

# 利用肿瘤抗原多肽疫苗进行肿瘤的免疫治疗

王 敏 陈慰峰

北京大学医学部免疫学系, 北京 100083

**摘要** 利用肿瘤抗原多肽疫苗进行肿瘤的临床免疫治疗已成为肿瘤根除性治疗的重要发展方向。随着诱导机体免疫应答的各类不同肿瘤抗原的不断发现, 多种肿瘤多肽疫苗已进入临床试验, 并取得一定的效果。但高效广谱的疫苗还有待于进一步研究。文中总结了设计选用肿瘤多肽疫苗的依据和原则, 着重阐述了用作疫苗的肿瘤抗原的选择及其发展方向, 为研究肿瘤抗原多肽疫苗提供参考。

**关键词** 肿瘤抗原 多肽疫苗 细胞因子 肿瘤的免疫治疗

恶性肿瘤治愈率低、预后差, 其发病率在我国及全球都较高, 死亡率也很高。目前由于治疗恶性肿瘤的方法无法有效地根除残存的肿瘤细胞, 因而肿瘤的复发率较高。而免疫治疗从理论上来说完全可以解决这一问题。由于多肽疫苗副作用小、易于控制, 使得利用肿瘤抗原多肽疫苗进行的肿瘤免疫治疗成为肿瘤治疗的一个新的模式和热点。

在肿瘤病人和健康人体内, 均存在对肿瘤抗原特异性应答的杀伤 T 细胞(CTL)和 CD4<sup>+</sup> T 细胞前体。在肿瘤病人和健康人体内, 经常可以检测到对肿瘤抗原, 如黑色素瘤抗原-组织特异性分化抗原 Melan A/MART-1, 酪氨酸酶, gp100/Pmel 17 等的 CTL 应答<sup>[1-3]</sup>。有报道, 用这些抗原的多肽片段对肿瘤病人进行皮内注射, 可以诱导抗原特异性的 CTL 应答和迟发性超敏反应, 导致临床肿瘤的消退。当使用 gp100 和酪氨酸酶多肽抗原免疫 IV 期黑色素瘤病人后, 受试的 5 例病人免疫部位的淋巴结液中均检出了抗原特异性的 CTL; 其中 2 例病人的外周血中检出了抗原特异性的 CTL<sup>[4]</sup>。同样, 在对肿瘤共享(CT 抗原)MAGE-1, MAGE-3 的研究中也得到了类似结果。在给予 MAGE-3 抗原的多肽疫苗后, 25 位黑色素瘤病人中有 7 位发生暂时性肿瘤消退, 但很可能由于外周血中抗原特异性 T 细胞频率较低, 未检测出病人对 MAGE-3 的特异性 CTL<sup>[4]</sup>。使用 GM-CSF 为佐剂以提高皮肤 Langerhans 细胞的抗原提呈能力, 并联合使用 MAGE-1, MAGE-3 的

多肽疫苗, 不仅检测出了病人体内的 MAGE-3 特异性 CTL, 在 3 个月的免疫治疗过程中, 病人还发生了肝、肺转移癌的部分消退<sup>[5]</sup>。这些临床试验的结果, 为肿瘤的多肽疫苗治疗提供了希望和研究基础。

## 1 肿瘤抗原的分类

在以往对肿瘤的研究中, 已观察到多种恶性肿瘤的自发性消退, 包括黑色素瘤<sup>[6]</sup>、肾癌<sup>[7]</sup>、非小细胞性肺癌<sup>[8]</sup>、膀胱癌<sup>[9]</sup>及乳腺癌<sup>[10]</sup>等。这种现象提示我们, 机体的免疫系统能识别肿瘤抗原性物质并对其发生作用。自 20 世纪 80 年代末起, 来源于肿瘤病人体内的肿瘤特异性的杀伤 T 细胞, 包括 CD8<sup>+</sup> T 细胞和 CD4<sup>+</sup> T 细胞, 已得到大量克隆<sup>[11]</sup>。体外实验证明, 它们可以有效地杀伤肿瘤细胞。基于这些发现, 1991 年和 1995 年, van der Bruggen 及 Terry Boon 研究小组<sup>[12]</sup>和 Sahin<sup>[13]</sup>等分别建立了以肿瘤特异性 CTL 和抗体识别为基础的肿瘤抗原筛选方法, 并得到了大量可以诱导机体免疫应答的肿瘤特异性及相关性抗原。根据这些抗原的表达分布, 可将其分为如下 4 类。

