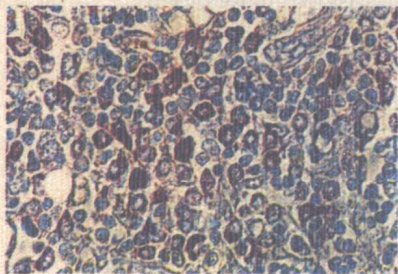


●国家“九五”重点图书
出版规划项目

▲全国高新技术丛书

临床医学免疫学丛书

丛书主编：裘法祖 武忠弼
吴在德 龚非力

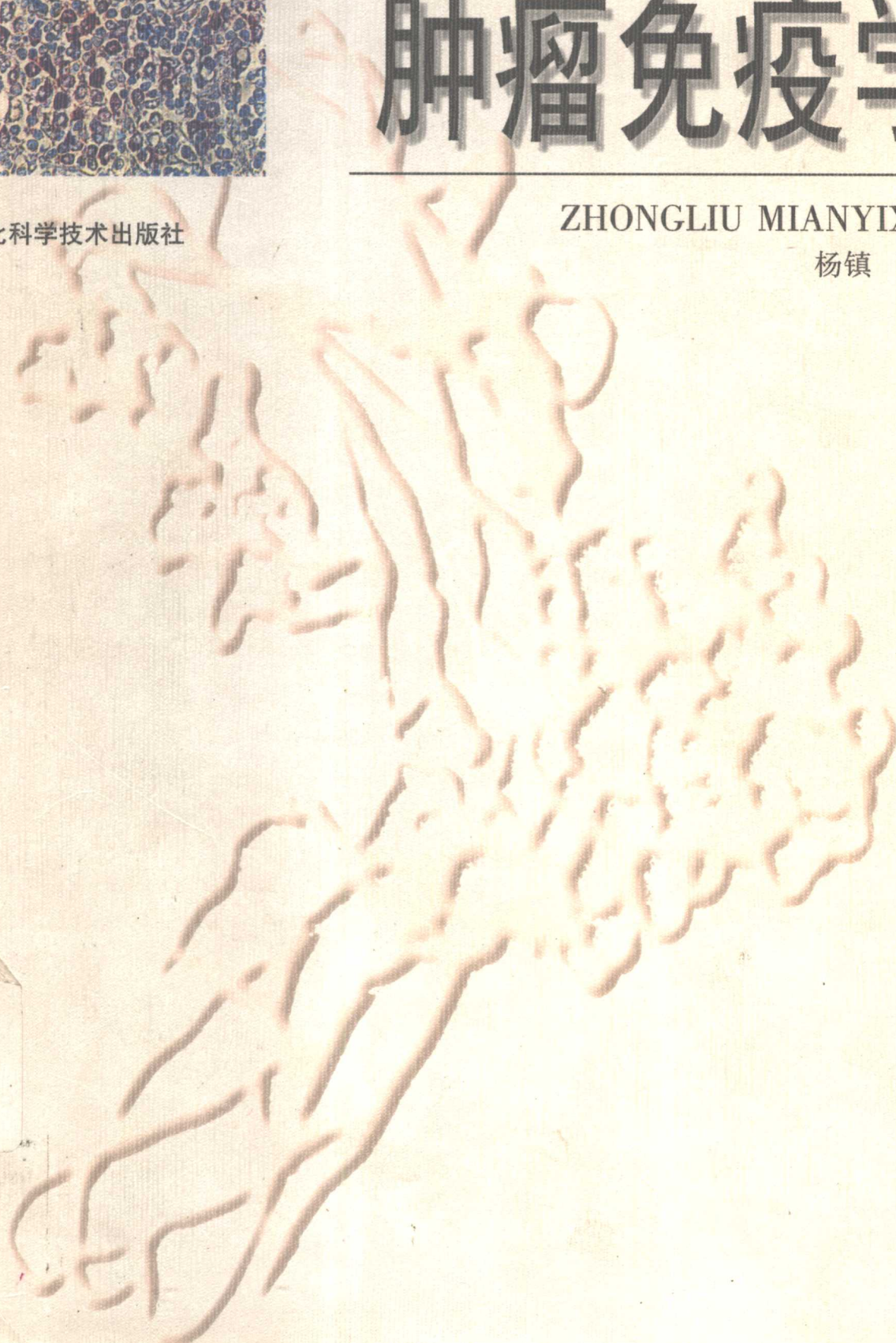


肿瘤免疫学

湖北科学技术出版社

ZHONGLIU MIANYIXUE

杨镇 主编



临床医学免疫学丛书

丛书主编：裘法祖 武忠弼 吴在德 龚非力

肿瘤免疫学

ZHONGLIU MIANYIXUE

杨镇 主编



国家“九五”重点图书
出版规划项目
全国高新技术丛书
湖北科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

肿瘤免疫学/杨镇主编. —武汉:湖北科学技术出版社,
1998.10

(临床医学免疫学丛书/裘法祖等主编)

ISBN 7-5352-2127-0

I. 肿… II. 杨… III. 肿瘤学:免疫学 IV. R730.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(98)第 17118 号

临床医学免疫学丛书

肿瘤免疫学

© 杨 镇 主 编

策 划:赵守富 刘健飞 蔡荣春
责任编辑:李悦平

封面设计:王 梅
责任校对:邓 冰

出版发行:湖北科学技术出版社
地 址:武汉市武昌东亭路 2 号

电话:86782508
邮编:430077

印 刷:湖北省新华印刷厂
督 印:苏江洪 刘春尧

邮编:430034

787×1092mm 16 开 17 印张 6 插页
1998 年 10 月第 1 版

395 千字
1998 年 10 月第 1 次印刷

印数:0 001—3 000
ISBN 7-5352-2127-0/R·409

定价:50.00 元(精)

本书如有印装质量问题 可找承印厂更换

临床医学免疫学丛书

吴阶平题



《临床医学免疫学丛书》

主 编

裘法祖 武忠弼 吴在德 龚非力

副 主 编

(以姓氏笔画为序)

王椿森	叶嗣颖	李家文	阮幼冰
许贤豪	沈 迪	沈关心	陈 实
杨 镇	杨东亮	邹 萍	罗丽兰
周汝麟	董永绥		

《肿瘤免疫学》分册

主 编 杨 镇

编写人员 (以姓氏笔画为序)

马 丁	王观宇	叶章群	刘文励
沈关心	陈汉平	陈孝平	杨 镇
杨秀萍	吴在德	吴健民	周剑锋
张求学	封江南	胡俊波	施广霞
钱振超	崔永华	黄志勇	舒沪英
雷 霆	褚汉启	漆秀梅	鲍文公

序

免疫学是一门既古老又崭新的学科,涉及医学各个领域,并与理工农各学科相互渗透。近年来,基础免疫学和免疫学实验技术迅速发展,免疫学相关学科和交叉学科不断建立和充实,从而对整个基础医学的理论体系和临床实践起着极大的推动作用。

现代免疫学的发展具有以下几个主要特点:①免疫学向分子水平的发展深化了对免疫系统结构与功能的认识;②免疫系统与神经、内分泌系统相互关系的研究极大地丰富了对机体内环境稳定机制的认识;③免疫学向生物学、基础医学、临床医学及预防医学各学科的渗透促进了生物学及医学的发展,产生了许多免疫学分支学科和交叉学科,如免疫病理学、细胞免疫学、免疫遗传学、免疫药理学、免疫毒理学、肿瘤免疫学、移植免疫学、生殖免疫学和免疫预防学等;④免疫学的应用研究促进了生物学技术及生物制品的发展。当今免疫学正以一种典型的“基础研究—应用研究—高科技开发”的模式向前发展,并必将产生巨大的社会效益和经济效益,造福于人类。因此,普及与更新免疫学知识,将国内外免疫学的新进展、新理论、新成果、新技术较全面系统地整理,撰写一套丛书供国内同道参考,是一项非常必要而有意义的工作。有鉴于此,在湖北科学技术出版社的倡议下,由中科院院士裘法祖教授领衔,同济医科大学组织全国数百名专家教授编写了这套《临床医学免疫学丛书》。

该丛书共十一个分册,对免疫学的基础理论和临床实践进行了全面介绍。其内容包括免疫学最新进展,免疫学基础理论与临床医学及生物科学的相互关系,涉及免疫病理学、感染免疫学、内科免疫学、儿科免疫学、生殖免疫学、神经免疫学、肿瘤免疫学、移植免疫学、皮肤性病免疫学以及免疫学实验技术等分支学科的理论与实践。该丛书在内容的广泛性与新颖性、理论的系统性与科学性以及技术方法的先进性与实用性等方面均达到了较高水平。

期望该丛书的出版能受到医务工作者和医学院校师生的欢迎,对于从事其他生物科学研究的人员也能有所裨益。丛书各分册可作为临床工作人员的专业参考书,也可作为医学院校和生物学系研究生、本科生的选修教材。

卫生部部长

陈敏章

1998年1月

前言

随着医学科学的不断发展进步,人们对于诸多疾病的免疫学发病机制认识愈益深刻,为这些疾病的防治奠定了基础。由此,医学免疫学乃应运而生,并受到愈来愈广泛的重视,广大医务工作者和医学科学研究人员迫切希望扩大和加深免疫学知识,以促进自身的临床诊疗和科研工作。

有鉴于此,同济医科大学的有关专家教授们和湖北科学技术出版社共同发起,首次组织编写了这套《临床医学免疫学丛书》,共十一个分册,由基础、方法学到临床各相关专业,深入浅出地系统阐述了医学免疫学的基本内容,并对其当前的新进展和前景进行了较深入的探讨,是目前我国唯一的一套较完整的临床医学免疫学参考书,并被列为国家“九五”重点图书出版规划项目和全国高新技术丛书。

可以预言,这套丛书的出版将会受到广大读者,特别是广大临床医务工作者和医学科研人员的欢迎,并将会对提高临床诊疗工作和促进医学科研工作,作出自己的贡献。对此,我谨向全体编者和湖北科学技术出版社的辛勤工作和宝贵努力,致以由衷的感谢和深切的敬意。也希望广大读者共同关心这套丛书的出版问世,并提供宝贵意见,使其日臻完善。

