

基于树突状细胞的抗肿瘤免疫治疗*

胡祖权, 夏雪, 杨晓芳, 曾柱**

(贵阳医学院 生物与工程学院 生物技术教研室, 贵州 贵阳 550004)

[中图分类号] Q6-3; R730.51 [文献标识码] A [文章编号] 1000-2707(2014)06-0783-05

树突状细胞(dendritic cells, DCs)是目前已知的功能最强大的专职抗原递呈细胞,于1973年被美国洛克菲勒大学的Ralph M. Steinman发现,因其成熟时表面具有许多树枝状的突起而得名。DCs在免疫反应的诱导和调控中具有独特的地位,处于启动、调控以及维持免疫应答的中心环节,近年来,随着人们对DCs在免疫中重要作用的认识和在分子水平上的深入研究,临床上利用DCs治疗免疫相关疾病已经取得了大量的研究进展,其在肿瘤治疗领域的成功应用更是令人瞩目,从而使DCs的发现者荣膺2011年度诺贝尔生理学或医学奖^[1]。Steinman等^[1]认为,DCs和T细胞之间相互作用的任何信息都有可能临床上开发出新的免疫相关疾病的治疗方法。虽然基于DCs的抗肿瘤免疫治疗被认为是目前最有可能攻克癌症的方法之一,也是近20年来国际上的研究热点,但由于肿瘤宿主体内肿瘤微环境等因素对DCs免疫调节功能和运动能力等的影响,使得基于DCs的肿瘤疫苗还未能达到良好的预期治疗效果。本文对近年来国际国内和本课题组的研究成果对人源DCs生物学和基于DCs的抗肿瘤免疫治疗的研究进展进行探讨。

1 DCs的生物学特性

DCs散在分布于全身所有组织,由多种形态、表型和功能不完全相同的细胞组成,但DCs的数量却极微,不到人外周血单个核细胞的1%,为痕量细胞群体。DCs的分化发育过程分为前体、未成熟期、迁移期和成熟期四个阶段,但从功能上主要

分为未成熟DCs(imature DCs, imDCs)和成熟DCs(mature DCs, mDCs)两个分化阶段。在机体内,位于外周组织的imDCs摄取抗原,并加工成8~20个氨基酸的抗原肽,然后在Toll样受体(toll-like receptor, TLR)激动剂或炎性因子等刺激下逐渐分化为mDCs,上调共刺激因子(CD40、CD80和CD86)、活化标志物CD83、细胞间黏附因子CD54和CD58、趋化因子受体CCR7以及HLA-DR等分子的表达,并通过血管或淋巴管向二级淋巴组织迁移,这一过程还受到趋化因子配体CCL19和CCL21(chemokine ligand, CCL)的调控^[1-3]。在淋巴结内,mDCs与幼稚的T细胞发生动态的物理性接触,通过主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)I或II分子向其呈递所获抗原,刺激幼稚T细胞特异性增殖,从而启动适应性免疫应答或耐受^[1,4]。因此,DCs在分化发育过程中,其摄取加工抗原的能力逐渐减弱,而迁移能力和共刺激信号的表达逐渐增强,与之相对应的抗原呈递能力和刺激T细胞活化的能力越来越强。本课题组早期的研究发现,不同分化阶段的DCs具有不同的生物物理学特性和黏附能力^[5-6]。

根据DCs表型和功能可分为髓系DCs(myeloid DCs, MDCs)和淋巴系DCs(lymphoid DCs, LDCs)^[7]。MDCs即常规DCs(conventional DCs, cDCs)与单核细胞和粒细胞有共同的前体细胞,包括朗格汉斯细胞(langerhans cells, LCs)、间皮(或真皮)DCs以及单核细胞衍生的DCs等。LDCs主要指浆细胞样DCs(plasmacytoid DCs, pDCs),与T细胞和NK细胞有共同的前体细胞。cDCs和pDCs表达不同的表面特征分子,并产生不同的TLRs。

