

T 细胞受体基因转导及应用的研究进展

张震

四川大学 四川成都

【摘要】在近年来的相关研究调查中发现，针对退性抗原的过继性免疫治疗，针对包括肿瘤在内的许多疾病进行治疗时，都能够获得相对来说较为有效的效果，这也是一种临床上具有潜力和应用价值的新型治疗方式。T 细胞识别抗原所形成的特异性与 T 细胞受体有极为密切的关联 T 细胞受体基因转导对于现代化的肿瘤过继免疫治疗提供了新的思路，通过转到某些疾病相关的抗原反应性 T 细胞克隆，T 细胞受体基因能够使人外周血淋巴细胞形成对应的相关性抗原，在对患者进行临床治疗时获得了一定的效果，并且为研究人员提供了新的治疗思路。本文中针对 T 细胞、受体基因转导与应用作出了相应的研究，并针对 T 细胞受体基因转导技术进行了分析，旨在为 T 细胞受体基因转导技术的应用提供帮助与参考。

【关键词】T 细胞受体；基因转导技术；研究分析；免疫治疗

Research progress of T cell receptor gene transduction and application

Zhen Zhang

Sichuan University, Chengdu, Sichuan

【Abstract】In recent years, relevant research investigations have found that adoptive immunotherapy targeting degenerated antigens can achieve relatively effective results when treating many diseases including tumors, which is also a clinical A new type of treatment with potential and application value. The specificity formed by T cells recognizing antigens is closely related to T cell receptors T cell receptor gene transduction provides a new idea for modern adoptive immunotherapy of tumors, by transferring certain disease-related antigen reactivity T cell clones, T cell receptor genes can make human peripheral blood lymphocytes form corresponding related antigens, and have achieved certain results in clinical treatment of patients, and have provided researchers with new treatment ideas. In this paper, the corresponding research on T cell, receptor gene transduction and application is made, and the technology of T cell gene receptor transduction is analyzed, aiming to provide help and reference for the application of T cell receptor gene transduction technology .

【Keywords】T cell receptor; gene transduction technology; research analysis; immunotherapy

T 细胞受体是 T 细胞表面能够对蛋白质抗原进行识别和结合的一种特异性受体。当基因受到肿瘤抗原的刺激时，T 细胞受体就会对 APC 呈递的靶细胞表面抗原肽 MHC 复合物进行认知和识别达到认知抗原的效果。在抗原识别影响下所产生的细胞毒作用或者对细胞产生的杀伤效应，是通过 nk 细胞以及 CD8⁺T 细胞 T 细胞表面的 T 细胞受体与 CD3 分子形成的 T 细胞受体复合物，则能够为 T 细胞的活化提供相应的数字信号，使 T 细胞的稳定性得到有效的保障。在传统的治疗方案中，应用免疫治疗的

肿瘤抗原特异性 T 细胞。来源为 TIL 或者病人 pbmc 中形成的 clt 单克隆，但在近年来的临床使用中发现体外培养 T 细胞的单克隆不仅耗费时间，并且需要投入大量的资金和人员，同时在培养后依旧很难通过这一方式获得足够的治疗量。而近年来在相关研究调查中，通过基因技术分离出肿瘤相关抗原和肿瘤抗原，特异性 T 细胞受体基因，在这一技术的支持下，通过转导 T 细胞受体基因产生抗原特异性 T 细胞是相关研究的重点内容，而这也未获得有治疗价值的 T 细胞提供了新的手段。

1 T 细胞受体基因的转导技术

1.1 病毒载体系统

利用病毒载体将 T 细胞受体基因转导致 T，淋巴细胞能够获得较为良好的转导效率，而目前常用的病毒载体包括逆转录病毒载体、腺病毒载体以及慢病毒载体等多种不同的类型，而应用较为广泛的，并且最常用的一种 T 细胞受体转导病毒是以易转入病毒作为载体。

逆转录病毒是目前临床上首个被允许应用于治疗中的载体，这也是广泛在实验室研究和临床实验中应用的载体。而目前常用的逆转录病毒载体为 Moloney 小鼠白血病病毒所改建的各种易转录病毒载体。在进行实际的使用时，这类基因所具备的宿主极为广泛，在实际使用过程中能够高效的对细胞进行感染而感染的主要类型为处于分裂期的细胞，能够将其整合到细胞的基因组中，并且在实际使用时所产生的表达持续且稳定。理论上这一载体能够对几乎所有的靶细胞产生转染作用，但在实际使用时的转染效率相较于这以百分百的数据明显更低，其原因还尚不明确。

