

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	—	+
	克隆性抗原	独特型	克隆扩增	—	+
	癌基因产物	Her-2/neu	过度表达	—	+
突变细胞基因 编码的产物	粘附分子	CD44	剪切突变产物	—	+
	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。

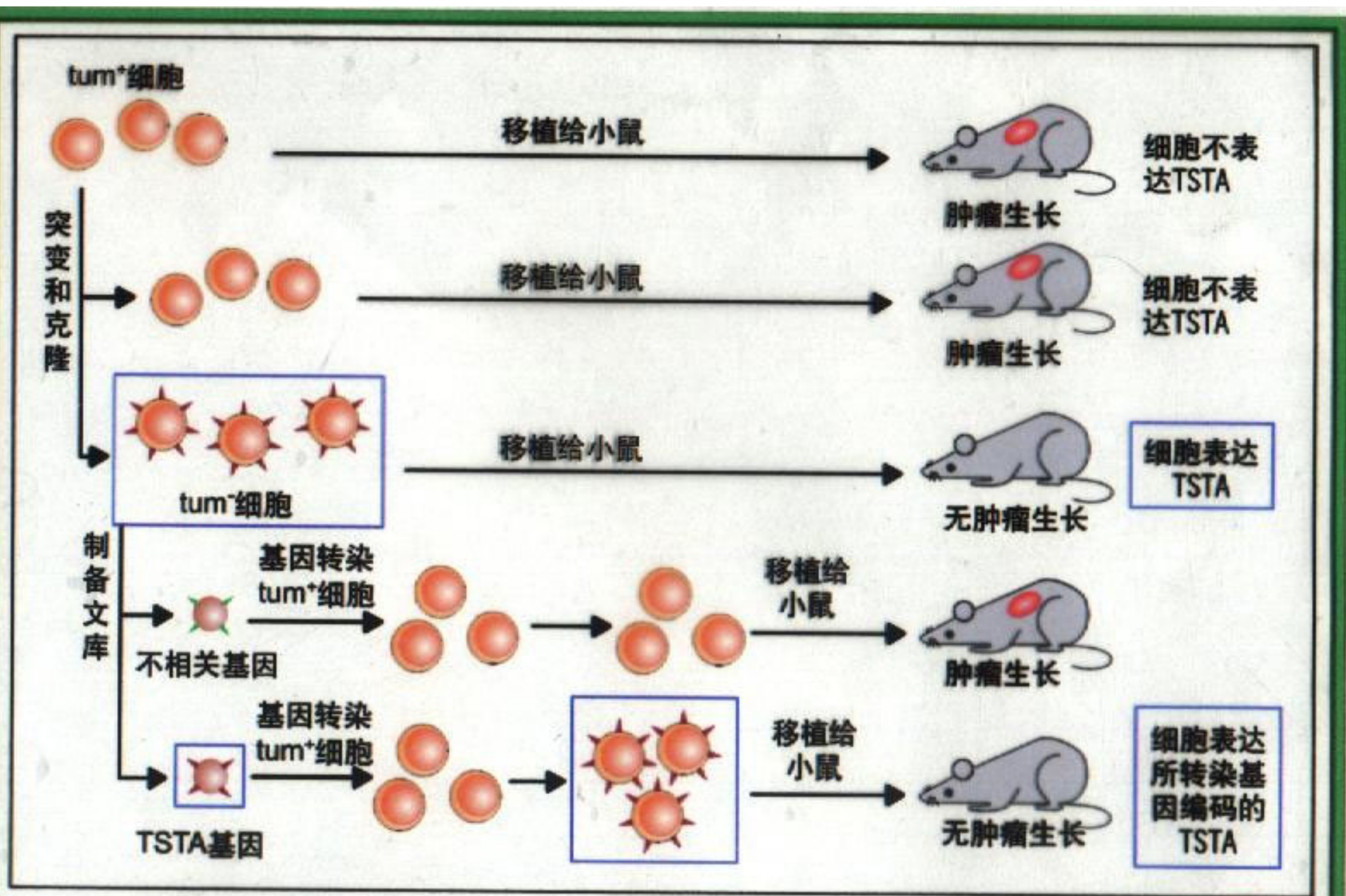
包括正常细胞基因编码的肿瘤抗原和病毒基因编码的肿瘤抗原。如:Her-2/neu

