

[文章编号] 1007-385X(2004)03-0195-05

## AML-M2a 诱导 TCR V $\beta$ T 细胞的克隆性增殖和细胞毒作用

陈少华, 李扬秋, 杨力建, 黄梅娟, 韩素芳, 罗更新, 陈盛亭(暨南大学医学院血液病研究所, 广州 510632)

[摘要] 目的: 了解急性髓性白血病(AML)M2a 细胞诱导的体外增殖 T 细胞的特异性杀伤作用和克隆性增殖情况。方法: 利用肿瘤细胞-T 淋巴细胞混合培养方法 (MLTC), 分别收集 3 例经 AML-M2a 细胞体外诱导不同扩增时间的健康人 T 细胞, 利用 LDH 释放方法分析其特异性细胞毒作用, 同时利用 RT-PCR 和基因扫描方法分析经 AML-M2a 细胞诱导前后 T 细胞的 24 个 TCR V $\beta$  亚家族基因的表达和克隆性情况。结果: 在培养第 12 天和第 21 天时, 1 例 AML-M2a 细胞诱导的 3 例健康人 T 细胞对该诱导细胞的平均杀伤率分别为  $39.88 \pm 7.79\%$  和  $62.14 \pm 9.79\%$ , 而对 AML-M2a 患者和健康人外周血 T 细胞均无杀伤作用。TCR V $\beta$  谱系分析发现诱导后 3 例健康人 T 细胞均出现 V $\beta$ 16 的克隆性增殖。结论: AML-M2a 细胞可诱导健康人 T 细胞成为具有克隆性增殖的特异性 CTL, 并以 V $\beta$ 16 的克隆性增殖为主。

[关键词] AML-M2a; RT-PCR; MLTC; 基因扫描; 克隆性增殖

[中图分类号] R733.74; R371.22 [文献标识码] A

## Clonal Expansion and Specific Cytotoxicity of TCR V $\beta$ Subfamily T Cells Induced by AML-M2a Cells

CHEN Shao-hua, LI Yang-qiu, YANG Li-jian, HUANG Mei-juan, HAN Su-fang, LUO Geng-xin, CHEN Sheng-ting (Institute of Hematology, Medical College, Jinan University, Guangzhou 510632, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clonal expansion and specific cytotoxicity of TCR V $\beta$  subfamily T cells from healthy individuals induced by acute myelogenous leukemia M2a subtype (AML-M2a) cells, respectively. **Methods:** T cells from three healthy individuals that were induced by AML-M2a cells by using mixed lymphocyte and tumor culture (MLTC) in different amplified stage were detected for the specific cytotoxicity by LDH release assay. The distribution and clonal expansion of TCR V $\beta$  24 subfamily genes of T cells before and after induction were analyzed by RT-PCR and genescan. **Results:** At 12<sup>th</sup> and 21<sup>st</sup> day after culture the cytotoxicity rates of three healthy individuals T cells after MLTC for the induced cells. (AML-M2a cells) were  $39.88 \pm 7.79\%$  and  $62.14 \pm 9.79\%$ , respectively, whereas there were not any cytotoxicity in the T cells of peripheral blood from the AML-M2a case and three healthy individuals. Clonal expansion of TCR V $\beta$ 16 subfamily T cells was displayed by genescan in the T cells from three donors after MLTC. **Conclusions:** The clonal expansion and specific cytotoxicity T cells from healthy individuals could be induced by AML-M2a cells. The clonal expansion T cells were more tended to TCR V $\beta$ 16 subfamily.

[Key words] AML-M2a; RT-PCR; MLTC; genescan; clonal expansion

\* 细胞免疫在抗恶性肿瘤中起着重要作用, 研究抗白血病特异性细胞免疫功能状态, 对开展特异性细胞免疫治疗具有十分重要的意义。结合混合淋巴细胞/肿瘤细胞培养 (mixed lymphocyte tumor cell culture, MLTC) 和基因扫描技术可以分析经肿瘤细胞诱导后 T 细胞的克隆性增殖情况和细胞毒性作用特点<sup>[1-3]</sup>。本研究在前期研究的基础上, 进一步分析 AML-M2a 细胞

体外诱导健康人 T 细胞的 TCR V $\beta$  亚家族 T 细胞克隆

[基金项目] 国家自然科学基金(39870358)、广东省自然科学基金(980705)、广州市科委重点科技攻关计划(98-z-039-01)和广东省医学科研基金(A1999271)资助