近年来相关研究人员通过改良的处理方式，在一定程度上使其转染效率得到了进一步的提升。例如荷兰研究人员通过密码修饰对人 T 细胞受体的 α 、 β 链恒定区基因能够产生改变作用，随后采用一转入病毒载体 LZRS 转入 CD8⁺T 细胞。并对其进行了相关随访调查后发现，在 4 个月内对其进行转染而形成的 T 细胞受体基因能够形成稳定的表达，并且产生的活性依旧较高。除此之外，也有研究人员在进行研究时，通过应用逆转录病毒载体的形式，直接将 TCR α β 基因转导致人初始 T 细胞中发现，在同样的病毒滴度下，将 MPSV 作为基础载体，相较于应用 MLV 作为基础载体所展现的转染效率和 T 细胞受体表达效率明显更高。当然在实际使用时出这些常规载体以外，研究人员也尝试通过构建其他载体的形式，将 T 细胞受体嵌入到载体中，而相较于传统的载体来说，转染效率也有了明显的增高大约有 10%增加至了 60%左右。而逆转录病毒在正对分裂期的细胞进行感染，而容纳外源基因的 DNA 片段长度不可超过 8KB，其中的病毒滴度较低并且无法纯化再整合时，也容易在外界因素的影响下出现插入突变的情况，进而引发癌变，在进行实际使用

时，需要相关工作人员引起重视并做好有效的管理。

1.2 理化转染技术

针对病毒载体的应用生物安全性进行分析，目前相关研究人员也在试图寻找一种能够完全替代基因治疗的途径，例如研究人员认为通过理化转染技术能够针对目的基因进行处理，并且大小无限制，在进行处理时操作简单，实际使用安全性较高。研究人员认为常用的理化转染技术包括电穿孔技术、磷酸钙共沉淀法和显微注射法等，但在进行实际使用时，并没有将其推广至 T 细胞受体基因的转导技术中。究其原因是由于在进行转染时加理化转染技术应用于其中，很难将基因直接转导致成熟的 T 细胞中，并且在进行处理时产生的转染效率相对较低，并不能够与病毒载体起到相应的作用，但也有研究人员发现一种新的 RNA 电穿孔技术，将其应用于 T 细胞受体基因的转导中能够获得良好的效果，并且转导效率甚至可以达到 90%，转导效率并不会受到时间影响而出现不良状况，在最佳的电转条件下，T 细胞受体的 ra 电穿孔技术，能够针对 p35 特异性的基因转导效率达到 95%以上。

2 TCR 的应用进展

2.1 肿瘤治疗方面

研究人员在研究调查中显示，通过 T 细胞受体基因对 T 细胞进行修饰，能够发挥特异性免疫调节或细胞毒性，将其应用于恶性肿瘤等相关疾病的临床治疗中产生的治疗效果极为良好。肿瘤相关特异性 T 细胞受体基因在临床上应用于肿瘤的治疗中，最初是应用于黑色素瘤的治疗中。这是由于在临床研究时发现黑色素瘤相较于其他的肿瘤细胞来说，具有良好的抗原提呈性。黑色素瘤的相关抗原常见的包括酪氨酸酶，gp100 相较于其他的肿瘤抗原活性来说明显更高，将其应用于黑色素瘤的临床治疗中，能够获得较为良好的效果。研究人员也针对这一数据进行了调查后发现 T 细胞受体基因转导病人 pbl 能够在体意外产生肿瘤反应性 CTL，应用于转移性黑色素瘤患者的临床治疗中，产生的效果也较为良好。

在近年来的研究调查中发现，T 细胞受体基因转导不仅应用于黑色素瘤的治疗上，能够获得良好的效果，同时将其应用于肝癌、乳腺癌和卵巢癌的治疗中能够获得较为良好的效果。同时研究人员针

对卵巢癌细胞和乳腺癌细胞进行研究后发现, 大约有 60% 的卵巢癌细胞和 25% 的乳腺癌细胞都会表达 CDR2。研究人员通过克隆抗体, 并且将编码的 T 细胞受体的 RNA 通过电穿孔将其加入到人的 T 细胞中, 能够对 CDR2 表达的肿瘤细胞产生极为高效的杀伤作用, 将其应用于妇科癌症的临床治疗中产生的疗效良好, 并且理论疗效也十分优秀。

