

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2010.02.001

· 专家论坛 ·

乳腺癌疫苗研究面临的机遇和挑战

任秀宝(天津医科大学附属肿瘤医院生物治疗科天津300060)



任秀宝,博士,主任医师,教授,博士生导师。1993年至1996年于白求恩医科大学获内科学硕士学位,2003年至2006年于天津医科大学获肿瘤学博士学位,1996年至今在天津医科大学附属肿瘤医院生物治疗科工作,2006年留学美国Vanderbilt大学肿瘤中心。现任肿瘤医院生物治疗科主任、中国抗癌协会肿瘤生物治疗专业委员会常委兼秘书长、中国免疫学会肿瘤免疫与生物治疗分会副主任委员。多年来主要从事肿瘤生物治疗的临床工作以及肿瘤免疫治疗的基础研究,主持或参与了国家级和省部级科研基金项目十余项,先后获得天津市科技进步奖、中华医学科技奖等多项科研成果奖,在SCI收录期刊和国内核心期刊发表论文50余篇,参加编写多部肿瘤学专著。E-mail: rwziyi@yahoo.com

[摘要] 免疫治疗作为一种极具发展前景的治疗方式给乳腺癌的治疗带来了新的希望。近年来,关于乳腺癌疫苗的研究已陆续开展,将这些研究成果合理、快速地用于临床,为乳腺癌的免疫治疗提供了机遇与挑战。本文重点阐述乳腺癌治疗性疫苗的一些设计策略、临床应用情况,以及未来乳腺癌疫苗研究的发展和趋势。随着对肿瘤特异性免疫应答的深入了解、肿瘤特异性抗原的不断发现和鉴定,以及对肿瘤微环境的深入认识,乳腺癌疫苗的研发水平必将得到进一步提高,更好地服务于临床。

[关键词] 乳腺肿瘤;疫苗;免疫治疗;肿瘤抗原;免疫调节

[文献标志码] A **[文章编号]** 1007-385X(2010)02-0115-06

Tumor vaccines for breast cancer: challenges and opportunities

REN Xiu-bao (Department of Biotherapy, Affiliated Cancer Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300060, China)

[Abstract] Immunotherapy as a promising therapy strategy is expected to bring new hope for breast cancer treatment. Recently several breast cancer vaccines have been developed. Rational and rapid application of these scientific discoveries in clinical therapies for breast cancer patients poses great challenges and opportunities. This article is aimed to elaborate on the design strategies, current clinical trials, and future progression and application of breast cancer therapeutic vaccines. With the deepening of our understanding on the tumor-specific immune response and tumor microenvironment, and continuous discovery of new tumor-specific antigens, the research level of breast cancer vaccines will be further improved and will benefit the clinical treatment of breast cancer.

[Key words] breast neoplasms; vaccine; immunotherapy; tumor antigen; immune regulation

[Chin J Cancer Biother, 2010, 17(2): 115-120]

对于复发难治以及具有高危因素的乳腺癌来说,目前的临床治疗策略仍然有许多问题。随着人们对肿瘤生物学认识的不断深入,针对特定靶点的靶向治疗已成为研究热点,近几年单克隆抗体的临床应用证明了免疫治疗的可行性^[1]。因此,临床工作者对通过新型肿瘤疫苗诱导抗肿瘤免疫反应、增强免疫记忆,从而防止肿瘤复发的治疗策略充满希望。肿瘤抗原可分为个体抗原、肿瘤特异性抗原、分化抗原等。用于乳腺癌疫苗的抗原可以分为肿瘤全

细胞抗原和特异性肿瘤相关抗原。目前,针对乳腺癌的一些免疫策略能够有效地诱导抗肿瘤免疫反应,但由于多方面的原因,临床疗效至今仍不容乐观。本文重点阐述当前临床试验中乳腺癌疫苗的应用情况以及面临的各种挑战^[2]。

[基金项目] 天津市科委重点项目资助(No. 09jczdjc20400)。Project supported by the Key Foundation from Science and Technology Commission of Tianjin (No. 09jczdjc20400)

