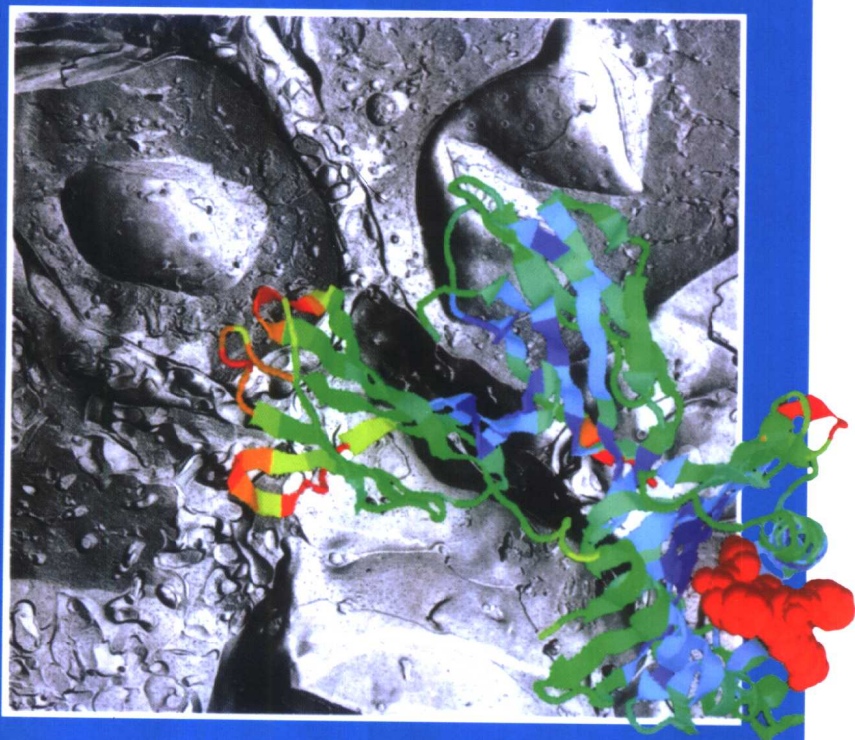


癌症免疫治疗

Cancer Immune Therapy

[德] G.施蒂勒 P.瓦尔德 编
朱立平 张 伟 主译



化学工业出版社

现代生物技术与医药科技出版中心

癌症免疫治疗

Cancer Immune Therapy

[德] G. 施蒂勒 P. 瓦尔德 编

朱立平 张 伟 主译

化 学 工 业 出 版 社

现代生物技术与医药科技出版中心

• 北 京 •

(京) 新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

癌症免疫治疗/[德] 施蒂勒 (Stuhler, G.), [德] 瓦尔德 (Walden, P.) 编; 朱立平, 张伟主译. —北京: 化学工业出版社, 2003. 12

书名原文: Cancer Immune Therapy

ISBN 7-5025-4645-6

I. 癌… II. ①施…②瓦…③朱…④张…
III. 癌-免疫疗法 IV. R730.51

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2003) 第 109795 号

Cancer Immune Therapy/by G. Stuhler, P Walden

ISBN 3-527-30441-X

Copyright © 2002 by WILEY-VCH. All Rights Reserved.

本书中文简体字版由 WILEY-VCH 出版公司授权化学工业出版社独家出版发行。
未经许可, 不得以任何方式复制或抄袭本书的任何部分。

北京市版权局著作权合同登记号: 01-2003-2858

癌症免疫治疗

[德] G. 施蒂勒 P. 瓦尔德 编

朱立平 张 伟 主译

责任编辑: 杨燕玲 郎红旗

责任校对: 李 林 王素芹

封面设计: 潘 峰

*

化 学 工 业 出 版 社 出版发行

现代生物技术与医药科技出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话: (010) 64982530

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

聚鑫印刷有限责任公司印刷

三河市前程装订厂装订

开本 787 毫米×960 毫米 1/16 印张 24 $\frac{1}{4}$ 插页 6 字数 433 千字

2004 年 2 月第 1 版 2004 年 2 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-4645-6/R · 155