2.2 T 细胞受体 DNA 疫苗方面

T 细胞受体基因不仅能够作为靶向性的治疗向导基因, 同时还可将其应用与靶基因的临床治疗中。而在近年来的临床研究中, 将 T 细胞受体 DNA 疫苗应用于某些疾病的治疗中, 已经受到了医务人员的重视。T 细胞受体 DNA 疫苗属于一种基因疫苗, 通过在机体内部对抗原进行诱导使其形成特异性的免疫应答, 能够选择性的杀伤致病性, T 细胞使其失活起到发挥治疗作用的效果。目前应用于自身免疫性疾病的临床治疗中的相关研究较多, 并且研究人员针对其动物模型作出了探讨, 在进行实际处理时, 也能够获得良好的作用。

研究人员通过采用实验性、自身免疫性心肌炎的相关动物模型进行研究, 发现对其外周血、T 细胞进行谱型分析, 行谱型分析发现 TCRV38.2, V β 10 和 V β 12T 细胞存在寡克隆扩增。进一步研究发现 VB10 的扩增在发病期间始终存在, 而 V β 8.2 的寡克隆扩增主要存在于发病早期。他们用这 2 种基因制成 TCRDNA 疫苗对 EAE 鼠进行治疗, 结果病鼠的组织损伤程度降低, 证明有一定的治疗作用。

3 总结

免疫治疗是目前临床上针对恶性肿瘤和其他疾病进行治疗的一种重要辅助方式, tcr 基因转导应用于肿瘤的免疫治疗, 以及其他疾病的临床治疗中所展现的潜力和应用价值巨大, 并且随着今后的进一步深入研究, 研究人员必然能够通过各种现代化的医疗手段, 克服实际治疗的缺陷, 将其应用于各种疾病的临床治疗中, 依旧能够获得良好的效果。

参考文献

[1] 朱永常, 郝冰涛. T 细胞受体基因 Tcr α 和 Tcr β 的重排过程及其调节机制[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2022, 42(09):737-743.

[2] Lutskovich D., Stolyarova E., Polyakova E., Meleshko A.. Significance of Identification of Immunoglobulin and T-Cell Receptor Gene Rearrangements for the Diagnosis and Monitoring of Minimal Residual Disease in B-Linear Acute Lymphoblastic Leukemia [J]. Laboratory Diagnostics Eastern Europe, 2022, 11(3).

[3] 徐道俊, 周巧, 何志宇, 李美玲, 司俊波. T 细胞受体基因转导的 T 细胞在肿瘤治疗中的研究进展[J]. 药物生物技术, 2022, 29(02):192-200.

[4] 李伟, 施炜星, 杜盈, 王倩, 杨春霞. T 细胞受体基因转导 T 细胞免疫治疗技术的研究进展[J]. 生命科学, 2017, 29(11):1197-1204.

[5] 许洁, 张科平, 葛岩, 颜黎栩, 朱小兰, 庄恒国, 刘艳辉. 免疫球蛋白和 T 细胞受体基因克隆性重排两种临床检测方法的比较[J]. 中华病理学杂志, 2017, 46(05):342-344.

[6] 安军, 蔡松旺, 李昀, 张军航. WT1 多肽特异性 T 细胞受体基因转导正常 T 细胞的抗肿瘤效应[J]. 南方医科大学学报, 2014, 34(09):1319-1323.

[7] 查显丰, 陈少华, 杨力建, 郁志, 卢育洪, 吴秀丽, 李滔, 李扬秋. CML 抗原相关 TCR V α 13/ β 21 和 V α 18/V β 21 基因修饰 T 细胞的研究[A]. 中国免疫学会 (Chinese Society for Immunology). 第八届全国免疫学学术大会论文集 [C]. 中国免疫学会 (Chinese Society for Immunology): 中国免疫学会, 2012:576.

[8] 查显丰, 李扬秋. 抗原特异性 T 细胞受体基因转导技术优化策略的研究进展[J]. 国际免疫学杂志, 2010, (03):173-176+224.

收稿日期: 2022 年 11 月 12 日

出刊日期: 2022 年 12 月 12 日

引用本文: 张震, T 细胞受体基因转导及应用的研究进展[J]. 国际遗传前沿杂志, 2022, 3(1):7-9

DOI: 10.12208/j.ijgf.20220003

检索信息: 中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

版权声明: ©2022 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。 <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS