

肿瘤微环境对 NK 细胞功能调节的研究进展

Research progress of NK cell functions regulated by tumor microenvironment

杨斐斐 综述;郑国光 审阅(中国医学科学院血液病医院血液学研究所 实验血液学国家重点实验室,天津 300020)

[摘要] 自然杀伤(natural killer, NK)细胞作为固有免疫细胞成员之一,不仅能够通过细胞毒作用直接杀伤肿瘤细胞,还可通过释放细胞因子(如趋化因子)调节多种免疫细胞的功能,支持机体后续的适应性免疫应答。然而肿瘤细胞会通过多种机制成功规避 NK 细胞的识别,肿瘤微环境还能诱导多种免疫细胞功能异常,如髓系来源的抑制细胞(myeloid derived suppressor cells, MDSCs)、M2 型肿瘤相关巨噬细胞(M2-tumor-associated macrophage, M2-TAM)、树突状细胞(dendritic cells, DCs)和调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)等,通过干扰 NK 细胞活化相关信号通路或者受体表达,抑制 NK 细胞的活化和抗肿瘤活性,造成肿瘤免疫逃逸。本文从 NK 细胞的视角,在讨论 NK 细胞功能的转录调控机制同时,重点综述肿瘤微环境中多种类型细胞对 NK 细胞功能调节的最新研究进展。

[关键词] 肿瘤微环境;自然杀伤细胞;功能调节

[中图分类号] R730.2; R730.3; R392.12

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2016)04-0555-05

自然杀伤(natural killer, NK)细胞作为固有免疫细胞成员,控制病原体早期感染并监视肿瘤进程。一方面通过细胞毒作用直接杀伤肿瘤细胞,另一方面通过分泌细胞因子,如 IFN- γ 、TNF- α 、IL-6、CCL3 和 CCL4,调节其他免疫细胞的功能,间接发挥抗肿瘤作用^[1]。然而肿瘤细胞逃避免疫识别和机体免疫抑制是肿瘤进程中两大关键因素,肿瘤细胞通过和原位或募集而来的免疫细胞发生交叉互动,促使机体由正常急性炎症反应转变为异常的无效慢性炎症状态,利于肿瘤细胞躲避机体免疫防御。一方面,肿瘤细胞通过低免疫原性和免疫编辑成功规避 NK 细胞的识别;另一方面,肿瘤微环境中功能异常免疫细胞,如髓系来源的抑制细胞(myeloid derived suppressor cells, MDSCs)、M2 型肿瘤相关巨噬细胞(M2-tumor-associated macrophage, M2-TAM)、树突状细胞(dendritic cells, DCs)和调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)等,通过干扰 NK 细胞活化,抑制其抗肿瘤功能。本文在讨论 NK 细胞功能的转录调控机制同时,重点综述肿瘤微环境中多种类型细胞对 NK 细胞功能调节的最新研究进展。

1 NK 细胞功能的转录调控

NK 细胞的正常功能与其表面活化型和抑制型受体间的表达平衡相关^[2],并受多种正向和负向转录因子调控。信号转导与转录激活子(signal transducer and activator of transcription, STAT)家族转录因子在 NK 细胞功能调控中起重要作用,家族成员

既可正向也可负向调控 NK 细胞功能。STAT1 促进 NK 细胞的细胞毒作用和细胞因子的产生^[3];STAT3 不仅可以与 IFN- γ 的启动子结合干扰 NK 细胞产生 IFN- γ ,还可以促进 DC 分泌 TGF- β ,抑制小鼠 NK 细胞的抗肿瘤功能^[4-5];STAT4 通过活化 T-box 转录因子 T-bet,促进 IL-12 刺激下 NK 细胞产生 IFN- γ ^[6];STAT5 对 NK 细胞的发育和 IL-2 及 IL-15 信号通路介导的 NK 细胞存活以及 MDSCs 介导的 NK 细胞功能抑制十分重要^[7-8]。癌基因 c-Myc 上调 NK 细胞 2 组 D 成员(NK group 2 member D, NKG2D)受体相应配体 UL-16 结合蛋白 1/2/3(UL-16 binding proteins 1/2/3, ULBP1/2/3)的表达^[9]。叉头转录因子 1(fork head transcription factor 1, FOXO1)负向调控 NK 细胞的效应功能,抑制对黑素瘤细胞的杀伤并促进体内转移。在人体 NK 细胞中,FOXO1 直接结合 TBX21 启动子区;在小鼠 NK 细胞中,FOXO1 通过募集特异性蛋白 1(specific protein 1, Sp1)间接结合到 TBX21 近端启动子区^[10]。同源性磷酸酶张力蛋白(phosphatase and tensin homolog, PTEN)和 SHIP-1 转录因子抑制 NK 细胞清除肿瘤细胞^[11]。

