

某个时刻得到彻底的验证，但使用我们的评分系统先对它们（抗体）进行简单测试还是非常有价值的。”很快，Antibodypedia数据库还将使用重组亲和试剂（recombinant affinity reagent）和其它试验方法来验证他们抗体的效果。

Uhlén指出，外部提交的数据首先将由一名编辑进行评估审核，然后才会提交至数据库，不过这些数据的真实价值最终还是要依靠广大使用者来判断。使用者不能编辑数据，但他们鼓励大家留下宝贵意见以及标注那些在实验中无法进行重复确认的数据。



原文检索: <http://www.signaling-gateway.org/update/updates/200810/nmeth1008-860.html>

筱玥/编译

抑制MYC 活性有望 有效治疗肿瘤

研究发现，在肿瘤细胞内表达一个名为Omomyc的MYC负显性突变体（dominant-negative mutation）基因可以明显缩小小鼠体内肺癌肿瘤灶的体积而不会引起明显的副作用，所以抑制MYC活性将有望成为一种有效的治疗肿瘤的新方法。

MYC作为一个主要的原癌基因，与它相关的转录因子却没有受到应有的重视，尤其是在肿瘤治疗方面没有得到充分的研究，这多少有一点令人吃惊。虽然在肿瘤细胞中MYC基因的表达是失控的、上调的，但人们倒不是有意忽视了MYC基因抑制剂在治疗肿瘤方面的作用，这里面是有其历史原因的。对转录因子的小分子抑制剂的研发历史就是一部充满了艰辛与挫折的失败史。而且，对于成体干细胞的增殖和干细胞状态维持来说，MYC基因又是不可缺少的，所以人们也担心一旦使用了MYC基因抑制剂将会造成严重的不可预料的副作用。不过最近，上述理论受到了Laura Soucek、Gerard Evan等人的质疑，因为他们通过试验证明了MYC抑制剂具有明显的抑癌作用，而且非常安

全、不会诱发副作用。

Omomyc是一种MYC负显性突变体基因，已有试验证明它可以明显抑制MYC依赖的基因转录作用。实验中，研究人员构建了一种小鼠，该小鼠细胞的Omomyc基因的表达是受四环素依赖的启动子（tetracycline-responsive promoter element, Tre）和来自于巨细胞病毒早期启动子的名为rtTA的反式作用因子的共同调控，多西环素（doxycyclin）可以特异性激活该调控系统，Omomyc基因在该调控系统控制下可以在小鼠体内众多器官中进行大量表达。根据上述特征，研究人员将构建出的这种小鼠命名为Tre-Omomyc;CMVrtTA小鼠。尽管小鼠在持续接受doxycyclin刺激长达4周之久后，睾丸、皮肤和肠隐窝这些本该快速增殖的器官的生长速度都明显降低了，但是小鼠还是没有表现出明显的患病迹象或其它任何

的不良反应。此外，停止接受多西环素刺激之后，上述组织生长受抑制的现象马上就消失了。所以，虽然MYC抑制剂会带来抑制小鼠组织生长的副作用，但小鼠能非常好地耐受该副作用，并且一旦停药，这种抑制作用便会马上消失，不会长期对小鼠带来任何的不良影响。

解决了MYC抑制剂的安全性问题，那么接下来自然就轮到检测它的抗癌效果的问题了。为了验证MYC抑制剂的抗癌效果，研究人员使用了LSL-Kras^{G12D}小鼠动物模型。这种小鼠模型是让小鼠吸入能表达Cre重组酶的腺病毒载体，使其在小鼠细支气管肺泡交界处的上皮细胞中激活KRAS^{G12D}癌基因，诱发肺癌。

不过试验发现，让Tre-Omomyc;CMVrtTA小鼠吸入能表达Cre重组酶的腺病毒载体后无法构建出患肺癌小鼠，因为这些小鼠体内细支气管肺泡交界处的上皮细胞增殖作用被明显地抑制了。接下来，研究人员又在已经诱导表达了癌基因KRAS^{G12D}长达6周的患肺癌小鼠体内表达了Omomyc基因，结果肿瘤灶体积明显缩小，并且残存的肿瘤灶细胞也表现出明显的凋

亡迹象。上述所有的试验结果都表明内源性MYC基因表达直接促进了KRAS^{G12D}基因诱导的肺癌的形成和生长。但是MYC抑制剂对于晚期的肺癌患者来说是否同样有效呢？为了验证其对晚期患者的疗效，研究人员让LSL-Kras^{G12D}小鼠生长了18周以后再给予MYC抑制剂并进行了试验。这些18周龄的小鼠体内都已经形成了明显的肿瘤灶，而且有些病灶的体积非常大，并且是肿瘤血管丰富的腺癌，就是这样的肿瘤“晚期患者”，在使用Omomyc后仅3天，肿瘤体积也明显地缩小了，经过Omomyc治疗28天之后，小鼠体内所有的肿瘤灶都消失了。

上述研究结果表明，内源性的MYC表达对于KRAS^{G12D}诱导产生的肺癌来说，无论疾病早期还是晚期都是非常重要的。虽然目前还不能根据以上试验数据就肯定针对MYC基因的抑制剂具有非常良好的抗癌作用，但是至少能肯定，针对MYC基因的抑制剂绝对是一个非常有望的抗癌新药。

原文检索：<http://www.signaling-gateway.org/update/updates/200810/nrc2508.html>

 YORK/编译

免疫治疗：双重靶向特异性抗体



——攻克肿瘤的新疗法

一种利用双特异性抗体，将细胞毒性T（CTL，见文后小词典）细胞富集至肿瘤细胞处的治疗新策略，已经在B细胞非霍奇金淋巴瘤（B-cell non-Hodgkin's lymphoma）复发患者的I期临床试验中显示出良好的应用前景。

如

何加强患者免疫系统对自身肿瘤细胞的识别和杀伤能力是一个热点的研究领域，现在这项研究有了初步成果。这种方法的挑战是打破免疫耐受，增强CTL细胞识别和杀伤肿瘤细胞的能力。达到该目标的一个策略是利用双特异性抗体，将CTL细胞富集至肿瘤细胞，并激活它们对靶标的杀伤活性。Bargou等人在《科学》（*Science*）杂志上报道了他们采用这种方法第一次成功治愈了B细胞非霍奇金淋巴瘤复发患者。

Blinatumomab作为一种双特异性T细胞连接抗体，其设计是以B细胞表面抗原CD19和T细胞受体复合物CD3的双重靶向特异性的单链抗体为基础的。以往的体外研究表明，在CD19阳性靶细胞存在的情况下，blinatumomab可以诱导人外周T淋巴细胞的多克隆激活与靶细胞的裂解。更重要的是，它所诱导的T细胞激活严格依赖于靶细胞的存在——这解决了最主要的安全性问题，因为多克隆激活有导致致命的细胞因子释放综合征（也叫做细胞因子风暴）的可能。