值此《临床医学免疫学丛书》出版之际,谨识数语,藉申贺忱。

袁法祖

目 录

第一章 概 述		第四节 人类肿瘤的抗原性 24
第一节 肿瘤发生与肿瘤细胞抗原性变 化 1		一、人类肿瘤抗原的研究方法 24
一、瘤基因 1		二、人类肿瘤抗原 25
二、抗瘤基因 4		
三、调整基因 5		第三章 机体的抗肿瘤免疫学机制
第二节 机体的免疫功能状态与肿瘤的 发生与发展 6		第一节 T淋巴细胞的抗肿瘤作用 31
一、免疫监视学说及其评价 6		一、T细胞的分化、成熟和活化 32
二、机体对肿瘤的免疫应答 7		二、T细胞抗肿瘤作用的机制 33
三、免疫应答对肿瘤发生发展的影响 9		第二节 自然杀伤细胞的抗肿瘤作用 ... 36
四、肿瘤对机体免疫功能的影响 10		第三节 单核巨噬细胞的抗肿瘤作用 ... 37
第三节 肿瘤的免疫学检查和免疫治疗 11		一、巨噬细胞的活化 38
一、肿瘤的免疫学检查 11		二、巨噬细胞抗肿瘤作用的机制 38
二、肿瘤的免疫治疗 12		第四节 B细胞和抗体的抗肿瘤作用 39
		一、B淋巴细胞的分化、成熟和活化 40
		二、抗体抗肿瘤作用的机制 41
		第五节 细胞因子的抗肿瘤作用 42
		一、细胞因子概述 43
		二、细胞因子的抗肿瘤作用 45
第二章 肿瘤抗原		第四章 肿瘤对机体免疫功能的影响
第一节 肿瘤抗原概述 15		第一节 肿瘤诱导的抑制性细胞 48
一、肿瘤抗原的特点 15		一、抑制性T细胞 48
二、肿瘤抗原在肿瘤发生发展中的作用 16		二、抑制性单核巨噬细胞 49
第二节 肿瘤抗原的加工提呈 17		第二节 肿瘤诱导的体液抑制因子 50
一、MHC I类分子限制性抗原的加工提 呈 17		一、封闭因子 50
二、MHC II类分子限制性抗原的加工提 呈 19		二、血清免疫抑制蛋白 51
第三节 实验动物肿瘤的抗原性 20		第三节 肿瘤细胞产物的免疫抑制作用 52
一、理化因素诱发瘤的肿瘤抗原 21		一、抑制性细胞因子 52
二、病毒诱发瘤的肿瘤抗原 22		二、前列腺素 53
		三、代谢产物及其他 53

第四节 肿瘤诱导的机体免疫抑制状态

- 54
- 一、胸腺、脾脏的免疫状态 54
- 二、外周血细胞免疫功能 54
- 三、肿瘤微环境的免疫状态 55

第五章 肿瘤逃避免疫攻击的机理

第一节 肿瘤细胞缺乏激发机体免疫系

- 统所必需的成分 58

- 一、肿瘤的抗原性弱及抗原调变 58
- 二、MHC 分子表达异常 58
- 三、肿瘤细胞表面“抗原覆盖”或被封闭
..... 59

- 四、肿瘤细胞抗原加工途径缺陷或改变
..... 60

- 五、粘附分子及协同刺激分子的缺乏 ... 60

第二节 肿瘤细胞的特殊性与异常免疫

- 应答 61

- 一、肿瘤细胞“逃逸与免疫刺激” 61
- 二、肿瘤抗原诱发免疫耐受 61
- 三、免疫选择 62

第三节 免疫抑制作用 62

- 一、抑制性细胞 62
- 二、淋巴因子产生异常与 T_H1/T_H2 漂移
..... 63
- 三、免疫抑制因子的产生 63
- 四、效应细胞功能异常 64

第六章 肿瘤的免疫学诊断

第一节 肿瘤标志物的检测 66

- 一、甲胎蛋白 (Alpha fetoprotein; AFP)
..... 67
- 二、癌胚抗原 (Carcinoembryonic
antigen, CEA) 68
- 三、前列腺特异性抗原 (Prostate specific
antigen, PSA) 69
- 四、前列腺酸性磷酸酶 (Prostatic acid
phosphatase, PAP) 70
- 五、糖链抗原 19-9 (Carbohydrate antigen
19-9, CA19-9) 70
- 六、糖链抗原 50 (Carbohydrate antigen 50,
CA50) 70