1 疫苗设计如何选择合适的靶点

理想的乳腺癌疫苗应该能对多种类型乳腺癌诱导强大的免疫反应。能够有效降低自身免疫反应和增强疫苗特异性的方法需要针对那些在正常组织没有表达或表达有限,而在癌细胞过表达或突变的肿瘤抗原。很多抗原被认为是乳腺癌疫苗的潜在靶点,如 HER-2/neu、MUC-1(mucin-1)、CEA(carcino-embryonic antigen)、端粒酶逆转录酶(human telomerase reverse transcriptase, hTERT)、P53 和肿瘤-睾丸抗原等^[3-4]。由于人体免疫系统只能识别这些蛋白的某些片段(表位), 所以人们关注最多的是选用哪个抗原表位制备疫苗所引起的免疫反应最强。然而

这种选择有时很困难,因为有些表位在体外实验中能引起较强免疫反应,但在体内抗原过表达的情况下它们的免疫原性可能会减弱。现有的疫苗大多是单表位抗原疫苗或全肿瘤细胞负载的 DCs 疫苗,后者靶向于肿瘤细胞内多个抗原,免疫效应较强,但因无法明确具体的效应靶点致使免疫效应很难重复。

2 靶向肿瘤抗原的乳腺癌疫苗

2.1 靶向特异性抗原

抗原特异性疫苗的优点是不需要肿瘤组织或细胞,容易进行质控;对特定的肿瘤抗原产生免疫应答,免疫应答具有很强的抗原表位特异性。目前常见的乳腺癌靶抗原见表 1。

表 1 乳腺癌疫苗的主要靶抗原

抗原	特性	参考文献
HER-2/neu	在 20% ~40% 的乳腺癌患者中过表达,与预后有关	Slamon DJ, <i>et al</i> ^[3]
MUC-1	超过 70% 的乳腺癌患者中高表达,癌细胞中糖基化紊乱	Chung MA, <i>et al</i> ^[4]
CEA	结肠、直肠、乳腺、肺、胰腺等肿瘤中高表达	Hodge JW, <i>et al</i> ^[5]
hTERT	超出正常细胞衰老时间持续生成的端粒酶允许细胞无限制地分裂,表达于几乎所有的肿瘤细胞	Bednarek AK, <i>et al</i> ^[6]
P53	20% 的乳腺癌患者中发生突变	Runnebaum IB, <i>et al</i> ^[7]
Survivin-2B	一种生存素剪接体,在多种肿瘤中表达	Tsuruma T, <i>et al</i> ^[8]
肿瘤-睾丸抗原	部分乳腺癌患者中高表达	Sahin U, <i>et al</i> ^[9]

2.1.1 HER-2/neu HER-2/neu(也称为 ErbB-2 或 HER-2)是人表皮生长因子受体(EGFR)家族的成员,相对分子质量为 18 000,广泛表达于各种上皮肿瘤细胞。约 30% 的原发性乳腺癌中存在 HER-2/neu 过表达且提示预后较差^[10]。HER-2/neu 是公认的乳腺癌免疫治疗的良好靶点,关于 HER-2 的临床试验报道很多。应用 HER-2 肽作为乳腺癌免疫治疗的潜在靶点源自最初的动物实验^[11]。有报道^[12]在转移性乳腺癌患者中联合应用曲妥珠单抗和 HER-2/neu 特异性疫苗,疗效肯定。一项关于 HER-2/neu 多肽疫苗的 I 期临床试验^[13]证实,在无佐剂的情况下,HER-2/neu 可以诱发特异性免疫应答,此为第一个被证实不需要佐剂就可以发挥作用的多肽疫苗。E75(HER-2/neu 369-377)联合佐剂 GM-CSF 治疗乳腺癌患者,可提高 HER-2/neu 免疫效果并具有剂量依赖性^[14-15]。此外,以 HER-2/neu 为靶点,在乳腺癌进展早期联合应用可分泌 IL-12