定 价: 58.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

内 容 提 要

在过去的 10 年中, 癌症免疫学研究有了重大的发展。新的理论和认识发展出很多癌症治疗的新策略, 并运用到临床试验中。作为最终攻克癌症的希望之一, 免疫治疗已经成为了该领域的研究热点。

本书英文版原著由 Wiley-VCH 出版, 由该领域国际知名专家编写, 力求全面系统地反映癌症免疫治疗这个快速发展的研究领域。

全书共 17 章, 从肿瘤遗传机制的分子和细胞水平, 论述了可开发用于治疗免疫系统组件, 探讨了临床试验中不同免疫治疗原则。内容包括寻找通用的肿瘤相关 T 细胞表位、肿瘤细胞的血清学决定簇、肿瘤相关抗原加工与提呈、肿瘤免疫中的 T 细胞、主要组织相容性抗原复合物的调整和缺失、肿瘤微环境中的免疫细胞、肿瘤的免疫抑制因子、肿瘤免疫中的 IL-10、利用树突状细胞开发肿瘤疫苗、肿瘤免疫治疗的杂交细胞疫苗、热休克蛋白 (HSP) 用于肿瘤免疫治疗的原则和策略、细菌 DNA 的 CpG 模序在癌症免疫治疗中的应用、T 小体疗法、骨髓移植在免疫治疗中的应用、免疫细胞因子在恶性肿瘤生物疗法中的应用、癌症治疗中的免疫毒素及重组免疫毒素等。

本书适用于免疫学、肿瘤生物学、医学等领域研究的研究人员, 相关专业高年级本科生和研究生。

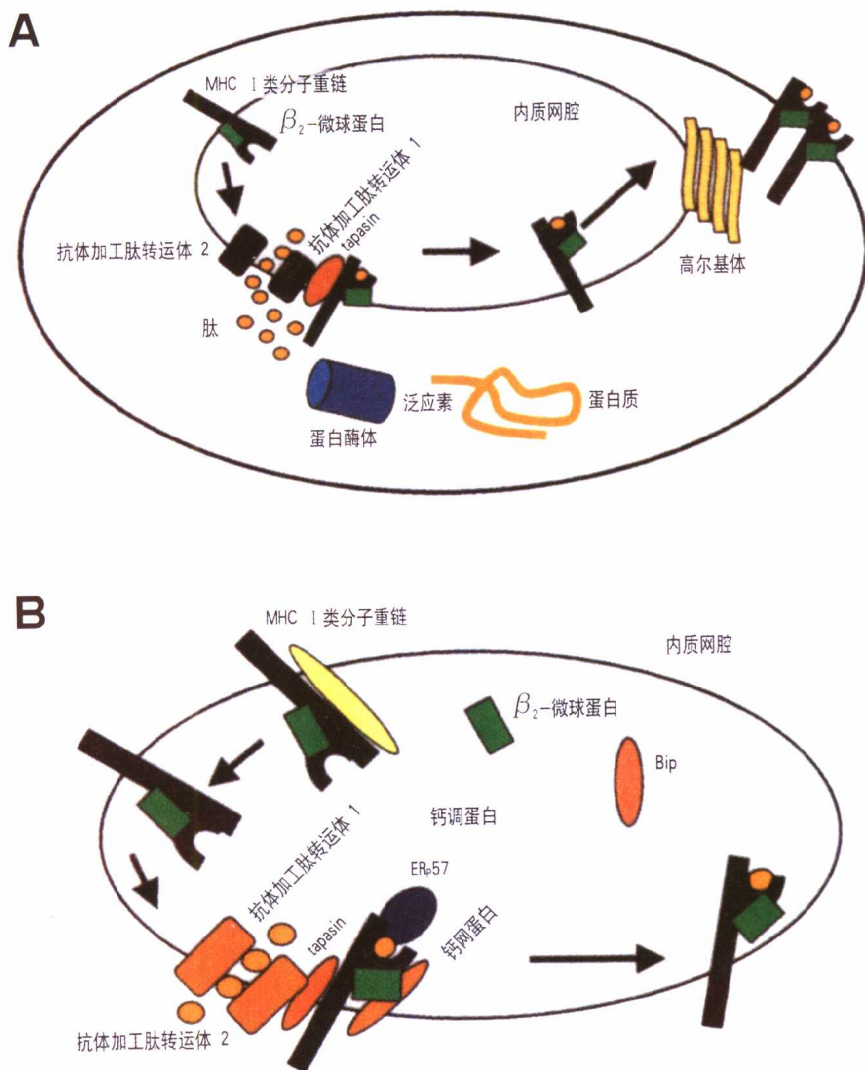


图 5-2 MHC I 类抗原的“机器” (MHC class I APM)