- 七、癌抗原 125 (Cancer antigen 125, CA125)
..... 71

- 八、癌抗原 15-3 (Cancer antigen 15-3,
CA15-3) 71

- 九、鳞状细胞癌抗原 (Squamous cell
carcinoma antigen SCC) 72

- 十、组织多肽抗原 (Tissue polypeptide
antigen, TPA) 72

- 十一、神经元特异性烯醇化酶 (Neuron
specific enolase, NSE) 72

- 十二、人绒毛膜促性腺激素 (Human
Chorionic Gonadotropin, hCG) 73

- 十三、 β_2 微球蛋白 (β_2 -Microglobulin, β_2M)
..... 73

第二节 肿瘤的免疫组化检测 74

- 一、肿瘤免疫组化检测在病理诊断中的应用
..... 74

- 二、免疫组化检测的基本原理与染色方法
..... 75

- 三、免疫组化检测的基本技术和注意事项
..... 77

- 四、肿瘤免疫组化检测的抗原表达 79

第三节 肿瘤放射免疫显像诊断 80

- 一、原理 80

- 二、抗体的类型及选择 80

- 三、抗体的标记技术 81

- 四、显像方法 84

- 五、肿瘤放射免疫显像的临床应用 84

- 六、存在问题及应用前景 86

第七章 肿瘤免疫治疗概论

第一节 概述与分类 89

- 一、非特异性主动免疫治疗 89

- 二、特异性主动免疫治疗 90

- 三、免疫导向疗法 90

- 四、过继免疫治疗 91

- 五、细胞因子疗法 91

- 六、基因治疗 92

第二节 生物反应调节剂与肿瘤治疗 ... 92

- 一、生物反应调节剂的分类 93

- 二、生物反应调节剂的作用机制 93

- 三、生物反应调节剂的研究方法 94

四、生物反应调节剂的临床应用原则	94
第三节 策略与评述	95

第八章 肿瘤特异性主动免疫治疗

第一节 细胞疫苗	97
一、肿瘤细胞疫苗	97
二、肿瘤抗原肽或基因修饰的抗原提呈细胞疫苗	100
第二节 分子疫苗	101
一、胚胎抗原疫苗	102
二、病毒疫苗及重组疫苗	102
三、抗独特型抗体疫苗	103
四、癌基因产物作为分子疫苗	103
五、热休克蛋白-肽复合物肿瘤疫苗	106
六、粘蛋白疫苗	106
七、人工合成的多肽疫苗	106
八、免疫佐剂	107
第三节 基因疫苗	107
第四节 肿瘤特异性主动免疫治疗的研究方向和前景	108

第九章 抗肿瘤抗体及其导向治疗

第一节 游离抗体被动或主动免疫治疗	112
一、抗肿瘤相关抗原 (tumor associated antigen, TAA) 和特异性抗原 (tumor specific antigen, TSA) 的抗体治疗	113
二、抗生长因子受体抗体治疗	113
三、抗独特型抗体在肿瘤治疗中的应用	113
四、抗人白细胞分化抗原 McAb 在肿瘤治疗中的应用	114
五、肿瘤多药耐药分子 McAb 的治疗	114
六、其他	115
第二节 抗体导向治疗	116
一、肿瘤抗体导向治疗的流程	116
二、第一代抗体导向治疗肿瘤	117
三、新型抗体导向治疗肿瘤	118
第三节 抗体在骨髓净化中的应用	127
第四节 免疫脂质体在肿瘤治疗中的应用	127

第五节 细胞内抗体与抗体基因治疗	128
第六节 抗体在肿瘤治疗中尚需解决的问题	129

第十章 过继性细胞免疫治疗

第一节 淋巴因子激活的杀伤细胞 (LAK) 过继免疫治疗	132
一、LAK 细胞的基本性质	133
二、LAK 细胞的制备及活性测定	136
三、LAK 细胞过继免疫治疗临床应用	137
第二节 肿瘤浸润淋巴细胞	141
一、TIL 的免疫学性质	141
二、TIL 的制备	143
三、TIL 的临床应用	144
第三节 其他细胞过继免疫治疗方法	145
一、粘附性淋巴因子激活的杀伤细胞	145
二、CD3AK 细胞的过继免疫治疗	146
三、细胞毒性 T 淋巴细胞过继免疫疗法	148
四、激活巨噬细胞的过继免疫治疗	149
五、肿瘤引流淋巴结细胞	150
第四节 导入基因的细胞过继免疫治疗	151
一、目的基因选择	151
二、基因转移方法	151
三、运载细胞/受体细胞的选择	154
四、临床疗效和展望	154
第五节 造血——免疫干细胞的过继免疫治疗	155

第十一章 抗肿瘤的细胞因子疗法

第一节 外源性细胞因子输入	158
一、临床常用的几种抗肿瘤细胞因子	159
二、外源性细胞因子输入疗法的应用策略	162
第二节 细胞因子的导向疗法	164
一、细胞因子导向疗法的理论	164
二、细胞因子导向的载体	164

三、细胞因子导向疗法的实验研究及临床应用	一、概论	191
应用	二、恶性黑色素瘤的免疫学发病机制	191
165	三、恶性黑色素瘤的免疫学诊断	191
第三节 细胞因子的基因治疗	四、恶性黑色素瘤的免疫治疗	192
166	五、常用的免疫制剂和方法	192
一、概述	166	第二节 骨肿瘤
二、细胞因子基因治疗抗肿瘤作用的基本原理	166	193
三、细胞因子基因治疗的基本方法	166	一、概论
四、细胞因子在临床肿瘤基因治疗中的研究和应用	167	193
五、细胞因子基因治疗存在的问题及展望	168	二、骨肿瘤的免疫学发病机制
		193
		三、骨肿瘤的免疫学诊断
		194
		四、骨肿瘤的免疫治疗
		194
		第三节 气管、支气管肺肿瘤
		194
		一、概论
		194
		二、肺癌的免疫学发病机制
		195
		三、肺癌的免疫学诊断
		195
		四、肺癌的免疫治疗
		195
		第四节 乳腺癌
		196
		一、概论
		196
		二、乳腺癌的免疫学发病机制
		196
		三、乳腺癌的免疫学诊断
		197
		四、乳腺癌的免疫治疗
		197
		第五节 食管癌
		198
		一、概论
		198
		二、食管癌的免疫学发病机制
		198
		三、食管癌的免疫治疗
		199
		第六节 胃癌
		199
		一、概论
		199
		二、胃癌的免疫学发病机制
		199
		三、胃癌的免疫治疗
		200
		第七节 原发性肝癌
		201
		一、概论
		201
		二、肝癌的免疫学发病机制
		201
		三、肝癌的免疫学诊断
		201
		四、肝癌的免疫治疗
		201
		第八节 胰腺癌
		203
		一、概论
		203
		二、胰腺癌的免疫学发病机制
		203
		三、胰腺癌的免疫学诊断
		203
		四、胰腺癌的治疗
		203
		第九节 大肠癌
		204
		一、概论
		204
		二、大肠癌的免疫学发病机制
		204
		三、大肠癌的免疫治疗
		205