[作者简介] 陈少华(1973-), 女, 广东汕头人, 助理实验师, 主要从事血液病免疫学研究

性增殖特点和抗白血病细胞毒活性的情况。

## 1 材料与方法

### 1.1 标本

取经细胞形态和组织化学确诊的初诊未治的急性粒细胞白血病(acute myelogenous leukemia, AML)M2a亚型患者外周血1例和健康人(体检人员)外周血3例,按常规方法无菌分离外周血单个核细胞(mononuclear cells, MNC)。分别编号为C1, C2, C3, C4, 分别收集3例健康人MLTC培养后标本共6份,包括C2 - C4外周血MLTC培养后第12天和21天标本,相应编号分别为C2-A, C2-B, C3-A, C3-B, C4-A和C4-B。

### 1.2 肿瘤细胞和T淋巴细胞混合培养(mixed lymphocyte tumor cell culture, MLTC)

用磁珠分选仪MACS(magnetism-bead active cell sort, Miltenyi-Biotec公司)和CD3单抗将1例AML-M2a患者和3例健康人的MNC分离成CD3<sup>+</sup>细胞和CD3<sup>-</sup>细胞,操作方法按产品说明。将分离出来的M2a CD3<sup>-</sup>细胞(主要是M2a细胞)配成 $1 \times 10^7$ /ml的细胞悬液,加入丝裂霉素C(mitomycin C, MMC, Singma公司)使其终浓度为50 mg/L,置于37℃, 5% CO<sub>2</sub>饱和湿度培养箱孵育1 h。然后用RPMI-1640洗涤4遍。将健康人CD3<sup>+</sup>细胞和经MMC处理的CD3<sup>-</sup>细胞以10:1混合进行MLTC培养,体系包括:15%胎牛血清、抗CD3单抗(1 μg/ml)、抗CD28单抗(0.6 μg/ml)、rhIL-2(500 U/ml)、2-巯基乙醇(50 μmol/L)及青、链霉素各100 U/ml。3~5 d后视细胞生长情况半量置换扩增体系[15%胎牛血清、rhIL-2(250 U/ml)、青链霉素各100 U/ml]并补加经MMC处理的M2a CD3<sup>-</sup>细胞。如此循环。

### 1.3 细胞毒活性试验(LDH释放法)

以LDH检测试剂盒进行细胞毒性试验,操作完全按产品手册进行。分别以维持培养的M2a的CD3<sup>-</sup>细胞、成人CD3<sup>+</sup>细胞和AML-M2a外周血CD3<sup>+</sup>细胞为靶细胞,以培养后T细胞作为效应细胞,按效靶比20:1的比例混合靶细胞和效应细胞于37℃, 5% CO<sub>2</sub>饱和湿度培养箱孵育4 h。离心后取上清100 μl加入平底酶标板中,加入100 μl LDH底物反应液,室温下避光放置30 min,每孔加50 μl 1 mol/L盐酸终止酶促反应。Elx-800酶标仪测定反应值,测定波长490 nm,参考波长670 nm<sup>[2]</sup>。

CTL活性(%) =

$$\frac{\text{靶细胞释放值} - \text{靶细胞自发释放值} - \text{效应细胞自发释放值}}{\text{靶细胞最大释放值} - \text{靶细胞自发释放值}}$$

× 100%

### 1.4 RNA提取及cDNA合成

所收集的MLTC后T细胞和外周血单个核细胞,应用TRIzol试剂盒(Gibco BRL)按常规方法提取RNA。然后应用随机引物(random hexamer)和反转录酶(superscript II)试剂盒(Gibco BRL)合成cDNA第一链,并以RT-PCR检测β2微球蛋白基因作为质量控制。

### 1.5 反转录-多聚酶链反应(RT-PCR)

根据Vβ24个亚家族基因设计相应的24个Vβ特异性上游引物,并在Cβ区设一Cβ下游引物,引物均由德国柏林TIB公司合成。每一标本分别以Vβ1-24/Cβ24对引物进行24次PCR检测。PCR操作按已报道方法进行<sup>[3,4]</sup>。总反应体积为20 μl,其中含1 μl cDNA, 0.1 mmol/L dNTP(包括dATP, dCTP, dGTP和dTTP), 引物浓度为0.5 μmol/L(任一Vβ引物和Cβ引物), 1 U聚合酶(Promega), 反应在PCR缓冲液(1 mmol/L Tris-HCl, pH 8.3, 5 mmol/L KCl, 1.5 mmol/L MgCl<sub>2</sub>及0.001%明胶)中进行,共进行40个循环,94℃, 1 min(首次3 min), 60℃, 1 min, 72℃, 1 min(末次10 min),结束后保存于4℃中。各反应以T细胞株Molt-4, Jurkat等和正常人外周血为阳性对照,以不含cDNA为阴性对照。PCR产物于2.5%琼脂糖凝胶(溴化乙锭染色)中电泳分析结果。