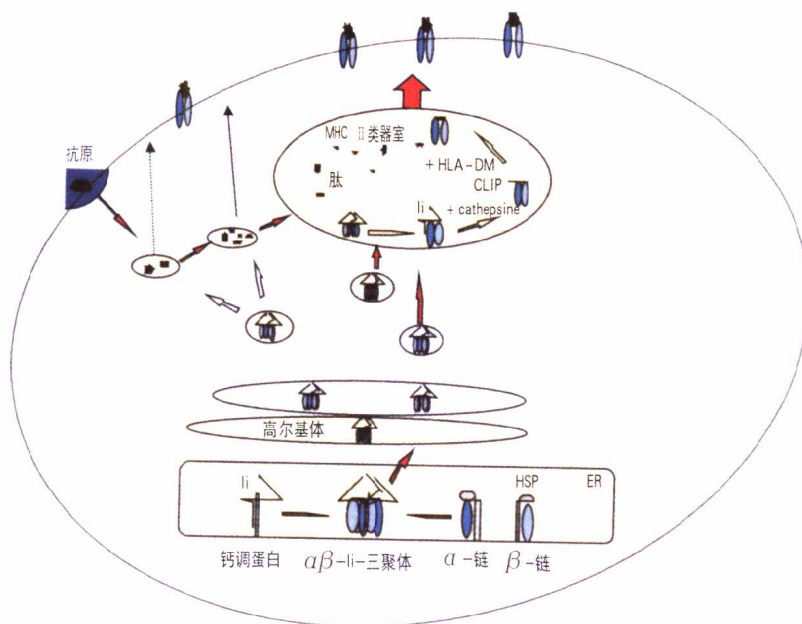


图 5-3 加工MHC II类抗原的“机器” (MHC class II APM)

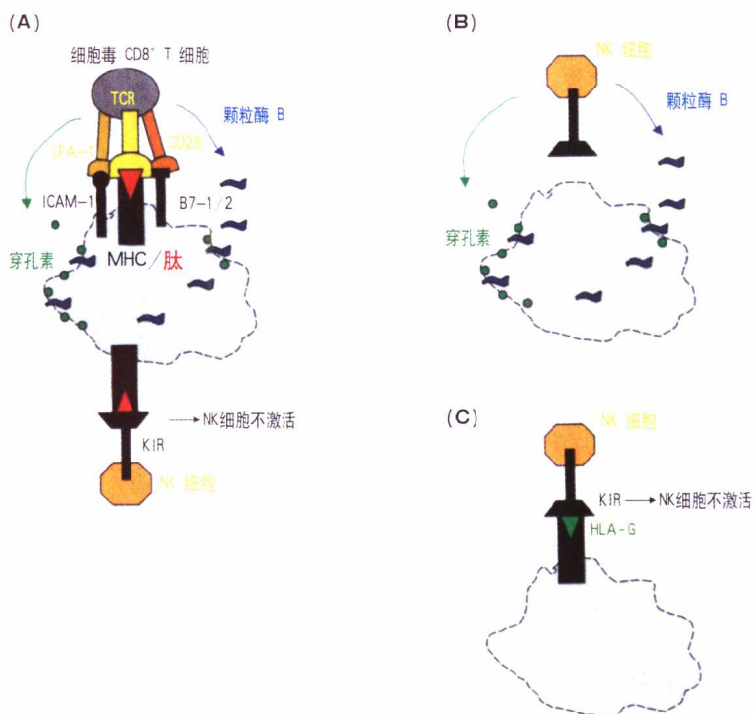
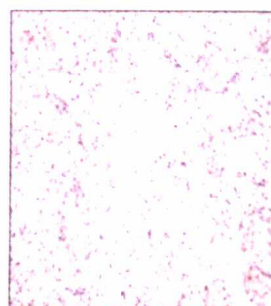
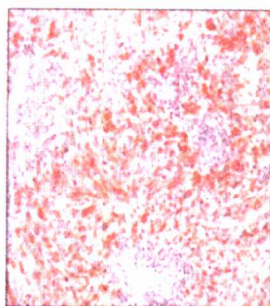
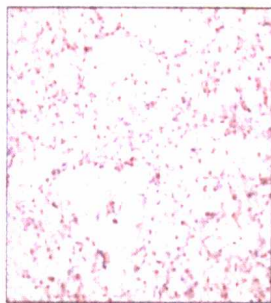
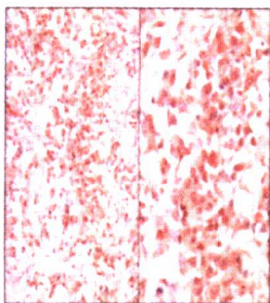


