

第二十章 肿瘤免疫（讲稿）

概 述

癌症是严重威胁着人类的生命与健康的疾病，随着工业化程度的提高、环境污染的加重与人们寿命的普遍延长，癌的发病率还将上升。全世界每年约有 1000 万人新患癌症，有 600 万人死亡。中国每年约有 170 万人新患癌症，有 120 万人丧生。癌症已分别成为城市和农村第一和第三位的死亡原因。无疑，占世界人口 1/4 的中国正面临着尽快摆脱癌症威胁，征服肿瘤的艰巨任务。

一、肿瘤免疫学：是研究肿瘤抗原、机体的免疫功能与肿瘤发生发展的相互关系、机体对肿瘤的免疫应答及其抗肿瘤免疫的效应机制、肿瘤的免疫诊断和免疫防治的科学。

肿瘤免疫理论和实际应用的基础：肿瘤细胞是否具有肿瘤抗原？

二、肿瘤免疫研究过程与进展：

20 世纪初：

同种移植的方法寻找、证实肿瘤抗原，未成功，因为实验用的不是遗传背景相同的纯种动物，所获不是肿瘤抗原，而是移植抗原

20 世纪 50 年代：

纯种小鼠培养成功，证实 MCA（甲基胆蒽，致癌剂）诱发小鼠肉瘤所表达的移植排斥抗原是肿瘤特异性的。

20 世纪 60 年代：

证实了肿瘤患者的淋巴细胞，巨噬细胞和细胞毒性抗体具有抗肿瘤效应。

20 世纪 70 年代：

mAb 的问世，推动了肿瘤免疫诊断技术和肿瘤免疫治疗的发展

20 世纪 80 年代：

分子生物学、分子免疫学的迅速发展和交叉渗透，认识了肿瘤抗原的性质、MHC 分子在肿瘤抗原识别和提呈中的作用、T 细胞的活化及杀伤机制等机体抗肿瘤免疫应答内容。制备出基因工程抗体和细胞因子，用于肿瘤治疗。

20 世纪 90 年代以来：

人类肿瘤抗原基因克隆成功，推动了肿瘤免疫学理论的发展和免疫诊断、治疗的应用。
www.med126.com

第一节 肿瘤抗原

一、概念：细胞癌变过程中出现的新抗原及过度表达的抗原物质的总称

二、肿瘤抗原产生的分子机制

①细胞癌变过程中合成的新蛋白质分子；②由于基因突变或重排等形成结构改变的蛋白质分子；③糖基化等原因导致的异常的细胞蛋白的特殊降解产物；④处于隐蔽状态的抗原表位暴露；⑤多种膜蛋白分子的异常聚集⑥胚胎抗原或分化抗原的异常表达

三、分类和特征

- 发现和证实肿瘤抗原的两条主要途径：① 肿瘤排斥实验：通过在不同个体间进行肿瘤移植后，能否激发肿瘤排斥反应以发现和证实肿瘤抗原。该方法仅适用于动物肿瘤抗原的研究。②免疫学与分子生物学相结合的方法：

应用肿瘤特异性 T 细胞或抗体鉴定肿瘤抗原并结合分子生物学技术克隆肿瘤抗原基因。

- 根据肿瘤抗原特异性和产生机制不同,可将肿瘤抗原进行分类

(一)据肿瘤抗原的特异性分:

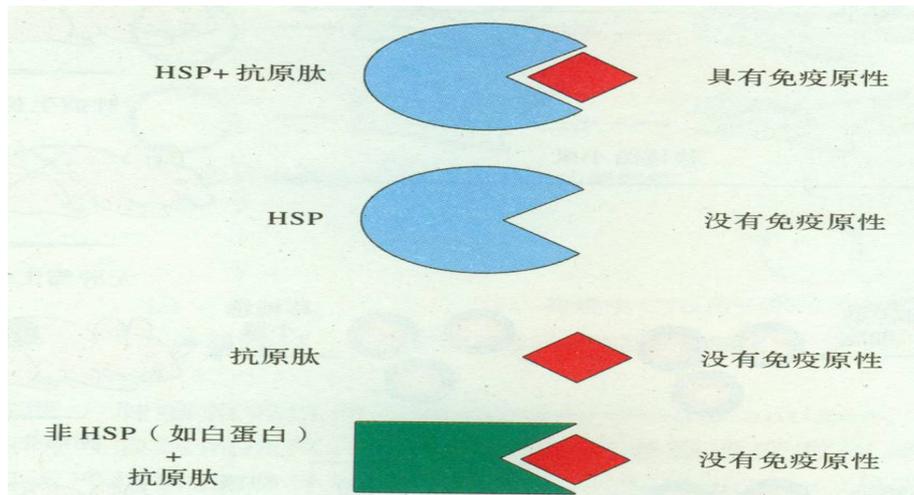
1、肿瘤特异性抗原(tumor specific antigen,TSA)