### 1.6 T细胞克隆性分析

#### 1.6.1 标记PCR产物

该反应主要是将首次TCR Vβ的PCR阳性产物标上荧光素,10 μl的反应体系含2 μl的未标记的PCR产物, 0.1 μmol/L Cβ-fam引物, 3 mmol/L MgCl<sub>2</sub>, 0.2 mmol/L dNTP, 0.25 U Taq聚合酶和PCR缓冲液(Perkin Elmer)。PCR共进行35次循环,退火温度为66℃,余同上<sup>[3,4]</sup>。

#### 1.6.2 基因扫描分析(CDR3长度分析)

有关操作步骤按使用指南进行。荧光素标记的PCR产物(2 μl)加入2.5 μl甲酰胺, 0.5 μl Genescan-500 Tamra分子量标准品(ABI, Perkin Elmer)和0.5 μl加样缓冲液(dextran 50 mg/ml, EDTA 25 mmol/L, Genescan-500 Tamra Kit),经94℃, 4 min变性后,于6%聚丙烯酰胺凝胶中电泳,经377A DNA序列仪(ABI, Perkin Elmer)的基因扫描分析软件分析产物的长度和荧光素强度。该软件将PCR产物中所含的DNA片段大小用图形表示,若显示单峰图象,则提示为PCR产物来自于CDR3长度完全相同的T细胞,即单克隆性的细胞;而一主峰和少数小峰图象提示产物主要来自同一克隆即为寡克隆性;而多峰图象提示多克隆性,后者是正常情况下T细胞的特点<sup>[3,4]</sup>。

## 2 结果

### 2.1 细胞毒性结果

1 例 AML-M2a 诱导的 3 例健康人 T 细胞在 MLTC 培养后对原诱导细胞(AML-M2a)具有细胞毒性作用,培养后第 12 天和第 21 天平均杀伤率分别为  $39.88 \pm 7.79\%$  和  $62.14 \pm 9.79\%$ (见表 1),可见随着培养天数的增加,其对该诱导细胞的杀伤作用有所增强,而对 AML-M2a 患者的外周血 T 细胞( $CD3^+$  细胞)和健康人 T 细胞均无杀伤作用。

### 2.2 TCR $V\beta$ 亚家族表达情况

AML-M2a 患者外周血仅可以检测到 3 个  $V\beta$  亚家族 T 细胞,3 例健康人外周血可检测到 8~11 个  $V\beta$  亚家族 T 细胞,MLTC 后第 12 天和第 21 天,T 细胞表达 12~16 个  $V\beta$  亚家族,部分在外周血未检测到的  $V\beta$  亚家族,在 MLTC 后可以检测到,而个别在 MLTC 前存在的亚家族,在培养后则未能检测到,3 例健康人外周血和 MLTC 后  $V\beta$  亚家族分布情况相类似(见表 2)。

### 2.3 T 细胞克隆性情况

经基因扫描分析各 PCR 产物显示:大部分 PCR 产物呈多克隆性,部分呈寡克隆、双克隆,或多克隆模式出现逐渐形成寡克隆趋势的改变,经 MLTC 培养后,3 例健康人 T 细胞均出现新的克隆性增殖 T 细胞,在 MLTC 后第 21 天时,3 者均出现  $V\beta 16$  亚家族克隆性 T 细胞(见表 2,图 1)。

表 1 MLTC 后的 3 例健康人 T 细胞对该诱导细胞(M2a 细胞)的毒性作用

Tab.1 The cytotoxicity of three healthy individuals T cell after MLTC to the induced cells(M2a cells)

Effector cell	M2a cells (target cell)	
	12 th	21 st
C2	36.3%	67.79%
C3	34.52%	50.84%
C4	48.81%	67.79%
Cytotoxicity rate	$39.88 \pm 7.79\%$	$62.14 \pm 9.79\%$

表 2 MLTC 前后 T 细胞  $V\beta$  亚家族表达和克隆性

Tab.2 The expression and clonal expansion of TCR  $V\beta$  subfamily T cells before and after MLTC