图 5-5 不同的免疫效应机制

TAP1



LMP2



原发性肿瘤

转移灶

图 5-11 TAP表达缺失与转移性表型相关

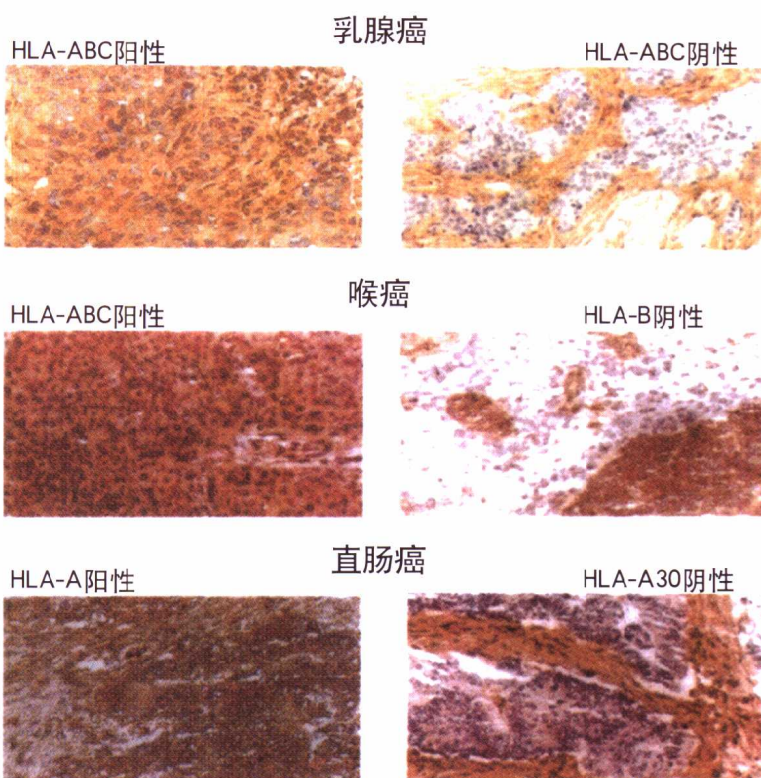


图 5-13 不同组织外科切除肿瘤标本中HLA I类抗原表达缺失的代表性例子

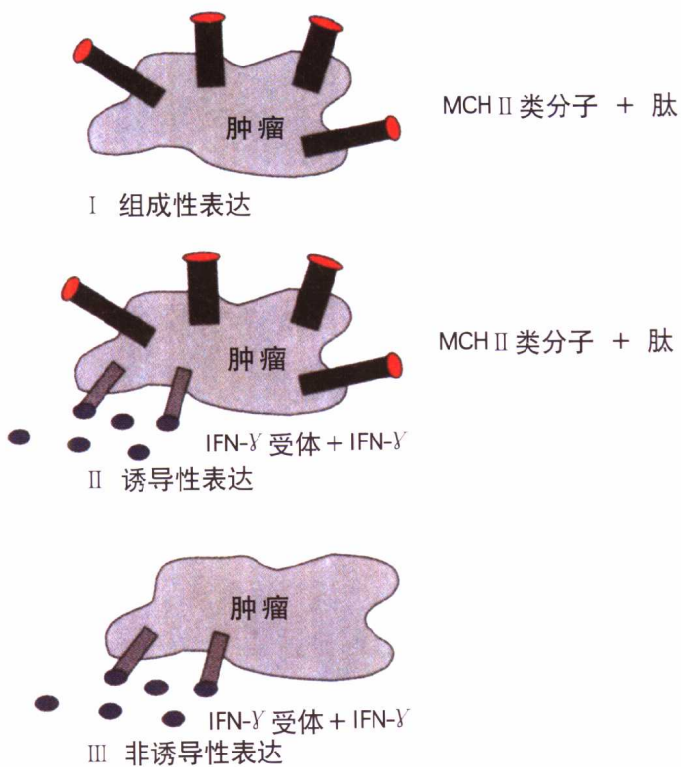


图 5-17 依赖于肿瘤表达MCH II 类分子的抗肿瘤应答产生的可能途径 (引自Blanck^[95])