### 1.1 肿瘤特异性表达抗原

只在肿瘤细胞表达(或在正常免疫豁免组织中也有表达), 而在正常细胞中不表达的抗原分子。包括: (i) 肿瘤共享抗原<sup>[11]</sup>, 又被称为 CT 抗原(Can-

2001-10-19 收稿, 2001-11-21 收修改稿

E-mail: yuwang67@yahoo.com

cer-Testis Antigens). 该抗原是在多种肿瘤组织中均有表达,而在除睾丸外的正常组织中无表达的抗原. CT 抗原虽然在睾丸表达,但由于睾丸组织不表达 HLA-I 类分子,使该组织成为免疫豁免组织,从而不受 CT 抗原特异性 CTL 的攻击. 这类抗原包括 MAGE 家族, BAGE, GAGE, NY-ESO-1, SSX-2 等. (ii) 基因突变所致的抗原<sup>[14,15]</sup>,即肿瘤细胞中突变基因编码的抗原分子. 这种基因突变改变抗原肽的一个或几个氨基酸残基,导致与 MHC 分子结合的亲和力改变或出现新的识别表位,而成为新的肿瘤特异性抗原. 如 p53,  $\beta$ -catenin 等. (iii) 由于不同剪切而产生的变异体或融合蛋白抗原<sup>[16]</sup>. 在肿瘤细胞中,常有正常基因的不同 mRNA 剪切体产生,它们成为新的变异体或融合蛋白,导致免疫应答,如 Hodgkin 病中的 restin, LDLR/FUT. (iv) 病毒基因编码的抗原<sup>[14,15]</sup>,如肾癌中发现的逆转录病毒 H 编码的 env 蛋白和 HOM-RCC-1, 14.

### 1.2 组织特异性分化抗原

该类抗原高表达于特定组织的肿瘤中,在其相应正常组织中低表达,而在其他正常组织或其他肿瘤中不表达,如黑色素瘤中发现的 tyrosinase, MART-1/MelanA, gp100/Pmel 17 等抗原.

### 1.3 过量表达的抗原

这类抗原指那些表达过量、超出维持机体自身耐受而诱发免疫应答的抗原. 许多肿瘤抗原均属于这一范畴. 它们在肿瘤组织中高表达,在正常组织中低表达. 如 galectin-9, HER2/neu, HCA519<sup>[17]</sup> 等.

### 1.4 肿瘤相关性自身抗原

肿瘤相关性自身抗原如 HOM-MEL-2 在正常组织和肿瘤组织中均具有相似的表达水平,但只诱导肿瘤病人的抗体免疫应答. 其机制可能是由于肿瘤导致的翻译后修饰的改变而引起抗原加工和/或提呈的改变<sup>[14]</sup>.

许多肿瘤抗原已被发现既可以诱导 CTL 应答,又可以诱导 CD4<sup>+</sup> T 细胞应答,从而为肿瘤治疗性疫苗的研制提供了大量的分子基础.

## 2 用作多肽疫苗的肿瘤抗原的选择

### 2.1 CT 抗原

进行肿瘤多肽疫苗的免疫治疗首先需要进行肿

瘤抗原的选择. 迄今为止,用于肿瘤免疫治疗的备选肿瘤抗原基本上是由 CTL 或抗体鉴定得到的,具有已知的免疫原性. 其中,由于 CT 抗原、突变抗原、肿瘤特异性变异体抗原等肿瘤特异性抗原只特异性地表达于肿瘤组织,由其衍生的疫苗不会引起针对自身正常组织细胞的免疫应答,使它们成为制备肿瘤多肽疫苗的首选抗原. 特别是 CT 抗原,由于它们在多种肿瘤中均有表达,可广泛用于多种肿瘤的免疫治疗,使它们成为肿瘤多肽疫苗抗原的首选. 如前所述, MAGE-1, MAGE-3 已应用于 I 期临床试验,并有消退肿瘤的报道. NY-ESO-1 是 1997 年 Chen 等<sup>[18]</sup>用肿瘤病人血清抗体筛选肿瘤抗原(SEREX)的方法从人食道癌中克隆得到的,是一个 CT 抗原. 它与多种实体瘤病人血清呈阳性反应,其 mRNA 在多种癌组织中表达. 实验证明, NY-ESO-1 不仅能诱导抗体应答,亦可诱导 CTL 应答,并发现了其自然产生的 CTL 识别表位及 CD4<sup>+</sup> T 细胞识别表位<sup>[19]</sup>,从理论上讲,既能诱导又可以维持抗肿瘤免疫应答. 利用 NY-ESO-1 多肽疫苗进行的晚期黑色素瘤病人的临床治疗实验证实了以上理论. 在接受治疗的 12 位病人中,7 位为 NY-ESO-1 血清抗体阴性,5 位为阳性. 前者经疫苗免疫后,有 4 位病人发生了 NY-ESO-1 多肽疫苗特异性的 CTL 和 CD4<sup>+</sup> 的 DTH 应答,后者虽未检测到 NY-ESO-1 特异性 T 细胞应答的变化,但 5 位病人中有 3 位的病情得到了控制<sup>[20]</sup>.

### 2.2 肿瘤变异体抗原

近年来,肿瘤变异体抗原得到了越来越多的关注. 研究发现,在 90% 的非息肉性直肠癌和 15% 散发的肿瘤中,存在不稳定的微卫星序列(MSI)<sup>[21]</sup>,指小片段重复 DNA 序列在染色体上的丢失或插入. 这种染色体的变异,将导致肿瘤细胞中发生变化的基因所编码的蛋白质合成提前终止、编码框位移或氨基酸的插入. 这种变化导致产生被免疫细胞识别的新表位. 研究发现,有 MSI 发生的直肠癌病人预后较好,在肿瘤组织中浸润的杀伤性 T 细胞数目较多,肿瘤细胞发生凋亡的频率较高<sup>[22]</sup>. 在用预测的表位刺激健康人和有 MSI 的肿瘤病人外周血后发现,两者均含有对肿瘤新出现的抗原表位应答的 CTL 前体细胞,经体外扩增后,其中一株 CTL 还可杀伤表达肿瘤新抗原的肿瘤细胞系. 说明体内存在自然发生的新抗原的 CTL 识别表位<sup>[23]</sup>. 这些结果为我们寻找更有效的肿瘤抗原疫苗提供了线索.

### 2.3 第二代肿瘤抗原

最新研究提出, 利用在肿瘤组织中过量表达、特异性表达或突变的、在肿瘤发生或细胞生存过程中起关键作用的分子, 可以为肿瘤的免疫治疗提供更为有效的备选抗原. 与上述 T 细胞或抗体筛选得到的抗原(具有已知的免疫原性, 又称为第一代抗原)不同, 这些备选抗原往往并不是由免疫学方法筛选得到的, 不具有已知的免疫原性. 而选择这种备选抗原(第二代抗原<sup>[24]</sup>)是希望能够克服第一代肿瘤抗原作为疫苗使用时的缺陷: (i) 第一代抗原是经抗原特异性 T 细胞或抗体筛选得到的, 其中大部分抗原局限于小范围肿瘤细胞的表达, 因此限制了它们作为肿瘤疫苗的广泛应用; (ii) 由于筛选方法的限制, 第一代肿瘤抗原大多数属于未知功能或其功能与肿瘤细胞生长关系不甚密切的分子, 因此, 在作为疫苗使用时, 如发生肿瘤抗原丢失, 失去该抗原的肿瘤细胞仍可以继续生长. 疫苗虽有暂时的肿瘤消退作用, 但不能最终根除肿瘤.

随着肿瘤遗传学方面的进展, 已经发现了越来越多的在肿瘤发生过程中起关键作用的分子. 它们在各种肿瘤细胞的生长过程中均起关键作用, 且在肿瘤细胞中大量表达, 而在正常成年组织中不表达或很少表达; 或对细胞生存至关重要的分子, 它们在肿瘤发生过程中突变, 但不影响其生物学功能, 并产生新的 T 细胞识别表位. 从理论上讲, 这些分子对机体的免疫系统来说为“非己”抗原, 可以诱导机体的免疫应答. 如果以这些分子作为肿瘤抗原疫苗, 即第二代抗原, 则可能克服肿瘤抗原丢失导致的肿瘤复发问题. 因为肿瘤丢失这些抗原分子后, 会导致肿瘤细胞的凋亡或难以生长. 利用 MHC 分子结合表位分析, 发现这些分子存在 MHC 结合表位. 根据预测的表位, 可以通过体内、体外实验检测其诱导抗肿瘤免疫应答的能力, 即所谓的逆向免疫学(reverse immunology). 一旦实验证实了预测抗原表位具有诱导肿瘤免疫应答的能力, 该分子即可作为肿瘤抗原疫苗对肿瘤病人进行免疫, 以进行特异性根除治疗.

第二代抗原中一个很典型的例子是 hTERT. hTERT 是人逆转录酶端粒酶, 它表达于超过 85% 的各种肿瘤细胞, 通过引起 DNA 的无限制复制而在细胞的肿瘤性转化中发挥着关键作用, 其表达与肿瘤的生长和发展直接相关. 该酶在绝大多数正常

组织中不表达. 更重要的是, 抑制 hTERT + 肿瘤细胞中 hTERT 的活性, 可导致肿瘤细胞的凋亡. 用预测的 hTERT 抗原表位体外刺激健康人和肿瘤病人的外周血细胞发现, 在健康人和肿瘤病人都存在 hTERT 特异性的 CTL 前体细胞. 目前正在为进一步的免疫学试验<sup>[24]</sup>. 更为直接的证据则是在一例肺癌伴有转移的病人体内发现高频率的识别肿瘤特异性突变抗原苹果酸酶(malic enzyme, 将苹果酸转化为丙酮酸的细胞糖代谢过程的关键酶)的 CTL. 该病人于 1990 年发现肿瘤, 由于肿瘤已经侵入纵膈, 手术只将肿瘤部分切除, 随后建立了其自身肿瘤来源的肿瘤细胞系. 病人术后接受了化疗和以经致死剂量照射的自身肿瘤细胞为疫苗的免疫治疗. 1993 年, 该病人发生纵膈淋巴结的肿瘤浸润, 随后, 病人接受了放疗和自身肿瘤细胞免疫治疗. 令人惊异的是, 该病人在随后的 7 年内未再发现肿瘤. 随访研究发现, 该病人的肿瘤细胞中苹果酸酶基因发生了不影响其酶活性的点突变, 在皮下给予经致死剂量照射的自身肿瘤细胞后, 病人外周血中具抗突变的苹果酸酶 T 细胞在两周内增加了一倍. 无疑, 这种 T 细胞杀伤了具有糖代谢关键酶苹果酸酶突变的肿瘤细胞, 失去该酶的肿瘤细胞不能继续生长, 正常组织细胞由于不含该突变而不受损伤. 疫苗的使用有效地提高了针对肿瘤细胞生长关键分子的特异性 T 细胞的数量<sup>[25]</sup>, 在该病人的长期存活中发挥了关键作用. 第二代肿瘤抗原将肿瘤遗传学大量的信息和肿瘤免疫学方法相结合, 为更有效地应用肿瘤抗原疫苗进行肿瘤免疫治疗展示了新的前景.

### 3 CD8<sup>+</sup> CTL 和 CD4<sup>+</sup> 辅助 T 细胞所识别的抗原

一般认为, 肿瘤免疫中 CTL 应答发挥着主要作用. 但近年来, 越来越多的证据表明, 辅助性 T 细胞(CD4<sup>+</sup> T 细胞)对维持肿瘤免疫应答起着重要作用. 用合成的 gp100 抗原肽对晚期黑色素瘤病人的临床治疗试验发现, 单独给予疫苗时, 91% 的病人外周血中检测出特异性的 CD8<sup>+</sup> CTL, 但病人临床指征并未改善. 佐以大剂量 IL-2 后, 35% 的病人得到缓解, 而单独使用同样剂量的 IL-2 时的效果仅为 15%<sup>[26]</sup>, 证明 CD4<sup>+</sup> 的 T 辅助细胞在抗肿瘤免疫中的重要作用. 因此, 在设计肿瘤多肽疫苗时, 应同时考虑. CTL 识别的表位和 CD4<sup>+</sup> T 细胞的识别表

位. 而在 NY-ESO-1 中, 发现了可以同时诱导 CTL 和  $CD4^+$  T 细胞的抗原表位<sup>[27]</sup>. 这样不仅节约了多肽的使用, 亦提高了疫苗的效率.

#### 4 多价疫苗

肿瘤细胞是高度异质性的细胞群体. 不同部位、甚至同一部位的肿瘤细胞可能表达不同的肿瘤抗原. 在肿瘤的自发性消退和疫苗治疗导致的肿瘤消退中都发现, 在某些部位的肿瘤消退的同时, 会有另外一些部位的肿瘤进一步恶化<sup>[28]</sup>. 因此在选择肿瘤多肽疫苗时, 可使用多价抗原多肽疫苗, 以达到杀伤所有残存肿瘤细胞的目的, 减少因抗原丢失变异体肿瘤细胞导致的肿瘤逃避. 同时由于不同肿瘤病人表达的肿瘤抗原的差异, 联合使用多种多肽疫苗还可提高标准化疫苗的使用人群范围.

#### 5 细胞因子佐剂的使用

肿瘤多肽疫苗的免疫治疗另一个很重要的方面是细胞因子佐剂的使用. 如前所述, 单独使用肿瘤抗原多肽疫苗进行肿瘤治疗效果不佳. 但在使用 GM-CSF 或大剂量 IL-2 等细胞因子后, 临床有效率则大幅度上升<sup>[5,26]</sup>. GM-CSF 通过增强  $CD1a^+$  的皮肤 Langerhans 细胞的抗原提呈能力提高免疫应答的强度, 并维持持久的 Th1 和  $CD8^+$  T 细胞应答<sup>[29]</sup>. IL-2 为辅助性 T 细胞因子, 可增强细胞免疫应答, 但大剂量使用时有较强的副作用, 如发生口炎等合并症<sup>[30]</sup>. 最近有文献报道, 在癌胚抗原(CEA)转基因小鼠模拟人自发性肿瘤的动物实验中, GM-CSF 与低剂量 IL-2 的联合使用可明显增强抗肿瘤免疫反应, 肿瘤细胞转移的小鼠的存活率可达 56.3% (对照小鼠存活率为 8.3%)<sup>[31]</sup>. 除此之外, 在 p53 基因突变的小鼠动物模型中还发现, IL-12 可以有效活化 Th1 和  $CD8^+$  T 细胞, 当以低剂量 IL-12 为佐剂时, 可导致肿瘤的完全消退<sup>[32]</sup>.

综上所述, 利用肿瘤抗原多肽疫苗进行肿瘤的免疫治疗已成为肿瘤根除性治疗的重要发展方向. 如何提高肿瘤抗原疫苗的治疗效率和应用范围, 正在成为肿瘤免疫治疗亟待解决的问题, 也是治愈肿瘤最直接的希望.

#### 参 考 文 献

- Kang X Q, et al. Identification of a tyrosinase epitope recognized by HLA-A24-restricted, tumor-infiltrating lymphocytes. *J Immunol*, 1995, 155(3): 1343
- Kawakami Y, et al. Recognition of multiple epitopes in the human melanoma antigen gp100 by tumor-infiltrating T lymphocytes associated with *in vivo* tumor regression. *J Immunol*, 1995, 154(8): 3961
- Wolfel T, et al. Isolation of naturally processed peptides recognized by cytolytic T lymphocytes (CTL) on human melanoma cells in association with HLA-A2. 1. *Int J Cancer*, 1994, 57(3): 413
- Yamshchikov G V, et al. Evaluation of peptide vaccine immunogenicity in draining lymph nodes and peripheral blood of melanoma patients. *Int J Cancer*, 2001, 92(5): 703
- Jager E, et al. CTL-defined cancer vaccines: Perspectives for active immunotherapeutic interventions in minimal residual disease. *Cancer and Metast Rev*, 1999, 18(1): 143
- Printz C. Spontaneous regression of melanoma may offer insight into cancer immunology. *J Natl Cancer Inst*, 2001, 93(14): 1047
- Lacquaniti S, et al. Spontaneous partial fibrotic regression of a primary renal carcinoma: A case report. *Arch Ital Urol Androl*, 1999, 71(1): 35
- Kappauf H, et al. Complete spontaneous remission in a patient with metastatic non-small-cell lung cancer. Case report, review of the literature, and discussion of possible biological pathways involved. *Ann Oncol*, 1997, 8(10): 1031
- Lei K I, et al. "Spontaneous" regression of advanced leiomyosarcoma of the urinary bladder. *Oncology*, 1997, 54(1): 19
- Kruse J. Spontaneous remission of breast cancer. *Ugeskr Laeger*, 1999, 161(38): 5330
- Boon T, et al. Tumor antigens recognized by T lymphocytes. *Annu Rev Immunol*, 1994, 12: 337
- van der Bruggen P, et al. A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science*, 1991, 254(5038): 1643
- Sahin U, et al. Human neoplasms elicit multiple specific immune responses in the autologous host. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92(25): 11810
- Tureci O, et al. Serological analysis of human tumor antigens: Molecular definition and implications. *Mol Med Today*, 1997, 3(8): 342
- Boon T, et al. Human tumor antigens recognized by T lymphocytes. *J Exp Med*, 1996, 183(3): 725
- Renkvist N, et al. Listing of human tumor antigens recognized by T cells. *Cancer Immun Immunother*, 2001, 50(1): 3
- Wang Y, et al. Large scale identification of human hepatocellular carcinoma-associated antigens by autoantibodies. *J Immunol*, 2002, 169: 1102
- Chen Y T, et al. A testicular antigen aberrantly expressed in human cancers detected by autologous antibody screening. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94(5): 1914
- Valmori D, et al. Naturally occurring human lymphocyte antigen-A2 restricted  $CD8^+$  T-cell response to the cancer testis antigen NY-ESO-1 in melanoma patients. *Cancer Res*, 2000, 60(16): 4499
- Jager E, et al. Induction of primary NY-ESO-1 immunity:  $CD8^+$  T lymphocyte and antibody responses in peptide-vaccinated patients

- with NY-ESO-1<sup>+</sup> cancers. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97 (22): 12198
- 21 Ionov Y, et al. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. Nature, 1993, 363(6429): 558
- 22 Watson P, et al. Colorectal carcinoma survival among hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma family members. Cancer, 1998, 83(2): 259
- 23 Linnebacher M, et al. Frameshift peptide-derived T-cell epitopes: a source of novel tumor-specific antigens. Int J Cancer, 2001, 93(1): 6
- 24 Schultze J, et al. From cancer genomics to cancer immunotherapy: Toward second-generation tumor antigens. Trends Immunol, 2001, 22(9): 516
- 25 Karanikas V, et al. High frequency of cytolytic T lymphocytes directed against a tumor-specific mutated antigen detectable with HLA tetramers in the blood of a lung carcinoma patient with long survival. Cancer Res, 2001, 61(9): 3718
- 26 Rosenberg S A, et al. Immunologic and therapeutic evaluation of a synthetic peptide vaccine for the treatment of patients with metastatic melanoma. Nat Med, 1998, 4(3): 321
- 27 Zeng G, et al. CD4<sup>(+)</sup> T cell recognition of MHC class II-restricted epitopes from NY-ESO-1 presented by a prevalent HLA DP4 allele: Association with NY-ESO-1 antibody production. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98(7): 3964
- 28 Gunzer M, et al. Dendritic cells and tumor immunity. Semin Immunol, 2001, 13(5): 291
- 29 Charbonnier AS, et al. *In vitro* HIV1 infection of CD34<sup>+</sup> progenitor-derived dendritic/Langerhans cells at different stages of their differentiation in the presence of GM-CSF/TNF alpha. Res Virol, 1996, 147(2~3): 89
- 30 Ohnmacht G A, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial evaluating the effect of nystatin on the development of oral irritation in patients receiving high-dose intravenous interleukin-2. J Immunother, 2001, 24(2): 188
- 31 Grosenbach D W, et al. Synergy of vaccine strategies to amplify antigen-specific immune responses and antitumor effects. Cancer Res, 2001, 61(11): 4497
- 32 Noguchi Y, et al. Influence of interleukin 12 on p53 peptide vaccination against established Meth A sarcoma. Proc Natl Acad Sci USA, 1995, 92(6): 2219

## 我国新当选 16 位第三世界科学院院士

日前, 经第三世界科学院全体院士通信选举, 并经第三世界科学院院士资格委员会审议, 遴选出 2001 年度新当选院士, 徐冠华等 16 位中国科学家名列其中. 他们分别是: 科学技术部部长徐冠华、国家自然科学基金委员会主任陈佳洱、科学技术部副部长程津培、中国科学院上海生物细胞研究所戚正武、中国科学院植物研究所洪德元、中国预防医学科学院病毒研究所洪涛、石油天然气集团公司石油勘探开发科学研究院李德生、中国科学院计算技术研究所所长李国杰、南京大学物理系闵乃本、中国科学院政策研究所牛文元、中国科学院上海生命科学研究院院长裴钢、同济大学汪品先、天津大学物理系张春霆、南开大学数学学院张伟平、清华大学周炳琨、中国科技大学校长朱清时(以上 16 位科学家徐牛文元、张伟平外, 其余均为中国科学院院士). 这 16 位新当选院士中有 14 位曾得到过国家自然科学基金的资助. 其中最年轻的张伟平是 1995 年度国家杰出青年科学基金获得者, 1998 年他又获得了该项基金延续两年的资助; 裴钢是 1996 年度国家杰出青年科学基金获得者, 1999 年他又获得了该项基金延续两年的资助.

第三世界科学院院士是从第三世界国家的科学院、国家研究理事会、大学和研究机构以及发达国家的科学组织的著名科学家中选举产生的. 他们均在各自的学科领域对第三世界国家科学发展做出了杰出的贡献. 第三世界科学院每年增选新院士 40 名左右, 现有院士 589 名, 分别来自全世界 75 个国家和地区, 其中 481 名院士来自发展中国家, 108 名外籍院士来自或工作在发达国家, 其中有 17 位诺贝尔奖获得者.

第三世界科学院创建于 1983 年, 总部设在意大利的里亚斯特, 旨在推动南南和南北科技交流与合作. 现任院长是印度科学家拉奥教授.

(供稿: 沈林福)