

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。

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/m²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/m²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/m²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FasL（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。