

[文章编号] 1007-385X(2005)03-0163-04

CD40 信号和肿瘤免疫

瞿秋霞, 张学光(苏州大学生物技术研究所, 苏州 215007)

CD40 分子是分子量为 50 kD 的 I 型跨膜糖蛋白, 成熟的 CD40 分子含有 277 个氨基酸, 属于 TNFR 超家族成员, 表达于 APC(antigen presenting cell)、内皮细胞以及某些肿瘤细胞。CD40 分子在肿瘤细胞上的表达引起了学者极大的兴趣, 研究揭示 CD40 分子激发不仅可直接作用于肿瘤细胞, 其介导的信号还可在多个环节影响肿瘤发生、发展。鉴于此, 干预 CD40 信号可能是肿瘤免疫治疗新的靶点和策略。

1 CD40 分子在肿瘤细胞上的表达

业已在多种肿瘤组织和肿瘤细胞检测到 CD40 分子的表达, 如上皮性肿瘤(膀胱癌、头颈鳞状细胞癌、鼻咽癌、直肠癌、卵巢癌、肝癌、乳腺癌、皮肤癌、输尿管肿瘤、子宫肿瘤)、血液系统肿瘤(CLL、ALL、Hodgkin's 淋巴瘤、非 Hodgkin's 淋巴瘤、多发性骨髓瘤、AML 等)以及一些软组织肉瘤^[1]。此外, CD40 分子在不同病理类型的乳腺癌、皮肤肿瘤以及肺癌上的表达存在差异, 这是否与预后具有相关性尚需进一步研究。IFN- γ 等细胞因子能上调 CD40 分子的表达, 这可能与肿瘤微环境对肿瘤细胞高表达 CD40 分子有关。由于 CD40 分子的表达存在转录后和翻译后调节, 不同的剪接体能形成多种 CD40 分子异构体, 这些异构体在肿瘤细胞的表达也能参与 CD40 分子的信号介导和生物学功能^[2]。

2 CD40 信号与肿瘤的发生、发展

诸多研究表明, CD40 信号在体内可影响肿瘤的发生和发展。CD40/CD40L 信号缺陷的人群表现为胃部肿瘤和淋巴瘤的发生率明显增加, 性联高 IgM 综合征患者肝癌、前列腺癌发生率也增加。然而, 非 Hodgkin's 淋巴瘤、Burkitt 淋巴瘤分泌的低水平 CD40L 则能通过自分泌方式促进肿瘤细胞增殖, 拮抗凋亡。CLL 患者体内高水平的具有生物学活性 sCD40L 可促进肿瘤细胞的增殖而对化疗不敏感。原发性肾癌细胞分泌的 CD40L 也具有促进肿瘤细胞增殖和迁徙的效应。此外, B 细胞淋巴瘤存在 CD40 和 CD40L 的共表达, 这种共表达的 CD40/CD40L 及其下游的信号转导分子构成信号转导体, 赋予恶性 B 细胞持续的增殖信号。正常

鳞状上皮细胞基底膜表达的 CD40 分子可调节其自身的分化。肾脏和乳腺中的肿瘤血管上 CD40 分子呈现高表达, 推测在肿瘤的血管生长中发挥了重要作用。CD40 分子所涉及的信号转导分子和潜伏膜蛋白(LMP1)极为相似, LMP1/CD40 信号嵌合体能介导 B 细胞的永生化和促进 Rat-1 成纤维细胞的恶变^[3], 据此推测, CD40 分子和 LMP1 类似可能也存在自身活化的现象, 导致细胞的恶性增殖。

CD40 分子突变体在肿瘤细胞上的表达也日益受到重视。已有文献报道, 多发性骨髓瘤 RPMI8226 细胞上 CD40 分子第三结构域氨基酸存在突变(TCA-TTA, Ser-Leu), 推测 CD40 分子突变体和配体亲和力发生变化严重影响了 CD40 分子的信号转导, 由此参与了细胞的恶变过程。