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81570153, 81370634, 81300376)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81570153, 81370634, 81300376)

[作者简介] 杨斐斐(1990-),女,山东省烟台市人,博士生,主要从事肿瘤微环境研究, E-mail: lydia9017@sina.com

[通信作者] 郑国光(ZHENG Guoguang, corresponding author), E-mail: zhenggtjchn@aliyun.com

热休克因子 1 (heat shock factor 1, HSF1)、Sp1 以及 NF- κ B 的活化与 NK 细胞细胞毒作用敏感性提升相关^[12]。SMAD3 转录因子过表达, 抑制转录因子 T-bet 活化, 干扰 NK 细胞生成 IFN- γ 及颗粒酶, 抑制 NK 细胞发挥正常的 ADCC 作用^[13]。腺苷 A2A 受体 (adenosine A2A receptor, A2AR) 髓系表达相关信号通路的活化抑制 NK 细胞的抗肿瘤作用^[14]。

2 肿瘤细胞对 NK 细胞功能的影响

肿瘤细胞下调 MHC-I 类分子表达水平, 以逃避 CD8 依赖的 T 细胞清除, 而 NK 细胞却更易识别此类肿瘤细胞; 不仅如此, 肿瘤细胞上调 NK 细胞活化所需配体的表达水平, 促进 NK 细胞活化^[15]。然而, 肿瘤细胞也可通过多种机制抑制 NK 细胞发挥正常功能, 逃避免疫监控。肿瘤细胞既分泌免疫抑制细胞因子如 TGF- β , 抑制 NK 细胞活化, 还影响 NK 细胞活化相关配体和受体的修饰和表达, 干扰 NK 细胞的正常功能。

2.1 免疫抑制因子

肿瘤细胞释放的 TGF- β 既可以下调 NK 细胞活化受体表达, 也可以干扰 NK 细胞的细胞毒作用, 影响 NK 细胞功能。神经母细胞瘤细胞能分泌 TGF- β , 使 NK 细胞 NKp30 受体表达下调^[16]。肺癌和结肠癌患者血清中 TGF- β 水平与 NK 细胞 NKG2D 受体表达呈负相关^[17]。TGF- β 不仅能抑制 CD16 介导的人 NK 细胞产生 IFN- γ , 还影响 NK 细胞颗粒酶的表达, 抑制 NK 细胞发挥正常的 ADCC 作用^[13]。

2.2 NK 细胞活化相关配体

肿瘤细胞主要通过降低 NK 细胞活化配体的表达水平, 分泌抑制型配体, 竞争性抑制活化型配体的结合, 以修饰、剪切和水解活化型配体三种方式影响活化相关配体, 干扰 NK 细胞正常功能。

首先, 肿瘤细胞降低 NK 细胞活化配体的表达。近日, Nanbakhsh 等^[9]报道, 人急性髓细胞性白血病 (acute myelocytic leukemia, AML) 细胞系低表达 NKG2D 的配体 ULBP1/2/3, 抑制 NKG2D 受体活化, 影响对肿瘤细胞的识别结合。其次, 肿瘤细胞分泌抑制型配体, 竞争性抑制活化型配体的结合。肿瘤细胞释放抑制型配体 Gal-3, 竞争性抑制活化型配体结合 NKP30 受体, 负向调控人 NK 细胞 CD107a 的表达以及细胞毒作用, 抑制 NK 细胞正常的抗肿瘤功能^[18]。

