

应用微生物与肿瘤相关性研究成果为防治肿瘤服务

闻玉梅

自从 Rous 肉瘤病毒被发现以来,许多学者们曾致力于研究肿瘤病毒病因,并已取得令人瞩目的成绩。虽然目前仅有人 T 淋巴细胞白血病病毒 1 型 (HTLV-1) 可以肯定为肿瘤的病因外,许多病毒如乙型肝炎病毒 (HBV) 与肝癌,人乳头瘤病毒与宫颈癌,EB 病毒与 Burkitt 淋巴瘤、鼻咽癌,人类疱疹病毒 8 型 (HHV-8) 与 Kaposi 肉瘤间的高度相关性已不容置疑。近来,多瘤病毒 SV40 不仅已证实在动物中可引起原发性脑肿瘤及骨肿瘤外,在对 1 793 例癌症患者中也发现了 SV40 感染是高危因素,并可能在人类恶性肿瘤的发展中起作用^[1]。除病毒外,幽门螺杆菌感染与胃癌的相关性研究,也促进了对微生物慢性感染与肿瘤发生、发展间关系的研究^[2]。

绝大多数对病原微生物与肿瘤相关性的研究均起始于血清流行病学或分子流行病学,从广大人群的微生物感染与肿瘤发病的前瞻性或横断面调查入手,当发现有一定相关性后,在实验动物中(包括裸鼠转基因动物,或人工造成免疫功能低下动物模型)或细胞培养中予以证实。当有初步结果或需进一步深入时,则采用分子生物学分析法,检测病原微生物的某一特定基因或蛋白,分析其作用。比较典型的例子是乙型肝炎病毒 (HBV) 的 X 蛋白,以及 16、18 基因型人乳头瘤病毒的 E6、E7 蛋白等。通过对 EB 病毒的潜伏抗原 EBNA、EBNA3C 以及 HTLV 的 Tax 蛋白的研究也取得了有应用价值的进展^[3,4]。

目前认为肿瘤的病因很可能是多源及综合性的。不少病原微生物感染可能仅是诱癌或促癌因素之一。环境因素(如食物品种、水质及饮食习惯,吸烟,密切接触某些化学物品、放射线等)均可能与病原微生物慢性感染协同导致肿瘤。不同种类的肿瘤中微生物致肿瘤所占的地位也有所不同。根据现有资料分析,病毒所占的比例较其他种类的微生物更多。这可能与病毒必须在宿主细胞内繁殖并寄生于

宿主细胞中,可影响细胞的代谢、细胞基因或调控元件的正常功能与正常表达相关蛋白有关。此外,有些病毒通过整合入细胞的染色体,可以影响细胞的癌基因或抑癌基因等也是一种重要的机制。值得一提的是,由于病毒有与细胞密切相互作用的特点,利用病毒抗肿瘤也被认为是一种治疗方法。例如已发现恶性胸腺淋巴母细胞系 C58 (NT) D,当用大鼠 Parvo 病毒 (RPV/UT) 感染后,细胞进入凋亡。虽然有部分细胞在病毒复制后继续存活,但残存的细胞出现表型改变,并降低了致瘤性^[5]。其机制研究显示,Parvo 病毒的非结构蛋白通过宿主细胞基因的表观遗传修饰,逆转了肿瘤由恶性转为良性^[6]。除病毒外,其他微生物(如幽门螺杆菌)与肿瘤的相关性往往与构成慢性感染相关。但是有些微生物的慢性感染(如结核分枝杆菌)虽然可引起肉芽肿的形成,却并不致肿瘤。不同种类微生物引起慢性感染的机制不同,可能是主要的原因。

纵观微生物感染与肿瘤的研究,在转化研究成果有利于为肿瘤患者防治服务建议可加强以下方面研究。

(1) 在加强有关病毒与细胞相互作用的研究中,进行机制研究的同时,应重视发现新的有早期诊断价值的微生物或细胞标记物,并在临床实践中予以考核。

(2) 在研究病原微生物致病的因子及其机制中,进一步考虑综合因子的实验研究,特别是在用实验动物研究中,实验人员要加强与环境卫生专家的交叉与交流,适当增加有环境因素的组别进行综合性研究。

(3) 对已知与肿瘤高度相关的病原微生物,发展或改进已有的预防性疫苗,提高免疫效果,保证其安全性,并且建立长期随访的队列。由于肿瘤的发生是一个长期过程,要保证有足够的经费及人员从事随访,否则研究会半途而废。

(4) 可考虑在肿瘤治疗中引进或创建用微生物治疗的新方法,以补充现有的治疗方案。

(下转第 10 页)

