

## 甲胎蛋白与肝癌的生物治疗

王兴旺 谢弘 (中国科学院上海细胞生物学研究所 上海 200031)

原发性肝癌(PHC)为“癌中之王”,治疗上一直未取得突破性进展,其复发与转移更是目前面临的挑战。自从60年代证实甲胎蛋白(AFP)为癌胚蛋白以后,经过近30年的临床验证,表明AFP为早期诊断PHC的最有价值的生化标志。不仅如此,AFP及其mRNA还有可能用于PHC复发与转移的监测。AFP在肝癌生物治疗中的重要意义在于其转录调节序列能指导治疗基因在肝癌细胞中特异性表达以及基于其对肝癌生长的调节作用可望成为肝癌生物治疗的理想靶点。

90年代初期,人们就开始考虑用AFP启动子或增强子序列选择性调控治疗基因在肝癌细胞中表达,但之后进展缓慢。主要原因是:第一,PHC患者中有80%~90%伴有慢性肝病(尤其是肝炎后肝硬化)。在采用AFP转录调节序列调控杀伤性基因表达时,可能对AFP阳性的癌旁组织造成损伤,产生毒副作用。第二,已克隆的人AFP转录调节序列含有沉默子序列,靶组织特异性活性不高;组装入逆转录病毒载体中也相当困难;如果组装入腺病毒之类的大容量载体中,表达水平亦受到一定限制。值得欣慰的是,晚近人们已着手对天然的AFP转录调节序列进行改建。例如,可将含沉默子活性的序列删除,并将增强子片段与启动子核心区域相连,构建成新的基因转录调控元件。也可从染色体DNA中克隆AFP增强子序列,并与白蛋白启动子序列串联成联合转录调节序列。相比之下,人们更倾向于将多种靶向载体的优点集中在一起,构建一个具有多种靶向特征的可精确调控的载体系统。相信随着技术上的进步和基因治疗从实验研究走向临床,未来几年在AFP转录调控及其生物治疗意义的研究方面将会有更大的进展。

从现有的资料来看,AFP促进肝癌生长可能与以下两个方面有关:第一,AFP可能通过与肝癌细胞膜上的AFP受体结合,直接刺激细胞生长。已证实,肝癌细胞膜上存在AFP受体;在一些肿瘤细胞,AFP能内化与再循环;用AFP抗体中和AFP或用反义寡核苷酸特异性封闭AFP基因表达,肝癌细胞生

长受到抑制;AFP与某些生长因子如血小板衍生的生长因子有一定的同源性;某些癌基因如c-jun, c-fos和c-myc等亦参与AFP基因的调控。因此,AFP很可能是人肝癌细胞合成的生长调节因子。AFP与其自身的受体结合后可能启动胞浆内一系列信号转导通路,进而活化或抑制相应基因的表达,并最终通过自分泌机制促进人肝癌细胞的生长。第二,AFP免疫抑制作用为解释其在体内促进肝癌生长提供了依据。已发现,AFP有广泛的免疫抑制活性(抑制巨噬细胞功能、抑制丝裂原诱导的T淋巴细胞增殖、抑制同种异体混合淋巴细胞反应、抑制自然杀伤细胞活性、减少T细胞依赖的抗体生成、提高抑制性T细胞活性、抑制杀伤性T细胞功能、抑制转化生长因子活性、抑制白介素1活性、抑制白介素2活性、抑制干扰素活性、抑制肿瘤坏死因子活性等)。这就提示,AFP可能通过其免疫抑制作用,使肝癌细胞逃脱宿主的抗肿瘤免疫反应,从而间接促进肿瘤生长。过去一向认为,AFP升高本身并不是病,不需要应用使其降低的药物。现在看来,并非如此。AFP对肝癌生长的促进作用,提示其有可能作为一种靶点物质在肝癌的生物治疗中发挥作用。尽管反义寡核苷酸在肝癌治疗应用中仍有不少困难,但此类药物具有特异性强和疗效确切等独特优势,因而具有十分诱人的应用前景。今后应加强AFP反义寡核苷酸防治肝癌的生物学基础、药理及临床等几方面的研究。此外,联合应用参与AFP基因表达调控的某些癌基因的反义物可望提高AFP反义治疗的效果。

总之,随着对AFP转录调控及其生物学特性研究的不断深入,AFP在肝癌生物治疗中的意义正引起国内外学者的广泛关注。我国于70年代就开始研究AFP,在AFP及其抗体诊治PHC方面曾取得不少成绩,其中不乏创新之处。PHC为我国最常见的恶性肿瘤之一,死亡率极高。今后应结合我国肝癌合并慢性肝病的特点,进一步加强AFP实验与临床生物治疗方面的研究。

(1998-08-27收稿;1998-11-09修回)