此外, 肿瘤细胞对合成后的活化型配体进行修饰、剪切和水解, 干扰其与受体结合。近来, Deng 等^[19]发现, 肿瘤细胞使 NKG2D 受体的可溶性高亲

和力配体鼠 UL-16 结合蛋白样转录子 1 (mouse UL16-binding protein-like transcript 1, MULT1) 脱落, NK 细胞活化受到明显下调; 在重组可溶性高亲和力配体 MULT1 之后, NK 细胞功能恢复。具有亲和差异的 NKG2D 受体配体, 即 MULT1 (高亲和力 NKG2D 配体) 和低亲和力 NKG2D 配体 I 型 MHC 链相关分子 A/B (MHC class I chain-related molecule A/B, MICA/B), 在活化 NK 细胞方面也存在差异。

2.3 NK 细胞受体

肿瘤细胞既可促使 NK 细胞抑制型受体的表达, 又可通过干扰活化型受体表达影响 NK 细胞正常的抗肿瘤功能。首先, 肿瘤细胞促进 NK 细胞抑制型受体表达。与正常人相比, 多发性骨髓瘤患者 NK 细胞表达程序性死亡受体-1 (programmed death receptor-1, PD-1), 通过 PD-1/PD-L1 信号轴抑制 NK 细胞杀伤作用; 使用来那度胺或阻断抗体 CT-011 后, NK 细胞恢复正常功能^[20]。

其次, 肿瘤细胞干扰 NK 细胞活化型受体表达。研究^[21]发现, 黑色素瘤细胞明显抑制 NKG2D、NKp30 和 NKp44 受体表达, 导致 NK 细胞功能异常; 且黑色素瘤细胞对 NK 细胞的抑制作用受前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 和吲哚胺 2,3-双加氧酶 (indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO) 两种可溶性因子调控。

3 MDSCs 对 NK 细胞功能的影响

MDSCs 由髓系祖细胞和未成熟髓系细胞 (IMCs) 组成, 具有异质性^[22]。在肿瘤环境下, MDSCs 被动员到肿瘤发生和浸润部位, 促进肿瘤血管生成并扰乱免疫监视过程中免疫细胞的正常功能。MDSCs 通过多种方式调控 NK 细胞的功能。

首先, MDSCs 分泌细胞因子调控 NK 细胞功能。MDSCs 分泌 TGF- β , 干扰 NK 细胞的杀伤作用^[23]。其次, MDSCs 影响 NK 细胞受体活化, 调控 NK 细胞功能。肝癌患者 MDSCs 通过细胞间接触阻断 NK 细胞 NKP30 受体活化, 干扰 NK 细胞发挥正常功能^[24]。

再则, MDSCs 通过自身抑制型受体调控 NK 细胞功能。肿瘤微环境中腺苷浓度较高, MDSCs 表达抑制型腺苷 A2A 受体 (A2AR), 通过 A2A-A2AR 结合抑制 NK 细胞的功能。敲除髓系细胞 A2A 后, NK 细胞活化增强, 黑色素瘤肺转移显著减少^[14]。

最后, NK 细胞表型在肿瘤微环境影响下可能会发生转变。GM-CSF 体外刺激卵巢癌小鼠 CD49b⁺ NK 细胞, 引发其表型转变为 MDSCs 样细

胞,并且随着肿瘤的发病进程效果明显,而其他细胞不会出现这种情况^[25]。

4 巨噬细胞极化对NK细胞功能的影响

巨噬细胞是一类异质性细胞群体,通常定义为M1型和M2型,类似CD4⁺ Th1和Th2细胞。M1型巨噬细胞由IFN- γ 和其它促炎因子诱导活化,在呈递抗原、分泌炎性细胞因子和活化Th1应答等多种免疫反应中发挥抗肿瘤功能。由IL-4、IL-10和IL-13等多种因素诱导的M2型巨噬细胞则参与损伤组织的重塑修复、寄生虫抗药性以及免疫调节,具有促肿瘤功能。研究^[26]发现,巨噬细胞的极化受所处位置影响,含氧量正常的肿瘤区域M1型巨噬细胞占主导,而促血管生成的M2型巨噬细胞则优先驻留于缺氧区。肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)或是原位来源或是从骨髓和脾脏募集而来,是肿瘤发生过程中重要的调控细胞,支持肿瘤发展,促进肿瘤的免疫逃逸。