作者单位:复旦大学上海医学院教育部/卫生部医学分子病毒学重点实验室,上海 200032

通讯作者:闻玉梅, E-mail: ymw@shmu.edu.cn

- virus genotypes on the progression of chronic type B liver disease. *Hepatology*, 2003, 37:19~26
7. Yuen MF, Sablon E, Yuan HJ, et al. Significance of hepatitis B genotype in acute exacerbation, HBeAg seroconversion, cirrhosis-related complications, and hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2003, 37:562~567
 8. Orito E, Ichida T, Sakugawa H, et al. Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. *Hepatology*, 2001, 34:590~594
 9. Ishikawa K, Koyama T, Masuda T. Prevalence of HBV genotypes in asymptomatic carrier residents and their clinical characteristics during long-term follow-up: the relevance to changes in the HBeAg/anti-HBe system. *Hepatol Res*, 2002, 24:1
 10. Chu CJ, Hussain M, Lok AS. Hepatitis B virus genotype B is associated with earlier HBeAg seroconversion compared with hepatitis B virus genotype C. *Gastroenterology*, 2002, 122:1756~1762
 11. Westland C, Delaney W, Yang H, et al. Hepatitis B virus genotypes and virologic response in 694 patients in phase studies of adefovir dipivoxil. *Gastroenterology*, 2003, 125:107~116
 12. Lindh M, Horal P, Dhillon AP, et al. Hepatitis B virus DNA levels, precore mutations, genotypes and histological activity in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*, 2000, 7:258~267
 13. Chan HL, Tsang SW, Liew CT, et al. Viral genotype and hepatitis B virus DNA levels are correlated with histological liver damage in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. *Am J Gastroenterol*, 2002, 97:406~412
 14. Wai CT, Chu CJ, Hussain M, et al. HBV genotype B is associated with better response to interferon therapy in HBeAg (+) chronic hepatitis than genotype C. *Hepatology*, 2002, 6:425~430
 15. Akuta N, Suzuki F, Kobayashi M, et al. The influence of hepatitis B virus genotype on the development of lamivudine resistance during long-term treatment. *J Hepatol*, 2003, 38:315~321
 16. Mizokami M, Nakano T, Orito E, et al. Hepatitis B virus genotype assignment using restriction fragment length polymorphism patterns. *FEBS Lett*, 1999, 450:67~71
 17. Lin X, Ma ZM, Yao X, et al. Replication efficiency and sequence analysis of full-length hepatitis B virus isolates from hepatocellular carcinoma tissues. *Int J Cancer*, 2002, 102:487~491
 18. 武力, 袁正宏, 何丽芳, 等. 两株乙型肝炎病毒基因结构分析及其复制和抗原表达特性的比较. *病毒学报*, 2000, 16:116~122
 19. Xu DZ, Huang KL, Zhao K, et al. Vaccination with recombinant HBsAg-HBIG complex in healthy adults. *Vaccine*, 2005, 23:2658~2664
 20. Yao X, Zheng BJ, Zhou J, et al. Therapeutic effect of hepatitis B surface antigen-antibody complex is associated with cytolytic and non-cytolytic immune responses in hepatitis B patients. *Vaccine*, 2007, 25:1771~1779
 21. Erhardt A, Reineke U, Blondin D, et al. Mutations of the core promoter and response to interferon treatment in chronic replicative hepatitis B. *Hepatology*, 2000, 31:716~725.
 22. Lok AS, Akarca US, Greene S. Predictive value of precore hepatitis B virus mutations in spontaneous and interferon induced hepatitis B e antigen clearance. *Hepatology*, 1995, 21:19~24
 23. Tsubota A, Arase Y, Ren F, et al. Genotype may correlate with liver carcinogenesis and tumor characteristics in cirrhotic patients infected with hepatitis B virus subtype adv. *J Med Virol*, 2001, 65:257~265
 24. Chan HL, Wong ML, Hui AY, et al. Hepatitis B virus genotype C takes a more aggressive disease course than hepatitis B virus genotype B in hepatitis B e antigen-positive patients. *J Clin Microbiol*, 2003, 41:1277~1279

(收稿日期:2007-12-17)

(上接第 3 页)

参 考 文 献

1. Vilchez RA, Butel JS. Emergent human pathogen simian virus 40 and its role in cancer. *Clin Microbiol Rev*, 2004, 17:495~508
2. Bockert S, Schwarz T, Michlke S, et al. Functional analysis of the cag pathogenicity island in *Helicobacter pylori* isolates from patients with gastritis, peptic ulcer and gastric cancer. *Infect Immun*, 2004, 72:1043~1056
3. Kaul J, Murakami M, Choudhuri T, et al. Epstein-Barr virus latent nuclear antigen can induce metastasis in a nude mouse model. *J Virol* 2007, 81:10352~10361
4. Sieburg M, Tripp A, Ma J-W, et al. Human T cell leukemia virus type-1 (HTLV-1) and HTLV-2 Tax oncoproteins modulate cell cycle progression and apoptosis. *J Virol*, 2004, 78:10399~10409
5. Ueno Y, Harada T, Iseki H, et al. Propagation of rat parvovirus in thymic lymphoma cell line C58 (NT) D and subsequent appearance of a resistant cell clone after lytic infection. *J Virol*, 2001, 75:3965~3970
6. Iseki H, Shimizukawa R, Sugiyama F, et al. Parvovirus nonstructural proteins induce an epigenetic modification through histone acetylation in host genes and revert tumor malignancy to benignancy. *J Virol*, 2005, 79:8886~8893

(收稿日期:2008-03-14)