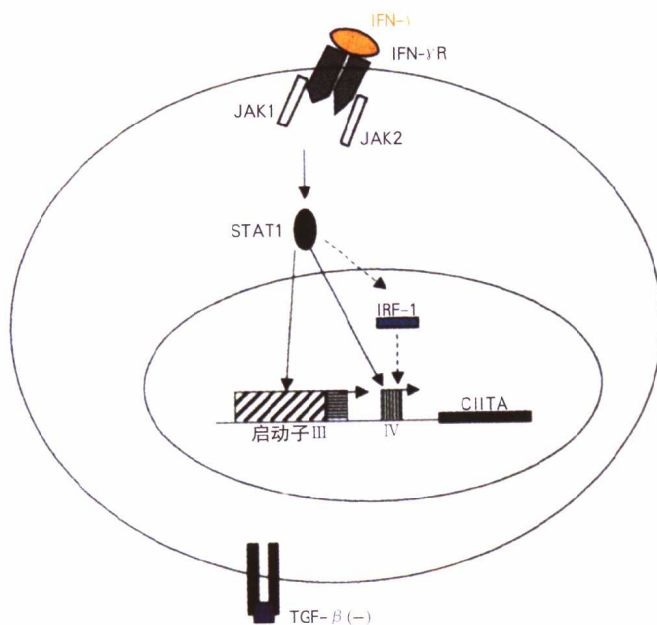


图 5-19 IFN- γ 调节MCH II 类基因的模式

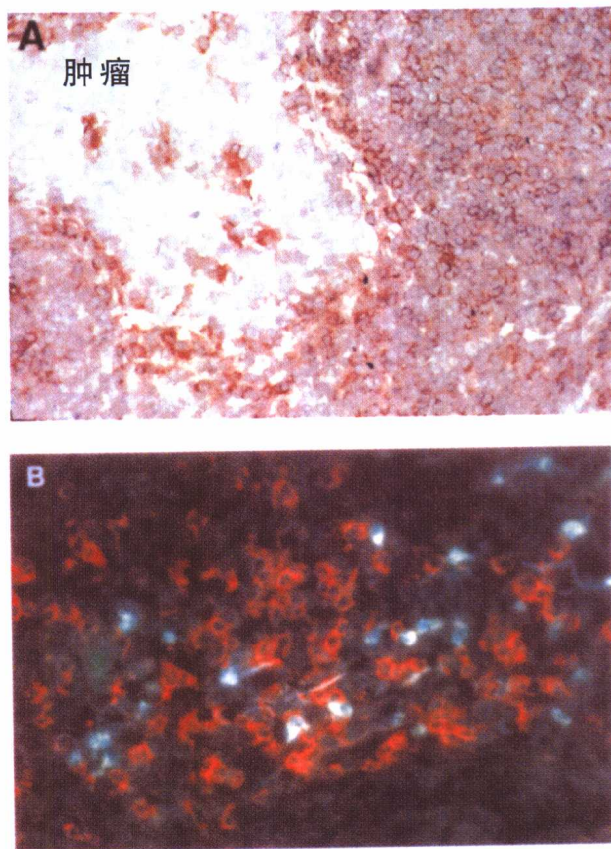


图 6-2 肿瘤微环境中的T淋巴细胞