研究^[14]表明,当髓系细胞选择性缺失A2ARs之后,巨噬细胞更趋于表现为M1型。肺浸润过程中肿瘤相关NK细胞CD44活化水平增加,活化NK细胞数目明显增多,机体抗肿瘤肺转移情况明显增强。在异种移植肺癌模型中,表面活性蛋白A(surfactant protein A, SP-A)水平的提高与肿瘤部位M1-TAM和NK细胞的聚集和活化呈正相关,肿瘤生长明显受到抑制^[27]。

5 DC对NK细胞功能的影响

DC在调控NK细胞活化方面,主要依赖于分泌细胞因子如TGF- β 、IL-6和IL-10,影响NK细胞的功能。

研究^[5]表明,DC分泌TGF- β ,抑制NK细胞正常功能,添加TGF- β 抑制剂后,抑制作用解除,NK细胞功能恢复。除此之外,DC分泌IL-6和IL-10,对NK细胞功能也有一定影响^[28]。临床发现,单倍型相合白血病患者移植造血干细胞后,由于含较多BDCA1⁺DCs和BDCA4⁺DCs,白血病患者易于复发,患者较难存活。进一步实验发现其可能的机制是BDCA1⁺DC分泌IL-10和BDCA4⁺DCs分泌IL-6,明显干扰NK细胞的正常功能。

然而,还有一些研究显示,DC也能正向调控NK细胞。DC不仅能诱导NK细胞的增殖^[29],在IL-15刺激下,还能上调NK细胞NKp30和NKP46受体表达,增强其功能^[30]。

6 Treg对NK细胞功能的影响

Treg在正常生理条件下调控多种免疫细胞如T、B细胞和NK细胞的扩增以及激活,并维持固有免疫淋巴细胞的稳态。但在病理条件下,Treg的作用却大不相同。Treg主要通过分泌TGF- β 和IL-2影响NK细胞活化受体活化,调控NK细胞的功能。

人和小鼠的Treg与NK细胞体外共培养后,NK细胞的正常功能受到明显抑制。人外周血Treg分泌TGF- β ,不但抑制NK细胞活化标志CD69表达,还抑制IFN- γ 和穿孔素生成,影响杀伤活性^[31]。小鼠模型证实,Treg抑制NKG2D介导的NK细胞毒性发挥很大程度上依赖于TGF- β 的作用并独立于IL-10的刺激^[32]。Treg在体内和体外均能直接干扰NKG2D受体介导的NK细胞正常功能。然而,IL-2的存在可解除肿瘤环境下Treg这种干扰^[33]。IL-2促使NK细胞高效获取靶细胞,高效回应较弱刺激。研究^[34]发现,Treg通过限制IL-2,影响NK细胞的功能。并且,Treg还能抑制IL-2依赖性的CD127⁺未成熟NK细胞扩增,抑制IL-2R α (CD25)的表达,从而对促炎因子IL-12诱发NK细胞杀伤肿瘤产生干扰^[35]。因此,IL-2依赖的固有免疫以及适应性免疫淋巴细胞间相互作用会影响NK细胞活化的敏感性。

肿瘤微环境中Treg通过抑制CCR5配体的产生,限制淋巴结中CCR5依赖性DC募集;同时,Treg会阻止DC与IL-15R α 接触,从而显著干扰体内DC介导的NK细胞增殖^[31]。CCR5配体和IL-15R α 的异常表达,均可能引起Treg/DC介导的NK细胞功能异常。

7 结语

NK细胞属于固有免疫细胞,在控制早期感染,防御病原体 and 监视肿瘤等方面具有重要功能。

然而肿瘤微环境中多种因素诱导NK细胞功能异常,成为肿瘤免疫逃逸众多因素之一。本文从NK细胞的视角,在讨论NK细胞功能的转录调控机制同时,重点综述肿瘤微环境中多种类型细胞对NK细胞功能调节的研究进展。肿瘤微环境对NK细胞的影响方式较为多样,既可以分泌抑制性细胞因子,又可以调控NK细胞活化相关配体以及受体,干扰NK细胞的抗肿瘤功能;其他免疫细胞,如MD-SCs、DCs、Treg不仅有各自影响NK细胞的作用方式,共同之处均可释放抑制性细胞因子影响NK细胞的抗肿瘤功能。