第十二章 肿瘤的基因治疗

第一节 概述	171
一、基因治疗的受体细胞选择	171
二、基因治疗的基因转移方法	171
三、肿瘤基因治疗的策略	173
第二节 免疫基因治疗	174
一、细胞因子基因导入效应细胞	174
二、细胞因子基因转入肿瘤细胞	175
第三节 与癌基因有关的基因治疗	176
一、与抑癌基因有关的基因治疗	176
二、与癌基因有关的基因治疗	178
第四节 与肿瘤化疗药物相关的转基因治疗	179
一、肿瘤药物增敏基因治疗	179
二、肿瘤耐药基因治疗	180
三、肿瘤药物敏感基因治疗	180
第五节 前景及问题	183

第十三章 中医中药与肿瘤免疫

第一节 祖国医学对免疫的认识	186
第二节 正虚与肿瘤发病的关系	186
第三节 扶正与肿瘤的防治	187
第四节 中医疗法与生物反应调节因子	188
第五节 常用免疫型方药防治肿瘤的临床及实验研究	188

第十四章 肿瘤免疫学各论

第一节 恶性黑色素瘤	191
------------	-----

第十节 小儿肿瘤	206	三、妇科肿瘤的免疫学治疗	230
一、概论	206	第十三节 颅内肿瘤	234
二、小儿肿瘤的标记物	206	一、肿瘤发生发展的免疫学机制	234
三、小儿肿瘤的免疫疗法	206	二、免疫学治疗措施	236
第十一节 血液及淋巴系统肿瘤	207	第十四节 泌尿系肿瘤	237
一、白血病及淋巴瘤发生的免疫学机制	207	一、肿瘤发生发展的免疫学机制	237
二、免疫学诊断方法	214	二、免疫学诊断方法	239
三、白血病、淋巴瘤的免疫学治疗	219	三、免疫学治疗措施	241
第十二节 妇科肿瘤	223	第十五节 耳鼻喉肿瘤	242
一、妇科肿瘤的免疫学发病机制	223	一、喉癌机体免疫状态	242
二、妇科肿瘤的免疫学诊断	226	二、鼻咽癌	244
		中英对照专业词汇	254

第一章 概述

肿瘤免疫学(tumor immunology)是研究肿瘤的抗原性、机体对肿瘤的免疫应答、机体的免疫功能与肿瘤发生发展的相互关系以及肿瘤的免疫诊断和免疫防治等的科学。

肿瘤是机体自身细胞在各种内外致癌因素作用下发生恶性转化产生的。肿瘤细胞不仅在生物学特征方面与机体正常细胞不同,在免疫学方面也发生明显变化,如一些基因突变和异常表达,使肿瘤细胞表面出现新抗原,一些基因缺失或表达降低,造成某些抗原丢失。这些改变使肿瘤与机体免疫系统的关系显得十分复杂:一方面肿瘤细胞表面存在肿瘤抗原,机体免疫系统能识别这种抗原并产生一系列免疫应答,最终导致排斥肿瘤;另一方面,机体免疫功能受到许多因素影响,其中也包括肿瘤本身对免疫功能的抑制作用,同时肿瘤细胞在受到宿主免疫系统攻击后出现抗原调变机制,也使肿瘤逃避宿主的免疫学攻击而得以生长发展,因此,通过生物应答调节剂调整肿瘤与机体免疫系统的相互关系,对肿瘤具有一定的免疫治疗作用。

着由正常细胞到癌前期病变、原位癌、局限性癌、侵袭性癌乃至发生转移等一系列连续的发展阶段,各种致癌因素通过不同的机制使肿瘤干细胞发生基因组变化(genetic change)和(或)基因组外变化(epigenetic change)在其中起着关键作用。

基因改变包括点突变(point mutation)、基因缺失(deletion)、易位(translocation)、扩增(amplification)及染色体重排(rearrangement)等,它们发生于基因组的内部,基因外变化是基因表达调控变化,导致基因产物定量或定位上的异常,从而使由正常表型转化成癌性表型出现肿瘤特异性或肿瘤相关抗原(图1-1),并经演进等过程逐渐发展成为一个异质性恶性群体。

在细胞癌变过程中,发生改变的基因很多,比较重要的有瘤基因、抗癌基因和调整基因三类,它们的表达产物在肿瘤细胞恶性生长和演进过程中起着十分重要的作用,也影响肿瘤细胞的抗原性。]

一、瘤 基 因

瘤基因亦称癌基因(oncogen),原来的定义是指一类引起癌变的基因,它们的异常激活和表达能使正常细胞发生异常转化,变成恶性细胞。瘤基因的发现,尤其通过近年来的深入研究,不仅深化了有关细胞癌变机理的认识,而且有些瘤基因和(或)其表达产物已开始用于临床早期诊断和靶向定位治疗,因此,这方面的研究实际上已成为当前肿瘤