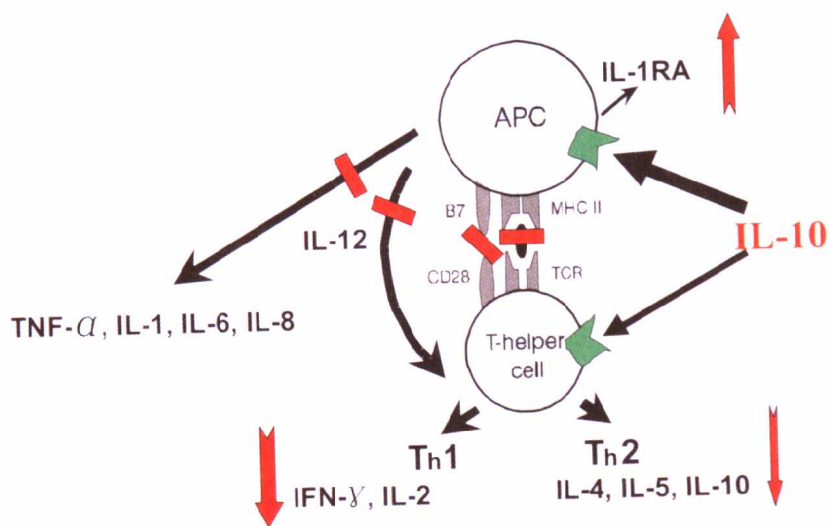


图 8-1 IL-10对APC和T细胞间相互作用的影响

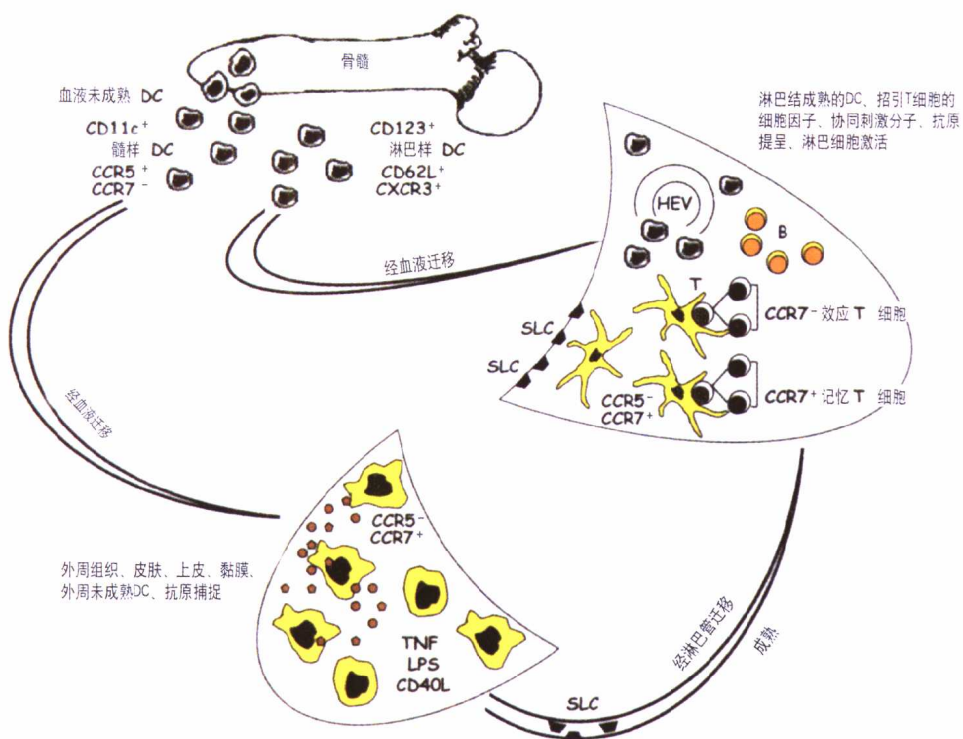


图 9-1 DC 的生命周期

翻译人员名单

主 译 朱立平 张 伟

翻译人员 (按姓氏笔画为序)