本文不仅阐明 NK 细胞在肿瘤免疫逃逸中的作用, 而且为肿瘤的免疫治疗提供重要依据和线索。肿瘤进展过程中, 多种细胞与 NK 细胞交叉互动, 影响 NK 细胞的抗肿瘤功能, 成为肿瘤免疫逃逸的因素之一。增强 NK 细胞活化配体分泌、降低抑制配体分泌, 以及增强 NK 细胞活化配体与活化受体结合不失为肿瘤免疫治疗的一个潜在途径, 值得后续深入研究。

[参 考 文 献]

- [1] BIRON C A, NGUYEN K B, PIEN G C, et al. Natural killer cells in antiviral defense: function and regulation by innate cytokines [J]. *Annu Rev Immunol*, 1999, 17: 189-220. DOI: 10.1146/annurev.immunol.17.1.189.
- [2] MORETTA L, MONTALDO E, VACCA P, et al. Human natural killer cells: origin, receptors, function, and clinical applications [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2014, 164(4):253-264. DOI: 10.1159/000365632.
- [3] PUTZ E M, GOTTHARDT D, HOERMANN G, et al. CDK8-mediated STAT1-S727 phosphorylation restrains NK cell cytotoxicity and tumor surveillance [J]. *Cell Rep*, 2013, 4(3):437-444. DOI: 10.1016/j.celrep.2013.07.012.
- [4] GOTTHARDT D, PUTZ E M, STRAKA E, et al. Loss of STAT3 in murine NK cells enhances NK cell-dependent tumor surveillance [J]. *Blood*, 2014, 124(15):2370-2379. DOI: 10.1182/blood-2014-03-564450.
- [5] SARHAN D, PALMA M, MAO Y, et al. Dendritic cell regulation of NK-cell responses involves lymphotoxin-alpha, IL-12, and TGF-beta [J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(6):1783-1793. DOI: 10.1002/eji.201444885.
- [6] MIYAGI T, GIL M P, WANG X, et al. High basal STAT4 balanced by STAT1 induction to control type 1 interferon effects in natural killer cells [J]. *J Exp Med*, 2007, 204(10):2383-2396. DOI: 10.1084/jem.20070401.
- [7] ECKELHART E, WARSCH W, ZEBEDIN E, et al. A novel Ncr1-Cre mouse reveals the essential role of STAT5 for NK-cell survival and development [J]. *Blood*, 2011, 117(5):1565-1573. DOI: 10.1182/blood-2010-06-291633.
- [8] LIU C, YU S, KAPPES J, et al. Expansion of spleen myeloid suppressor cells represses NK cell cytotoxicity in tumor-bearing host [J]. *Blood*, 2007, 109(10):4336-4342. DOI: 10.1182/blood-2006-09-046201.
- [9] NANBAKSH A, POCHON C, MALLAVIALLE A, et al. c-Myc regulates expression of NKG2D ligands ULBP1/2/3 in AML and modulates their susceptibility to NK-mediated lysis [J]. *Blood*, 2014, 123(23):3585-3595. DOI: 10.1182/blood-2013-11-536219.
- [10] DENG Y, KERDILES Y, CHU J, et al. Transcription factor FOXO1 is a negative regulator of natural killer cell maturation and function [J]. *Immunity*, 2015, 42(3):457-470. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.02.006.
- [11] BRIERCHECK E L, TROTTA R, CHEN L, et al. PTEN is a negative regulator of NK cell cytolytic function [J]. *J Immunol*, 2015, 194(4):1832-1840. DOI: 10.4049/jimmunol.1401224.
- [12] SCHILLING D, KUHNEL A, TETZLAFF F, et al. NZ28-induced inhibition of HSF1, SPI1 and NF-kappaB triggers the loss of the natural killer cell-activating ligands MICA/B on human tumor cells [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2015, 64(5):599-608. DOI: 10.1007/s00262-015-1665-9.
- [13] TROTTA R, DAL COL J, YU J, et al. TGF-beta utilizes SMAD3 to inhibit CD16-mediated IFN-gamma production and antibody-dependent cellular cytotoxicity in human NK cells [J]. *J Immunol*, 2008, 181(6):3784-3792. DOI: 10.4049/jimmunol.181.6.3784.
- [14] CEKIC C, DAY Y J, SAG D, et al. Myeloid expression of adenosine A2A receptor suppresses T and NK cell responses in the solid tumor microenvironment [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(24):7250-7259. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3583.
- [15] RAULET D H, GASSER S, GOWEN B G, et al. Regulation of ligands for the NKG2D activating receptor [J]. *Annu Rev Immunol*, 2013, 31: 413-441. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032712-095951.
- [16] CASTRICONI R, DONDERO A, BELLORA F, et al. Neuroblastoma-derived TGF-beta1 modulates the chemokine receptor repertoire of human resting NK cells [J]. *J Immunol*, 2013, 190(10):5321-5328. DOI: 10.4049/jimmunol.1202693.
- [17] LEE J C, LEE K M, KIM D W, et al. Elevated TGF-beta1 secretion and down-modulation of NKG2D underlies impaired NK cytotoxicity in cancer patients [J]. *J Immunol*, 2004, 172(12):7335-7340. DOI: 10.4049/jimmunol.172.12.7335.
- [18] WANG W, GUO H, GENG J, et al. Tumor-released Galectin-3, a soluble inhibitory ligand of human Nkp30, plays an important role in tumor escape from NK cell attack [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(48):33311-33319. DOI: 10.1074/jbc.M114.603464.
- [19] DENG W, GOWEN B G, ZHANG L, et al. Antitumor immunity. A shed NKG2D ligand that promotes natural killer cell activation and tumor rejection [J]. *Science*, 2015, 348(6230):136-139. DOI: 10.1126/science.1258867.
- [20] BENSON D M, BAKAN C E, MISHRA A, et al. The PD-1/PD-L1 axis modulates the natural killer cell versus multiple myeloma effect: a therapeutic target for CT-011, a novel monoclonal anti-PD-1 antibody [J]. *Blood*, 2010, 116(13):2286-2294. DOI: 10.1182/blood-2010-02-271874.
- [21] PIETRA G, MANZINI C, RIVARA S, et al. Melanoma cells inhibit natural killer cell function by modulating the expression of activating receptors and cytolytic activity [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(6):1407-1415. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-2544.
- [22] GABRILOVICH D I, NAGARAJ S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system [J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(3):162-174. DOI: 10.1038/nri2506.
- [23] LI H, HAN Y, GUO Q, et al. Cancer-expanded myeloid-derived suppressor cells induce anergy of NK cells through membrane-bound TGF-beta 1 [J]. *J Immunol*, 2009, 182(1):240-249. DOI: 10.4049/jimmunol.182.1.240.

