

肿瘤免疫

- 一、肿瘤抗原
- 二、机体的肿瘤免疫效应机制
- 三、肿瘤的免疫逃逸机制
- 四、肿瘤免疫诊断和免疫治疗的原则

研究历史:

1940-50年代: TSTA（肿瘤特异性移植抗原）的提出。

1970年代: IL-2、细胞及体液免疫抗肿瘤研究。

1980年代: Steven. Rosenberg. LAK. TIL治疗黑色素瘤等肿瘤

1985年: 生物治疗肿瘤的提出

一、肿瘤抗原

常见肿瘤抗原及其特点

种类	型别	举例	可能机制	识别 T细胞、B细胞	排斥抗原	
正常细胞基因 编码的产物	黑色素瘤	MAGE	“沉默基因”激活	+	?	?
	肥大细胞肿瘤抗原	P815A	“沉默基因”激活	+	—	—
	癌胚抗原	CEA	再生细胞扩增	—	+	弱
	克隆性抗原	独特型	克隆扩增	—	+	弱
	癌基因产物	Her-2/neu	过度表达	—	+	—
粘附分子	CD44	剪切突变产物	—	+	—	
突变细胞基因 编码的产物	癌基因突变产物	Mut,P21 ^{ras}	点突变	+	—	?
	抑癌基因突变产物	Mut.P53	点突变	?	+	?
	内部融合蛋白	Mut.EGFR	内部缺失	?	+	?
	嵌和蛋白	bcr-abl	基因易位	+	+	?
病毒基因产物	转化基因产物	SV ₄₀ T	外源基因表达	+	+	+
未知基因起源 产物	移植抗原	紫外线或甲基	?	+	—	+
	胆蒽诱发的肿瘤					

用MAC诱导小鼠
形成肿瘤



手术切
除肿瘤



切除肿瘤后的原小鼠



无肿瘤生长
(免疫排斥)

将切下的肿瘤
移植给小鼠



未免疫的正常同系小鼠



肿瘤生长

切下的肿瘤经灭活
后免疫同系小鼠



已免疫过的正常同系小鼠



无肿瘤生长
(免疫排斥)