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

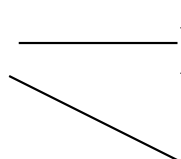
化学致癌剂：苯、二甲苯芳香族类致基因突变作用

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
染色体异位

融合基因 → 编码融合蛋白

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 ——→MHCI ——→ CTL

RNA：逆转录病毒（A、B、C、D）

(2) 人类肿瘤病毒抗原：

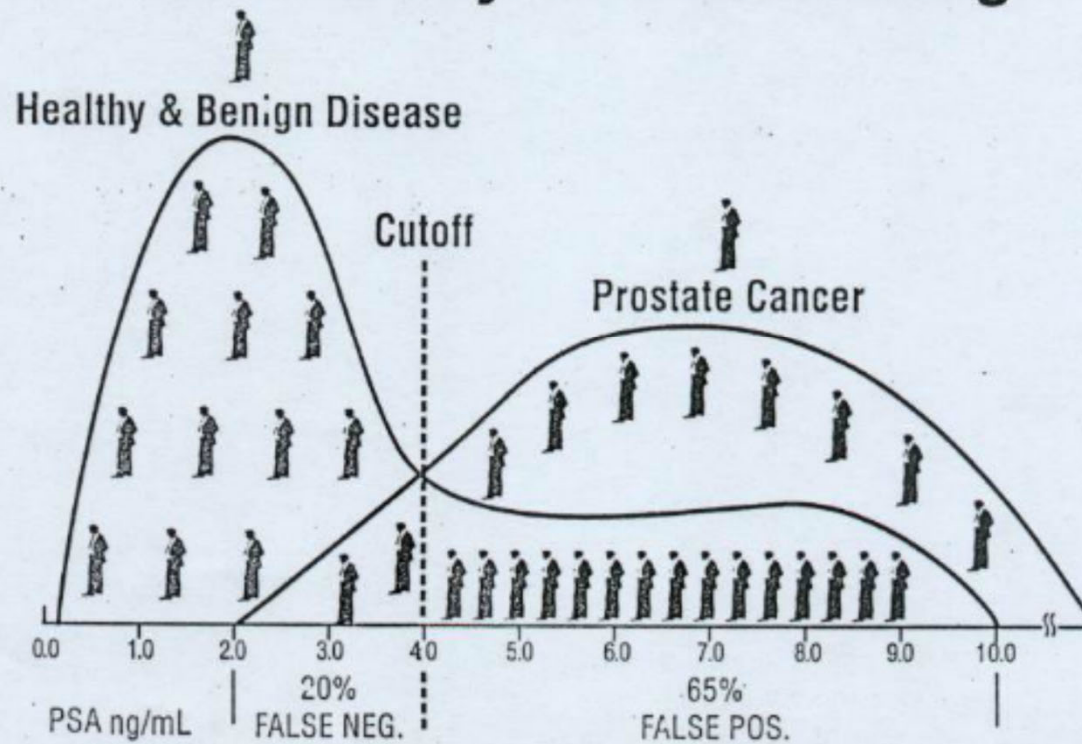
DNA病毒：EB、HBV、HPV（人乳头状瘤）

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。

The "Reality" of PSA Testing



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

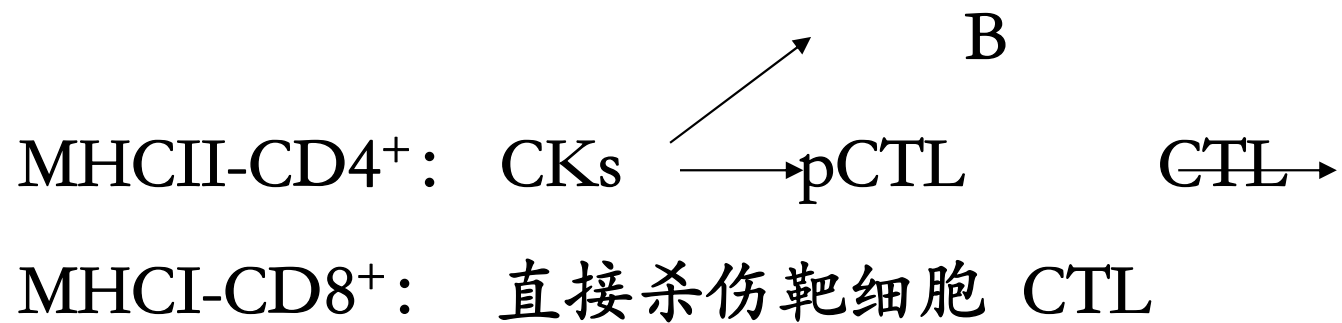