Subfamily	C1	C2	C2-A	C2-B	C3	C3-A	C3-B	C4	C4-A	C4-B
V1		P	P	P	P	P	P	P	P	P
V2	P	P	P	B	P	P	P	P	P	P
V3		P	P	P		P	P	P	P	P
V5		P	P	P	P	P	P		P	P
V8			P	P	P	P	P		P	P
V9		O	O	O		P	P		P	P
V10		P	P	P	O	P	P		P	P
V11						P	P		P	P
V13	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
V14			P	P		P	P	P	P	
V15								P	P	P
V16			P	O		P	O	P	P	O
V18						O	P			
V19	B	P	P	P	P	P	P	P	P	P
V20		P	P	P	O	O	O		P	
V21		O				P	P	B	P	P
V22		P						P		
V24		P				OT	O	P	OT	

P: Polyclone; B: Bioclone; O: Oligoclone; OT: Oligoclonal trend

图1 MLTC前后3例健康人Vβ16亚家族基因扫描分析结果

Fig.1 The result of genescan analysis in TCR Vβ16 subfamily T cells from three healthy individuals before and after MLTC

A: C2-A, B: C2-B, C: C3-A, D: C3-B, E: C4, F: C4-A, G: C4-B. The polyclonal pattern was changed to oligoclonal pattern after MLTC ( B, D and G )

### 3 讨论

利用不同克隆性T细胞其T细胞抗原受体(TCR)基因重排时CDR3长度及碱基序列不同的特点,通过RT-PCR和基因扫描来分析24个亚家族TCR Vβ的CDR3长度,可以确定每个Vβ亚家族T细胞的克隆性,从而了解抗原刺激所影响的T细胞亚家族。这是目前国外应用于检测抗原相关T细胞克隆的最有效方法。在分析肿瘤相关抗原诱导的T细胞增殖研究中,应用该研究可以确定与肿瘤抗原相关的克隆性增殖T细胞,从而使发展特异性抗肿瘤细胞免疫成为可能<sup>[5-7]</sup>。我们的前期研究和国外有关研究发现在白血病病人和供者淋巴细胞输注(DLI)后的病人外周血中均发现一些克隆性增殖的TCR Vβ亚家族T细胞,这与白血病相关诱导的T细胞克隆性增殖有关,同时,在一些研究中已证明其具有特异性杀伤作用<sup>[2,5-9]</sup>。在异基因造血干细胞移植中,由于异基因T细胞不仅具有移植抗白血病(GVL)效应,同时也存在移植抗宿主病(GVHD),故理想的方法是利用可能的条件将介导GVL和GVHD作用的2个T细胞群区分出来,从而增强GVL作用的特异性,而减少GVHD的副作用。目前利用MLTC方法,可以在排除体内各种干扰因素的情况下,直接检测肿瘤细胞诱导的T细胞增殖的情况,进一步验证这种克隆性T细胞与肿瘤细胞的关系。这种模仿体内抗原选择过程的MLTC是近年国外获取肿瘤细胞特异性T细胞克隆最常用的方法之一<sup>[6]</sup>。

我们的前期研究发现AML和CML细胞诱导自体 and 异体T细胞体外扩增后,白血病相关抗原诱导的TCR Vβ T细胞的优势利用和克隆性增殖的个体差异很大,国外多数研究也未能显示出区分GVL和GVHD

的T细胞亚家族<sup>[2,5,7-8]</sup>。个体化的研究和积累更多的样本资料可能可以更好地解决此问题。本研究在以往的研究基础上,进一步分析不同培养时间MLTC,以及同一抗原对不同个体T细胞诱导后,所扩增的T细胞的TCR Vβ基因谱系表达特点,克隆性增殖情况和细胞毒性作用等。结果发现3例健康人外周血T细胞经MLTC的第12天和第21天时,所表达的Vβ亚家族非常类似,呈一定的限制性表达,最主要的特点是3例T细胞在培养后21d时,均出现Vβ16的寡克隆,而该亚家族在培养前的外周血中未检测到或为多克隆性表现,这明显提示是由于抗原刺激引起的反应性克隆性增殖,这种在不同个体中Vβ亚家族克隆性增殖一直性的情况尚属少见,多数研究提示个体差异更为突出,Kondo等<sup>[8]</sup>报道在CML移植后复发的患者进行DLI治疗时发现,2例患者外周血中分别出现Vβ16和Vβ21亚家族T细胞克隆性增殖,并介导GVL效应。此外,在2例健康人T细胞的Vβ24亚家族也出现了克隆性或寡克隆增殖趋势T细胞,这也可能与M2a细胞刺激诱导的增殖有关。而在诱导前后,Vβ9和Vβ20的持续性寡克隆增殖分别见于1例健康者T细胞中,这可能是供者本身存在某些潜在感染的原因,不考虑与M2a刺激有关。