3 CD40 信号与肿瘤细胞体外的增殖和凋亡

一定程度的激发 CD40 分子可抑制 CD40⁺ 肿瘤细胞和某些 B 细胞恶性肿瘤细胞的体外增殖, 并发现可溶性 CD40L 均可显著抑制 Burkitt 淋巴瘤和多发性骨髓瘤细胞的体外生长。在 EBV⁺ 的恶性淋巴瘤中, CD40 分子活化能通过诱导肿瘤细胞凋亡从而抑制肿瘤细胞的生长。CD40 配基化诱导的肿瘤细胞凋亡受 PI3K/mTOP 和 ERK 调节, 能被 PI3K/mTOP 和 ERK 的快速活化拮抗, 而抑制 PI3K/mTOP 和 ERK 级联反应能显著增强 CD40L 介导的促肿瘤凋亡作用^[4]。CD40 分子在翻译起始和延长阶段能调节抗凋亡蛋白如 cFLIP 的合成, 这些结果均提示通过抑制 CD40 信号参与调节的抗凋亡蛋白合成可增强 CD40L 对肿瘤细胞的促凋亡作用。近来还发现, CD40 胞浆段苏氨酸残基参与介导细胞生长信号、抗凋亡锌指蛋白的产生和 Fas 的上调表达。

但也有研究发现, 恶性度较低的 B 细胞恶性肿瘤(CLL、毛细胞白血病、滤泡淋巴瘤 FL)细胞表面 CD40

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(300330540); 江苏省临床免疫学重点实验室基金资助

[作者简介] 瞿秋霞(1981-), 女, 江苏苏州人, 在读硕士研究生, 主要从事分子免疫研究工作

[通讯作者] 张学光, E-mail: smbxuegz@public1.sz.js.cn

分子激发还可促进肿瘤细胞的生长和增殖^[5]。CD40L能以剂量依赖效应促进白血病有核红细胞增殖和集落形成。在 Hodgkin's 淋巴瘤和恶性度较低的 B 细胞肿瘤如 FL、毛细胞白血病、B-CLL, CD40 分子活化可下调肿瘤细胞对化疗的敏感性, 利于肿瘤细胞体外的存活。体外阻断 CD40 信号能抑制 B 细胞和一些上皮性肿瘤细胞如乳腺肿瘤、肾脏肿瘤细胞的增殖, 促进其死亡^[6]。Tai 等研制成功了人源化的 CD40 分子阻断型单抗, 并发现其能阻断 CD40L 介导的 CD40⁺ 新鲜分离的人多发性骨髓瘤细胞的体外增殖, 促进其存活, 但并不改变肿瘤细胞的固有的增殖能力, 该单抗抑制了 CD40L 介导的 PI3-K/AKT, NF- κ B, ERK 的活化; 下调了多发性骨髓瘤细胞在 CD40L 和骨髓基质细胞共培养下对 IL-6 和 VEGF 的分泌, 减弱了多发性骨髓瘤细胞对骨髓基质细胞的黏附能力, 还能通过 ADCC 的作用直接发挥对 CD40⁺ 多发性骨髓瘤细胞的细胞毒作用^[7]。CD40 信号还能通过增强血管生长、活化 NF- κ B, 增加 HIV 的复制来促进 HIV 相关淋巴瘤的体外生长。人膀胱肿瘤和鼻咽癌细胞表达的 CD40 分子还具有拮抗 Fas 介导的凋亡作用。

随着研究的深入, CD40 信号被发现对同一类型肿瘤的增殖和/或凋亡具有双重调节效应。在多发性骨髓瘤, CD40 信号甚至不同强度的 CD40 信号对不同的细胞系可表现不同的生物学效应。Teoh 等发现多发性骨髓瘤细胞上 CD40 分子活化早期促进细胞活化, 活化后介导细胞凋亡, 这与周期、凋亡相关基因转录水平一致, 并且 Apo/Fas 配基化能显著增强此效应。体外不同强度的 CD40 分子激发可对淋巴瘤的生长发挥截然相反的作用, 高水平外源性 CD40L 可抑制 Burkitt 淋巴瘤细胞 L3055 的增殖, 而低强度 CD40 分子激发则可促进其存活, 在多发性骨髓瘤也有类似现象。CD40 信号能上调 B-CLL 肿瘤细胞表面 Fas 的表达, 也能通过活化 NF- κ B 促进肿瘤细胞的存活。此外, CD40 信号对不同病理类型的白血病和淋巴瘤细胞的凋亡也表现不同的调节作用^[8-9]。