* [基金项目] 国家自然科学基金(11162003, 31260227, 31170886); 教育部科学技术研究重点项目(210196); 贵州省优秀青年科技人才支持计划(2011-24); 贵州省社会发展科技攻关项目[黔科合SY字(2011)3065]; 贵州省省长专项基金[黔省专合字(2009)-79]; 贵州省科学技术基金[黔科合J字2008-2274和(2013)2058]; 贵州省科技计划[黔科合LH字(2014)7092号]; 贵阳市科学技术项目(2010-筑科农合同字第1-社-12); 贵州省留学回国人员科技活动基金(2013-8)

** 通信作者 E-mail: zengzhu100@sina.com

网络出版时间: 2014-11-19 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/52.5012.R.20141119.1344.041.html>

pDCs 是人体最主要的干扰素(interferon, IFN)分泌细胞,主要表达细胞表面分子 CD303、CD304 和 CD123 以及 TLR7 和 TLR9,在病毒感染时能够产生大量的 I 型 IFN,因而在先天免疫反应中起着重要作用。cDCs 主要表达 CD1c、CD11c 以及 TLR1、TLR2、TLR3、TLR4 和 TLR8,能够特异识别细菌成分从而诱导细胞毒性 T 细胞反应(cytotoxic T lymphocytes, CTL)^[8-9]。DCs 在调节机体免疫反应中具有双重作用,在诱导机体产生针对抗原的特异性免疫反应的同时,也可通过调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)诱导免疫耐受。最初的研究认为 cDCs 能够诱导免疫应答,而 pDCs 诱导免疫耐受,但进一步的研究却发现 pDCs 不仅在启动抗病毒先天免疫反应过程中起到重要作用,其产生的 IFN- α 等细胞因子通过与 cDCs 协同作用还能够有效诱导适应性免疫应答,该过程中起关键作用的是 pDCs 特异表达的唾液酸结合性免疫球蛋白样凝集素(sialic acid binding Ig-like lectin H, Siglec-H)^[10-11]。现在普遍认为,摄取抗原后的 imDCs 在迁移过程中若不能分化为 mDCs,则可诱导 Treg 的产生,分泌具有免疫抑制作用的白介素 10(interleukin-10, IL-10)等细胞因子,从而诱导免疫耐受^[9,12]。

2 DCs 的运动能力

无论是在正常人体内还是过继回输疫苗,摄取抗原的 DCs 都需要从外周组织或注射点迁移到二级淋巴组织,然后与幼稚 T 细胞相互作用并提呈抗原。因此,DCs 的运动能力对于其功能的发挥起着关键性的作用。DCs 的运动能力差异会导致不同的免疫应答的结果,研究表明不同的分化阶段的 DCs 显示出不同的运动能力,而且 DCs 与幼稚 T 细胞间不同的相互作用模式可诱导产生不同的免疫应答结果(应答或耐受)^[13]。趋化因子受体 7(chemokine receptor 7, CCR7)被认为是调控 DCs 迁移的一个重要因素,DCs 能够通过 CCR7 对淋巴结表达的 CCL19 和 21 做出应答,沿着 CCL19 和 21 的浓度梯度方向迁移,而肿瘤来源因素可通过抑制 mDCs 的 CCR7 表达来损伤其免疫功能^[2]。

Rabinovich 等^[14]认为,肿瘤细胞的低免疫原性与 DCs 的功能受到抑制密切相关,而肝癌细胞(hepatocellular carcinoma, HCC)并不影响 DCs 的免疫表型和共刺激分子的表达,说明 HCC 可能通过其他的机制来影响 DCs 的功能,特别是 DCs 的

运动能力^[15]。从生物物理学的观点来看,细胞的结构和功能密切相关。众所周知,细胞骨架是细胞具备运动能力的结构和功能基础,研究发现一种 actin 的结合蛋白 fascin1 在 DCs 的迁移过程中发挥重要作用^[16]。本课题组的研究结果也证实,DCs 的细胞骨架 F-actin 结构在其发挥免疫功能的过程中发挥着关键作用^[6]。利用肿瘤的 Jurkat 上清液、肝癌细胞 Bel7402 和 K562 处理 mDCs 后,cofilin1、profilin 和 fascin1 等细胞骨架结合蛋白出现了表达异常^[17-21],提示 DCs 的生物物理学特性是其结构和功能基础,其运动能力是其发挥免疫调节功能的必要条件之一。更进一步利用肿瘤来源的细胞因子如转化生长因子 β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1)处理 mDCs,发现其能够损伤 mDCs 的生物物理学特性,包括渗透脆性、电泳率、粘弹性、膜流动性以及细胞骨架 F-actin 的重组等,同时还以浓度依赖方式损伤影响 mDCs 的运动能力^[22]。研究还表明这些改变与 fascin1、cofilin1、磷酸化 cofilin1 和 profilin 等蛋白的表达水平相关,这可能是肿瘤免疫逃逸机制的一个重要方面^[22]。因此,对荷瘤宿主体内 DCs 运动能力的改善将有利于肿瘤免疫治疗或提高 DCs 肿瘤疫苗的免疫治疗效果。

3 DCs 与肿瘤微环境

肿瘤微环境由免疫细胞、基质细胞和细胞外基质等构成,是肿瘤发生期间肿瘤与宿主免疫系统相互作用的一个重要场所,涉及到肿瘤细胞的增殖、生存和迁移以及免疫逃逸^[12]。越来越多的证据表明,肿瘤细胞逃避机体免疫监视系统并不完全是因为肿瘤细胞失去免疫原性^[23],主要原因之一是肿瘤微环境的形成使得体内的抗原提呈细胞不能有效地提呈肿瘤抗原活化初始型 T 淋巴细胞^[20,22,24-25]。研究表明,荷瘤宿主体内的 DCs 的功能缺陷是系统性的,而不是仅存在于局部的肿瘤组织^[26]。肿瘤微环境中存在的大量细胞因子包括血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、TGF- β_1 、IL-6、IL-10、M-CSF、NOS、精氨酸酶、IDO、PGE2、COX2 和神经节苷脂等单独或协同地影响 DCs 发挥正常免疫功能^[12,26-27],但是潜在的机制并未完全清楚。本课题组利用肿瘤细胞培养液或 TGF- β_1 等细胞因子处理 DCs 都能不同程度地损伤 DCs 的生物物理学特性、运动能力和细胞骨架蛋白(F-actin)的有序结构,进而影响 DCs 的免疫学功能^[22]。VEGF 与细胞表面的血管内皮

生长因子受体结合,通过激活受体酪氨酸蛋白激酶(receptor tyrosine kinases, RTKs)和神经纤毛蛋白(neuropilins, NRPs)等下游信号通路发挥功能^[28],甚至可以抵消 FMS 样酪氨酸激酶 3 配体(FMS-like tyrosine kinase 3 ligand, FLT3L)对 DCs 分化的刺激作用^[29]。Gabrilovich 等^[30]发现 VEGF 显著地影响前体 DCs 分化为 mDCs 的能力,其对 DCs 的抑制主要是通过抑制 NF- κ B 的功能来实现。VEGF、DCs 成熟状态和疾病进展之间存在的联系包括:(1) DCs 的浸润程度和高密度与良好的预后直接相关;(2) DCs 的数量与 VEGF 的表达呈负相关^[31]。总的来说,免疫抑制性肿瘤微环境的形成能够影响 DCs 的分化和运动能力,抑制 DCs 呈递抗原和活化 T 细胞的能力,进而诱导荷瘤宿主机体的免疫耐受^[22,32-35]。但是,DCs 与肿瘤的相互作用的机制还远未清楚,还需要开展大量深入细致的工作进行探索。

4 基于 DCs 的肿瘤疫苗

基于 DCs 的抗肿瘤免疫治疗既可以独立地进行临床应用,又可与传统的手术及放、化疗配合,具有特异性强、疗效高和不良反应小等优点,被认为是目前最有可能攻克癌症的方法之一^[26,36-38]。自从 1996 年美国斯坦福大学医学中心 Hsu 等^[39]在 Nature Medicine 上报导了全球首项 DCs 肿瘤疫苗临床试验以来,基于 DCs 的肿瘤免疫治疗方法一直是近 20 年来全球的研究热点。美国 FDA 于 2010 年批准以 PAP-GM-CSF 融合蛋白致敏的自体抗原递呈细胞疫苗 Sipuleucel-T,用于治疗去势抗性转移前列腺癌^[40],使治疗性肿瘤疫苗和前列腺癌治疗方法取得了重大突破。

目前基于 DCs 的肿瘤疫苗有过继回输肿瘤疫苗(*ex vivo* tumor vaccines)和在体肿瘤疫苗(*in vivo* tumor vaccines)两大类。过继回输肿瘤疫苗是将 DCs 负载肿瘤抗原(肿瘤疫苗)并过继回输入荷瘤宿主机体体内,使这些 DCs 诱导针对肿瘤的特异性免疫应答^[1,4,41-42]。这一研究较为深入,在临床上也取得了令人鼓舞的成绩,但是也存在疗效不理想及其它许多问题^[4,37,42-43],如肿瘤抗原的选择和负载方法、过继回输的路径和时间间隔、注射剂量、如何更有效模拟生理状态刺激 DCs 成熟以及免疫耐受等,特别是对于过继回输入荷瘤宿主机体体内的 DCs 来说,只有不到 1% 的细胞能够迁移到二级淋巴组织,导致荷瘤宿主机体不能有效地启动抗肿瘤

免疫应答^[1,26,41]。此外,由于过继回输肿瘤疫苗制备过程繁琐,成本昂贵,不利于在临床应用。在体肿瘤疫苗是直接注射一种靶向体内 DCs 特定亚群或抗原的肿瘤抗原-抗体融合蛋白,融合蛋白中的抗体针对 DCs 特异结合,从而便于 DCs 将融合蛋白中的肿瘤抗原呈递给 T 淋巴细胞,诱导针对肿瘤的特异性免疫应答^[44]。目前,已有许多 DCs 特异表达的蛋白分子被用来开发在体肿瘤疫苗,包括 DEC-205、CD11c、Clec9A、MHC II 类分子、LOX1、MR、CD36 和 Bst2 (CD317) 等,虽然目前还没有在体肿瘤疫苗用于临床治疗,但已取得大量研究进展^[37,44-47]。与过继回输疫苗相比,在体肿瘤疫苗特异性强,有利于抗原更加高效地靶向 mDCs,能够更有效的诱导细胞和体液免疫应答^[46]。在体疫苗能够同时诱导 Th1 和 CTL 免疫应答,使其效率也较过继回输疫苗提高 10 ~ 100 倍^[37,45-46]。因此,基于 DCs 的在体肿瘤疫苗近年来成为抗肿瘤免疫治疗发展的新趋势,但目前的研究主要集中于模式抗原和小鼠实验,还需要利用病原菌或肿瘤抗原开展更多的研究来揭示其作用机理,以及研究如何避免免疫耐受的发生、如何同时诱导细胞和体液免疫反应等,从而设计更优策略使机体产生更持久更有效的特异性免疫应答。

5 总结与展望

DCs 是机体内功能最强的专职抗原提呈细胞,imDCs 能够在外周组织高效地识别、摄取和加工处理抗原,然后迁移到二级淋巴组织,并逐渐分化成 mDCs,有效激活初始型 T 细胞。因此,DCs 处于启动、调控、并维持免疫应答的中心环节,是机体免疫应答的始动者。正因为此,活化的 DCs 被认为是发展肿瘤疫苗的最佳选择,而 DCs 与 T 细胞之间的任何相互作用都有可能发展为新的免疫治疗方法。但是,肿瘤微环境能够影响 DCs 的分化和免疫功能,使得机体对肿瘤抗原无应答或产生免疫耐受。总而言之,DCs 功能的异常是肿瘤发展的重要基础,重塑肿瘤微环境下 DCs 的功能将会有效诱导机体针对肿瘤抗原的特异性免疫应答,同时可提高 DCs 肿瘤疫苗的免疫治疗效率。

DCs 的运动能力是影响其免疫学功能和肿瘤疫苗治疗效率的另一个重要因素,它直接决定着 DCs 是否能够迁移到二级淋巴组织以及是否能够有效地将抗原多肽呈递给 T 细胞。本课题组的研究表明,化学因素(如肿瘤来源的细胞因子)能够

通过重组细胞骨架蛋白和损伤其生物物理学特性,进而影响 DCs 的运动能力和免疫学功能,这可能是发生肿瘤免疫逃逸的机制之一,也可能是肿瘤免疫治疗效率的决定因素。另外,本课题组未发表的数据表明,物理因素(如生理液流剪切力)在调控 DCs 的免疫功能中也发挥着重要作用,支持本课题组提出的“免疫力学生物学(immuo-mechanobiology)”或“力学免疫学(mechanoimmunology)”的假设^[48]。基于 DCs 的过继回输疫苗在抗肿瘤免疫治疗领域已取得了大量的研究进展,尤其是美国 FDA 批准 Sipuleucel-T 疫苗用于前列腺癌的免疫治疗,极大地促进了 DCs 肿瘤疫苗的临床应用。但是,临床上提高肿瘤疫苗治疗效率的最大障碍是负载肿瘤抗原的 DCs 不能迁移到二级淋巴组织刺激 T 细胞产生特异性的免疫应答。基于 DCs 的在体肿瘤疫苗的研究有望克服这一技术瓶颈,近年来已成为新的发展趋势。

总的来说,对肿瘤免疫学、DCs 生物学及其对特异信号分子的应答的研究,将有利于重塑肿瘤微环境下的 DCs 的功能,为肿瘤免疫治疗提供新的思路和策略。现有研究表明,采取适当的策略将肿瘤抗原靶向 mDCs,增加迁移到二级淋巴组织的负载抗原 mDCs 的量,将有利于刺激 T 细胞产生较强的针对癌细胞的免疫反应,继而开启 DCs 肿瘤疫苗的个性化治疗,必将在肿瘤免疫治疗领域揭开新的篇章。

4 参考文献

- [1] Steinman RM. Decisions about dendritic cells: past, present, and future [J]. *Annu Rev Immunol*, 2012 (30):1-22.
- [2] Villablanca EJ, Raccosta L, Zhou D, et al. Tumor-mediated liver X receptor- α activation inhibits CC chemokine receptor-7 expression on dendritic cells and dampens antitumor responses[J]. *Nat Med*, 2010(1):98-105.
- [3] Marsland BJ, Bättig P, Bauer M, et al. CCL19 and CCL21 induce a potent proinflammatory differentiation program in licensed dendritic cells[J]. *Immunity*, 2005 (4):493-505.
- [4] Apetoh L, Locher C, Ghiringhelli F, et al. Harnessing dendritic cells in cancer [J]. *Semin Immunol*, 2011 (1):42-49.
- [5] Jiang Y, Zeng Z, Sun D, et al. Adhesion of monocyte-derived dendritic cells to human umbilical vein endothelial cells in flow field decreases upon maturation[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2005(4):261-268.
- [6] Zeng Z, Liu X, Jiang Y, et al. Biophysical studies on the differentiation of human CD14⁺ monocytes into dendritic cells[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2006(1):19-30.
- [7] Cohn L, Delamarre L. Dendritic cell-targeted vaccines [J]. *Front Immunol*, 2014(5):255.
- [8] Yanofsky VR, Mitsui H, Felsen D, et al. Understanding dendritic cells and their role in cutaneous carcinoma and cancer immunotherapy [J]. *Clin Dev Immunol*, 2013 (2013):624123.
- [9] Van Brussel I, Berneman ZN, Cools N. Optimizing dendritic cell-based immunotherapy: tackling the complexity of different arms of the immune system [J]. *Mediators Inflamm*, 2012(2012):690643.
- [10] Cervantes-Barragan L, Lewis KL, Firner S, et al. Plasmacytoid dendritic cells control T-cell response to chronic viral infection[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012(8):3012-3017.
- [11] Takagi H, Fukaya T, Eizumi K, et al. Plasmacytoid dendritic cells are crucial for the initiation of inflammation and T cell immunity in vivo [J]. *Immunity*, 2011(6):958-971.
- [12] Zou W. Immunosuppressive networks in the tumor environment and their therapeutic relevance [J]. *Nat Rev Cancer*, 2005(4):263-274.
- [13] Germain RN, Robey EA, Cahalan MD. A decade of imaging cellular motility and interaction dynamics in the immune system [J]. *Science*, 2012(6089):1676-1681.
- [14] Rabinovich GA, Gabrilovich D, Sotomayor EM. Immunosuppressive strategies that are mediated by tumor cells [J]. *Annu Rev Immunol*, 2007(25):267-296.
- [15] Kakumu S, Ito S, Ishikawa T, et al. Decreased function of peripheral blood dendritic cells in patients with hepatocellular carcinoma with hepatitis B and C virus infection [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2000(4):431-436.
- [16] Yamakita Y, Matsumura F, Lipscomb MW, et al. Fascin1 promotes cell migration of mature dendritic cells [J]. *J Immunol*, 2011(5):2850-2859.
- [17] Zeng Z, Guo G, Xu X, et al. The suppressive cytokines derived from cancer affect microrheological properties of dendritic cells leading to deteriorated immune response [J]. *Prog Biochem Biophys*, 2006(6):548-555.
- [18] Zeng Z, Xu X, Zhang Y, et al. Tumor-derived factors impaired motility and immune functions of dendritic cells through derangement of biophysical characteristics and reorganization of cytoskeleton [J]. *Cell Motil Cytoskeleton*, 2007(3):186-198.
- [19] Zeng Z, Yao W, Xu X, et al. Hepatocellular carcinoma cells deteriorate the biophysical properties of dendritic cells [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2009(1):33-43.
- [20] Xu X, Zeng Z, Yao W, et al. Biomechanical alterations of dendritic cells by co-culturing with K562 CML cells