用移植排斥的方法证实肿瘤特异性抗原的存在



1、根据肿瘤抗原特异性的分类法

TSA: Tumor specific antigen 肿瘤特异性抗原

仅在肿瘤细胞表达而正常细胞所没有的抗原。

包括突变细胞基因编码的肿瘤抗原、未知基因编码的肿瘤个体特异性抗原

TAA: Tumor associated Antigen 肿瘤相关抗原

在正常细胞也表达的抗原，在肿瘤细胞上表达存在量的差异或是异位表达。

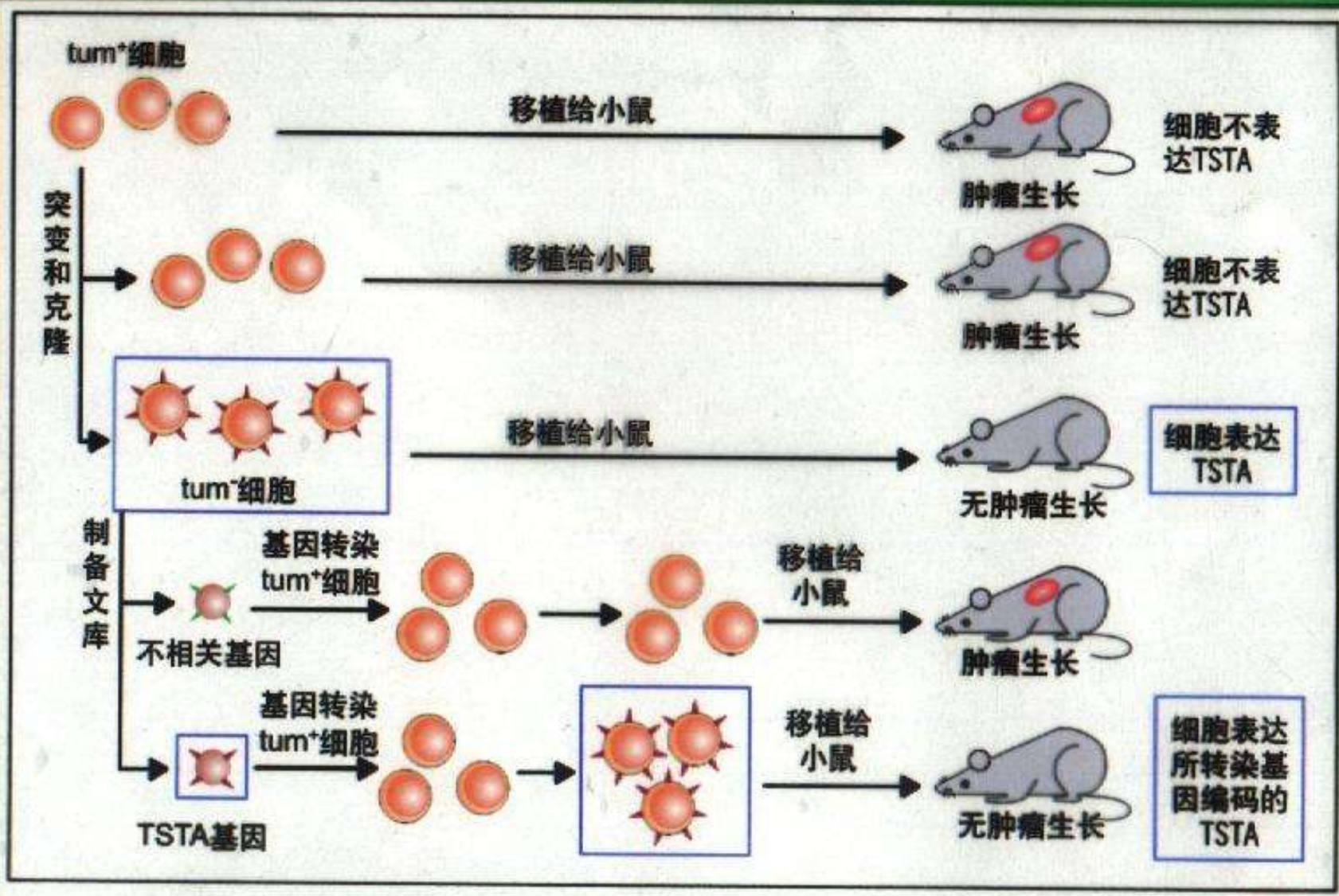
包括正常细胞基因编码的肿瘤抗原和病毒基因编码的肿瘤抗原。如:Her-2/neu

TRA: Tumor rejection Antigen 肿瘤排斥抗原

既可以是TSA（称TSRA），也可以是TAA（称TARA）

特点：表达于肿瘤细胞表面，易被识别并可作为免疫细胞攻击的靶抗原

肿瘤免疫治疗的基础



肿瘤特异性移植抗原(TSTA)基因的确定

2、根据肿瘤诱发和发生情况的分类法

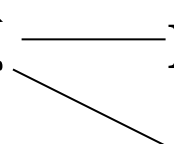
化学致癌剂：苯、二甲苯芳香族类致基因突变作用

物理致癌剂：x-ray、原子核、紫外线、DNA损伤基因突变、染色体断裂

病毒：DNA、RNA

- 1) 正常细胞基因编码的肿瘤抗原
- 2) 突变细胞基因编码的肿瘤抗原
- 3) 病毒基因编码的肿瘤抗原

1) 正常细胞基因编码的肿瘤抗原

- (1) “沉默基因”表达的肿瘤抗原：正常细胞不表达，细胞发生恶变时表达的宿主基因。现在正常部位亦有抗原表达。
- (2) 分化抗原：B、T细胞性白血病，表达量高或表达丢失
- (3) 胚胎抗原：a-FP分泌性胚胎抗原
CEA膜结合性胚胎抗原
- (4) 克隆性抗原：独特型抗原 
 - B: SmIg 独特型
 - T: TCR独特型

2) 突变细胞基因编码的肿瘤抗原

点突变: **Ras**: 12, 61位点氨基酸最常发生突变

P53抑癌基因: 突变致空间构型改变

内部缺失

融合基因 → 编码融合蛋白

染色体异位

bcr (22染色体) / **ab1** (9号染色体) → 人白血病

3) 病毒基因编码的肿瘤抗原

(1) 动物肿瘤病毒抗原：DNA、RNA致瘤病毒，
主要见于TAA

DNA：SV40、T抗原、内源性抗原 → MHC I → CTL

RNA：逆转录病毒（A、B、C、D）

(2) 人类肿瘤病毒抗原：

DNA病毒：EB、HBV、HPV（人乳头状瘤）

RNA病毒：C型人T细胞白血病毒...

