

肿瘤免疫治疗中的新靶点

我们小时候都听过这样一个童话故事：无论大灰狼怎样费尽力气地吹气，都无法将小猪用砖砌成的房子吹倒。而肿瘤周

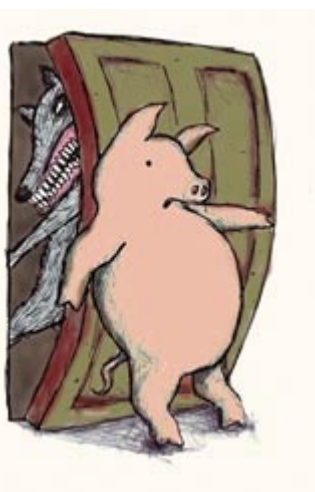
围的血管是由内皮细胞包绕的，如同小猪的砖房子，同样具有不可穿透的特点，从而阻止了T细胞游离出血管，进而破坏肿瘤细胞。近日发表于《自然-医学》（Nature Medicine）上的一篇研究报告中指出了肿瘤内皮阻止T细胞穿透的一种新机制，并阐明了如何克服这一阻碍来提高肿瘤免疫治疗的效果。

研究者为了弄清楚肿瘤内皮如何调控T细胞归巢，将含有肿瘤浸润淋巴细胞（tumour-infiltrating lymphocytes, TILs）和不含TILs的人卵巢癌肿瘤内皮细胞（tumour endothelial cells, TECs）内的基因表达情况进行比较。结果发现有多种基因都是差异表达的；研究人员尤其对于内皮素B受体（ETBR）的表达感兴趣，该受体在不含TILs的TECs中的表达水平要高于含有TILs的内皮细胞内的表达水平。

内皮素-1（endothelin-1）是ETBR的配体，在卵巢肿瘤细胞内有高表达，并且在调节血管内平衡及渗透性方面起着关键作用。在体外试验中，内皮素-1的存在会抑制T细胞对内皮细胞的粘附（粘附步骤是淋巴细胞移出血管的所必需的）。然而，内皮素-1在抑制粘附方面的作用可以被特异性ETBR抑制因子BO-788所抵消。进一步的研究表明，内皮素-1和ETBR之间相互作用，可以通过抑制细胞间粘附分子（intercellular adhesion molecule 1, ICAM1）在内皮组织的表达上调及聚集，来抑制T细胞粘附；另外，一氧化氮（nitric-oxide）是这一效应所必需的。而BQ-788则可以恢复ICAM1的表达量，并减少一氧化氮的释放，从而在体外促使T细胞对内皮细胞的粘附。

接下来，研究者以肿瘤小鼠模型为研究对象，检测BQ-788对ETBR的封闭作用是否有利于T细胞的归巢，以及是否可以提高其它原本无效的肿瘤免疫手段的效果。在两个小鼠模型中，肿瘤疫苗（一个是肿瘤细胞疫苗，另一个是DNA疫苗）诱导了全身性抗肿瘤T细胞反应，但是却没有延缓接种的肿瘤细胞的生长或延长小鼠的生存期。然而，当已接种小鼠注射了BQ-788后，肿瘤生长得到延缓，小鼠生存期也得以延长。这一BQ-788封闭ETBR所带来的效应，是由于更多的T细胞被导向肿瘤细胞的结果，而与T细胞数目增多或活化无关。

综上所述，用BQ-788这类抑制性药物可以打破肿瘤诱导的内皮组织屏障，从而使肿瘤特异性T细胞有效进入肿瘤细胞。



内皮素B受体（endothelin B receptor, ETBR）在肿瘤组织内皮细胞的高表达会阻断T细胞归巢（T-cell homing）（见文后小词典），提示我们如果用药物抑制ETBR的表达，有可能使T细胞进入肿瘤，从而进行有效的免疫治疗。

淋巴细胞归巢 (lymphocyte homing)

淋巴细胞归巢是指定居在外周免疫器官的淋巴细胞,可由输出淋巴管进入胸导管,经上腔静脉进入血循环,在毛细血管后微静脉处穿越高内皮小静脉 (high endothelial venule, HEV),并重新分布于全身淋巴器官和组织。这种淋巴细胞在血液、淋巴液、淋巴器官和组织间周而复始循环的过程称之为淋巴细胞再循环或淋巴细胞归巢。

参考文献

- [1]Buckanovich, R. J. et al. Endothelin B receptor mediates the endothelial barrier to T cell homing to tumors and disables immune therapy. Nature Med. 14, 28–36 (2008)
- [2]Kershaw, M. H. Opening the gateway to tumors. Nature Med. 14, 13–14 (2008)

原文检索: <http://www.signaling-gateway.org/update/updates/200802/nri2265.html>

筱玥 编译

征稿启事

《生命奥秘》是一份免费的生命科学杂志,目的在于介绍当今不断发展的基因组学、蛋白组学、生物信息学及其应用。目前本刊处于起步阶段,要办好这份刊物,有赖于广大读者的支持与帮助,衷心希望大家多提意见和建议,踊跃赐稿,在正式刊物发表前的文章也欢迎。

文稿要求

- 专题译述:对基因组学、蛋白组学以及生物信息学某一领域的新研究进展进行翻译及深入评述。尤其欢迎以自身系统研究为基础的高水平译述与评论,结合所从事的科研工作提出自己的见解、今后设想或前瞻性展望。如《人类基因组的新发现挑战现有理论》。
- 技术方法:内容包括基因组学、蛋白组学以及生物信息学领域某一研究方法或某项改良实验技术,可以以自身研究为背景。如《蛋白芯片在肿瘤诊断中的应用》。
- 专题译述不少于6000字,技术方法不少于3000字。
- 文稿应包括题目、作者、正文、参考文献或文章出处;其余格式请参照专业学术期刊。

来稿注意事项

- 来稿请发电子邮件至editor@lifeomics.com,本刊只接受电子邮件投稿,来稿一经采用,将在一个月内通知作者。
- 对所提供的文章,作者必须保证其原创性,由此引起的任何版权纠纷,本刊不承担连带责任。
- 稿件一经录用,《生命奥秘》编辑部即拥有该文版权,可以通过纸质《生命奥秘》和生命奥秘网站等其它方式发表。来稿发表后,将付稿酬。

《生命奥秘》编辑部也在此诚向学界聘请本刊各期专题栏目的特约编辑(兼职)。特约编辑每期一名,负责策划当期专题的选题,并围绕该选题组织3-5篇优秀稿件。有意者请发电子邮件至editor@lifeomics.com。

《生命奥秘》编辑部
2008年4月