

科研综述

由Rgs-5介导的对G蛋白信号通路的抑制，使肿瘤组织中生成更多更加成熟的血管，这些更成熟的血管增强了肿瘤治疗中T细胞免疫疗法的效果。

肿瘤血管的生成：

更好的血管带来更加有效的治疗

肿瘤组织的血管缺乏正常血管的组织结构，也比正常组织的血管更为脆弱。这主要是由构成肿瘤血管的不正常的周细胞和内皮细胞所造成的。这种不正常的血管组织会妨碍免疫细胞进入肿瘤组织，从而影响肿瘤免疫治疗的效果。一直以来，我们对造成这些周细胞和内皮细胞异常的原因还知之甚少。近日，Hamzah等人在《自然》（*Nature*）中报道指出，小鼠胰腺肿瘤组织中异常的血管与Rgs-5（G蛋白信号5调节子）有关。而我们知道，Rgs-5是一种血管外周细胞祖细胞的GTP酶激活标志物。

Hamzah等人注意到，RIP1-Tag5小鼠——这种表达T抗原（TAG）的并患有胰腺肿瘤的小鼠，在缺乏Rgs-5（RIP1-Tag5 X *Rgs5*^{-/-}）时，其生存期会缩短。这使人们联想到RIP1-Tag5 X *Rgs5*^{-/-}小鼠的血管组织结构更接近正常。正是由于有了更好的血管组织，肿瘤组织才能够获得更多的氧气供应，同时也降低了血管的通透性。细胞学检查发现，RIP1-Tag5 X *Rgs5*^{-/-}小鼠的肿瘤组织血管有更成熟的血管外周细胞，这些细胞可以表达 α SMA（ α 平滑肌肌动蛋白）和NG2。在诱导脑缺血的实验中发现，RIP1-Tag5 X *Rgs5*^{-/-}小鼠相比野生型小鼠，其脑水肿的发生率更低，这一研究结果也说明了Rgs-5和血管稳定性之间的关系。

原文检索：<http://www.signaling-gateway.org/>

但是如果肿瘤组织在*Rgs5*^{-/-}小鼠体内的生长情况良好，那么抑制Rgs的肿瘤治疗手段又该如何用于肿瘤治疗呢？Hamzah等人在体外用RIP1-Tag5 X *Rgs5*^{-/-}肿瘤组织的T细胞表位对CD4⁺和CD8⁺T细胞进行预处理，然后将这些经过处理的T细胞转入小鼠体内。研究者在肿瘤实体组织内观察到了T细胞数量的增长，即小鼠体内出现了很强的抗肿瘤免疫反应。这表明，相比RIP1-Tag5小鼠，RIP1-Tag5 X *Rgs5*^{-/-}小鼠体内的更正常的血管组织可以使T细胞更为有效地穿过，从而进入肿瘤组织。实际上，接受了预处理T细胞治疗的RIP1-Tag5 X *Rgs5*^{-/-}小鼠的平均寿命增加了1/3。

此项研究与血管内皮生长因子（VEGF）抑制作用导致血管外周细胞密度增加的研究有一些相似之处，但同时，相比VEGF，围绕Rgs研究中的肿瘤组织表现出了更高的药物敏感性。因为就像本研究揭示的一样，一个抗G蛋白信号通路的因子可以防止由于其它血管生成因子的表达导致的抗药性发生。此外，由于Rgs5在很多肿瘤组织中都有表达，这将激励我们对基于抗G蛋白信号通路疗法的机制更细节部分的研究和其潜在药理学作用进行更为深入的研究和探讨。