肿瘤抗原及其主要特点：

1. 大多数肿瘤特异性抗原属于某些肿瘤的共有抗原
2. 来源：正常细胞基因、突变基因的产物、病毒基因的产物
3. 表达在细胞膜表面具有较强的抗原性，胞内表达则抗原性较弱。
4. 共刺激分子的表达及凋亡表达。
5. 肿瘤抗原检测对诊疗、预后的参考性。

第四节 常见肿瘤的免疫诊断及应用原则

一、肿瘤标志物的检测及临床意义

肿瘤标志物

是显示肿瘤存在的生物化学指示物

- 与肿瘤相伴产生
- 抗原或激素或酶蛋白
- 存在于血液、体液及组织中
- 可定量或定性检测到

可以作为辨认和追踪肿瘤存在和发展的标志

肿瘤标志物研究历史

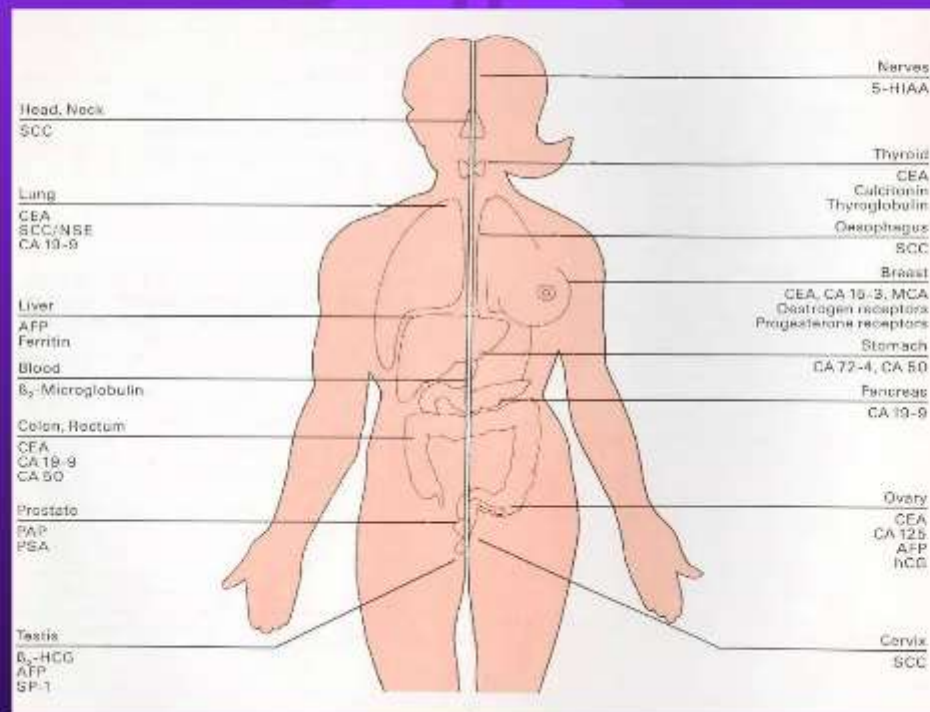
1845	Bence-Jones	本周蛋白	1930	Zondek	HCG
1959	Markert	同工酶	1963	Abelev	AFP
1965	Gold & Freeman	CEA			
1969	Hubner & Todaro	癌基因			
1975	Kohler & Milstein	单克隆抗体			
1978	Herberman	提出肿瘤标志物概念			
1979	英国第7届肿瘤发生生物学和医学会议				

肿瘤标志物被确认并应用临床

1980	Koprowski	CA19-9
1981	Bast et al	CA125
1981	Colcher et al	CA72-4
1984	Kufe et al	CA15-3

.....