的 DCs 疫苗,能增强抗肿瘤 T 细胞免疫反应,并产生具有肿瘤杀伤能力的抗体^[16]。因此,以 HER-2/neu 为靶点的疫苗有很好的应用前景,特别是与常规治疗手段联合应用,可提高疗效、延长患者生存期。HER-2/neu 肽疫苗与化疗、单克隆抗体或(和)酪氨酸酶抑制剂(如 lapatinib)等如何合理联合,使之发挥最佳治疗效果,值得进一步研究。

2.1.2 MUC-1 MUC-1 是广泛表达于许多类型导管上皮细胞如乳腺、胰腺、胃肠道等上皮细胞表面的糖蛋白。超过 70% 的癌细胞过表达 MUC-1,且出现异常糖基化。MUC-1 作为肿瘤抗原,具有强免疫原性,能诱发抗肿瘤免疫反应,是免疫治疗的另一潜在靶点^[17]。临床前试验表明,MUC-1 蛋白或肽抗原能诱导体液免疫而不能引起细胞免疫。

最早一项 I 期临床试验^[18],以 105 个氨基酸的 MUC-1 肽和 BCG 混合制成疫苗,接种 63 例腺癌患者(其中 9 例乳腺癌患者),结果显示,疫苗具有良

好的耐受性,3例患者出现了较强DTH反应。在此试验基础上,25例晚期转移肿瘤患者(包括8例乳腺癌患者)接受了甘露糖-MUC-1的I期临床试验,13例患者体内产生了高亲和力IgG抗体,并且抗体的量与MUC-1剂量相关^[19-20]。另外一项研究^[21]中,6例乳腺癌患者接受了含有106个氨基酸的MUC-1-KLH共轭物联合QS-21疫苗的治疗,机体产生的针对MUC-1的T细胞反应比较弱且不稳定,但是患者产生了高滴度的抗MUC-1的IgM和IgG抗体。这些临床试验表明,MUC-1疫苗仅能够引起较弱的CTL反应,但是可诱发高滴度的抗体;且具有个体差异,即使肿瘤大小相似的患者接受相同的疫苗治疗后,疗效也不相同。需注意的是,由于机体内肿瘤抗原大多是糖基化形式,而疫苗中使用的MUC-1抗原是非糖基化形式,非糖基化蛋白不能被抗体所识别,所以临床疗效很难以抗体的滴度来直接评价。

2.1.3 CEA CEA是一种糖蛋白,表达于一些正常组织以及结肠癌、乳腺癌等许多癌组织。CEA是黏附因子的一员,其在肿瘤中的过表达可促进肿瘤的转移。由于正常情况下机体表达CEA,机体对它已产生耐受,以CEA为基础的疫苗要发挥作用必须首先打破这种耐受。CEA病毒疫苗如重组痘病毒CEA疫苗已经显示其临床有效性^[22]。另一种靶向CEA的疫苗命名为TRICOM,加入了3种T细胞共刺激分子(B7-1、ICAM-1和LFA-3),此疫苗能显著改善抗原特异性T细胞应答。Marshall等^[23]观察了CEA-TRICOM疫苗治疗58例CEA高表达的晚期癌症患者(3例乳腺癌)的疗效,其中1例患者完全缓解、23例患者病情稳定、14例患者病情稳定期延长(大于6个月),显示出了良好的临床应用前景。靶向CEA的疫苗,可诱导抗原特异性T细胞反应,与化疗联合是否能发挥协同作用,有待进一步验证。

2.1.4 hTERT hTERT是迄今报道的表达最广泛的肿瘤相关抗原。被激活的端粒酶在肿瘤的发生、发展过程中起着非常重要的作用,人体绝大多数肿瘤(近90%)存在端粒酶的异常活化表达,但正常细胞罕有表达。临床试验表明,在多种肿瘤中以hTERT肽为基础的疫苗能增强免疫应答。7例晚期乳腺癌和前列腺癌患者行hTERT肽联合DCs的疫苗注射,4例患者检测到明显的hTERT特异性T淋巴细胞,无明显不良反应^[24]。hTERT肽段负载的DCs可诱导hTERT特异性的免疫反应^[25],但是hTERT肽疫苗联合佐剂诱导的T细胞却不能识别内源性的端粒酶,这一现象值得深思。有报道^[26]用

hTERT肽疫苗治疗19例转移性乳腺癌患者,所有患者均诱导出hTERT特异性T细胞反应,其中hTERT肽特异性CD8⁺TIL占4%~13%,治疗后患者总体中位生存期明显延长。总之,hTERT的广泛表达、特异的CTL反应以及较少的自体免疫反应使hTERT成为一种比较理想的肿瘤治疗靶点,具有广阔的应用前景。

