I期临床试验考察了blinatumomab对38例B细胞非霍奇金淋巴瘤复发患者的治疗效果。在此之前，大多数患者已经接受了多次化疗和具有B淋巴细胞裂解作用的单抗药物——美罗华（rituximab）的联合治疗。Blinatumomab通过便携式微泵系统连续静脉滴注给药4-8周后，显示低至0.005mg/m^{2}体表面积的给药剂量即可导致患者血液中靶细胞的消除。治疗组给予最高剂量为0.06mg/m^{2}体表面积的所有7名患者均出现了肿瘤消退现象，有4名患者的症状得到完全缓解（所有已知的病变均消失，骨髓淋巴瘤细胞亦被清除）。此外，给药剂量为0.03mg/m^{2}体表面积或更高的患者症状明显改善，并且至今尚未有肿瘤复发迹象。

有8名患者因为药物毒性作用中止了临床试验，但是患者并没有表现出明显的细胞因子释放综合症，并且证实诱导应答所需要的blinatumomab血清浓度比美罗华要低5个数量级。之所以有如此巨大的效价差异，是因为T淋巴细胞被激活时具有快速的增殖能力以及强大的靶细胞杀伤效应。

作者认为，双重靶向特异性的单链抗体疗法因其不依赖肿瘤抗原呈递过程及T细胞专一性激活作用而特别引人注目，此类抗体的应用也许能够打破限制其它免疫治疗策略（如激活肿瘤特异性T细胞的疫苗）的免疫逃逸机制。目前，作者正在为将这一疗法应用于其它恶性肿瘤的治疗而努力，并已着手对一种具有T细胞及癌症干细胞共表达抗原双重靶向效应的单链抗体进行临床试验研究。

原文检索：http://www.signaling-gateway.org/update/updates/200810/nrd2690.html

Kitty/编译

小词典

细胞毒性T细胞（cytotoxic lymphocyte, CTL）

CTL是一种特异T细胞，专门分泌各种细胞因子参与免疫作用。它对某些病毒、肿瘤细胞等抗原物质具有杀伤作用，它与自然杀伤细胞一起构成机体抗病毒、抗肿瘤免疫的重要防线。

CTL的杀伤机制：

1释放穿孔素和颗粒酶杀伤靶细胞；

2通过FasI（有关细胞凋亡的膜表面分子）介导靶细胞的凋亡。

作用特点：

1可连续杀伤靶细胞，具有高效性；

2具有抗原特异性；

3具有自身MHC限制性。

调节性T细胞：MicroRNA维持了细胞功能

细胞内microRNA依赖的基因表达调控机制在维持调节性T细胞（T_{Reg} cell，见文后小词典）稳态及其抑制活性方面也起到了重要作用。

最近在《试验医学杂志》（*Journal of Experimental Medicine*）上发表的三篇论文指出，microRNA在保证调节性T细胞的功能方面起到了重要作用。

调节性T细胞被认为是通过抑制自身反应性T细胞（autoreactive T cell）的活性来维持机体免疫稳态的重要细胞。因此，在试验小鼠身上去除调节性T细胞或者突变编码调节性T细胞的特异性标志物FOXP3的基因，就会导致小鼠患上致命的自身免疫性淋巴细胞增生症（autoimmune lymphoproliferative disease）。最近的研究结果进一步证实了上述调节性T细胞的免疫抑制功能，并且还发现是microRNA“保障了”调节性T细胞的这种功能，同时也证实了microRNA在细胞处于应急条件下具有“缓冲”基因表达的作用。

MicroRNA在翻译后水平发挥调节基因表达的作用，它经由Drosha酶和Dicer酶切割长链RNA分子之后而来，因此使这两种酶的活性缺失就可以研究缺乏microRNA会对细胞、机体造成何种影响。在这三篇论文中，调节性T细胞特异性缺乏Dicer酶活性（T_{Reg}-cell-specific deletion of Dicer）的试验小鼠都毫无例外地患上了自发性的自身免疫病，这种情况与缺乏Foxp3或调节性T细胞的小鼠所患疾病一模一样。Chong等人也发现调节性T细胞缺失Drosha酶活性的小鼠也会患上同样的自身免疫病，因此进一步证明了Drosha酶和 Dicer酶的确共同参与microRNA的合成。不过如果所有的T细胞都缺乏Drosha酶活性或Dicer酶活性，则小鼠会患上迟发性淋巴（细胞）增生症（delayed lymphoproliferative disease），不过该病没有急性自身免疫性淋巴细胞增生症那么严重。这表明由于缺乏microRNA干扰机制，常规性T细胞的活化或功能出现了某些我们还不了解的缺陷，而这些细胞的缺陷部分抵消了缺乏Dicer酶活性的调节性T细胞给小鼠带来的危害。