尹 娜	付 莹	邢宇坤	曲 莉
朱立平	向志光	刘 荣	刘 音
时 岩	张 伟	吴凤岐	沈江波
陈双玲	赵 青	徐 刚	高瑞通
郭丽华	詹少兵		

序

虽然可能存在遗传倾向的因素，但肿瘤还是属于基因性疾病，其发生主要由于体细胞的遗传和分化，其中常常是由后者所致。从物种进化角度来看，多样化、隔离或分区（compartmentalization）及选择是肿瘤个体发生和发展的指导原则；当环境不能提供肿瘤生长所需的足够资源，或当环境改变不利于肿瘤生长，或当肿瘤细胞被选择性清除时，肿瘤可能就会凋亡。另一方面，肿瘤细胞进行选择性的存活，它们能适应机体环境并逃逸其各个监视系统。

近年来，人们对肿瘤个体发生和发展的分子生物学和细胞生物学的认识有了飞跃的发展。尽管癌症基因的功能和肿瘤抑制基因的缺陷一直是研究者探讨的主题，但摆在我们面前的却是导致肿瘤性转化和控制肿瘤发展的相关因素、事件和途径的高度异质性。肿瘤进化生物学强调肿瘤细胞的适应能力、发展能力和选择过程对肿瘤适应和发展的影响，如肿瘤抑制基因产物和免疫系统的作用以及如化疗或免疫治疗等治疗性干预的影响。从肿瘤进化生物学角度看，上述异质性是可以解释的。

癌症中肿瘤细胞的异质性已在肿瘤形态学、组织学、细胞遗传学、分子遗传学、表型、基因表达谱和肿瘤细胞生物学等角度被报道。某个特定基因异常和特定肿瘤类型间的一对一关系，如在慢性髓细胞性白血病和某些急性白血病中存在的 *bcr-abl* 转位，仅仅是一些个例，而不是规律。作为肿瘤个体在进化中经连续选择得到的必然结果——异质性是新的逃逸机制的基础，其使开发有效的治疗方法非常困难。作为机体监视系统的一员，免疫系统似乎是应对肿瘤细胞异质性的最佳人选，其特异性和高效性使其能够迅速地对新抗原应答并扩增，行使有效的特异性杀细胞作用。然而，肿瘤性生长证实免疫系统和所有其他抑制肿瘤的机制均没有起作用。

近年来，有关肿瘤抗原性和抗肿瘤免疫应答的知识有了长足的增加，这些新的知识很多已被用于新的肿瘤免疫疗法和临床试验。其中一些实验结果令人鼓舞，预示未来该领域会有突破性进展，但其他结果令人失望。伴随已取得了不少进展和很多重要而吸引人的临床结果，癌症免疫治疗仍然没有有效的突破性的成果，在开发这一治疗领域仍然还有很多问题有待回答。怎样设计有效的癌症免疫治疗？什么条件和手段能使治疗性干预获得成功？对特定肿瘤和特定患者的疾

病状态什么是最佳策略？有无允许对治疗效果作早期评估以指导治疗的指标？有使用预防性疫苗的可能性吗？这些只是该领域中有待回答的战略性问题中的一些。

这本书综述了当今对肿瘤免疫学的认识，特别强调肿瘤与免疫系统的相互关系及肿瘤免疫治疗。不同的章节分别剖析了肿瘤的免疫原性、免疫系统中与肿瘤对抗的成分，诸如 T 细胞无反应性和肿瘤逃逸免疫监视机制等使肿瘤免疫应答失败的因素。在此基础上，再对当今的治疗策略作综述和严格的评估，以找到开发肿瘤免疫治疗方法的新途径和未来方向。

Peter Walden

Department of Dermatology

**Charité, Humboldt University Medical School
Berlin**

Germany

Gernot Stuhler

Department of Hematology and Oncology

**Eberhard-Karls University Tübingen
Tübingen**

Germany

原著编写人员名单

Richard Bucala
Section of Rheumatology
Department of Internal Medicine
School of Medicine
Yale University
New Haven, 06520-8031
USA

Fabio Ciceri and Claudio Bordignon
Fondazione Centro S. Raffaele/
Monte Tabor
Istituto Di Ricovero E Cura A
Carattere
Scientifico
Via Olgettina 60
20132 Milano
Italy