经MLTC后,所出现的克隆性增殖T细胞被考虑是具有特异性抗原诱导白血病细胞的细胞毒T细胞(CTL),Mutis等<sup>[10]</sup>将正常人外周血单个核细胞和AML-M1细胞混合培养后,获得一寡克隆CD4<sup>+</sup>T细胞仅能识别和杀伤M1细胞,而对其正常细胞无杀伤作用。本研究分析了MLTC后T细胞对原诱导AML-M2a细胞的细胞毒性作用,结果显示MLTC后12和21d的T细胞均对M2a细胞具有杀伤活性,随着诱导时间增强,细胞毒性作用有所增加,而对M2a患者的外周血T细胞和健康者T细胞均无杀伤作用,该结果显示了诱导后T细胞的特异性识别和杀伤活性。但从TCR Vβ谱系分析上,可以发现诱导后T细胞中还存在其他非特异的Vβ亚家族T细胞的扩增,所以,理想的方法应该进一步将诱导后克隆性增殖的Vβ亚家族T细胞分选出来,所检测到的细胞毒性可能会更强,特异性更高,这样才有可能完全排除GVHD的作用,目前,在自体抗白血病T细胞克隆中,已有分选特异性Vβ T细胞克隆的资料<sup>[9]</sup>,但在异体抗白血病T细胞克隆中,尚未有报道,本研究也将在此基础上进一步开展有关工作,为临床上开展特异性抗白血病T细胞克隆的免疫治疗提供更为全面的资料。

### [参考文献]

[1] Hayashi K, Yonamine K, Masuko-Hongo K, et al. Clonal expansion

- sion of T cells that are specific for autologous ovarian tumor among tumor infiltrating T cells in humans[ J ]. *Gynecol Oncol*, 1999, 74(1): 86-92.
- [ 2 ] 张玉平, 李扬秋, 陈少华, 等. CML 细胞和 K562 细胞诱导 TCR V $\beta$  亚家族 T 细胞克隆性增殖和杀伤性的研究[ J ]. *中国肿瘤临床*, 2003, 30(4): 234-238.
- [ 3 ] 陈少华, 李扬秋, 杨力建, 等. 脐血中 TCR V $\beta$  亚家族 T 细胞的分布和克隆性分析[ J ]. *中国病理生理杂志*, 2002, 18(6): 662-665.
- [ 4 ] 李扬秋, 汪明春, 吴幼华. 利用基因扫描分析 TCR V $\beta$  亚家族的 CDR3 长度的方法检测 T 细胞克隆性[ J ]. *中国免疫学杂志*, 1998, 14(1): 48-50.
- [ 5 ] 陈少华, 李扬秋, 杨力建, 等. AML-M1 相关 TCR V $\beta$  克隆性增殖 T 细胞的研究[ J ]. *免疫学杂志*, 2002, 18(5): 353-355.
- [ 6 ] Caignard A, Guillard M, Gaudin C, *et al.* *In situ* demonstration of renal cell carcinoma specific T cell clones[ J ]. *Int J Cancer*, 1996, 66(4): 564-570.
- [ 7 ] 李扬秋, 杨力建, 陈少华, 等. 肿瘤相关 TCR V $\beta$  亚家族克隆性增殖 T 细胞研究进展[ J ]. *现代临床医学生物工程学杂志*, 2002, 8(4): 241-243.
- [ 8 ] Kondo Y, Shiobara S, Nakao S. Identification of T-cell clones showing expansion associated with graft-vs-leukemia effect on chronic myelogenous leukemia *in vivo* [ J ]. *Exp Hematol*, 2001, 29(4): 471-476.
- [ 9 ] Rezvany MR, Jeddi-Tehrani M, Wigzell H, *et al.* Leukemia-associated monoclonal and oligoclonal TCR-BV use in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia[ J ]. *Blood*, 2003, 101(3): 1063-1070.
- [ 10 ] Mutis T, Schrama E, van Luxemburg-Heijs SA, *et al.* HLA class II restricted T cell reactivity to a developmentally regulated antigen shared by leukemic cells and CD34<sup>+</sup> early progenitor cells[ J ]. *Blood*, 1997, 90(3): 1083-1090.
- [ 收稿日期 ] 2003-09-19 [ 修回日期 ] 2004-02-10