2.1.5 P53 P53基因与人类50%的肿瘤有关,大部分肿瘤P53基因已突变,如20%的乳腺癌P53突变,P53突变与肿瘤进展密切相关。临床报道P53肽冲击DCs疫苗治疗6例晚期乳腺癌的I期临床试验,患者对疫苗耐受较好,2例患者病情稳定,无明显不良反应。P53肽冲击后DCs治疗26例乳腺癌患者,接种6次疫苗后的首次评估发现,19例患者治疗有效(其中7例患者达到病情稳定、1例患者达到轻度消退、11例患者病情进展),部分患者检测到P53特异性T细胞免疫反应。总之,靶向P53肽疫苗能够刺激机体产生抗原特异性免疫反应,是一种安全有效的疫苗^[27]。

2.1.6 Sialyl-Tn Sialyl-Tn抗原是N-乙酰半乳糖胺唾液酸化产生的碳水化合物,与肿瘤进展和转移密切相关。有研究^[28]表明,Sialyl-Tn-KLH共轭物联合佐剂QS-21治疗高危乳腺癌患者,具有良好的耐受性和免疫原性。Sialyl-Tn疫苗是比较理想的刺激机体产生抗原特异性免疫反应的疫苗之一^[29]。

总之,抗原特异性疫苗虽然安全性高且疗效较好,但单独应用疗效还不尽如人意,可能由于单表位特异性疫苗诱导的抗肿瘤免疫应答不够强。因此,如何通过现代生物技术手段开发出更强的疫苗,如何与其他常规治疗手段合理地联合应用以提高综合疗效,不同免疫治疗策略如何相互协同,如何从打破免疫耐受和增强抗肿瘤免疫应答双向入手,进而更好地提高疗效,这些都是未来临床治疗需考虑的问题。

2.2 靶向全细胞抗原

与靶向特异性抗原的策略不同,靶向肿瘤全细胞是疫苗的另一策略。由于大多数肿瘤尚无明确特异性抗原,采用全细胞抗原,不失为一种简便有效的方法。自体或异体肿瘤全细胞相关的疫苗常需要联合佐剂或细胞因子,已用于乳腺癌的临床试验^[30-31]。也有研究者将肿瘤全细胞抗原与DCs疫苗联合应用。

3 靶向免疫调节的乳腺癌疫苗

免疫治疗的中心现在已经从靶向特异性抗原过

渡到靶向免疫调节。上调共刺激分子和下调免疫抑制性分子能够有效地诱导 T 细胞免疫,免疫调节的靶点见表 2。在疫苗的设计中,把靶向免疫调节和靶向特异性抗原两者结合起来,有望诱导机体产生特异性抗肿瘤 T 细胞免疫应答。

表 2 乳腺癌疫苗免疫调节的靶点

活化靶点	抑制靶点
B7.1/CD80	Regulatory T cell
B7.2/CD86	Foxp3
CD40	CTLA-4
4-1BB	PD-L1/B7-H1
OX40	B7-H4
MICA, MICB	IDO
Toll-like receptor	TGF-beta
TNF-alpha	IL-10