2) 分泌抗体：

(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

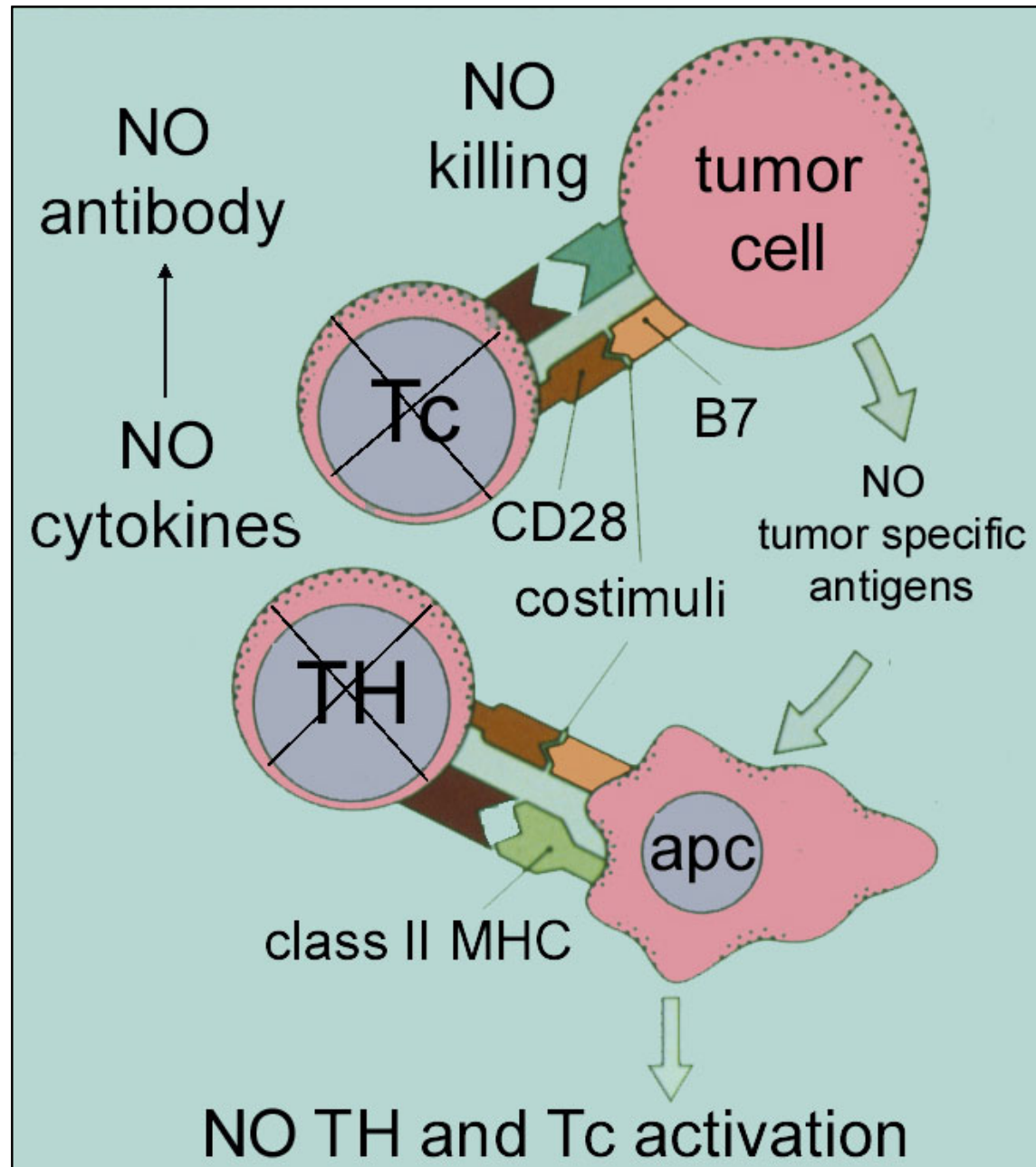
3) 产生某些物质（如EGF, TGF- β ）促肿瘤生长和转移

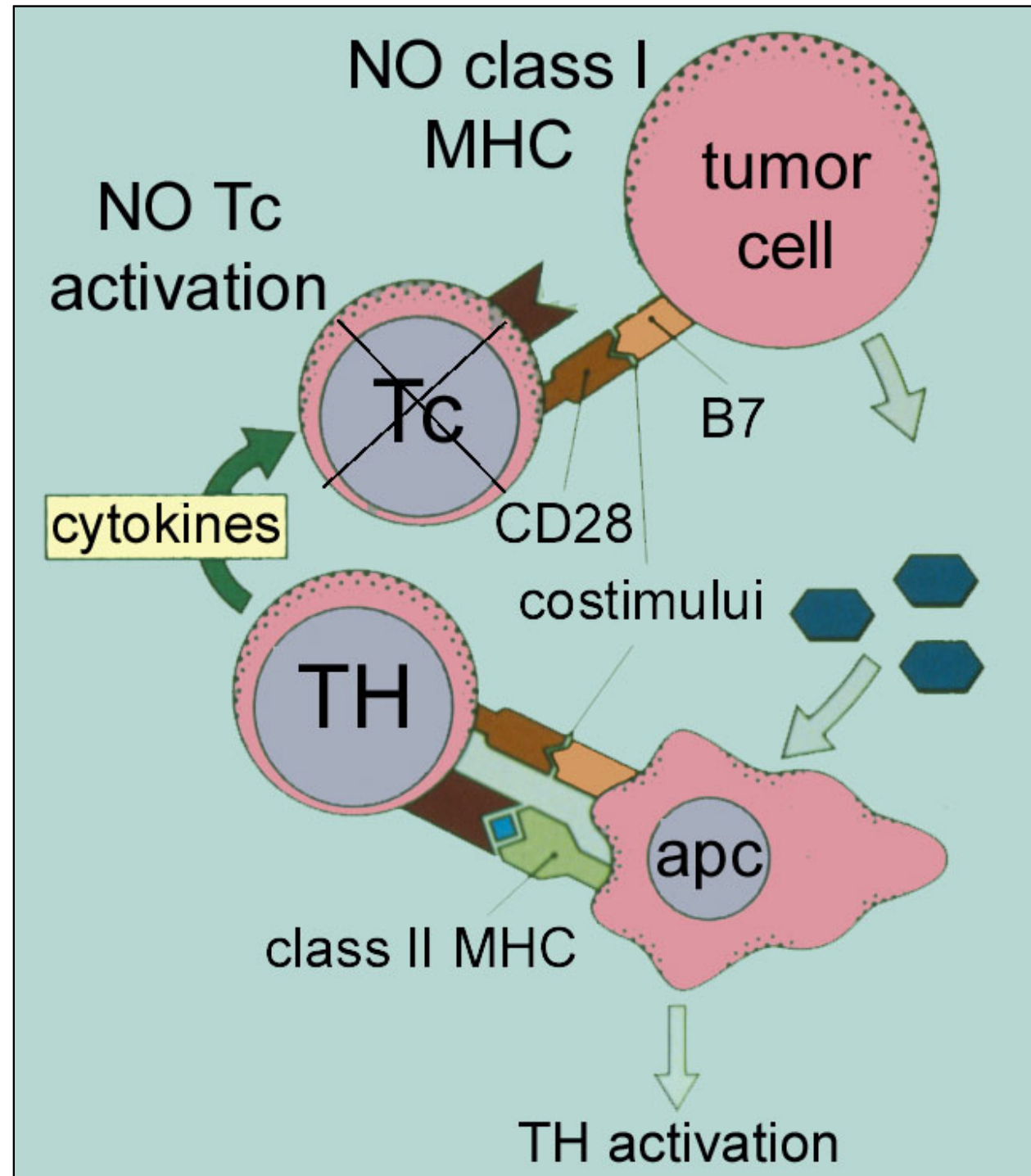
三、肿瘤的免疫逃逸机制

- 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