4 CD40 信号对肿瘤细胞 APC 功能的调节

绝大多数恶性肿瘤细胞表达肿瘤相关抗原或肿瘤特异性抗原, 但并不能诱导有效的抗肿瘤免疫应答。近来的研究发现, CD40 信号可通过加强内源性抗原肽的提呈和共刺激信号来改善肿瘤细胞的 APC 功能。

研究显示, FL 细胞尽管高表达 MHC 分子, 但其提呈肿瘤抗原的能力依然低下, 在 CD40 信号的作用下, FL 细胞表面 B7-1, B7-2, ICAM-1 和 LFA-3 的表达上调, 这不仅有利于肿瘤细胞和活化 T 细胞的相互接触,

还能促进肿瘤细胞对 T 细胞的共刺激作用, 并且肿瘤浸润 T 细胞在和经 CD40 分子激发的 FL 细胞共育后可显著上调对 IL-2 和 CD28 信号的反应性。CD40 分子激发也能上调 B-CLL 细胞和恶性程度较高的 ALL 细胞表面 B7 分子表达, 提高对抗原的提呈能力, T 细胞对抗原的应答能力也进一步提高。Buhmann 还发现 CD40 信号能上调 B-CLL 细胞表面黏附分子的表达。在 IL-4 和 IFN- γ 的作用下, CD40 信号能上调 CLL 细胞上 CD58, CD80 和 MHC II 类分子的表达, 其表达强度和未成熟树突状细胞(DC)相当, 而 MHC I 类分子的表达强度强于未成熟 DC, 此时 CD40⁺ CLL 细胞对抗原的提呈能力和活化的 B 细胞相当。Wendtner 等利用腺相关病毒将 CD40L 转入 CLL 细胞可上调 CD80 的表达, 并有利于 T 细胞的扩增。Pre-B-ALL 细胞在骨髓基质细胞和 CD40L 的共培养下, 可上调多种共刺激分子的表达, 诱导 T 细胞增殖并产生 IFN- γ 。ANLL 细胞经 GM-CSF, IL-24 和 CD40L 刺激后被诱导分化, 并具有抗原提呈功能和 DC 特征。也有研究发现, CD40L 与 IL-24 联合作用 B-CLL 细胞, 虽可上调共刺激分子表达, 但不能逆转 B 细胞受体(IgM 和 CD79b)内质网滞留和组装缺陷^[10]。

IFN- γ 虽可上调某些肿瘤细胞 MHC 分子的表达, 但某些肿瘤如 Burkitt's 淋巴瘤却对 IFN- γ 表现抵抗性, 而 CD40 信号仍可上调其 MHC I 类分子、TAP 的表达, 增强肿瘤细胞抗原处理能力, 并能被特异性 CTL 有效识别, 并且 T 细胞在受到 CD40 预激发的肿瘤细胞致敏后还可有效识别未经激发的肿瘤细胞。

此外, CD40 激发介导的肿瘤细胞分泌细胞因子也参与调节免疫识别和应答。Hodgkin 淋巴瘤在 CD40 信号的作用下能分泌 IL-8, IL-6, TNF- α , TNF- β , 这有助于抗肿瘤免疫应答的产生和加强, 尤其针对 T 细胞的趋化和活化。经 CD40 激发的 B-CLL 细胞能介导 T 细胞分泌 GM-CSF 和 IFN- γ , 而且 CD40 信号和 IFN- γ 也能促进 B-CLL 细胞对 IL-10 和 TGF- β 的分泌, 这提示 CD40 信号应用于 B-CLL 治疗时需考虑阻断 IL-10 和 TGF- β 的作用^[11]。