概念: 肿瘤细胞特有的或只存在于某种肿瘤细胞而不存在于正常细胞的新抗原。

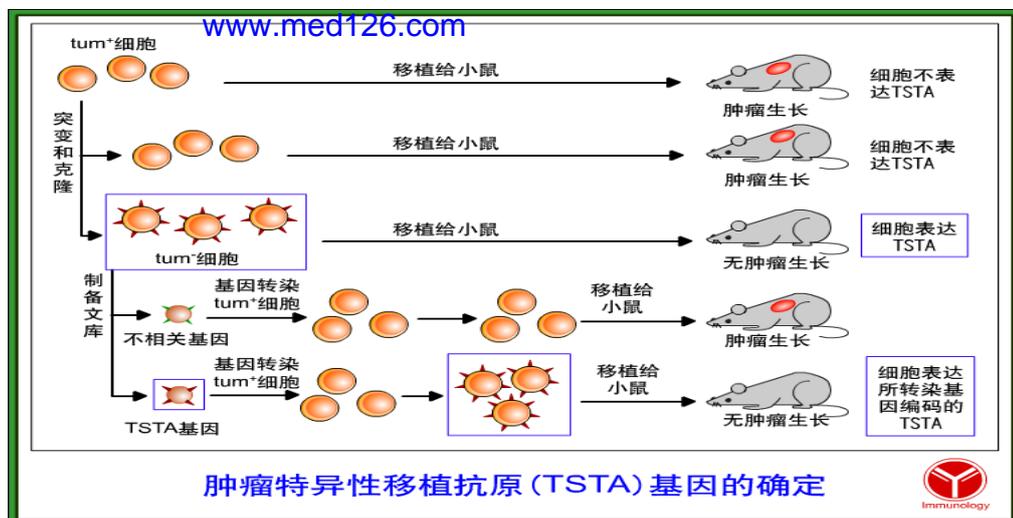
因该 TSA 早期是通过体内研究方法, 采用动物肿瘤移植排斥实验加以证实的, 故又称肿瘤特异性移植抗原(tumor specific transplanta-tion antigen, TSTA)或肿瘤排斥抗原(tumor rejection antigen , TRA)

注: 通过移植排斥实验证实的仅仅是肿瘤细胞表面存在的部分肿瘤抗原。用肿瘤细胞免疫动物后获得的抗体, 去分析肿瘤细胞表面的 TSA: 发现的 TSA 很少。

- 研究证实,激发抗肿瘤免疫应答的肿瘤抗原实质上主要是肿瘤细胞来源的热休克蛋白(HSPs)与肿瘤抗原多肽的复合物,其中,抗肿瘤免疫应答的特异性取决于复合物中的肿瘤抗原多肽,而能否诱导抗肿瘤免疫应答则取决于复合物中 HSP 的免疫佐剂作用。



