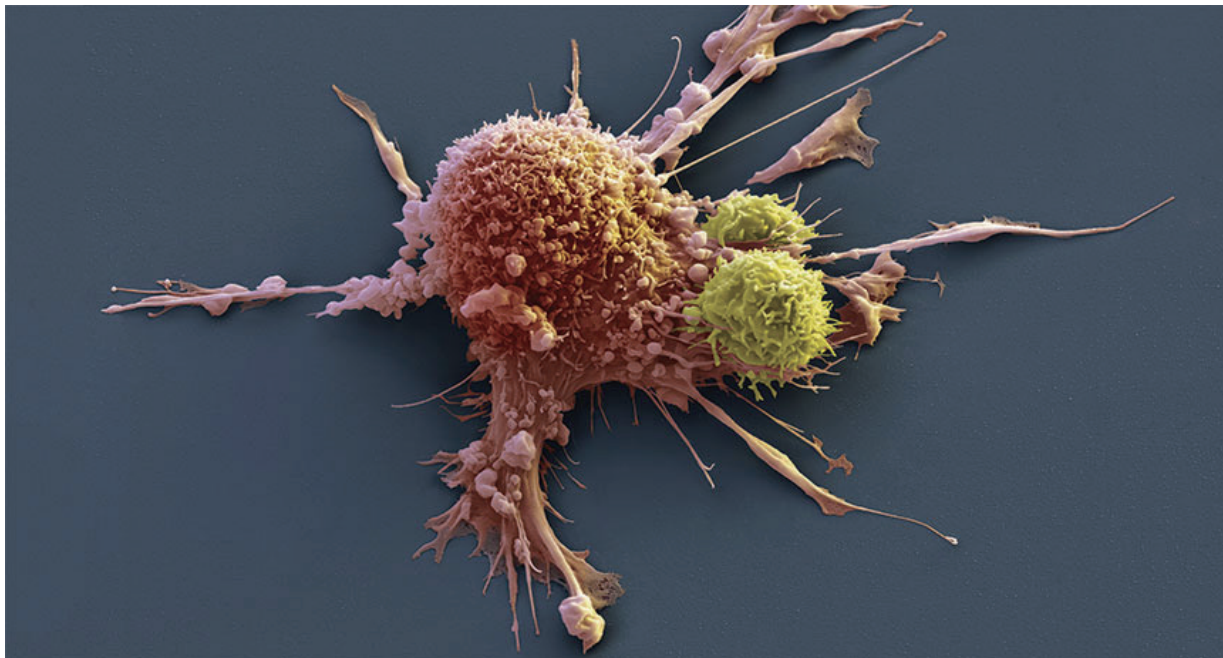


电镜下，T细胞（黄色）正在攻击癌细胞（紫色）



松开免疫系统的“刹车”

撰文·供图

奇云
(淮南联合大学)

解读2018年诺贝尔生理学或医学奖，不能不说肿瘤免疫治疗。而调控人体的免疫系统，又是肿瘤免疫治疗的关键。

我们的身体每时每刻都面临着“内忧外患”。所谓“外患”，是指各种外来的病原体，包括细菌、病毒、真菌和寄生虫等。而“内忧”，则是指机体内部产生的有害物质，包括细胞代谢废物、细胞碎片以及“叛变”的细胞——癌细胞等。好在我们人体有一个严密的免疫系统，它由免疫器官（骨髓、胸腺、脾脏、淋巴结、扁桃体、小肠集合淋巴结、阑尾等）、免疫细胞（淋巴细胞、单核吞噬细胞、中性粒细胞、嗜碱粒细胞、嗜酸粒细胞、肥大细胞、血小板等）和免疫分子（补体、免疫球蛋白、干扰素、白细胞介素、肿瘤坏死因子等细胞因子等）所组成。