5 CD40 信号介导抗肿瘤免疫

CD40 分子激发能协同化疗药物和放射线发挥抗肿瘤作用。CD40 分子激发可明显增强 B-CLL 细胞对氟达拉滨的敏感性, 其机制主要是下调 Bcl-2, 上调 I 型和 II 型 TNFR, 释放 TNF- α 和 IFN- γ ; 此外还可增强 Hodgkin 淋巴瘤和 CLL 细胞对 Fas 单抗介导的凋亡效应敏感性, 这和上调 Fas 和下调 cFLIP 的表达有关; 增强 γ -射线对多发性骨髓瘤的凋亡作用, 这和调节 Bcl-

2、Bax 的表达有关^[12];增加膀胱肿瘤、卵巢肿瘤对 ceramide、Fas 单抗和顺铂的敏感性。在 SCID 小鼠体内也进一步证实了单用 CD40L 或联合化疗药物能显著抑制乳腺肿瘤、卵巢肿瘤的生长,延长荷瘤小鼠的生存期,个体也能很好地耐受。

研究同时发现,阻断 CD40 信号能抑制肿瘤疫苗发挥抗肿瘤作用,CD40^{-/-}小鼠不能有效介导抗肿瘤免疫应答,这提示 CD40 信号除了对肿瘤细胞具有直接的生物学效应,还能通过多条途径调节机体抗肿瘤免疫应答。

CD40 分子激发可通过促进 DC 成熟而增强抗肿瘤免疫应答。小鼠接种转染 CD40L 的多发性骨髓瘤细胞所产生的抗肿瘤免疫,并不受肿瘤细胞是否表达 CD40 的影响,大量 APC 被聚集和活化更为重要。小鼠和人的膀胱癌细胞转染 CD40L 后,体外能促进 DC 分化成熟,在体内则可增强抗肿瘤免疫反应。CD40L 和 SLC 共转染 B 细胞淋巴瘤 A20 并接种至瘤组织后,可在肿瘤组织聚集大量 T 细胞和 DC,产生有效的 T 细胞免疫应答。将 DC 体外转染 CD40L 再免疫接种至荷瘤小鼠,这不仅能有效清除肿瘤细胞,还能抵抗肿瘤细胞的再次冲击。抗原基因修饰的 DC 再经激发型 CD40 单抗或 CD40L 激发成熟后能在黑色素瘤模型中介导保护性的肿瘤免疫应答,并且不依赖 CD4⁺ Th 细胞的辅助。将 CD40L 转染的肿瘤细胞经射线处理并在体外冲击 DC,也可增强特异性 CD8⁺ T 细胞的抗肿瘤活性^[13-14]。本室的研究也证实凋亡肿瘤细胞负载的 DC 并经 CD40 激发成熟后能在体内外激发有效的抗肿瘤免疫应答^[15]。但最近的研究发现,CD40 信号可促进未成熟 DC 的成熟,但也可通过活化 FADD 和 Caspase8 介导成熟 DC 的凋亡^[16]。这在 CD40 信号的肿瘤治疗应用中应充分考虑到。

近年发展较为迅速的 CLL 治疗策略是将 B 细胞与 CD40L 体系共培养,并予以肿瘤抗原冲击,这不仅能上调表达共刺激分子和 MHC II 分子,还能增强对自体 and 异体抗原提呈功能,诱导产生抗肿瘤的细胞毒 T 细胞反应。这与将 DC 作为 APC 的传统途径相比,具有简单、高效、提呈抗原作用持久的特点^[17]。

激发型 CD40 单抗全身或肿瘤局部应用能在荷瘤小鼠体内产生强有力的抗肿瘤免疫应答。在淋巴瘤模型中,CD40 单抗能促进 CTL 的扩增,产生有效的免疫记忆,该效应在 CD40⁺ 淋巴瘤中表现的更为显著。CLL 患者外周血和脾脏 CD4⁺ T 细胞在 CD3 的刺激下不能表达 CD40L,自体 T 细胞和白血病细胞共培养后 CD40L 表达也迅速下调,这提示肿瘤细胞通过下调 CD40L 的表达抑制免疫应答,而应用激发型 CD40 单