已建立的肿瘤标志物



肿瘤标志物的分类

- **细胞肿瘤标志物**：位于细胞中的物质或抗原，如激素受体、白血病表型。
- **体液肿瘤标志物**：病理情况下，浓度增加时可在血液、尿液或其他体液中测得的物质，如AFP、CA19-9、CEA、CA15-3等。
- **肿瘤表型标志物**：酶、胚胎性抗原、异位性蛋白、激素等。出现于癌细胞转化和临床进展阶段。
- **肿瘤基因标志物**：基因突变、基因表达异常等，出现于癌前启动阶段。

在各种肝病中AFP的变化

病种	<100ng/mL	<200ng/mL	>200ng/mL
急肝	83.5	92.5	7.5
迁肝	90	99.6	0.4
肝硬化	85.9	97.5	2.5
原发性肝癌	2.9	6.9	93.1

AFP在各类肝病中的阳性率

	急肝	迁肝	慢肝	重症	硬化
阳性率	24%	33%	74%	67%	67%

AFP阳性后查找肝癌

肿瘤直径	五年生存率
< 2 cm	100%
< 3 cm	82.2%
< 5 cm	66.3%
> 5 cm	31.25%
> 10cm	3.7%

癌胚抗原

一. 正常值 (直接法 ng/mL)

血清	<15	15.1~20	20.1~40
不吸烟	95.7%	4.3%	-
吸烟	64.5%	29.0%	6.5%

胸, 腹水 < 10ng/mL

二. 病理值 (直接法 ng/mL)

一) 病种: 阳性检出率 (Ca)

1. 胰、胆	→ 肠、胃	→ 泌尿、乳房
60~80%	50~60%	20~30%

胰、胆、肠、胃、肺炎症等良性病变一般不 > 25 ng/mL

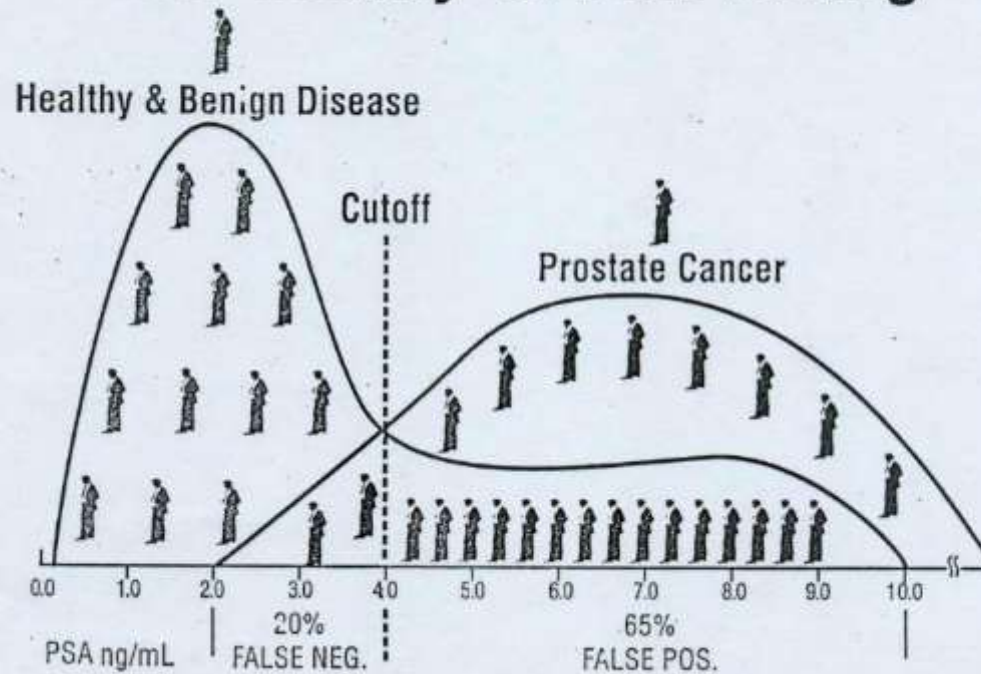
癌胚抗原

二. 病理值 (直接法 ng/mL)

癌种	>15	>20
结/直肠	69.7	46.9
肺	77.6	56.9
胃	70.6	52.2
肝	80.0	65.0
乳	73.3	33.3
胰腺	84.6	61.5