Prof. Zelig Eshhar
Department of Chemical Immunology
The Weizmann Institute of Science
P. O. Box 26
Rehovot 76100
Israel

Prof. Derek Hart
Mater Medical Research Institute
Aubigny Place

Raymond Terrace
South Brisbane QLD 4101
Australia

Peter-M. Kloetzel and Alice Sijs
Charité-Humboldt Universität zu Berlin
Institut für Biochemie
Monbijoustrasse 2
10117 Berlin
Germany

Arthur M. Krieg, MD
Coley Pharmaceutical Group
93 Worcester St.
Suite 101
Wellesley, MA 02481
USA

Zihai Li, M. D., PhD.
Center for Immunotherapy of Cancer
and Infectious Diseases, MC 1601
University of Connecticut School of
Medicine
263 Farmington Avenue
Farmington, CT 06030-1601
USA

Christine Metz, PhD

Assistant Investigator
NS-LIJ Research Institute
350 Community Drive
Manhasset, NY 11030
USA

Prof. Dr. med. M. Pfreundschuh
Med. Klinik und Poliklinik,
Innere Medizin I
Universitätsklinikum Saarland
66421 Homburg
Germany

Ralph A. Reisfeld
The Scripps Research Institute
10550 North Torrey Pines Road,
IMM-13
La Jolla, CA 92037
USA

Dr. Yoram Reiter
Faculty of Biology
Technion-Israel Institute of Technology
Room 333, Technion City
Haifa 32000
Israel

Dr. Pedro Romero
Division of Clinical OncoImmunology
Ludwig Institute for Cancer Research
Hopital Orthopédique, Niveau 5
Aile Est, Avenue Pierre Decker, 4
1005 Lausanne

Switzerland

Robert Sabat and Khusru Asadullah
Research Business Area Dermatology
Schering AG
Müllerstr. 178
13342 Berlin
Germany

Barbara Seliger and Ulrike Ritz
Johannes Gutenberg University
III. Department of Internal Medicine
Langenbeckstr. 1
55101 Mainz
Germany

Richard G. Vile
Molecular Medicine Program
Guggenheim 18, Mayo Foundation
200 First Street SW
Rochester, MI 55902
USA

Dr. Robert H. Vonderheide, MD.,
D. Phil
Abramson Family Cancer Research
Institute
University of Pennsylvania
Cancer Center
Philadelphia, PA 19104
USA

Prof. Dr. Peter Walden
Universitätsklinikum Humboldt

Universität Berlin
Campus Charité Mitte,
Klinik für Dermatologie Schumannstr.
20/21
10117 Berlin
Germany

Theresa L. Whiteside, Ph. D.
W1041 Biomedical Science Tower
200 Lothrop Street
Pittsburgh, PA 15213-2582
USA

目 录

第 1 部分 肿瘤的抗原性

1 寻找通用的肿瘤相关 T 细胞表位	1
1.1 引言	1
1.2 作为抗癌疗法基础的 T 细胞表位	1
1.3 肿瘤相关抗原的发现	2
1.4 寻找通用的肿瘤抗原	3
1.5 表位推断	4
1.6 端粒酶逆转录酶 (hTERt) 作为一种广泛表达的肿瘤相关抗原 的发现	5
1.7 把肿瘤基因组学与肿瘤免疫治疗相联	7
1.8 其他通用肿瘤抗原的展望	8
1.9 通用肿瘤抗原作为临床免疫治疗靶分子的展望	8
1.10 结论	9
参考文献	10
2 肿瘤细胞的血清学决定簇	15
2.1 引言	15
2.2 SEREX: 方法	15
2.3 SEREX 法寻找人类抗原	16
2.4 SEREX 抗原的分子特征	17
2.5 SEREX 抗原特异性	17
2.5.1 肿瘤共享抗原	18
2.5.2 分化抗原	19
2.5.3 突变基因编码的抗原	19
2.5.4 病毒基因	19
2.5.5 过表达基因编码抗原	19
2.5.6 扩增基因	19
2.5.7 已知基因剪接变异体	19