3.1 抑制调节性 T 细胞

免疫调节中的重要细胞之一就是调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)。Treg 主要指 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T 细胞,其可以抑制其他细胞免疫应答和自身免疫反应,在肿瘤细胞免疫耐受中起重要作用。正常情况下 Treg 细胞占外周血 CD4⁺T 细胞的 5%~10%。乳腺癌患者外周血和病灶中 Treg 的数量升高^[32]。人们提出用 2 种方法耗竭 Treg: 第一,使用 Treg 特异性单克隆抗体耗竭 Treg,提高疫苗疗效。Nava-Parada 等^[33]最近的研究验证了这种方法。第二,采用 ONTAK(denileukin diflitox)的方法。ONTAK 由 IL-2 和白喉毒素活性部分融合而成,通过与 IL-2R 的结合下调 IL-2R 阳性细胞水平。ONTAK 不仅能选择性地杀伤表达 IL-2R 的肿瘤细胞,而且能耗竭组成性表达 IL-2R 的 Treg。但该策略尚需要考虑特异性定向 Treg,在治疗过程中最大程度地降低毒性作用。

3.2 拮抗细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4

细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4(cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4)是 T 细胞抑制性受体,可下调 T 细胞免疫反应。用抗体封闭 CTLA-4 可以预防免疫耐受的发生,提高抗肿瘤免疫反应^[34]。抗人 CTLA-4 单克隆抗体 ipilimumab 治疗多种肿瘤的研究已经取得了较好的临床效果。Small 等^[35]用 ipilimumab 治疗 14 例晚期激素难治性前列腺癌。Medarex 公司启动了 ipilimumab 治疗晚期乳

腺癌 II 期临床试验,正在等待试验结果。

3.3 PD-1

T 细胞免疫反应另外一个负性调节分子是 PD-1(programmed death-1)。抗体封闭阻止 PD-1 与它的配体 B7-H1 结合,可以提高 T 细胞反应性,导致 T 细胞增殖、分泌细胞因子、杀伤靶细胞。大约 50% 的乳腺癌患者都表达 B7-H1,它与雌、孕激素受体表达呈负相关^[36]。Dana-Farber 中心的研究者进行了一系列试验欲验证乳腺癌细胞上表达的 B7-H1 是否与 PD-1 结合,并抑制 T 细胞免疫反应,从而抑制抗肿瘤免疫。如果上述设想成立,该抑制性信号转导通路将有望成为乳腺癌治疗的重要靶点。

4 结 语

现在乳腺癌治疗性疫苗的研究还处于起始阶段,良好的评价抗原特异性疫苗反应体系是评价疫苗的关键所在。在 I/II 期临床试验^[37-38]中,对于那些无复发的乳腺癌,单独应用疫苗已取得不错的效果,但采用传统的肿瘤疗效评价标准来评价疫苗的效果却只有 2.6%,所以现在迫切需要制定新的适合评价疫苗疗效的标准,用以正确评估肿瘤疫苗等免疫治疗的真正价值。临床应用,疫苗的给予剂量、给予途径、后续增强剂的给予时间等也都是今后需研究的重点。

从乳腺癌疫苗的临床试验^[39]结果可以看出,总体来说每种乳腺癌疫苗都是低毒安全的。肿瘤疫苗在肿瘤早期或通过手术、放化疗等方法去除绝大部分肿瘤之后应用更有优势,因为这时体内的免疫抑制环境弱,容易诱导出有效的抗肿瘤免疫应答。在乳腺癌疫苗设计及应用过程中,较好地理解乳腺癌免疫生物学特性、机体先天性和获得性免疫应答、肿瘤细胞免疫逃逸的机制以及细胞免疫和体液免疫如何控制肿瘤生长的理论,可更好地选择乳腺癌免疫治疗的策略。疫苗治疗和其他治疗方法联合是拓展乳腺癌治疗有前景的策略之一,但仍需要临床试验的支持,以提供其疗效的充分依据。

[参 考 文 献]

[1] Esteva FJ. Monoclonal antibodies, small molecules, and vaccines in the treatment of breast cancer [J]. *Oncologist*, 2004, 9(Suppl. 3): 4-9.

[2] Acres B, Limacher JM, Bonnefoy J. Discovery and development of therapeutic cancer vaccines [J]. *Curr Opin Drug Discov Devel*, 2007, 10(2): 185-192.

