维普资讯 http://www.cqvip.com

HPV编码的蛋白。因此,整合常被认为是癌前病变转变为癌的激活机制之一[3]。HPV中的16型和18型是引发宫颈癌的主要型别。有研究发现HPV18感染在腺癌及腺鳞癌中更常见[4]。而且更易发生骨盆淋巴结转移和间质浸润,复发率也相对较高[5]。整合HPV18基因到宿主细胞后对癌的发生发展起决定性作用。其基因编码两种蛋白E1及E2。E2能结合HPV的早期启动子,从而抑制E6、E7转录。高危型HPV感染宫颈上皮后,病毒组DNA整合到染色体中,其E6和E7基因产物的持续表达,是诱发宫颈癌的主要原因[6]。因此,E2失去表达后将导致病毒癌基因的激活。在HPV18感染的细胞株中E2处于灭活状态,E2的功能即是抑制癌的发展[7]。将E2导入HPV感染的癌细胞中将抑制细胞生长,使其细胞周期停在G1期,衰老及凋亡。E2蛋白作为病毒DNA复制和基因表达的主要调控蛋白,在感染早期的病毒复制阶段和宫颈上皮内瘤变Ⅰ期(CINⅠ)高表达。这是因为在宫颈上皮瘤后期病变和高恶性度的宫颈癌中,病毒基因组线性化整合入人基因组中时,E2基因已经发生了断裂[8]。最近也有研究发现,机体针对HPV16之E6、E7蛋白的细胞免疫在有些时候并不能彻底清除HPV感染的细胞,说明机体对高危型HPV病毒(HPV16、HPV18)E6、E7蛋白的反应与病变的自行消退没有必然联系。Brandsma发现在兔乳头瘤(cottontail rabbit papillomavirus,CRPV)模型中,表达HPV E2的腺病毒疫苗能清除HPV的感染[9]。由此本文认为,E2蛋白将是一个新的治疗性靶蛋白。现阶段有关E2基因的疫苗已在宫颈上皮内瘤变中取得了初步的研究进展[10]。HeLa细胞是宫颈癌细胞株系,因整合HPV18 E2基因而永生化。在本文的研究中,体外刺激外周血单个核细胞(PBMC),诱导表位特异性CTL时,加入表位肽的同时也加入了rhIL-2,培养2周后见到明显的淋巴细胞增殖。在实验的最后结果中,肽段1、2、3的溶破率分别为60.00%、71.29%和80.00%,都具有明显的杀伤效应,说明三条备选肽段均为HPV18E2蛋白的有效CTL表位。也为以后宫颈上皮内瘤变的治疗性多肽疫苗研制打下基础。

[参考文献]

[1] Arias Pulido H, Peyton CL, Torrez Martinez N, et al. Human papillomavirus type 18 variant lineages in United States populations characterized by sequence analysis of LCR-E6, E2, and L1 regions[J]. Virology, 2005,338(1):22-34.

[2] Thierry F, Benotmane MA, Demeret C, et al. A genomic approach reveals a novel mitotic pathway in papillomavirus carcinogenesis[J]. Cancer Res, 2004,64(3): 895-903.

[3] Green KL, Gaston K. Development of a topical protein therapeutic for human papillomavirus and associated cancers[J]. BioDrugs, 2006,20(4): 209-218.

[4] Huang LW, Chao SL, Chen PH, et al. Multiple HPV genotypes in cervical carcinomas: improved DNA detection and typing in archival tissues[J]. J Clin Virol, 2004,29(4):271-276.

[5] Im SS, Wilczynski SP, Burger RA, et al. Early stage cervical cancers containing human papillomavirus type 18 DNA have more nodal metastasis and deeper stromal invasion[J]. Clin Cancer Res, 2003,9(11): 4145-4150.

[6] DeFilippis RA, Goodwin EC, Wu L, et al. Endogenous human papillomavirus E6 and E7 proteins differentially regulate proliferation, senescence, and apoptosis in HeLa cervical carcinoma cells[J]. J Virol, 2003,77(2):1551-1563.

[7] Demeret C, Garcia Carranca A, Thierry F, et al. Transcription-independent triggering of the extrinsic pathway of apoptosis by human papillomavirus 18 E2 protein[J]. Oncogene, 2003,22(2):168-175.

[8] Albarran Y Carvajal A, de la Garza A, Cruz Quiroz BJ, et al. MVA E2 recombinant vaccine in the treatment of human papillomavirus infection in men presenting intraurethral flat condyloma: a phase I/II study[J]. Bio Drugs, 2007, 21(1): 47-59.

[9] Brandsma JL, Shlyankevich M, Zhang L, et al. Vaccination of rabbits with an adenovirus vector expressing the papillomavirus E2 protein leads to clearance of papillomas and infection[J]. J Virol, 2004,78(1):116-123.

[10] Garcia Hernandez E, Gonzalez Sanchez JL, Andrade Manzano A, et al. Regression of papilloma high-grade lesions (CIN 2 and CIN 3) is stimulated by therapeutic vaccination with MVA E2 recombinant vaccine[J]. Cancer Gene Ther, 2006,13(6): 592-597.

(编辑:余汇洋)

关于日期的用法

公历世纪、年代、年、月、日和时刻 例如:公元前5世纪、20世纪90年代、1995年6月8日14时30分。

表示年份要写全称,1995年不能写成95年或95年;1953—1958年不能写成1953—58年。年月日可以写成1995-06-08。时刻用":"分隔的形式。如:13时45分8秒可以写成13:45:08。

(本刊编辑部)