

血液肿瘤靶向治疗和免疫治疗

李扬秋¹, 刘启发²

0 引言

恶性肿瘤治疗的目的仍然是在不损伤正常组织的前提下,长时期根治肿瘤。近年来,血液肿瘤治疗的最大进步在于靶向和免疫治疗的基础研究和临床应用。

1 靶向治疗

肿瘤靶向治疗包括单克隆抗体(单抗)、基因和酶抑制等的靶向治疗。借助高度特异的亲肿瘤细胞物质为载体(如单抗),发挥特异性导向功能,通过抗体依赖细胞介导的细胞毒作用(ADCC),或利用单抗与具有细胞毒作用的物质(放射性核素、化学药物或毒素等)结合,将细胞毒物质尽量集中在肿瘤细胞部位发挥杀伤作用;而基因和酶抑制的靶向治疗则是通过特异性封闭了目的基因的表达或抑制酶的活性而达到抑制肿瘤增殖的目的。

1.1 单克隆抗体

目前所研制的抗肿瘤靶向药物还是以单抗为主,1997年第一个治疗性单抗(抗CD20单抗,美罗华,Rituximab)问世,美罗华对CD20⁺低度恶性B细胞恶性淋巴瘤治疗效果令人振奋,对常规化疗后复发的低度恶性或滤泡型恶性淋巴瘤也有良好效果。使人们对单抗的靶向治疗效果寄予希望。针对CD33⁺AML细胞的HuM195(人源化CD33单抗)则是另一个比较成功的治疗性单抗。

但单独应用单抗的效果仍不理想,通过单抗与具有细胞毒性作用的效应分子偶联,形成免疫偶联物来提高治疗效果则是目前所采用的更有效的靶向引导治疗措施。2000年5月美国FDA批准与药物偶联的CD33单抗(MyloTarg,美罗他格,人源化抗CD33单抗与抗肿瘤抗菌素N-acetyl gamma calicheamicin的偶联物),有效地应用于60岁以上CD33⁺AML复发患者的治疗。相继出现的新的产品还有去甲氧柔红霉素或酪氨酸激酶抑制剂genistein与CD19单抗偶联,用于CD19⁺B细胞白血病和淋巴瘤的治疗。蓖麻毒素A链或去糖化A链与CD5和CD7单抗偶联物治疗T细胞淋巴瘤和白血病。它们的临床疗效还有待进一步验证。

另一种效果更强的免疫偶联物是单抗与放射性核素偶联物,靶向治疗和放免治疗的结合,对肿瘤的治疗无疑取得更强的疗效,其优点在于利用核素的射线照射具有一定射程的特点,当偶联物与肿瘤细胞结合后,对一些没有特异性抗原表达的细胞也有杀伤作用。已获批应用于难治、复发低度恶性、滤泡型B细胞恶性淋巴瘤治疗的CD20单抗与⁹⁰Y偶联的放射性核素单抗偶联物(Zevalin)或与¹³¹I的偶联物(Bexxar)比美罗华有更佳的治疗。此外,⁶⁷Cu与Lym-1单抗偶联、⁹⁰Y与T101单抗(CD5)偶联、¹³¹I与CD33单抗偶联、²¹³Bi与CD33单抗偶联、¹³¹I与CD22单抗偶联等治疗相应的血液肿瘤也不断有新的治疗研究报道。

1.2 反义核酸

利用反义核酸靶向结合目的基因mRNA,从而下调相关基因(如调节细胞凋亡基因)的表达,达到抗肿瘤效果也是新近发展的一个基因靶向治疗方向。利用bcl-2反义寡核苷酸诱导肿瘤细胞凋亡的研究已经进行多年,近期,bcl-2反义寡核苷酸药物已经问世,Oblimersen(G3139,Genasense),一个18肽的反义寡核苷酸,特异性地结合于人bcl-2mRNA的第1~6个密码子,从而通过核糖核酸酶H破坏和降解mRNA。在CLL,MM和黑色素瘤的早期临床试验已经完成。它在AML,CML和NHL等的早期临床试验也显示了良好的应用效果,其在血液肿瘤的应用效果将拭目以待。由于反义核酸体内应用仍然存在很多技术上的问题,所以多数体外作用明显的反义核酸药物还有待改进。

1.3 酪氨酸激酶抑制剂

在急、慢性髓细胞白血病中,酪氨酸激酶突变和活化很常见,酪氨酸激酶基因属于原癌基因,其突变和异常活化与肿瘤发生发展有密切的关系。近年来,已将其作用一个肿瘤靶向治疗的目标,在应用酪氨酸激酶抑制剂(tyrosinekinaseinhibitor):STI571(imatinibmesylate,靶向针对CML的bcr-abl融合蛋白的酪氨酸激酶的活性)治疗CML患者获得较好的效果之后,对不同酪氨酸激酶抑制剂抗肿瘤的研究不断有新报道。比较成熟的另一个酪氨酸激酶抑制剂是FLT3(FMS-liket yrosinekinase3)的抑制

(下转第335页)

作者单位:1.510632 广州,暨南大学医学院血液病研究所,2.第一军医大学南方医院血液科

CSF 动员后反映 T 细胞活化的 CD25、CD95、HLA-DR 和 CD4⁺CD45RA⁺、CD4⁺CD45RO⁺ 抗原表达降低。我们发现 CD4⁺CD25⁺、CD4⁺CD45RO⁺ 抗原表达于 G-CSF 动员后第 4 天降低,与文献报道一致,但这种改变是一过性的,在停止动员后 7 天可恢复至动员前水平;而 rhG-CSF 对 T 细胞其他活化标志 CD69、CD95、CD28 的表达无显著影响。免疫功能与 HLA 等位基因表达有关,如表达 A1,A3,A24,B44,B62,DR15,DR17 等与免疫功能增强有关,而表达 DR13 则与免疫功能降低有关^[7]。

作为骨髓造血干细胞的一个替代来源,rhG-CSF 动员的 PBSC 已越来越多地应用于临床。我们认为:rhG-CSF 对正常供者淋巴细胞及活化标志的短暂影响,对健康供者淋巴细胞亚群及活化功能无远期不良影响。

参考文献:

[1] Martinez C,Urbano I,Spizua A,Rozman C,etal.EffectsofG

- CSFAdministrationand peripheralblood progenitorcellcollection in20health ydonors[J].AnnHematol,1996,71 (4):269-272.
- [2] 陈松鹤,李欣,黄晓军.rhG-CSF 对外周血 T 淋巴细胞影响的实验研究[J].中华血液学杂志,2003,24 (5):267-268.
- [3] 樊娟.粒细胞集落刺激因子及其受体[J].临床血液学杂志,1999,12 (3):138-140.
- [4] RutellaS,RumiC,LuciaMB,etal.Serumofhealth ydonorsreceiving granulocytecolony-stimulatingfactorinducesTcellunresponsiveness[J].ExpHematol,1998,26 (11):1024-1033.
- [5] ReyesE,Garcia-CastroI,EsquivelF,etal.Granulocytecolony-stimulatingfactor (G-CSF) transiently suppresses mitogen-stimulated T-cell proliferativeresponse[J].BrJCancer,1999,80 (1-2):229-235.
- [6] TayebiH,KuttlerF,SaasP,etal.Effectof granulocytecolony-stimulatingfactormobilizationon phenotypicandfunctional propertiesofimmuncells[J].ExpHematol,2001,29 (4):458-470.
- [7] CampbellIK,RichMY,BischofRJ,etal.Thecolony-stimulatingfactorsandcollagen-inducedarthritis:exacerbationofdisease byM-CSFandG-CSFandrequirementforendogenousM-CSF[J].JLeukocBiol,2000,68 (1):144-150.

[编辑:张麟;校对:安凤]

(上接封 2)

剂 CEP-701,对复发和难治 AML 的 / 临床试验显示一定的疗效。尚有不少处于体外实验或动物实验阶段的酪氨酸激酶或酪氨酸激酶受体抑制剂等靶向药物,它提供了血液肿瘤靶向治疗的一个重要方向。

2 免疫治疗

清除残留的白血病细胞主要依靠机体的细胞免疫功能,对多年来肿瘤患者免疫治疗的经验总结提示:只有特异性(靶向)的免疫治疗才能达到真正的疗效。通过提高病人自身的细胞免疫功能或采用白血病相关抗原诱导 T 细胞成为特异性免疫细胞是解决该问题的基本条件。

2.1 疫苗

通过不同的疫苗(遗传修饰白血病细胞疫苗,DC,DNA 疫苗和多肽疫苗)的治疗,诱导机体产生针对相应抗原的主动免疫作用,清除微小残留病变。目前比较成熟的疫苗是独特型 IgDNA 疫苗、bcr-abl 多肽疫苗和多肽负载 DC 疫苗。用 Ig 独特型 DNA 疫苗治疗滤泡 B 细胞淋巴瘤的 / 期临床试验,用 bcr-abl 多肽疫苗治疗 CML 也已经进入了临床试验阶段。但由于绝大多数肿瘤患者免疫功能低下,希望通过发动其主动免疫功能发挥作用,效果较微。

2.2 过继性免疫治疗

诱导肿瘤特异 CTL 和回输肿瘤特异性 CTL 是靶向清除肿瘤细胞的最为理想的过继性免疫治疗方法。目前多数研究还停留在动物实验阶段,特异性 CTL 的临床试验在个别病例中已经取得效果。在 1 例加速期 CML 异基因造血干细胞移植后复发患者的治疗中,给患者输注体外扩增的供者抗 CML 特异 CTL,使患者再次获得缓解。自体 and 异基因 EBV 特异 CTL 治疗 EBV⁺淋巴瘤细胞和移植后 EBV 相关淋巴细胞增殖障碍也已经有所报道取得相应的效果。

自体 and 异基因特异性 CTL 治疗血液肿瘤是靶向细胞免疫治疗的最高境界,吸引了很多研究者在不断探索,利用不同血液肿瘤抗原(如 bcr-abl,PML-RAR 和 WT1)诱导特异 CTL 的研究一直没有终止,相信会有越来越多的结果问世。

总之,在本世纪中,靶向和免疫治疗应该是改善血液肿瘤治疗效果最为重要的方向,上述所提及的许许多多的临床试验成绩充分体现了血液肿瘤治疗上巨大的进步。相信,随着分子生物学和免疫学技术突飞猛进的发展,将会从更新的角度,更多的层面产生更多的药物和治疗手段,解决目前靶向和免疫治疗所存在的问题。