[3] Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human

- breast and ovarian cancer [J]. *Science*, 1989, 244(4905): 707-712.
- [4] Chung MA, Luo Y, O'Donnell M, Rodriguez C, Heber W, Sharma S, *et al.* Development and preclinical evaluation of a Bacillus Calmette-Guérin-MUC1-based novel breast cancer vaccine [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(6): 1280-1287.
- [5] Hodge JW. Carcinoembryonic antigen as a target for cancer vaccines [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 1996, 43(3): 127-134.
- [6] Bednarek AK, Sahin A, Brenner AJ, Johnston DA, Aldaz CM. Analysis of telomerase activity levels in breast cancer: positive detection at the *in situ* breast carcinoma stage [J]. *Clin Cancer Res*, 1997, 3(1): 11-16.
- [7] Runnebaum IB, Nagarajan M, Bowman M, Soto D, Sukumar S. Mutations in p53 as potential molecular markers for human breast cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1991, 88(23): 10657-10661.
- [8] Tsuruma T, Iwayama Y, Ohmura T, Katsuramaki T, Hata F, Furuhashi T, *et al.* Clinical and immunological evaluation of anti-apoptosis protein, survivin-derived peptide vaccine in phase I clinical study for patients with advanced or recurrent breast cancer [J]. *J Transl Med*, 2008, 6: 24.
- [9] Sahin U, Türeci O, Chen YT, Seitz G, Villena-Heinsen C, Old LJ, *et al.* Expression of multiple cancer/testis (CT) antigens in breast cancer and melanoma: basis for polyvalent CT vaccine strategies [J]. *Int J Cancer*, 1998, 78(3): 387-389.
- [10] Baxevasis CN, Sotiropoulou PA, Sotiriadou NN, Papamichail M. Immunobiology of HER-2/neu oncoprotein and its potential application in cancer immunotherapy [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2004, 53(3): 166-175.
- [11] Disis ML, Shiota FM, Cheever MA. Human HER-2/neu protein immunization circumvents tolerance to rat neu: a vaccine strategy for 'self' tumour antigens [J]. *Immunology*, 1998, 93(2): 192-199.
- [12] Disis ML, Wallace DR, Gooley TA, Dang Y, Slota M, Lu H, *et al.* Concurrent trastuzumab and HER-2/neu-specific vaccination in patients with metastatic breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(28): 4685-4692.
- [13] Holmes JP, Benavides LC, Gates JD, Carmichael MG, Hueman MT, Mittendorf EA, *et al.* Results of the first phase I clinical trial of the novel II-key hybrid preventive HER-2/neu peptide (AE37) vaccine [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(20): 3426-3433.
- [14] Peoples GE, Holmes JP, Hueman MT, Mittendorf EA, Amin A, Khoo S, *et al.* Combined clinical trial results of a HER-2/neu (E75) vaccine for the prevention of recurrence in high-risk breast cancer patients: US military cancer institute clinical trials group study I-01 and I-02 [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(3): 797-803.
- [15] Holmes JP, Gates JD, Benavides LC, Hueman MT, Carmichael MG, Patil R, *et al.* Optimal dose and schedule of a HER-2/neu (E75) peptide vaccine to prevent breast cancer recurrence: from US military cancer institute clinical trials group study I-01 and I-02 [J]. *Cancer*, 2008, 113(7): 1666-1675.
- [16] Czerniecki BJ, Koski GK, Koldovsky U, Xu S, Cohen PA, Mick R, *et al.* Targeting HER-2/neu in early breast cancer development using dendritic cells with staged interleukin-12 burst secretion [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(4): 1842-1852.
- [17] Kohlgraf KG, Gawron AJ, Higashi M, VanLith ML, Shen X, Caffrey TC, *et al.* Tumor-specific immunity in MUC1. Tg mice induced by immunization with peptide vaccines from the cytoplasmic tail of CD227 (MUC1) [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2004, 53(12): 1068-1084.
- [18] Goydos JS, Elder E, Whiteside TL, Finn OJ, Lotze MT. A phase I trial of a synthetic mucin peptide vaccine. Induction of specific immune reactivity in patients with adenocarcinoma [J]. *J Surg Res*, 1996, 63(1): 298-304.
- [19] Karanikas V, Hwang LA, Pearson J. Antibody and T-cell responses of patients with adenocarcinoma immunized with mannan-MUC-1 fusion protein [J]. *J Clin Invest*, 1997, 100(11): 2783-2792.
- [20] Musselli C, Ragupathi G, Gilewski T, Panageas KS, Spinat Y, Livingston PO. Reevaluation of the cellular immune response in breast cancer patients vaccinated with MUC1 [J]. *Int J Cancer*, 2002, 97(5): 660-667.
- [21] Gilewski T, Adluri S, Ragupathi G, Zhang S, Yao TJ, Panageas K, *et al.* Vaccination of high-risk breast cancer patients with mucin-1 (MUC1) keyhole limpet hemocyanin conjugate plus QS-21 [J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(5): 1693-1701.
- [22] Marshall J. Carcinoembryonic antigen-based vaccines [J]. *Semin Oncol*, 2003, 30(3 Suppl. 8): 30-36.
- [23] Marshall JL, Gulley JL, Arlen PM, Beetham PK, Tsang KY, Slack R, *et al.* Phase I study of sequential vaccinations with fowlpox-CEA(6D)-TRICOM alone and sequentially with vaccinia-CEA(6D)-TRICOM, with and without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, in patients with carcinoembryonic antigen-expressing carcinomas [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(4): 720-731.
- [24] Vonderheide RH, Domchek SM, Schultze JL, George DJ, Hoar KM, Chen DY, *et al.* Vaccination of cancer patients against telomerase induces functional antitumor CD8⁺ T lymphocytes [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(3): 828-839.
- [25] Su Z, Dannull J, Yang BK, Dahm P, Coleman D, Yancey D, *et al.* Telomerase mRNA transfected dendritic cells stimulate antigen-specific CD8⁺ and CD4⁺ T cell responses in patients with metastatic prostate cancer [J]. *J Immunol*, 2005, 174(6): 3798-3807.
- [26] Domchek SM, Recio A, Mick R, Clark CE, Carpenter EL, Fox KR, *et al.* Telomerase-specific T-cell immunity in breast cancer: effect of vaccination on tumor immunosurveillance [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(21): 10546-10555.
- [27] Svane IM, Pedersen AE, Johansen JS, Johnsen HE, Nielsen D, Kamby C, *et al.* Vaccination with p53 peptide-pulsed dendritic cells is associated with disease stabilization in patients with p53 expressing advanced breast cancer: monitoring of serum YKL-40 and IL-6 as response biomarkers [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2007, 56(9): 1485-1499.
- [28] Gilewski TA, Ragupathi G, Dickler M, Powell S, Bhuta S, Pana-