## · 研究简报 ·

[ 文章编号 ] 1007-385X(2004)03-0199-01

# 来源不同的三种树突状细胞介导白血病免疫杀伤效应比较研究

宋飞雪, 张连生(兰州医学院第二附属医院血液科, 兰州 730030)

树突状细胞(dendritic cells, DC)是迄今为止发现的递呈功能最强的专职抗原呈递细胞(antigen presenting cells, APC),通过启动细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTL)而发挥特异性抗肿瘤免疫效应。本研究利用流式细胞技术及体外细胞培养方法,观察脐血、健康人及慢性粒细胞白血病(chronic myeloid leukemia, CML)患者外周血等不同来源的单个核细胞在细胞因子(GM-CSF, TNF- $\alpha$ , IL-4)培养条件下诱导 DC,观察 DC 细胞形态、产率、免疫表型的差别,同时观察了 Ph 染色体阳性的 CML 细胞可溶性抗原刺激后的 DC 所诱导的 CTL 特异性抗白血病效应,为临床最终治愈白血病提供实验依据。结果表明:3 种来源的 DC 均表现出典型的镜下 DC 形态,DC 产率分别为 74.43%、61.23% 和 60.48%,脐血 DC 产率高于其它 2 组( $P < 0.001$ ),这可能由于:①脐带血中含有较丰富和更纯的造血干/祖细胞(与外周血比),其分化增殖的潜能更强;②脐血血浆中含有丰富的造血因子如 GM-CSF、干细胞生长因子(SCF)等 DC 生长所必须的因子。培养第 7 天后,3 组 DC 均高表达 HLA-DR, CD83, CD1a, CD80 等特征性 DC 分子。经抗原负载后的 3 组 DC 均显示出较强的 CTL 特异杀伤活性。利用 Ph 染色体阳性、反复冻融制备的 CML 细胞可溶性抗原,体外致敏 3 种 DC,分别与各自 T 淋巴细胞共同孵育诱导产生针对 CML 的特异性 CTL,MTT 法检测结果为:①经抗原刺激的 DC 诱导的 CTL 对 CML 靶细胞的杀伤活性均明显高于未经抗原刺激的 DC 诱导的杀伤活性( $P < 0.001$ ),其中以脐血组与 CML 组的杀伤活性最强,高于健康人组(分别为  $83.05 \pm 2.89$ ,

$83.45 \pm 4.09$ ,  $78.56 \pm 1.59$ ,  $P < 0.001$ ); ②未经抗原刺激的 DC 也表现出一定的对 CML 靶细胞的杀伤活性,其中 CML-DC 诱导的杀伤活性强于其它两种来源(健康人和脐血)DC 所诱导的杀伤活性且有显著性差异( $78.23 \pm 1.67$ ,  $35.94 \pm 1.39$ ,  $35.66 \pm 1.53$ ,  $P < 0.001$ )。上述结果提示:①脐血干细胞较外周血干细胞更纯、增殖潜能更强,故 DC 功能也更强。②CML 细胞本身作为 APC,由于在体内产生免疫耐受,不能识别、摄取肿瘤抗原,当其脱离体内环境后,体外在 CML 可溶性抗原及细胞因子的存在下,使其能充分表达 MHC-I, MHC-II 类分子及共刺激分子、摄取加工肿瘤抗原的能力增强,加之本身携带肿瘤特异性抗原,故能诱导出较强的 CTL 杀伤活性。

本研究应用细胞因子成功培养出不同来源(脐血、健康人及 CML 患者外周血)的 DC,观察到了针对 CML 细胞抗原特异性的 CTL 效应。为临床免疫治疗消除白血病残留细胞、提高患者无病生存率提供了一定实验依据,开辟了白血病治疗新方法。脐带血 DC 产率高、免疫原性低、来源丰富,有望成为 DC 的重要来源。对白血病患者自体 DC 瘤苗的深入研究将产生重要的临床实际意义。

[ 关键词 ] 树突状细胞; 白血病; 免疫治疗

[ 中图分类号 ] R733.7 [ 文献标识码 ] D

[ 收稿日期 ] 2003-12-31 [ 修回日期 ] 2004-05-10

[ 基金项目 ] 甘肃省科学事业费资助项目(QS002-C33-19)