第一节 肿瘤发生与肿瘤细胞抗原性变化

日益增多的资料表明,肿瘤的发生经历

学研究的前沿领域及热点。

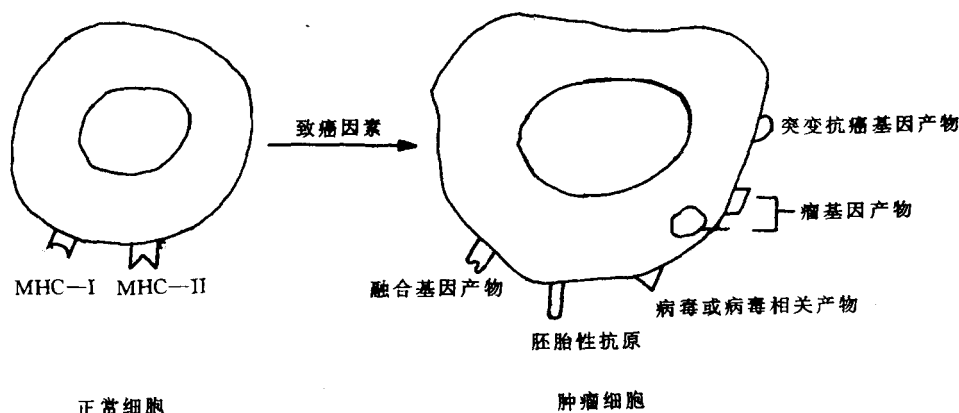


图 1-1 肿瘤发生与肿瘤抗原

(一) 瘤基因的分类

迄今已发现百余种瘤基因,根据瘤基因的来源可将其分为病毒瘤基因、细胞瘤基因和原瘤基因。

1. 病毒瘤基因(viral oncogen, v-onc) 是指那些来自病毒并能使细胞发生转化的基因。这类基因最早发现于以 Rous 肉瘤病毒为代表的致瘤性 RNA 病毒中,这类基因的命名是以最早发现感染动物后能诱发肿瘤的逆转录病毒(C 型 RNA 病毒)的缩写(小写斜体)来表示,并冠以 V 字以表示来源于病毒。例如 V-sac 就是指禽 Rous 肉瘤病毒瘤基因。

2. 细胞瘤基因(cellular oncogen, C-onc) 是指存在于细胞中的瘤基因,它们在细胞中一般以非激活形式存在,故又称原瘤基因(proto-oncogen, proto-onc),而将已激活的瘤基因称为细胞瘤基因。

早在 1977 年人们首先发现在人的膀胱癌细胞(EJ 和 T₂₄)中存在与 Harvey 肉瘤病毒瘤基因同源的 Ha-ras,能使非恶性的 NIH 3T3 细胞发生转化,转化的细胞能够在裸鼠的体内长成肿瘤,从而开创性地为瘤基因引起肿瘤提供实验论证。迄今在人类基因中至少已发现有 50 对原瘤基因,其中 12 对能诱发人体肿瘤。

(二) 瘤基因产物的生物学活性

原瘤基因、细胞瘤基因、病毒瘤基因之间在结构上具有很大的同源性,同一瘤基因的 DNA 序列十分相近,其表达产物转化蛋白(有时亦称癌蛋白)的一级结构和功能十分相似。虽然瘤基因数目繁多、结构各异,但其表达产物多是细胞信号传导网络中的成分,瘤基因通过它们的表达产物引起细胞转化。

根据功能可将瘤基因产物分成以下几个类型。

1. 生长因子类 是由 sis、hit-1、int-2 等瘤基因编码,如 sis 蛋白和血小板源生长因子(platelet derived growth factor, PDGF) β 链的结构与功能相似,具有促进细胞生长的作用。

2. 生长因子受体类 src、lck、ros、erbB 家族、abl 等瘤基因编码的产物具有生长因子受体样作用,多数具有酪氨酸激酶活性,但其活性并不依赖于生长因子的存在,如 erbB 基因产物为截短的表皮生长因子受体酪氨酸激酶。

3. G 蛋白类 由 ras 瘤基因(H-ras、N-ras 和 K-ras)编码的 P21^{ras}为其典型代表,P21^{ras}与鸟嘌呤核苷如 GTP 等具有高度亲合性,与 GTP 结合后可像 G 蛋白一样参与细胞内多种

信息的传递。

4. 转录因子类 *myc* 和 *myb* 瘤基因族编码的产物具有转录因子作用,它们都是核内蛋白,能与 DNA 结合促进转录。例如:*c-myc* 过度表达的细胞能在无外源生长因子和血清的条件下生长,而正常细胞则不能。

5. 其他 如 *dbl* 瘤基因编码的产物可能为细胞骨架成分,有些瘤基因的表达产物的功能还有待于进一步研究。

(三)瘤基因的激活与异常表达

原瘤基因是细胞内的正常基因,只有当某些因素作用后原瘤基因的结构或表达调控异常,从而被激活才有转化活性。

激活细胞瘤基因的因素是多种多样的,如化学致癌物和病毒等,激活的机制也不相同,大约有以下几种途径。

1. 启动子插入 也称病毒基因整合激活作用,非急性逆转录病毒就是通过这种机制激活细胞瘤基因引起转化的。

非急性或慢性逆转录病毒不含病毒瘤基因,含有 3 个结构基因(5'-*gag-pol-env*-3'),其中 *gag* 和 *env* 编码病毒的结构蛋白,*pol* 为逆转录酶基因,编码逆转录酶。在病毒基因组的两端各有一个长度为 300~1 000 碱基对的冗余序列称长末端重复序列(long terminal repeats, LTR),LTR 具有较强的转录激活作用。在逆转录酶作用下生成病毒 DNA 并整合到宿主细胞中,若整合正好发生在 *C-onc* 附近,病毒基因组中的 LTR 使细胞中原来处于低水平表达的 *c-onc* 呈高度表达,从而导致细胞的转化。只有当 LTR 以适当的排列插至 *c-onc* 的邻近才能使 *c-onc* 激活。

2. 点突变 即瘤基因在编码顺序的特定位置上某一核苷酸发生突变,使其表达蛋白质上相应一个氨基酸发生变化,导致瘤基因产物在结构、功能和对调节因子的反应等方面发生异常。

3. 染色体重排 即原瘤基因从它在染

色体正常位置转移至另外染色体的某个位置上,使其调控环境改变,由此从相对静止状态转变为激活状态。

4. 基因扩增 原瘤基因通过某些机制在原来染色体上复制多个拷贝,超出了正常细胞的原瘤基因剂量,使表达产物增加,干扰了细胞功能。双微体染色体(double minute chromosome, DMC)和均质染色区(homogeneous staining region, HSR)就是由扩增的细胞瘤基因组成的异常核型。

(四)瘤基因在细胞癌变过程中的作用

瘤基因在细胞癌变过程中起关键作用。各种致癌因素可能以某种方式激活了瘤基因,然后通过其表达产物的作用,改变或干扰细胞的正常代谢、生长和分化过程,使这些细胞具备了恶性转化的基础。瘤基因作用的结果有:①通过瘤基因产物的生长因子样作用,刺激细胞生长;②通过瘤基因产物的生长因子受体样作用,产生类似于生长因子和受体结合所发出的信号并不受配基调节,使转化细胞持续分裂;③通过瘤基因产物,影响细胞内信息传递系统,传递与细胞生长有关的信号;通过瘤基因产物胞核癌蛋白,促进与细胞生长有关的基因转录而促进细胞的生长。总的结果是使细胞具有持续不受调控因素影响的增殖能力。

对于体外建系的某些细胞株,如 NIH 3T3,某一瘤基因的转染就可能使细胞发生恶性转化,但对于一个正常细胞来讲,要使其发生恶性转化变成瘤细胞常常需要两个或两个以上的瘤基因的异常激活与表达。

(五)瘤基因产物的免疫学作用

在各种致癌因素作用下,瘤基因可能发生点突变、转位、放大等变化,导致瘤基因在结构、功能和表达调控等方面的异常,在肿瘤细胞中编码产生大量在质与量方面与正常细

胞的该产物有所不同的蛋白质,这些肿瘤特异或相对特异的瘤蛋白多为胞浆内蛋白,不但直接与肿瘤细胞恶性转化功能的维持有关,同时给机体提供了一个新的、更广泛的靶抗原系统。由瘤基因突变产生的畸变蛋白和转位形成的融合蛋白,带有新的氨基酸顺序,当异常瘤蛋白被加工成多肽片段并能由主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)抗原提呈时,可为免疫细胞所识别并产生免疫应答,具有肿瘤特异性抗原的免疫学作用。瘤基因扩增或表达失控导致编码的蛋白在癌性细胞中大量表达,这类蛋白含正常氨基酸顺序,当因过量表达可使其所含的能与 MHC 分子结合的多肽片段数量大大增加,从而打破了机体对自身抗原的耐受而产生免疫应答。如畸变的 P21^{ras} 多肽、BCR-ABL 连接区多肽和 HER-2/neu 基因产物 P185 等都能引起特异性免疫应答(详见第二章)。

二、抗 瘤 基 因

抗瘤基因又叫抗癌基因(anti-oncogen)或肿瘤抑制基因(tumor-suppressor gene),这类基因的正常功能对肿瘤发生有抑制作用,它们的缺失或失活会导致细胞增殖的失控或癌变。

(一)重要的抗瘤基因及其生物学活性

重要的抗瘤基因有以下几种。

1. Rb 基因(视网膜母细胞瘤隐性基因)

Rb 基因是最先分离和鉴定的抗瘤基因,定位于细胞染色体 13q¹⁴,有 27 个外显子、26 个内含子, DNA 长度为 190kb,其主要产物为分子量等于 105kDa 的磷蛋白,称 P 105-Rb。视网膜母细胞和许多组织都有 P 105-Rb 表达。P 105-Rb 有磷酸化和非磷酸化两种形式,非磷酸化形式为其功能形式。P 105-Rb 能和 DNA 结合,控制细胞由 G1 期进入 S 期,是细

胞生长抑制链上的一个成分,对细胞生长起负性调节作用。Rb 基因异常与视网膜母细胞瘤、乳腺癌和膀胱癌等肿瘤有关。

2. P53 是一种研究比较广泛的抗瘤基因,人 P53 基因定位于 17 号染色体短臂 17P13.1,全长 16 ~ 20kb,编码产物为分子量 53kDa 的核磷蛋白,称 P53 蛋白, P53 的生化功能为转录因子,生物学功能为 G1 期 DNA 损伤的“检查点”,如 DNA 受损, P53 蛋白累及,复制停止,使 DNA 损伤得以修复,修复失败则引起细胞程序性死亡,阻止细胞向恶性转化。P53 基因可因与肿瘤病毒瘤蛋白结合、点突变、缺失、重排等形式而失活,失活的 P53 基因失去其抑瘤活性,因而具有促进恶性转化的活性,由抑瘤基因转变为瘤基因。P53 基因突变和许多肿瘤的发生有关。

3. MCC 基因(mutated colorectal cancer)是家族性结肠息肉症的易感基因,定位于 5 号染色体(5q²¹),编码产物为 93kDa 的蛋白质。

4. APC(adenomatous polyposis coli)基因为腺瘤样结肠息肉症的易感基因,定位于第 5 号染色体(5q²¹),编码产物为 300kDa 的蛋白质, APC 不仅仅同结肠腺瘤样息肉综合征有关,而且,同散发性结肠癌、肺癌等疾病也有关。

5. DCC 基因(deleted in colorectal carcinoma gene) 定位于第 18 号染色体(18q^{21:3}),编码产物为分子量等于 190kDa 的磷酸化蛋白。当 DCC 基因缺失或突变之后, DCC 蛋白生成障碍,细胞的生长和分化紊乱,朝着恶性化方向演变。

6. 多肿瘤抑制基因(Multiple tumor suppressor gene 1, MTS1) 该基因又称 CDN-K2. P16 或 P16 INK 4A 基因, 目前已知 MTS1 基因异常与多种人类肿瘤的发生有关,包括肺、乳腺、骨、脑、皮肤、膀胱、肾、口腔等癌、恶性黑色素瘤及白血病等。MTS1 基因定位于 9p21、长约 8.5kb,由 3 个外显子和 2 个内含子组成。编码产物为 18.54kDa 的单链多肽,

称 P16,属 S100 家族的钙结合蛋白。

现已知道,真核细胞的细胞周期受依赖性细胞周期蛋白酶(CDKs)家族的调控。由 CDK4 和 CyclinD 形成的复合物能够促进 Rb 蛋白的磷酸化,使细胞进入 G₁S 期,而 P16 与 CDK4 结合可抑制 CDK4:Cyclin D 复合物的催化活性,Rb 蛋白不发生磷酸化,继续保持活性状态。由此可见,P16 通过直接作用于 CDK4、Cyclin D 和 Rb 的反馈回路而阻止细胞增殖,故称 P16 为依赖性细胞周期蛋白酶抑制剂。

(二)抗癌基因被灭活的机制

抗癌基因是细胞内的正常基因,其表达产物对细胞增长有负性调节作用,当这些基因缺失或失活时,便失去了对细胞增殖的调节作用,也会产生促使细胞增殖、生长的信息。许多致癌因素可导致抗癌基因的灭活,主要有以下几种机制。

1. 二次打击 Knudson 提出这一学说,认为视网膜母细胞瘤的家族型和散发型都起源于同一“发病基因”,家族型的第一次突变发生于生殖细胞,第二次突变则发生于视网膜组织的体细胞,而散发型两次突变都发生于同一体细胞。大量的细胞遗传学和分子生物学研究证实了 Knudson 的假说,Rb 基因的确必须通过两次突变才具有致癌作用,每次突变丢失一个等位基因。

2. 被 DNA 肿瘤病毒瘤蛋白所灭活 RNA 肿瘤病毒主要通过病毒瘤基因和激活细胞瘤基因而起作用,DNA 肿瘤病毒则通过与抗癌基因和(或)其产物相互作用,导致其抑瘤活性丧失。如 SV 40 病毒转化基因产物可以和 Rb 基因产物形成复合物,灭活该基因产物,引起细胞转化。

3. 突变 就其性质而言,有点突变、染色体突变和基因组突变三种类型,点突变在某些抗癌基因如 P53 基因的突变中十分常见,包括碱基置换和移码,突变后的结果为误义(missense)或无义(nonsense)。

(三)抗癌基因在细胞癌变中的作用

抗癌基因的作用原理还没有完全清楚,现有的研究表明,抗癌基因通过其表达蛋白对细胞的生长、分化、DNA 合成以及生长信息传递等过程发挥调节作用,其根本作用在于抑制细胞的过度增殖。抗癌基因可通过其表达产物抑制瘤基因的活化与表达,如 P 105-Rb 能抑制 c-myc、c-fos 的表达,NF₁ 编码的蛋白能抑制 ras 基因产物 P 21 促进细胞增殖的作用,有些抗癌基因的产物如 P53 蛋白和 P 105-Rb 能和某些病毒 DNA 的表达蛋白相互作用,干扰这些病毒的转化作用。当抗癌基因因突变而缺失或其表达蛋白与病毒蛋白相互作用而失活时,它们对细胞生长的负性调节作用减弱或消失,也会产生促使细胞生长的信息。抗癌基因失活所产生的细胞恶性表型与瘤基因激活所产生的细胞表型相似,且两者可相互作用。

(四)抗癌基因产物的免疫学作用

大多数抗癌基因的改变都为缺失,或其表达产物被致癌因子所灭活,属隐性变化。但 P53 则不然。P53 基因突变在人类肿瘤中是十分常见的,如 P53 基因点突变引起基因表达产物异常,出现新的氨基酸顺序,使畸变的 P53 蛋白具有肿瘤抗原的作用。实验证明小鼠可产生针对人小细胞肺癌畸变 P53 蛋白的多肽的细胞毒 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte,CTL)。

三、调整基因

这类基因本身并不使正常细胞转变为癌细胞,而是使肿瘤细胞在其群体中产生异质性。转移基因、抗转移基因、MHC 基因都属于此类基因。其中 MHC 基因与肿瘤免疫应答关系最为密切。