- geas K, *et al.* Immunization of high-risk breast cancer patients with clustered STn-KLH conjugate plus the immunologic adjuvant QS-21 [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(10): 2977-2985.
- [29] Holmberg LA, Sandmaier BM. Vaccination with theratope (STn-KLH) as treatment for breast cancer [J]. *Expert Rev Vaccines*, 2004, 3(6): 655-663.
- [30] Mach, N. Dranoff, G. Cytokine-secreting tumor cell vaccines [J]. *Curr Opin Immunol*, 2000, 12(5): 571-575.
- [31] Jiang XP, Yang DC, Elliott RL, Head JF. Vaccination with a mixed vaccine of autogenous and allogeneic breast cancer cells and tumor associated antigens CA15-3, CEA and CA125-results in immune and clinical responses in breast cancer patients [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2000, 15(5): 495-505.
- [32] DeLong P, Carroll RG, Henry AC, Tanaka T, Ahmad S, Leibowitz MS, *et al.* Regulatory T cells and cytokines in malignant pleural effusions secondary to mesothelioma and carcinoma [J]. *Cancer Biol Ther*, 2005, 4(3): 342-346.
- [33] Nava-Parada P, Forni G, Knutson KL, Pease LR, Celis E. Peptide vaccine given with a toll-like receptor agonist is effective for the treatment and prevention of spontaneous breast tumors [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(3): 1326-1334.
- [34] Phan CQ, Yang JC, Sherry RM, Hwa P, Topalian SL, Schwarzenruber DJ, *et al.* Cancer regression and autoimmunity induced by cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 blockade in patients with metastatic melanoma [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(14): 8372-8377.
- [35] Small EJ, Tchekmedyan NS, Rini BI, Fong L, Lowy I, Allison JP. A pilot trial of CTLA-4 blockade with human anti-CLTA-4 in patients with hormone-refractory prostate cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(6): 1810-1815.
- [36] Ghebeh H, Mohammed S, Al-Omair A, Qattan A, Lehe C, Al-Qudaihi G, *et al.* The B7-H1 (PD-L1) T lymphocyte-inhibitory molecule is expressed in breast cancer patients with infiltrating ductal carcinoma: correlation with important high-risk prognostic factors [J]. *Neoplasia*, 2006, 8(3): 190-198.
- [37] Curigliano G, Rescigno M, Goldhirsch A. Immunology and breast cancer: therapeutic cancer vaccines [J]. *Breast*, 2007, 16(Suppl 2): S20-S26.
- [38] Anderson KS. Tumor vaccines for breast cancer [J]. *Cancer Invest*, 2009, 27(4): 361-368.
- [39] Disis ML, Park KH. Immunomodulation of breast cancer via tumor antigen specific Th1 [J]. *Cancer Res Treat*, 2009, 41(3): 117-121.
- [收稿日期] 2009-12-05 [修回日期] 2010-01-10
[本文编辑] 徐红梅