2. 胸腹水阳性率高于血液
3. AFP, CEA联合检测鉴别原发/继发肝癌

The "Reality" of PSA Testing



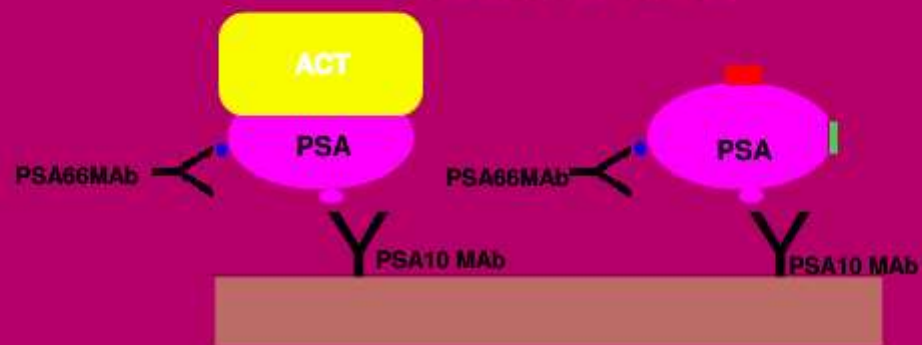
PSA的两种主要形式



抗原结合部位

PSA的检测

Total PSA 检查



Free PSA 检查



FREE PSA % 结果解释



35%

30%

25%

20%

15%

10%

5%

0%



%Free PSA	≤10%	>10-11%	>11-15%	>15-20%	>20-24%	>24-26%	>26%
Probability	70%	58%	46%	34%	23%	15%	10%
95% CI*	(60-80%)	(49-67%)	(39-53%)	(28-40%)	(18-30%)	11-22%	6-16%