- 通过体外对动物肿瘤细胞的诱导突变并结合分子生物学技术,证实了 TSTA 基因的存在



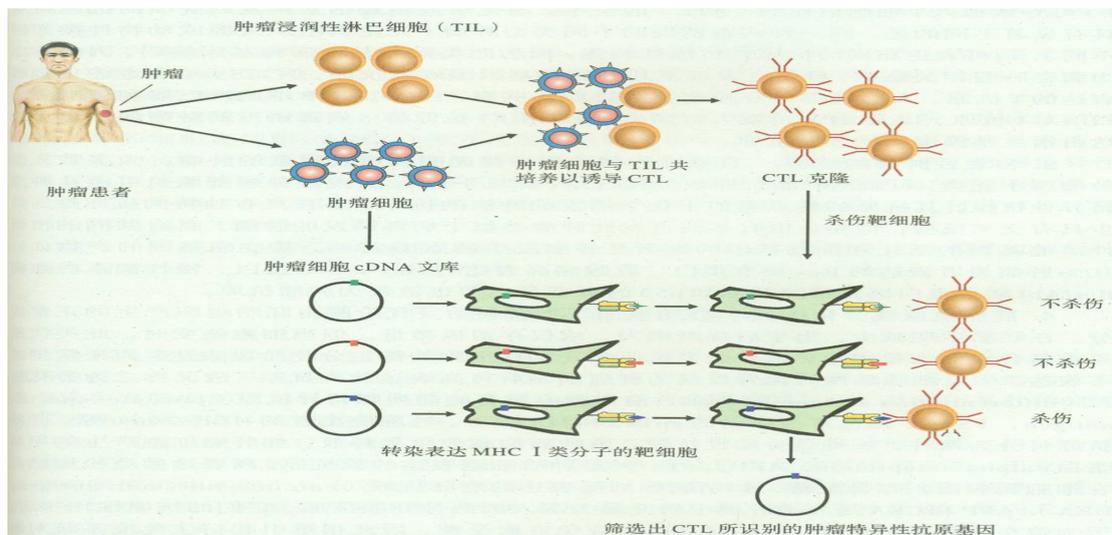
*人类肿瘤细胞 TSA 的研究

人类肿瘤 TSA 的研究一般采用体外研究方法

•研究初期人们试图用肿瘤细胞免疫动物后获得的抗体或 mAb 去分析肿瘤细胞表面的 TSA,发现的 TSA 很少。

原因:B 细胞主要识别抗原的三级结构,而肿瘤抗原主要是以多肽形式(一级结构)与 MHC 分子结合形成复合物表达于细胞表面,主要供 T 细胞识别。

•比利时学者 Boon 从黑色素瘤患者体内扩增出特异性 CTL 克隆,并用此特异性 CTL 杀伤的人黑色素瘤细胞构建 cDNA 文库,转染表达 MHC I 类分子的靶细胞,通过细胞毒试验,成功地证实了人类黑色素瘤中 TSA 的存在(如:表达于人类黑色素瘤细胞的 MAGE-1)。



目前,应用基因克隆、基因转染和 CTL 克隆技术等相结合的方法,发现了多种人类肿瘤抗原。

2、肿瘤相关抗原(tumor-associated antigen ,TAA)

概念:指非肿瘤细胞所特有的、正常细胞和其它组织细胞上也存在的抗原,只是其含量在细胞癌变时明显增高(只有量的变化而无严格的肿瘤特异性)如:胚胎性抗原、分化抗原。

(二)据肿瘤诱发和发生情况分类

1、理化因素诱发的肿瘤抗原:

*化学致癌剂、物理因素(紫外线、X射线)

→正常基因突变或潜伏的致癌病毒激活

→诱发肿瘤

特点:

➢ 特异性高(为 TSA)

➢ 免疫原性弱

➢ 明显的异质性(理化因素随机诱导正常基因突变)

*大多数人类肿瘤抗原不属于此类抗原

2、病毒诱发的肿瘤抗原:称为病毒 TAA

病毒 DNA 或 RNA 整合到宿主基因组 DNA 中→细胞恶变/表达突变基因产物。

EBV → 鼻咽癌、B 细胞淋巴瘤

HPV(16、18、31、33 型) → 宫颈癌

HBV/HCV → 原发性肝癌

HTLV-1 → 成人 T 细胞白血病

特点:

➢ 特异性低: 这类肿瘤抗原只有病毒特异性,而无肿瘤特异性.不同病毒诱发的肿瘤表达的肿瘤抗原特异性不同,但相同病毒诱导的不同类型肿瘤表达相同的肿瘤抗原,

➢ 免疫原性较强

➢ 由病毒基因编码, 又非病毒本身的结构抗原.如 EBV→

EBV 核抗原 -1(EBNA-1); 猴空泡病毒 40(SV40)→T 抗原(转化蛋白); 人乳头瘤病毒(HPV)→E6、E7 抗原 (早期抗原)

3、自发性肿瘤的抗原:

自发性肿瘤指一些无明确诱发因素的肿瘤, 人类肿瘤大多数属于此类。

有些类似于化学因素诱发的肿瘤抗原; 有些类似于病毒诱发的肿瘤抗原

4、胚胎抗原:

