体, 在肺癌和直肠结肠癌中的阳性率分别 22% 和

8%。Yagihashi 等<sup>[10]</sup> 在胃肠道肿瘤中也检测到了其抗体, 这些研究结果进一步证实了上述结论, 同时也预示生存素不仅为肿瘤组织特异性表达, 同时也是 T 细胞和 B 细胞抗原。

### 3 结语

生存素在疫苗研究中最具吸引力的亮点便是其表达下降和缺失可作为阻抑肿瘤发展的有效手段, 这一点在肿瘤化疗中尤为重要, 因为生存素在肿瘤中的表达与肿瘤的药物抗性和肿瘤患者的生存率密切相关。在今后的研究中, 与传统肿瘤化疗强强联手才是以生存素为靶向肿瘤免疫治疗最有效的途径。

### 参考文献:

- [1] Ambrosini G, Adida C, Sirugo G, et al. Induction of apoptosis and inhibition of cell proliferation by survivin genetargeting [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(18): 11177-11182.
- [2] Adida C, Haioun C, Gaulard P, et al. Prognostic significance of surviving expression in diffuse large B-cell lymphomas [J]. *Blood*, 2000, 96(5): 1921-1925.
- [3] Olie R A, Simoes-Wust A P, Baumann B, et al. A novel anti-sense oligonucleotide targeting survivin expression induces apoptosis and sensitizes lung cancer cells to chemotherapy [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(11): 2805-2809.
- [4] Schmitz M, Diestelkoetter P, Weigle B, et al. Generation of survivin-specific CD8+ T effector cells by dendritic cells pulsed with protein or selected peptides [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(17): 4845-4849.
- [5] Andersen M H, Pedersen L O, Becker J C, et al. Identification of a cytotoxic T lymphocyte response to the apoptosis inhibitor protein survivin in cancer patients [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(3): 869-872.
- [6] M H Andersen, P thor Straten. Survivin-a universal tumor antigen [J]. *Histol Histopathol*, 2002, 17(2): 587-593.
- [7] Andersen M H, Pedersen L O, Capeller B, et al. Spontaneous cytotoxic T-cell responses against survivin-derived MHC class I-restricted T-cell epitopes in situ as well as ex vivo in cancer patients [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(16): 5964-5968.
- [8] Jager D, Jager E, Knuth A. Vaccination for malignant melanoma: recent developments [J]. *Oncology*, 2001, 60(1): 1-7.
- [9] Rohayem J, Diestelkoetter P, Weigle B, et al. Antibody response to the tumor-associated inhibitor of apoptosis protein survivin in cancer patients [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(7): 1815-1817.
- [10] Yagihashi A, Asanuma K, Nakamura M, et al. Detection of anti-survivin antibody in gastrointestinal cancer patients [J]. *Clin Chem*, 2001, 47(90): 1729-1731.

[编辑: 贺文; 校对: 安凤]