CI* Confidence Interval

二、机体的肿瘤免疫效应机制

1、免疫监视学说

2、体液免疫机制

双重作用：

1) APC作用

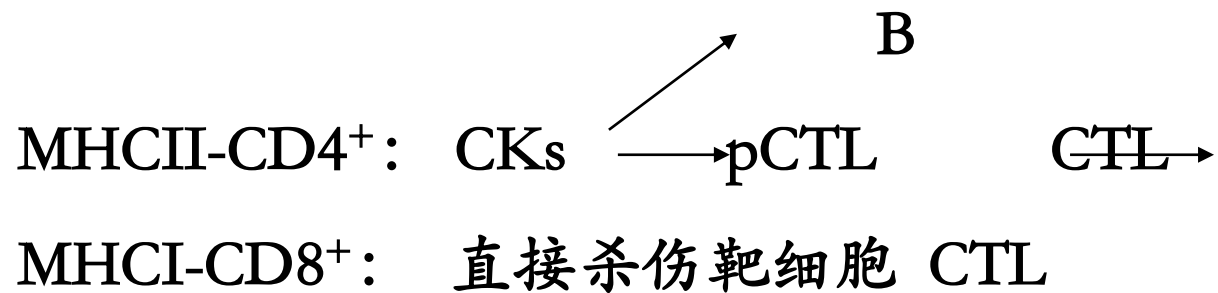
2) 分泌抗体：

(1) CDC (2)ADCC (3) 抗体的调理作用

(4) 抗体封闭肿瘤细胞上的某些受体

(5) 抗体使肿瘤细胞的粘附特性改变或丧失

3、细胞免疫机制（主要作用）



4、NK细胞、K细胞

选择性杀伤MHC-I表达低下的肿瘤细胞

抵抗肿瘤转移

4、 $\gamma\delta$ T细胞

直接杀伤肿瘤，产生多种细胞因子

5、巨噬细胞

1) APC

2) ADCC或直接杀伤靶细胞