概念: 胚胎发育阶段由胚胎组织产生的正常成分, 在胚胎后期减少, 出生后逐渐消失或含量极微; 但当细胞癌变时, 胚胎抗原编码基因脱阻遏而活化, 此类抗原可重新合成, 含量明显增高。

特点: 为胚胎期正常成分, 机体已对其形成免疫耐受。

分类:

(1)分泌性胚胎抗原: 由瘤细胞产生、释放

甲胎蛋白(AFP) → 肝细胞癌变时产生

原发性肝癌: 500~1000 μg/L

正常成人血清: 4~10 μg/L

测 AFP, 辅助诊断原发性肝癌

(2)膜性胚胎抗原: 结合于癌细胞表面

癌胚抗原(CEA)

测 CEA, 辅助诊断直肠结肠癌

分化抗原

存在于正常细胞表面,为特定组织或该组织正常分化的特定阶段所特有,也称为组织特异性抗原.某种组织产生的肿瘤异常表达该组织的分化抗原.如淋巴瘤及白血病细胞.

www.med126.com

第二节 机体抗肿瘤免疫的效应机制

细胞免疫: CTL 为主, Th 细胞也起重要作用

体液免疫: 起协同作用

免疫原性强的肿瘤 → 特异性 Ir 为主

免疫原性弱的肿瘤 → 非特异性 Ir 为主

一、适应性免疫的抗肿瘤作用

(一) 效应性 T 细胞的作用

1、CD8+CTL: 抗肿瘤免疫的主要效应细胞

(1)释放穿孔素、颗粒酶 → 直接溶解瘤细胞

(2)释放 CKs:IFN-γ、TNF 等 → 间接杀瘤

(3)表达 FasL,与 Fas 结合 → 瘤细胞凋亡

杀瘤特点：(1) 有肿瘤抗原特异性

(2) MHC- I 类分子限制性

2、CD4+Th1：在 CTL 的激活中起重要辅助作用

(1) 释放 CKs，如 IL-2、IFN- γ 等，增强 CTL 杀伤功能，激活 NK、单核-M ϕ 。

(2) 直接杀瘤。

(二) 抗体的作用: 协同作用

1、激活补体溶解瘤细胞(防止癌细胞的转移具有一定作用)



2、ADCC 作用：防止肿瘤的血流播散与转移

效应细胞：M ϕ 、NK、中性粒细胞等

3、抗体的调理作用

4、抗体封闭瘤细胞受体，抑制瘤细胞生长

如：抗体封闭瘤细胞表面的转铁蛋白受体

5、抗体改变或消除瘤细胞的粘附特性，抑制瘤细胞的生长和转移

*但在某些情况下，抗体却具有促进肿瘤生长的作用：

增强抗体：此类抗体不但不能杀伤肿瘤细胞，反而会干扰特异性细胞免疫应答对肿瘤细胞的杀伤作用，这种具有促进肿瘤生长作用的抗体，称为增强抗体。

增强抗体促进肿瘤生长的机制：增强抗体封闭了肿瘤细胞的抗原位点，从而阻断 CTL 对肿瘤细胞的识别和杀伤。

二、固有/非特异性免疫细胞的作用

(一) NK 细胞：参与非特异性免疫

杀瘤机制：(1) 直接杀伤肿瘤细胞

(2) ADCC 作用

(3) 分泌 CKs，发挥抗瘤作用

作用特点：(1) 无抗原特异性

(2) 无 MHC 限制性

自然细胞毒细胞(Natural cytotoxic cell, NC):

释放自然细胞毒因子 → 杀伤瘤细胞

(二) M ϕ

(1) 释放溶酶体酶，直接杀伤瘤细胞；

(2) 分泌 TNF、NO 等细胞毒因子（间接杀伤瘤细胞）；

(3) ADCC 作用；

(4) 处理、提呈肿瘤抗原，分泌 IL-1、IL-12 → 激活 T 细胞

* 活化的 M ϕ 才具有杀瘤作用

* M ϕ 在抗肿瘤 IR 中具有双重性：

抗肿瘤 IR

促进肿瘤生长和转移(肿瘤局部浸润的 M ϕ 可产生 EGF 和 TGF- β 等，抑制免疫应答)

(三) γ δ T 细胞 能直接杀伤肿瘤细胞,无 MHC 限制

第三节 肿瘤的免疫逃逸机制

一、与肿瘤细胞有关的因素

1、肿瘤细胞的抗原缺失和抗原调变

抗原缺失：瘤细胞不表达与正常抗原有质或量差别的抗原（即不表达肿瘤抗原）

抗原调变：因宿主免疫系统的攻击，瘤细胞表面抗原表位减少或丢失，从而避免杀伤。

2、肿瘤细胞的漏逸

漏逸(sneaking through)指肿瘤细胞生长迅速，超越了机体抗肿瘤免疫效应，而不能有效地清除大量生长的肿瘤细胞。

3、肿瘤细胞 MHC- I 类分子表达低下

MHC- I 类分子表达低下或缺陷，不能提呈肿瘤抗原，CTL 不能识别和杀伤瘤细胞

4、免疫抑制：

肿瘤细胞分泌 TGF- β 、IL-10→抑制机体的抗肿瘤 Ir

5、缺乏协同刺激信号

肿瘤细胞很少表达 B7 分子，缺乏 CTL 活化的第二信号。

6、肿瘤细胞抗凋亡或诱导免疫细胞凋亡

* 瘤细胞内 Fas 分子获得性缺陷，抵抗 FasL (活化的 CTL 表达 FasL)介导的细胞凋亡

* 瘤细胞高表达 FasL，与活化的肿瘤特异性 T 细胞的 Fas 分子结合，导致 T 细胞凋亡。

二、与宿主免疫系统有关的因素

有利于肿瘤的发生的因素

* 免疫耐受/免疫功能低下（免疫缺陷、免疫抑制）

* APC 功能降低/缺陷

* “增强抗体”的作用

第四节 肿瘤的免疫诊断和免疫治疗及预防

一、免疫诊断

1、检测肿瘤抗原辅助诊断：最常用

AFP → 原发性肝癌

CEA → 直肠结肠癌

CA199 → 胰腺癌

PSA→前列腺癌

检测淋巴瘤和白血病细胞表面的 CD 分子，用于诊断和分型

2、检测肿瘤抗体辅助诊断

例如：黑色素瘤 Ab → 黑色素瘤

EB 病毒 Ab → 鼻咽癌

3、放射免疫显像法（体内定位诊断）¹³¹I-抗肿瘤mAb → 肿瘤患者体内→¹³¹I-抗肿瘤mAb-Ag-瘤细胞→ γ 照相机摄影（显示肿瘤大小、位置）

二、免疫治疗

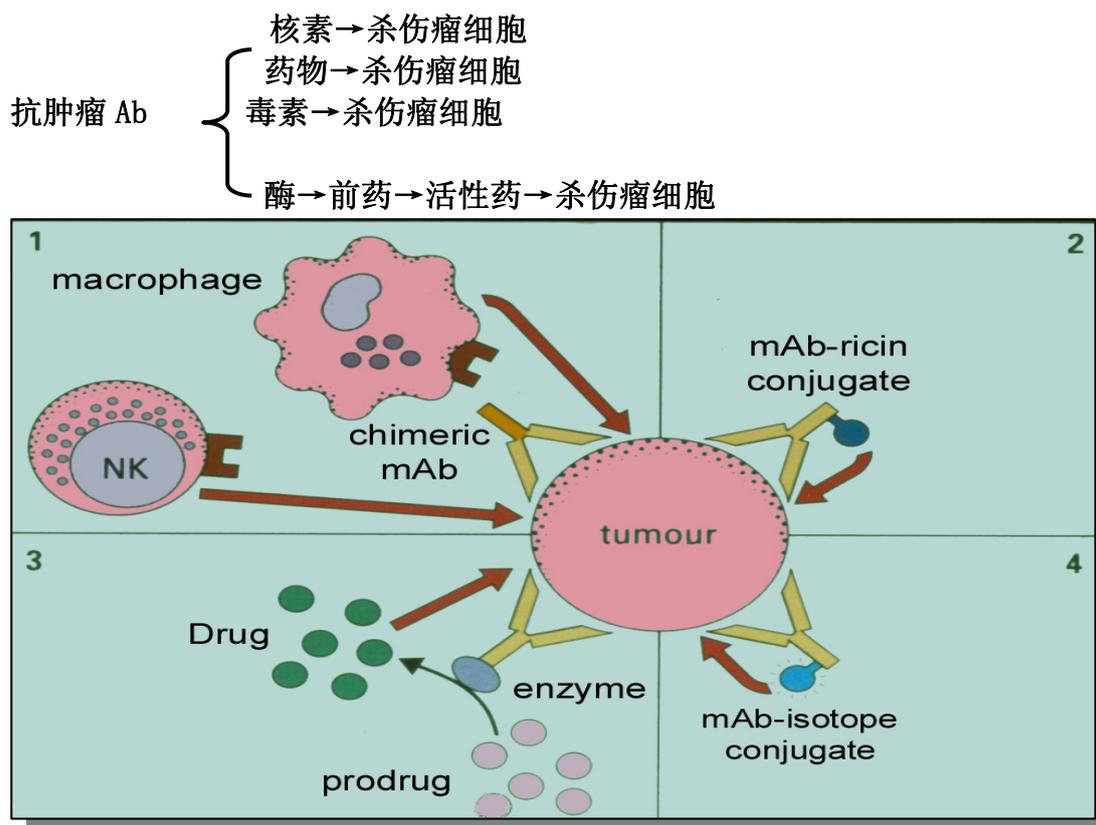
免疫治疗（辅助疗法）清除残留肿瘤细胞
 常规疗法(手术、化疗、放疗),清除大量肿瘤细胞（二者联合应用，效果更好）

