

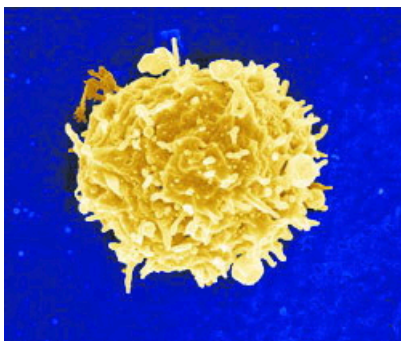


改造T细胞可抑制自体免疫疾病 若应用于临床, 将有望为高效靶向T细胞治疗铺平道路

文章来源: 科学时报

发布时间: 2010-01-20

【字号: 小 中 大】



科学家发现, 通过改造调节性T细胞, 可以缓解自体免疫疾病。图为调节性T细胞。

免疫学的“圣杯”便是找到正确的方法, 从而能够在需要的方向上准确地指挥免疫响应——包括唤醒免疫系统来消灭癌细胞, 或抑制其在自身免疫性疾病中导致的组织破坏。调节性T细胞 (TRegs) 从而引起了研究人员的关注, 因为这些细胞能够抑制它们的炎症副本。日前, 据美国《国家科学院院刊》报道, 英国科学家提出了一种策略, 能够在患有关节炎的小鼠模型中将原发性T细胞转化为调节性T细胞, 从而用来完成靶向的免疫抑制。

涉及调节性T细胞的靶向治疗的临床转换一直受到一个瓶颈的牵制, 即通过用一种特殊抗原来全部激活它们的抑制功能, 从而使调节性T细胞获得所需的T细胞受体 (TCR) 的连接作用。从普通多克隆T细胞来分离和扩展特定抗原调节性T细胞是非常困难的, 并且在自体免疫紊乱中, 最初造成病状的抗原通常是不知道的。在这项研究中, 英国伦敦大学学院的Graham P. Wrighta和同事测试了两种策略来使调节性T细胞产生作用。第一种方法包括在自然发生的调节性T细胞中插入一种特定卵清蛋白 (OVA) TCR基因结构, 反之第二种方法包括将全部具有OVA-TCR结构的CD4+T细胞与编码FOXP3蛋白——一种将常规CD4+T细胞转化为调节性T细胞的转录因子——的基因进行转换。

在生物体外的实验表明, 这两种策略都能够导致具有免疫抑制能力的功能性调节性T细胞的发育, 这种情况在OVA抗原存在的前提下得到了显著提升。为了测试这些细胞在活的有机体中是否保持它们的抑制功能, 研究人员使用了一个被抗原导致了关节炎的小鼠模型。疾病是由用甲基化牛血清白蛋白 (mBSA) 引发免疫反应的小鼠引起的, 进而导致了受T细胞调节的组织损伤。经过处理的调节性T细胞在mBSA激发试验之前被注射入小鼠体内, 同时每只动物在一只膝盖中接受了mBSA和OVA的注射, 在另一只膝盖中 (对照组) 只接受mBSA的注射。结果显示, 经过处理的调节性T细胞会自动导向注射了OVA的膝盖, 并充分减少了炎症膝盖的肿胀和关节炎骨质损伤, 而在对照膝盖中则没有出现这一情况。

重要的是, 即使调节和致病T细胞识别出不同的抗原, 这种抑制仍然会发生。这意味着调节性T细胞经过处理后能够表达TCR, 从而在自体免疫疾病的目标器官中识别组织特定抗原, 这便导致了致病T细胞的选择性自导引以及局部抑制, 而无须考虑它们的抗原特性。研究人员指出, 如果这一实验能够在人体中得到转化, 它将为高效靶向调节性T细胞治疗铺平道路, 从而对自体免疫调节组织损伤提供有效控制, 而不会出现系统免疫损伤。