· 科技动态 ·

视锥细胞决定视网膜细胞瘤的进程

成视网膜细胞瘤是一种儿童视网膜瘤,由抑癌基因 *RB1* 的两个等位基因均突变所致。*RB1* 编码蛋白 RB 所调节的信号通路控制着细胞周期进程,该通路在大多数肿瘤中被破坏。然而,目前仍不了解成视网膜细胞瘤的细胞来源,对 RB1 失活的极端敏感性的分子基础也尚未清楚。

本研究视锥前体细胞的标记物对成视网膜细胞瘤细胞进行染色,发现视锥前体细胞为成视网膜细胞瘤中的优势细胞类型;而肿瘤中其他类型细胞几乎都表达 RB;还有极少数细胞既不表达 RB,也不表达视锥细胞标志物,但保留 2 个 *RB1* 等位基因,可能来自正常视网膜。体内实验发现,RB 阴性的视锥前体细胞能够在裸鼠视网膜下形成成视网膜细胞瘤,证实了此细胞的致瘤潜能。

为什么视锥细胞对 *RB1* 缺失所致的细胞转化特别易感呢? 研究认为,成熟中的视锥前体细胞中存在细胞特异性的信号网络,该网络使得细胞对 *RB1* 突变所致的致癌效应更为敏感,为恶性转化提供了条件。机体应对 RB 活性缺失的手段是激活 ARF 通路。ARF 能结合并抑制 P53 抑制因子 MDM2 的活性,从而引起 P53 介导的细胞凋亡。在视锥前体细胞和成视网膜细胞瘤细胞中都检测到了高水平的 MDM2,提示这些细胞不能激活 ARF 介导的细胞凋亡。敲除实验也证实,MDM2 可抑制成视网膜细胞瘤细胞中 ARF 诱导的细胞凋亡。进一步研究证实,MDM2 的表达受特异性转录因子视黄醇类 X 受体 (RXR) 调控, RXR 表达下调能降低 MDM2 的表达,并抑制成视网膜细胞瘤细胞的生长与存活。研究还发现,视锥前体细胞还表达 NMYC,且特异性转录因子 TR2 对于成视网膜细胞瘤的存活和增殖也是必需的。

综上所述,成视网膜细胞瘤可能起源于视锥前体细胞,视锥前体细胞中 *RB1* 缺失可抑制细胞凋亡并促进细胞存活。靶向视锥前体细胞信号分子(如 MDM2)的药物可能对成视网膜细胞瘤治疗起重要作用。

[向俊宇 摘译,李楠 审阅. Xu XL, Fang Y, Lee TC, Forrest D, Gregory-Evans C, Almeida D, *et al.* *Cell*, 2009, 137(6), 1018-1031]