- and their potential role in immune escape [J]. *J Biomech*, 2010(12): 2339 – 2347.
- [21] Dong R, Long J, Xu X, et al. Investigations of the functional states of dendritic cells under different conditioned microenvironments by Fourier transformed infrared spectroscopy [J]. *Biomed Eng Online*, 2014(13): 2.
- [22] Zheng Q, Long J, Jia B, et al. Transforming growth factor- β 1 deteriorates microrheological characteristics and motility of mature dendritic cells in concentration-dependent fashion [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2014(1): 25 – 40.
- [23] Scarlett UK, Rutkowski MR, Rauwerdink AM, et al. Ovarian cancer progression is controlled by phenotypic changes in dendritic cells [J]. *J Exp Med*, 2012(209): 495 – 506.
- [24] Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoeediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion [J]. *Science*, 2011(6024): 1565 – 1570.
- [25] Janikashvili N, Bonnotte B, Katsanis E, et al. The dendritic cell-regulatory T lymphocyte crosstalk contributes to tumor-induced tolerance [J]. *Clin Dev Immunol*, 2011(2011): 430394.
- [26] Xu H, Cao X. Dendritic cell vaccines in cancer immunotherapy: from biology to translational medicine [J]. *Front Med*, 2011(4): 323 – 332.
- [27] Qian C, Qian L, Yu Y, et al. Fas signal promotes the immunosuppressive function of regulatory dendritic cells via the ERK/ β -catenin pathway [J]. *J Biol Chem*, 2013(39): 27825 – 27835.
- [28] Goel HL, Mercurio AM. VEGF targets the tumour cell [J]. *Nat Rev Cancer*, 2013(12): 871 – 882.
- [29] Ohm JE, Shurin MR, Esche C, et al. Effect of vascular endothelial growth factor and FLT3 ligand on dendritic cell generation in vivo [J]. *J Immunol*, 1999(6): 3260 – 3268.
- [30] Gabrilovich DI, Ishida T, Oyama T, et al. Vascular endothelial growth factor inhibits the development of dendritic cells and dramatically affects the differentiation of multiple hematopoietic lineages in vivo [J]. *Blood*, 1998(1): 4150 – 4166.
- [31] Saito H, Frelta D, Dubsky P, et al. Dendritic cell-based vaccination against cancer [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2006(3): 689 – 710.
- [32] Rolinski J, Hus I. Breaking immunotolerance of tumors: A new perspective for dendritic cell therapy [J]. *J Immunotoxicol*, 2014(4): 311 – 318.
- [33] Hargadon KM. Tumor-altered dendritic cell function: implications for anti-tumor immunity [J]. *Front Immunol*, 2013(4): 192.
- [34] Han Y, Chen Z, Yang Y, et al. Human CD14 + CTLA-4 + regulatory dendritic cells suppress T-cell response by cytotoxic T-lymphocyte antigen-4-dependent IL-10 and indoleamine-2, 3-dioxygenase production in hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2014(2): 567 – 579.
- [35] Dong H, Bullock TN. Metabolic influences that regulate dendritic cell function in tumors [J]. *Front Immunol*, 2014(5): 24.
- [36] Radford KJ, Tullett KM, Lahoud MH. Dendritic cells and cancer immunotherapy [J]. *Curr Opin Immunol*, 2014(27): 26 – 32.
- [37] Cintolo JA, Datta J, Mathew SJ, et al. Dendritic cell-based vaccines: barriers and opportunities [J]. *Future Oncol*, 2012(10): 1273 – 1299.
- [38] Palucka K, Banchereau J. Cancer immunotherapy via dendritic cells [J]. *Nat Rev Cancer*, 2012(4): 265 – 277.
- [39] Hsu FJ, Benike C, Fagnoni F, et al. Vaccination of patients with B-cell lymphoma using autologous antigen-pulsed dendritic cells [J]. *Nat Med*, 1996(1): 52 – 58.
- [40] Hall SJ, Klotz L, Pantuck AJ, et al. Integrated safety data from 4 randomized, double-blind, controlled trials of autologous cellular immunotherapy with sipuleucel-T in patients with prostate cancer [J]. *J Urol*, 2011(3): 877 – 881.
- [41] Steinman RM, Banchereau J. Taking dendritic cells into medicine [J]. *Nature*, 2007(7161): 419 – 426.
- [42] Sabado RL, Bhardwaj N. Dendritic cell immunotherapy [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2013(1284): 31 – 45.
- [43] Kastenmüller W, Kastenmüller K, Kurts C, et al. Dendritic cell-targeted vaccines – hope or hype? [J]. *Nat Rev Immunol*, 2014(10): 705 – 711.
- [44] Caminschi I, Maraskovsky E, Heath WR. Targeting dendritic cells in vivo for cancer therapy [J]. *Front Immunol*, 2012(3): 13.
- [45] Tsuji T, Matsuzaki J, Kelly MP, et al. Antibody-targeted NY-ESO-1 to mannose receptor or DEC-205 in vitro elicits dual human CD8⁺ and CD4⁺ T cell responses with broad antigen specificity [J]. *J Immunol*, 2011(2): 1218 – 1227.
- [46] Kratzer R, Mauvais FX, Burgevin A, et al. Fusion proteins for versatile antigen targeting to cell surface receptors reveal differential capacity to prime immune responses [J]. *J Immunol*, 2010(12): 6855 – 6864.
- [47] Trumpfheller C, Longhi MP, Caskey M, et al. Dendritic cell-targeted protein vaccines: a novel approach to induce T-cell immunity [J]. *J Intern Med*, 2012(2): 183 – 192.
- [48] Wang J, Lü D, Mao D, et al. Mechanomics: an emerging field between biology and biomechanics [J]. *Protein Cell*, 2014(7): 518 – 531.

(2014-08-30 收稿, 2014-10-12 修回)

编辑: 吴昌学