1、主动免疫

接种肿瘤苗（细胞类、蛋白类、多肽类），对于手术后清除微小的转移瘤灶和隐匿瘤，预防肿瘤复发与转移有较好疗效。

2、被动免疫：

(1) 抗体导（靶）向治疗：应用基因工程抗体治疗肿瘤是近年来的重要进展。



* 导（靶）向治疗实例

如应用人表皮生长因子受体-2（HER-2）的基因工程抗体治疗乳腺癌；CD20 的基因工程抗体治疗 B 细胞淋巴瘤等 www.med126.com

(2) 免疫效应细胞治疗：如采用 CIK、TIL 等进行过继免疫治疗

(3) 细胞因子治疗：

如：IFN- α 治疗毛细胞白血病疗效显著

G-CSF、GM-CSF → 化疗后粒细胞减少、白血病

EPO → 肿瘤或化疗所致贫血

IL-11 → 肿瘤或化疗后所致血小板减少症

IFN- β 、IFN- γ 等亦可用于肿瘤的辅助治疗

3、免疫调节剂：

卡介苗、短小棒状杆菌、酵母多糖、香菇多糖等（非特异性增强宿主的免疫功能）

三、对病原体所致肿瘤的预防

接种肿瘤相关病毒疫苗降低肿瘤的发生

EBV 疫苗 → 鼻咽癌

HBV 疫苗 → 原发性肝癌

小结

- 1、肿瘤抗原按特异性可分为 TSA 与 TAA 两类
- 2、机体抗肿瘤免疫以细胞免疫为主，体液免疫起协同作用
- 3、肿瘤细胞可通过抗原调变、MHC I 类分子表达↓、分泌免疫抑制物质等逃避免疫系统的攻击
- 4、肿瘤的免疫诊断和免疫治疗具有良好的应用前景

思考题

- 1、试述肿瘤抗原的分类方法及各类肿瘤的主要特点。
- 2、机体抗肿瘤的效应机制有哪些？
- 3、目前认为肿瘤细胞可通过哪些方式逃避宿主免疫系统的攻击？
- 4、免疫治疗的方法有哪些？
- 5、患者陆××，男，51 岁。因上腹部钝痛两年余而收入院。患者自两年前无明显诱因下出现右上腹疼痛，以持续性钝痛和胀痛为主，有时可有右肩背部疼痛。自诉近年来常有低热、乏力、恶心、腹泻、食欲不振等，体重减轻约 5kg，无黄疸，无下肢浮肿。

实验室检查：总蛋白 77.5g/L，白蛋白 29g/L，CEA 1.01ng/ml，CA50 159.9u/ml (正常值<25u/ml)，AFP 2448ng/ml。

影像学检查：B 超见肝右叶一大小约 4cm×5cm 肿块，CT 见 5.1cm×6.3cm 肿块，门静脉未见栓塞。诊断：肝癌。

问题：在以上实验室检查中，你认为哪一项指标对于明确肝癌诊断具有意义？