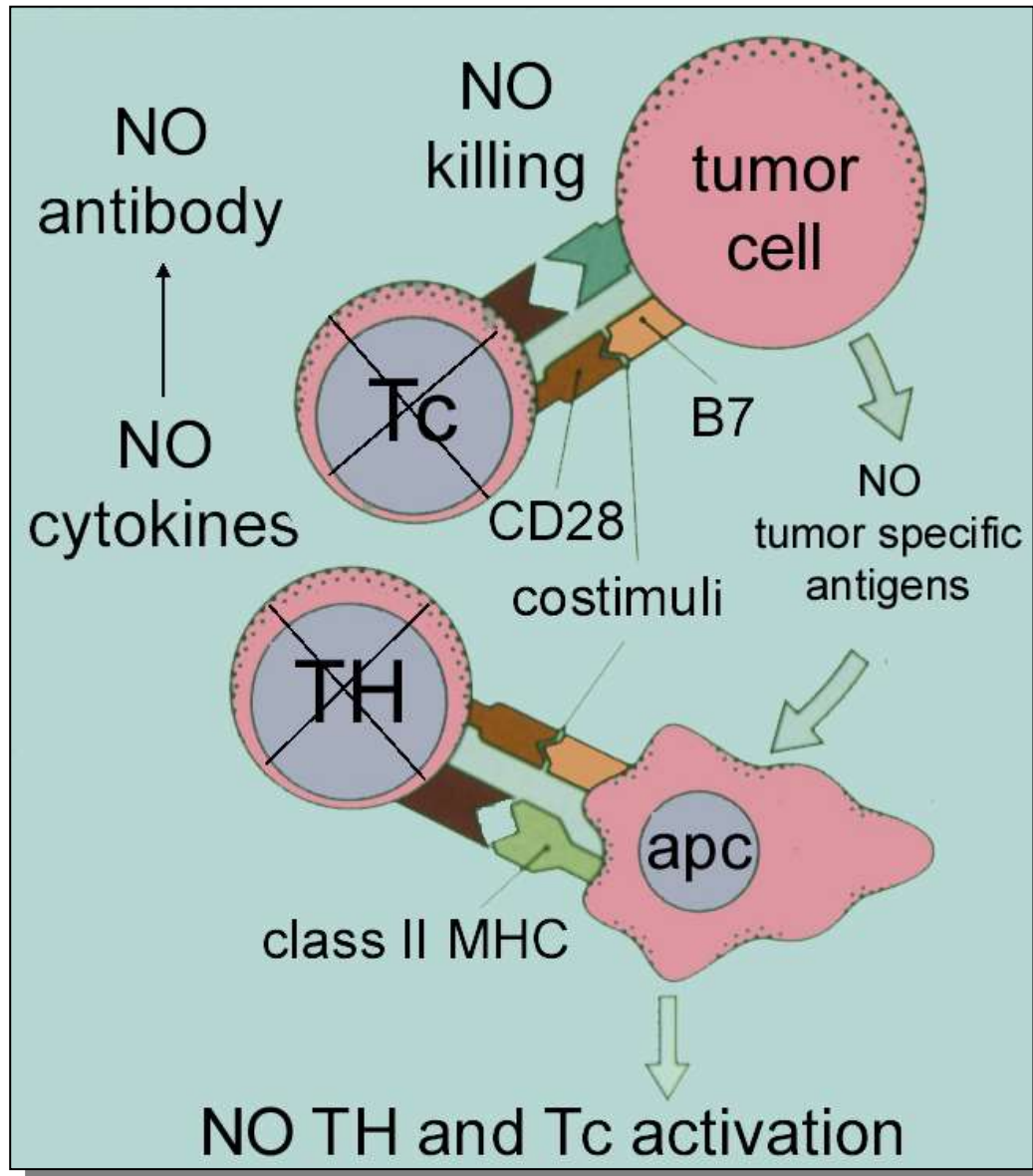
3) 产生某些物质（如EGF，TGF- β ）促肿瘤生长和转移

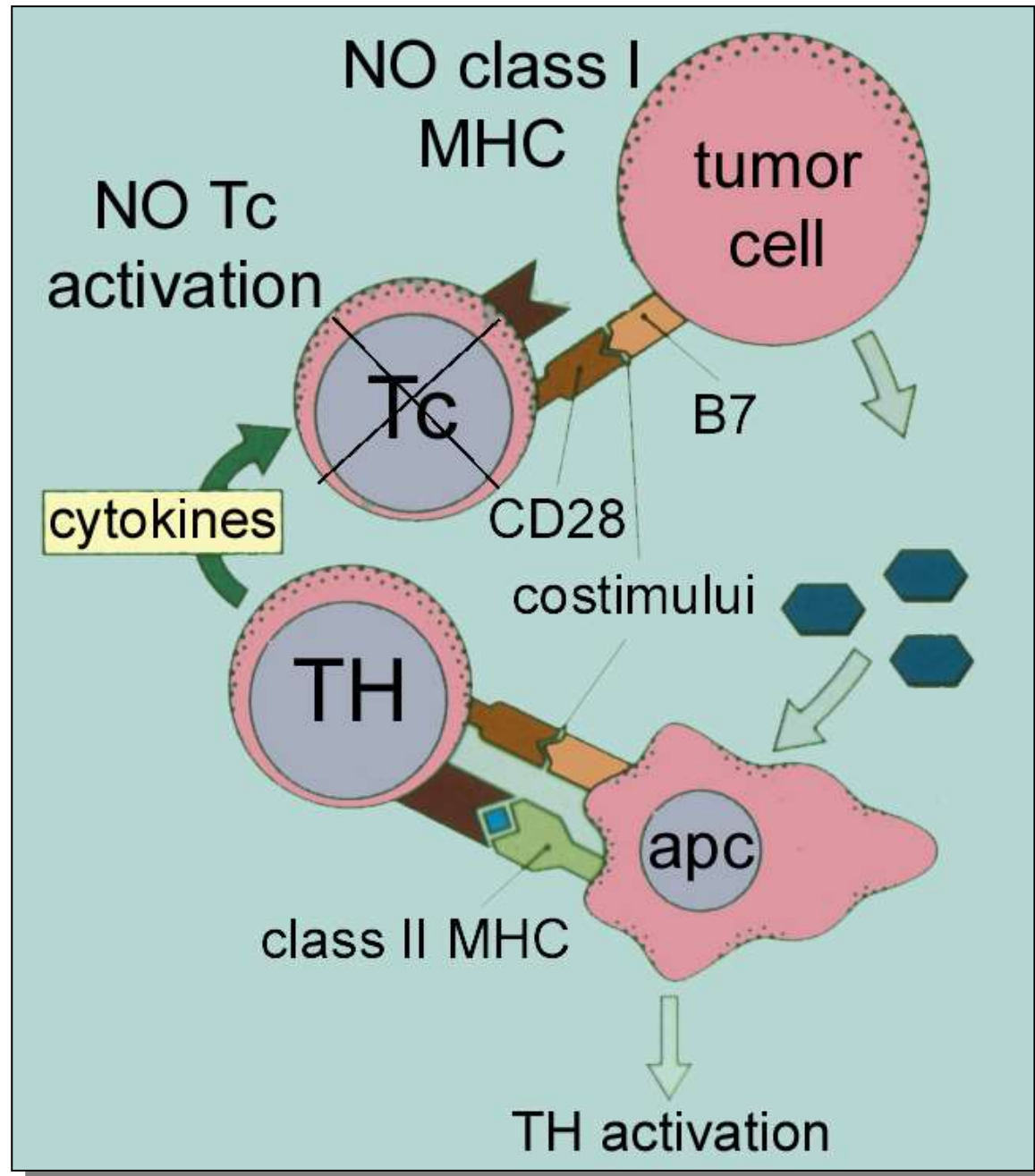
三、肿瘤的免疫逃逸机制

- 1、与肿瘤细胞有关的因素：
- 2、与宿主免疫系统有关的因素：

1、与肿瘤细胞有关的因素：

- 1) 肿瘤细胞的抗原缺失或抗原调变：抗原决定簇的减少或丢失
- 2) 肿瘤细胞的“漏逸”
- 3) 瘤细胞本身呈递抗原功能的缺陷：MHC I类分子表达低下
- 4) 瘤细胞导致的免疫抑制：TGF- β ，前列腺素
- 5) 肿瘤细胞缺乏必要的协同刺激信号
- 6) 肿瘤细胞表达FasL,导致T细胞凋亡