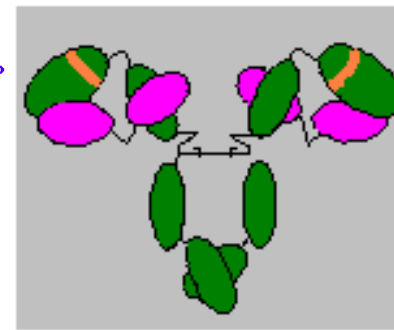
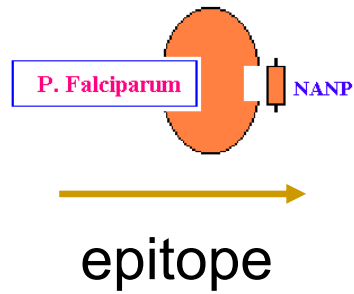
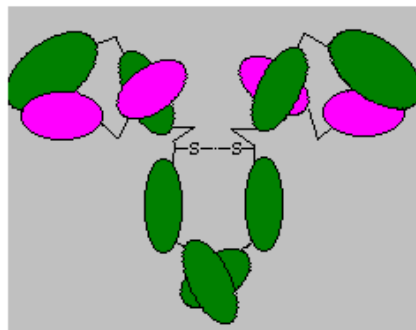
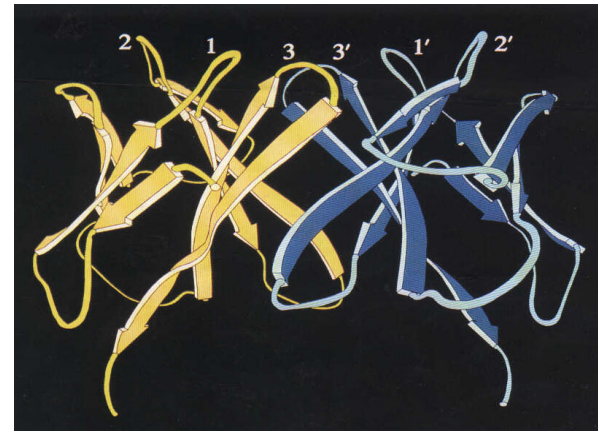
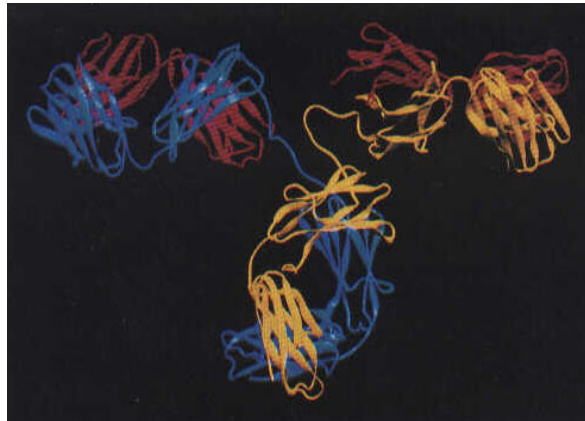
2、肿瘤的免疫治疗

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