

微生物所发现热休克蛋白有望作为多价肿瘤预防性疫苗

文章来源：微生物研究所

发布时间：2013-06-09

【字号：小 中 大】

也许我们没有意识到，许多所谓健康人体内都存在正处于癌变的微小肿瘤。例如从意外死亡的40-50岁健康妇女尸检中发现，大约有1/3的妇女乳腺中有微小原位肿瘤；在男性前列腺也发现类似的现象。多数年龄在50-70岁人的甲状腺活检也都能发现原位肿瘤，但这些人中的绝大多数人并不会患肿瘤。此外，在部分乳腺癌患者治愈20-30年后，血液中仍可检测到循环肿瘤细胞，称作肿瘤休眠。

大多数人体内存在癌变细胞但并不发病，这很大程度上取决于人体内的T细胞免疫监控和免疫清除，免疫系统会及时清除这些癌前突变细胞从而使机体免受肿瘤的侵害。肿瘤发生是经过许多年癌前细胞自身变异的积累以及与所处微环境之间复杂相互作用，特别是与免疫系统互作的结果，免疫监控能力低下或失效是导致肿瘤发生的直接外在原因。

疫苗接种已经使人类成功有效地预防多种传染病，那么肿瘤是否可通过疫苗接种预防呢？中科院微生物研究所孟颂东课题组的赵报和王彦中等人的研究发现，来源于胎盘的热休克蛋白gp96携带多种胚胎抗原，而这些癌胚抗原与肿瘤抗原有着惊人的相似性。用从小鼠和大鼠胎盘中纯化的gp96-抗原复合物免疫小鼠和大鼠后，可激活肿瘤特异性T细胞和记忆性T细胞，并有效预防乳腺癌、黑色素瘤的发生。而从人胎盘中纯化的gp96同样携带多种T细胞表位抗原，包括HER2和MUC1等典型的肿瘤抗原。研究表明，HER2、MUC1、uPAR等基因的活化和表达直接促进处于静息期的休眠肿瘤细胞脱离休眠进入活跃的分裂期，从而生长成为致命的肿瘤，提示胎盘gp96可作为新型广谱的肿瘤预防性疫苗。

热休克蛋白gp96作为肿瘤预防性疫苗具有的优势包括：gp96作为分子伴侣蛋白可结合细胞中的抗原肽库，并将结合的抗原通过交叉呈递给MHC I类分子从而直接激活特异性杀伤T细胞，而杀伤性T细胞在控制肿瘤发生中起关键作用；原癌/胚胎基因的重新活化与表达是导致肿瘤细胞癌变的重要原因，通过质谱分析鉴定发现胎盘gp96结合至少几十种原癌基因抗原/胚胎抗原，应用胎盘gp96免疫后可活化多种原癌/胚胎蛋白特异性T细胞，有效监控和清除肿瘤发生早期这些癌变的细胞，从而从最初期抑制肿瘤的发生；胎盘gp96结合至少数十种原癌基因和胚胎基因抗原，并可能结合目前未知的有效肿瘤抗原，是理想的多价抗原疫苗，理论上可预防多种肿瘤的发生；来源于患者肿瘤组织的gp96肿瘤自体疫苗在欧美国家已经临床用于多种肿瘤的治疗，从未出现严重的毒副反应和自身免疫疾病，安全性高；胎盘很容易获得，胎盘gp96制备不存在问题。

由于人寿命延长、生活方式改变（如饮食、运动、抽烟等）、工作和生活压力、慢性感染（炎症）以及环境污染等复杂因素，在我国和国际上肿瘤的发病率均逐年上升，目前应对肿瘤的措施是各种检测和治疗手段，而人类应对传染病的经验告诉我们，疫苗预防是最有效、最经济的手段，一旦被病毒感染并慢性化（如慢性乙肝和艾滋病毒感染），则很难根治。原因很简单，我们的机体很容易清除最初侵入的少量病毒，而一旦病毒成功感染并大量复制，则导致T细胞耗竭和免疫耐受。同样，对于肿瘤患者来说，一旦通过影像学检测发现临床可见的肿瘤时，多数患者体内已经存在天文数字的肿瘤细胞并可能已经扩散，免疫功能已经受损的T细胞已经很难清除这些数量巨大且恶性程度高的肿瘤细胞，这也是目前肿瘤免疫治疗只有中等疗效的根本原因。

应对肿瘤可以借鉴应对传染病的成功经验，研究可用于健康人群的肿瘤预防性疫苗，活化肿瘤特异性T细胞和记忆性T细胞，在肿瘤发生初期，体内只存在少量异常变异的细胞时，通过免疫功能健全的T细胞免疫监控加以清除，从而降低肿瘤的发生率，尤其是对于高危人群（如乙肝感染的肝癌高发人群，45岁以上的妇女乳腺癌高发人群，以及基因变异导致的家族性癌症高发人群等）。

如果说临床检测揭示我们大多数健康人群体内至少在某个时期都可能存在微小原位肿瘤或休眠肿瘤细胞，那么肿瘤研究的一个重要目标是通过免疫干预阻止由于免疫监视功能失调而导致的由原本无害的微小原位肿瘤生长成有

临床症状的癌症。也许有一天，肿瘤发生是一种可控的疾病，健康人群通过免疫接种可有效降低肿瘤的发生。肿瘤预防符合我们国家倡导的普惠医学的理念，分享一个癌症低发病的世界是我们追求的目标。

上述研究已经在线发表在*Scientific Reports* (3: 1947, DOI: 10.1038/srep01947)。

[论文链接](#)

打印本页

关闭本页