尽管$FOXP3^+$的胸腺细胞的数量会有所下降，成熟外周调节性T细胞的数量也会有所下降（可能是如Liston等人的研究结果所示，因为外周免疫器官稳态被破坏而导致的调节性T细胞数量减少），但只有调节性T细胞的microRNA发生缺陷时不会明显地影响动物胸腺的发育、增殖或胸腺调节性T细胞的存活。不过，更为重要的是，缺乏Dicer酶活性的外周调节性T细胞表现出与正常调节性T细胞不同的分化趋势并且伴有功能缺陷。据Zhou等人报道，缺乏Dicer酶活性的调节性T细胞似乎更加具有活力，并且能够表达正常效应T细胞才表达的基因，例如颗粒酶（granzyme）基因、干扰素基因以及CD127基因等。Liston 等人也发现在组织出现炎症时，缺乏Dicer酶活性的调节性T细胞失去了它应有的免疫抑制活性而表现出破坏免疫稳态的作用。Zhou等人观察到在缺乏Dicer酶活性的调节性T细胞中，Foxp3基因的表达被下调了，同时其它调节性T细胞应有的细胞标志物分子，例如神经菌毛蛋白1（neuropilin-1）和细胞毒性T淋巴细胞抗原4（cytotoxic T-lymphocyte antigen 4）等标志物的表达状况也被改变了。该现象表明，microRNA对于维持正常调节性T细胞的表型来说至关重要。

三个研究小组在体外试验和体内试验中都发现，缺乏Dicer酶活性的调节性T细胞明显缺乏抑制免疫反应的活性。更加重要的是，Liston等人发现这种免疫抑制丧失现象在炎症反应时更加明显，这也就解释了为什么在缺乏Dicer酶活性的调节性T细胞小鼠体内会发生急性严重性的自身免疫病。

所以，尽管还不清楚是哪一种microRNA分子缺乏导致了调节性T细胞的功能障碍，但上述研究还是向我们揭示了，正是microRNA依赖的基因表达调控机制在维持调节性T细胞稳态及其抑制活性方面也起到了重要作用。

原文检索：http://www.signaling-gateway.org/update/updates/200810/nri2426.html

YORK/编译

小词典

调节性T细胞：

70年代曾命名为抑制T细胞，现多称为调节性T细胞（regulatory T cell, T_{Reg} cell）。调节性T细胞最重要的分子标记是一种转录因子Foxp3，在所有调节性T细胞中均可发现Foxp3的大量表现。

体内存在控制免疫应答强度的调节机制，以避免病原体感染造成宿主过度的免疫反应而导致组织损伤，其中调节性T细胞起着非常重要的作用。T_{Reg}的概念于1995年由Sakaguchi等人提出。越来越多的证据表明，天然T_{Reg}细胞不仅能对多种自身抗原起反应，而且对病原体表达的抗原也同样起反应，因而阐明了天然T_{Reg}细胞的性质及作用机制有可能为控制感染性疾病提供新的治疗途径。天然T_{Reg}细胞调节免疫反应的结果之一是抑制过强的免疫反应。天然T_{Reg}细胞调节免疫反应的另一结果是保留了病原体，使一些感染持续存在。感染持续化体现了新的内环境动态平衡的建立，宿主和病原体之间达成了“妥协”的关系。

T_{Reg}细胞是一群具有负调节机体免疫反应的淋巴细胞，通常起着维持自身耐受性和避免免疫反应过渡损伤机体的重要作用，但也参与肿瘤细胞逃避机体免疫监视和慢性感染的过程。

* 更正启示：

《生命奥秘》（2008年12月总第10期）正文35页配图有误，文中所配“CpG岛”图片实为“胞嘧啶”图片，特此致歉。