- [24] HOECHST B, VOIGTLAENDER T, ORMANDY L, et al. Myeloid derived suppressor cells inhibit natural killer cells in patients with hepatocellular carcinoma via the NKp30 receptor [J]. *Hepatology*, 2009, 50(3): 799-807. DOI: 10.1002/hep.23054.
- [25] PARK Y J, SONG B, KIM Y S, et al. Tumor microenvironmental conversion of natural killer cells into myeloid-derived suppressor cells [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(18): 5669-5681. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-0545.
- [26] MOVAHEDI K, LAOUI D, GYSEMANS C, et al. Different tumor microenvironments contain functionally distinct subsets of macrophages derived from Ly6C(high) monocytes [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(14):5728-5739. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4672.
- [27] MITSUHASHI A, GOTO H, KURAMOTO T, et al. Surfactant protein A suppresses lung cancer progression by regulating the polarization of tumor-associated macrophages [J]. *Am J Pathol*, 2013, 182(5):1843-1853. DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.01.030.
- [28] PEREZ-MARTINEZ A, IYENGAR R, GAN K, et al. Blood dendritic cells suppress NK cell function and increase the risk of leukemia relapse after hematopoietic cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011, 17(5):598-607. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.10.019.
- [29] FERLAZZO G, TSANG M L, MORETTA L, et al. Human dendritic cells activate resting natural killer (NK) cells and are recognized via the NKp30 receptor by activated NK cells [J]. *J Exp Med*, 2002, 195(3): 343-351. DOI: 10.1084/jem.20011149.
- [30] ANGUILE S, VAN ACKER H H, VAN DEN BERGH J, et al. Interleukin-15 dendritic cells harness NK cell cytotoxic effector function in a contact- and IL-15-dependent manner [J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0123340 [2016-02-15]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0123340>. DOI: 10.1371/journal.pone.0123340.
- [31] TERME M, CHAPUT N, COMBADIÈRE B, et al. Regulatory T cells control dendritic cell/NK cell cross-talk in lymph nodes at the steady state by inhibiting CD4⁺ self-reactive T cells [J]. *J Immunol*, 2008, 180(7): 4679-4686. DOI: 10.4049/jimmunol.180.7.4679.
- [32] FLAVELL R A, SANJABI S, WRZESINSKI S H, et al. The polarization of immune cells in the tumour environment by TGFβ₁ [J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(8):554-567. DOI: 10.1038/nri2808.
- [33] GHIRINGHELLI F, MENARD C, TERME M, et al. CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells inhibit natural killer cell functions in a transforming growth factor-beta-dependent manner [J]. *J Exp Med*, 2005, 202(8): 1075-1085. DOI: 10.1084/jem.20051511.
- [34] GASTEIGER G, HEMMERS S, FIRTH M A, et al. IL-2-dependent tuning of NK cell sensitivity for target cells is controlled by regulatory T cells [J]. *J Exp Med*, 2013, 210(6): 1167-1178. DOI: 10.1084/jem.20122462.
- [35] GASTEIGER G, HEMMERS S, BOS P D, et al. IL-2-dependent adaptive control of NK cell homeostasis [J]. *J Exp Med*, 2013, 210(6): 1179-1187. DOI: 10.1084/jem.20122571.
- [收稿日期] 2016 - 04 - 03 [修回日期] 2016 - 05 - 30
[本文编辑] 宋关鸿