免疫系统有免疫防御、免疫自稳和免疫监视三大功能。

“免疫防御”功能是指机体抵抗外界病原体的感染，从而使身体保持健康。打个比方，免疫系统就像一支精密的军队，24小时昼夜不停

地保护着我们的健康。当有细菌、病毒、真菌、寄生虫等“外敌”入侵的时候，免疫系统可以立即调动不同功能的免疫“部队”，来对付入侵的“敌人”。

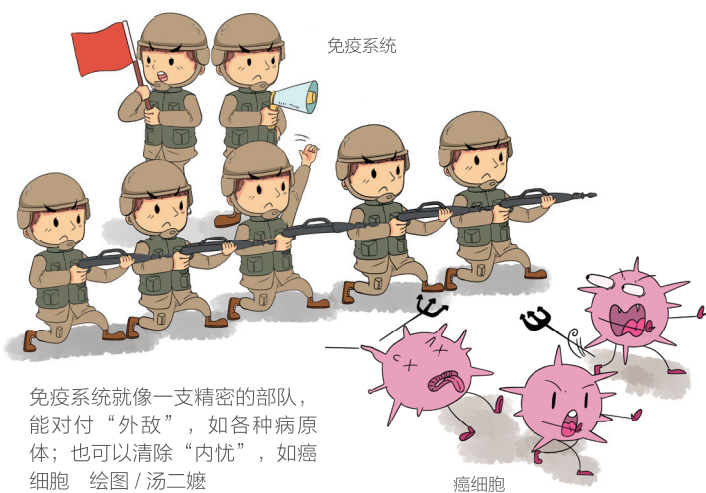
“免疫自稳”功能是机体清除体内衰老、死亡或损伤的细胞的能力。人体内的各种组织、细胞不断地进行新陈代谢来维持机体的健全，同时也必须从体内不断地清除衰老和死亡的细胞，在这方面免疫系统的自稳功能起着重要的作用。

“免疫监视”功能是指识别和消灭体内产生的突变细胞。在各种因素影响下，体内经常会发生一些细胞的变异，这些细胞进一步演化就会成为癌细胞。而机体的免疫监视功能可以起到“免疫监视员”的作用，及时发现并清除体内的异常细胞，避免肿瘤的发生。如果这种功能下降或消失，人体就有可能会发生癌症。

需要说明的是，人体免疫系统的免疫功能也不能过强。如果免疫功能过强，会对“自己人”下手，把正常细胞当作衰老或损伤的细胞来清除，导致人体出现自身免疫性疾病。

在解决“内忧”方面，尤其是清除癌细胞方面，T细胞是主力军。T细胞就像在城中巡逻的士兵，一旦发现异常，立即采取行动，将叛变扼杀在摇篮中。这种功能是通过亿万年的进化而来，细胞之间已经形成的一种默契，异常的细胞会释放“我是异常细胞”的信号，T细胞则能发现并阅读这些信号，启动清除异常细胞的程序，这种进化机制保证了机体的正常运行。也就是说，T细胞在抗击机体病原体的战斗中，担负着免疫应答重任。整个过程大致分为三个阶段：T细胞对抗原的识别、T细胞活化并增殖分化、效应T细胞的产生及免疫执行（清除癌细胞）。

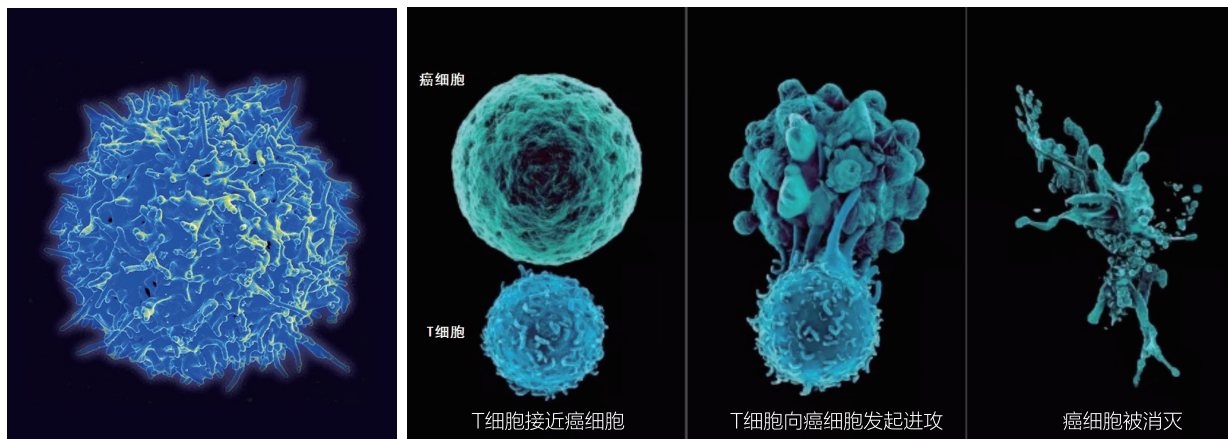
人类主要组织相容性复合体（major histocompatibility complex，简称MHC）参与抗原的识别与呈递。具体的情况是这样的：抗原呈递细胞（antigen-presenting cells，简称APC）通过处理将抗原肽与MHC结合呈递给T细胞，这是T细胞活化所需的第一信号；紧接着T细胞与APC发生相互作用，APC细胞膜上的分子与T细胞表面的特异性受体——T细胞受体（T cell receptor，简称TCR）分子结合，传递相应的信号。这类信号分为两类：一类是正向调节的协同刺激信号（co-stimulatory），另一类是负向调节的协同抑制信号（co-inhibitory）。协同刺激信号叠加抗原呈递的第一信号，可以使T细胞活化，使其发挥正常的免疫功能。而负向调节的协同抑制信号，则可阻断T细胞的活化。这就是机体免疫调控的重要机制。



免疫系统就像一支精密的部队，能对付“外敌”，如各种病原体；也可以清除“内忧”，如癌细胞 绘图/汤二嬷

T细胞上有许许多多叫作“CD**”的蛋白质表达，它们不同程度地影响着T细胞的工作。现已鉴定出的T细胞表面的协同刺激分子有CD27、OX40（又叫CD134）、CD28等，协同抑制分子有CTLA-4、PD-1、LAG-3、Tim-3等。当T细胞表面的这些蛋白分子与相应的配体结合后，便会产生相应刺激或抑制信号，从而调控T细胞的反应。癌细胞可以通过表达相应的负向调节蛋白，如PD-L1/PD-L2，结合T细胞表面的协同抑制蛋白分子PD-1，使T细胞无法活化，从而产生“免疫逃逸”。

免疫系统的T细胞表面的受体，可以识别抗原物质产生后续的作用。同时，T细胞表面也会有很多其他辅助分子来帮助完成这一过程。其中，就存在发挥负向调控的受体分子，可以对T



左：电镜下的T细胞 右：T细胞清除癌细胞的过程



20世纪80年代，詹姆斯·艾利森博士在实验室

细胞的免疫效应活动及时“踩刹车”，防止免疫应答过于剧烈和长时间工作，避免自身免疫性疾病对机体的损伤。

这种对T细胞的激活和抑制，是需要精确、及时调控的。而在肿瘤微环境中的T细胞，这种平衡往往被打破——癌细胞“狡猾”地利用其自身表达的配体，与T细胞表面的这些负调控分子受体结合，有效抑制住T细胞的抗肿瘤效应，从而产生免疫逃逸。譬如：T细胞表面的跨膜受体CTLA-4和PD-1，在肿瘤诱导的免疫耐受中就

发挥了重要作用（CTLA-4和PD-1是2018年诺贝尔生理学或医学奖的主角）。将CTLA-4“手刹”放下和PD-1“脚刹”松开，使得部分效应T细胞能够恢复杀伤癌细胞的“战斗力”。

至于肿瘤免疫治疗，它包含了很多不同类型。凡基于人体免疫系统的癌症治疗方法都叫肿瘤免疫治疗，也叫治肿瘤免疫疗法。例如通过免疫分子（如抗体、细胞因子治疗等）、免疫细胞（如体外提取和/或扩增的淋巴细胞、巨噬细胞、树突状细胞、天然杀伤细胞、血小板等）而开发的治疗方案，都属于免疫治疗的范畴。目前，肿瘤的免疫治疗主要分为两大类。一种把肿瘤的特征“告诉”免疫细胞，让它们去定位、识别、杀伤它们，这种疗法一般就是“细胞免疫疗法”。另一种是解除肿瘤对免疫的耐受和屏蔽作用，阻止癌细胞给免疫系统“踩刹车”，解除它们的抑制功能，也就是所谓的免疫负调控，这种疗法就是“免疫检查点抑制疗法”。2018年诺贝尔生理学或医学奖得主詹姆斯·艾利森推动的CTLA-4抑制剂和本庶佑开发的PD-1抑制剂，都属于这一类。



紫红色障碍物为癌细胞，奔驰的蓝色汽车为免疫细胞（主要是T淋巴细胞）。本来，免疫细胞能杀死癌细胞（汽车冲撞碾压紫红色障碍物），但是，车子的脚刹和手刹（黄色）被启用了，车子被停了下来。詹姆斯·艾利森（1996年）和本庶佑（1992年）分别发现，CTLA-4（1）和PD-1（2）的抗体（绿色）能解除这两个刹车系统，汽车能再次冲向障碍物（癌细胞死亡）。此图片来源于诺贝尔奖网站

如果把免疫系统比作一辆车的话，要想让它跑起来，不但要踩油门，还要松开刹车才行。很多癌细胞之所以逃过了免疫系统的围剿，不是因为免疫系统没有识别出癌细胞，也不是因为免疫系统没有被激活，而是因为狡猾的癌细胞进化出了一种特殊手段，偷偷踩下了免疫“刹车”！

第一个重要的刹车系统是法国免疫学家皮埃尔·戈尔施泰因 (Pierre Golstain) 于1987年首先发现的，这套系统的主角是CTLA-4蛋白质。这个“刹车”蛋白位于T细胞表面，平时不起作用，但如果它和CD80 (又叫作B7-1) 或者CD86 (又叫作CD28LG2或B7-2) 这两种蛋白质发生特异性结合的话，便会启动刹车功能，阻止T细胞被激活。也就是说，CTLA-4会和CD家族的CD80、CD86共同联手，给T细胞放出“关”的信号。因此，阻断免疫检查点B7/CTLA-4，可以增强肿瘤特异性T细胞的激活作用。

第二个重要的刹车系统是由日本京都大学的本庶佑和美籍华裔科学家陈列平分别发现的。本庶佑教授于1992年在小鼠T细胞表面发现了另一个具有刹车功能的蛋白质，取名为PD-1。在本庶佑之后，陈列平教授于1999年发现了和PD-1配对的受体蛋白PD-L1 (陈列平当时称之为B7-H1)。这套系统比上一套系统更厉害，当PD-1和PD-L1发生特异性结合后，T细胞便会启动自杀程序，还没等奔赴前线呢，就自己

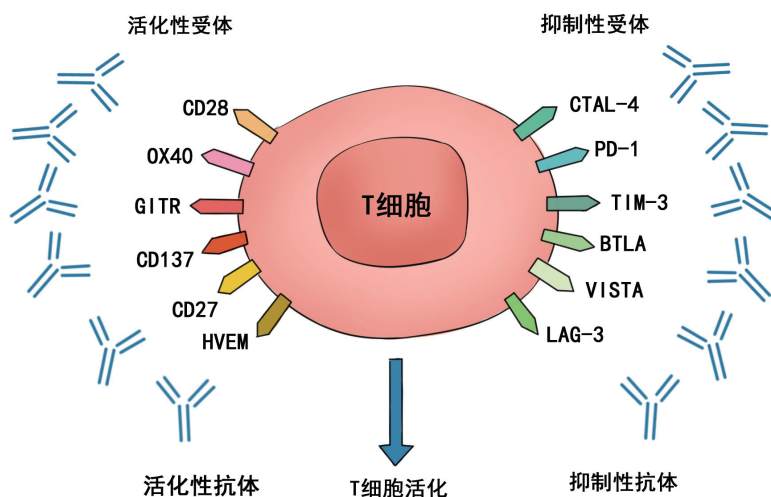
先把自己搞死了。

有机体之所以进化出这么多刹车系统，就是为了防止免疫系统失去控制，盲目攻击自身。有人曾经用基因敲除法培育出不带CTLA-4蛋白的小鼠，结果发现它们都活不到成年就死于各种自身免疫性疾病了。

写到这里必须说明一下，本文涉及多种不同的蛋白质，它们的名字都很难翻译，也没有必要翻译，因为全世界所有的科学家都已经习惯于使用它们的缩写进行交流，于是这些名称的本意已经不重要了，普通读者更不必理会。至于PD-1、PD-L1和CTLA-4，后面有更加深入、有趣的介绍。

言归正传，随着CTLA-4以及PD-1的功能被揭示，免疫治疗的新思路就此打开，相应的临床实验也逐步开展。与之前经典的针对癌细胞的治疗方案，以及早期的干扰素激活等免疫调节方案相比，抑制刹车机制以激活T细胞的免疫疗法，展现了前所未有的治疗潜力，特别是对于恶性程度高的难治性癌症。如今，美国食品药品监督管理局 (FDA) 已批准多项与CTLA-4与PD-1、PD-L1相关的免疫检查点抑制剂单用或者联用治疗癌症，世界各地也有大量的早期临床实验正在进行中。我们欣喜地看到，两位诺奖获得者的革命性发现，带给我们关于肿瘤治疗的全新认识。

(责编 桑新华)



T细胞免疫检查点的共信号机制系统——肿瘤免疫的“刹车”和“油门” 绘图 / 汤二嫫