2、与宿主免疫系统有关的因素：

1) 宿主的抗原呈递功能缺陷：

2) 宿主的免疫耐受状态

 新生儿经母乳感染导致特异性耐受

3) 宿主体内的免疫促进因素：封闭因子（血清中）

4) 宿主的免疫抑制状态或免疫缺陷

 免疫抑制：化、放疗——→ **x-ray**

四、肿瘤免疫诊断和免疫治疗的原则

1、肿瘤的免疫诊断

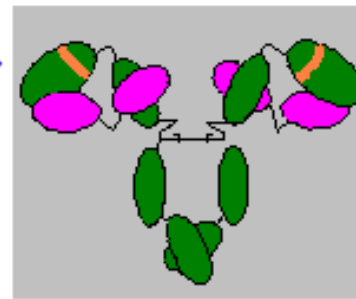
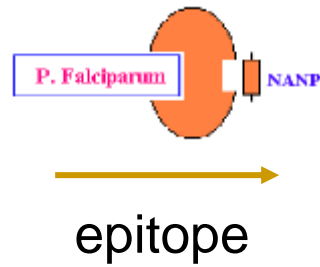
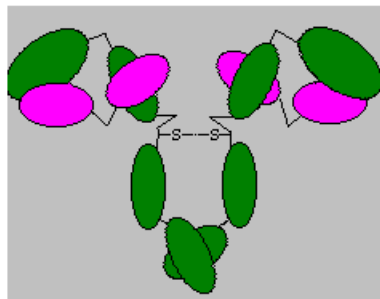
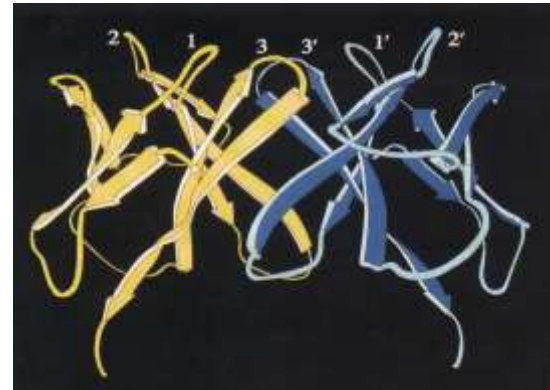
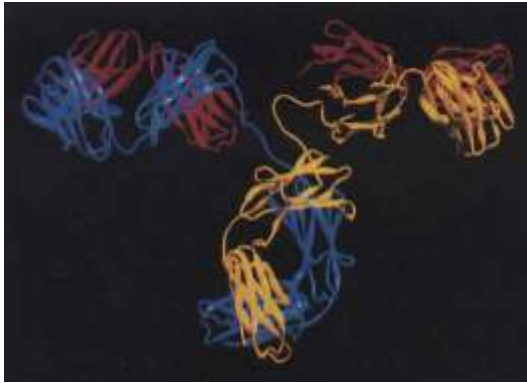
2、肿瘤的免疫治疗

主动免疫治疗、被动免疫治疗

1) 肿瘤疫苗：（主动免疫）

- (1) 瘤细胞的异质化、MHC基因转入
- (2) 基因转染：IL-2、GM-CSF、B7
- (3) 编码肿瘤抗原的基因编码插入重组病毒疫苗载体
- (4) 融合蛋白、基因：Tu-Cks、Tu-DC
- (5) 抗原化抗体：Ag based Ab

Antibodized Antigen



2) ACI (被动免疫治疗 Adoptive cellular Immunotherapy)

LAK, TIL, CKs, CTL, CarT

3) 免疫毒素:

Ag(TAA) Ab偶联毒素、抗癌药物、放射性核素导向治疗

4) 中西医结合

5) 单克隆抗体 (PD1, PDL1)

**DENDRITIC CELLS AS
THERAPEUTIC VACCINES AGAINST
CANCER**

Table 1 | **Clinical outcomes of cancer vaccines in patients with melanoma**

Vaccine	Total patients	Responding patients	Response rate (%)	References
Peptide vaccines	410	11	2.7	12,144,145
Viral vectors	160	3	1.9	12
Tumour cells	43	2	4.6	146,147
Dendritic cells	116	11	9.5	12,57,58,62,65,148

Data taken from REF. 12.

Rosenberg, S. A., Yang, J. C. & Restifo, N. P. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. Nature Med. 10, 909–915 (2004).

- 掌握肿瘤抗原的概念
- 掌握肿瘤免疫逃逸的机制
- 熟悉机体对肿瘤抗原的免疫应答
- 了解肿瘤免疫诊断、治疗和预防