· 科技动态 ·

热烈祝贺本刊主编曹雪涛院士免疫细胞治疗研究项目荣获 2016 年度陈嘉庚生命科学奖

在 2016 年 6 月 1 日召开的中国科学院第十八次院士大会上,中国工程院院士、中国医学科学院院长《中国肿瘤生物治疗杂志》主编曹雪涛教授主持的“树突状细胞与免疫调控、免疫治疗的研究”荣获陈嘉庚生命科学奖,该成果发现了树突状细胞中激活免疫功能的新分子及其调控机制,并显示出良好的应用前景。免疫学根本的科学问题是有效识别和清除病原体并保护自身稳定,树突状细胞是机体行使免疫基本功能即免疫识别与免疫应答的重要免疫细胞,曹雪涛院士研究团队与合作者对于树突状细胞的生物学特性、免疫学功能及其作用机制进行了系统和深入研究,从中发现了具有自主知识产权的免疫新分子,研究了免疫应答新途径和新机制;发现了新型树突状细胞亚群及其功能;系统分析了树突状细胞和单核巨噬细胞如何选择性地识别病原体并激发天然免疫应答机制。基于理论研究成果,经国家食品药品监督总局(CFDA)批准将树突状细胞疫苗应用于 II 期临床试治晚期转移性肿瘤患者,取得了令人振奋的临床疗效。近年来,以树突状细胞、巨噬细胞为细胞模型,研究了表观遗传修饰在免疫与炎症发生与消退中的作用及相关机制,提出了新的抗炎治疗靶点与策略。

陈嘉庚科学奖和陈嘉庚青年科学奖是以对我国科教事业发展做出杰出贡献的著名爱国侨领陈嘉庚先生命名的科技奖项,从 2003 年设立以来,已有 28 位杰出科学家获得陈嘉庚科学奖,14 位青年科学家获得陈嘉庚青年科学奖。

(本刊编辑部)