抗和重组 CD40L 则可纠正此类患者 CD40 信号缺陷。在肿瘤模型中还发现,激发型 CD40 单抗能间接活化 NK 细胞并增强免疫应答。最近研究还发现,经 CD40 单抗活化的巨噬细胞能分泌 IFN- γ ,并杀死和凋亡多种肿瘤细胞^[18]。然而也有研究发现,激发型 CD40 单抗能加速肿瘤特异性 CTL 的清除,但能被抗原肽免疫所抵抗。

CD40L 基因修饰肿瘤细胞也被用于研制新型肿瘤疫苗。CD40L 转染的 A20 接种小鼠可抵抗致死剂量的母本 A20 细胞冲击。将 CD40L 转染的 MHC I⁻黑色素瘤 B16/F10 细胞和 MHC I⁺乳腺癌 TS/A 细胞接种小鼠,肿瘤细胞的生长完全(TS/A 细胞)或大部分(B16/F10 细胞)受到抑制,同时可产生针对母本肿瘤细胞的保护性免疫。对于已成瘤的个体,接种转染了 CD40L 的肿瘤细胞也可抑制肿瘤生长。小鼠同时接种白血病细胞和 CD40L 转导的成纤维细胞能有效诱导 CD4⁺ T, CD8⁺ T、NK 介导的免疫应答。许多肿瘤基因治疗中出现的旁观者效应,同样出现在 CD40L 基因治疗研究中,即在部分肿瘤组织细胞中稳定表达 CD40L 即可诱导持久的抗肿瘤免疫应答。接种转导 CD40L 的 B-CLL 细胞能上调毗邻肿瘤细胞黏附分子的表达,增加体内 IL-12、IFN- γ 的分泌,B-CLL 特异性 T 细胞数量也有所增加。目前,CD40L 基因治疗已进入临床试验。基本策略是在体外将 CD40L 基因通过腺病毒载体导入患者自身肿瘤细胞或纤维母细胞再回输体内。CD40L 基因转染 CLL 细胞治疗 CLL 的 I 期临床试验结果表明,CLL 患者接种 CD40L 转染的 CLL 细胞,可导致未转染 CD40L 的 CLL 细胞共刺激分子和(或) Fas 表达上调,血清中 Th1 型细胞因子明显升高,T 细胞绝对数和特异性 T 细胞增加,同时出现了 CLL 细胞数减少和淋巴结缩小。进一步研究发现,在接种转染 CD40L 的肿瘤细胞 24 h 后,未转染的 CLL 细胞发生了 Stat1 的磷酸化,提示 Stat1 信号对于 CD40L 基因治疗 CLL 具有重要作用,而 Stat1 活性则可作为判断 CD40L 基因治疗疗效的早期指标^[19-20]。

肿瘤局部注射 CD40L 腺病毒质粒在结肠癌、肺癌和黑色素瘤模型中也表现了良好的治疗作用,这主要由于在局部介导了细胞因子和趋化因子的产生。在大鼠肝癌模型中,应用 CD40L 腺病毒质粒肿瘤局部注射能介导肿瘤组织中淋巴细胞浸润增加,导致肿瘤完全缓解和荷瘤鼠的生存期延长,并且抗肿瘤效应是依赖 CD8⁺ CTL。虽然组成性高表达 CD40L 可能会对机体产生不良反应,但上述研究表明,直接应用 CD40L 重组质粒导致的肿瘤细胞短暂表达 CD40L 是安全有效的。此外,构建肿瘤抗原 CD40L 融合基因的病毒载体直接接种小鼠亦可产生

有效的抗肿瘤效应,能打破机体对自身抗原的免疫耐受,产生保护性的肿瘤免疫应答。同时接种 CD40L 重组质粒和肿瘤模拟抗原也能有效诱导 CTL 并抑制肿瘤转移。而 CD40L 和肿瘤抗原的融合蛋白也能使小鼠对致死量肿瘤冲击产生免疫力。

三聚体重组人 CD40L 的 I 期临床试验结果表明,32 例患者(23 例实体瘤,包括肾细胞癌、头颈癌、宫颈癌、肉瘤等,9 例 Hodgkin's 淋巴瘤)中,76% 的患者外周血 CD19⁺B 淋巴细胞减少,81% 的患者 CD4⁺T 淋巴细胞增多,而血清免疫球蛋白和细胞因子水平无变化,亦未发生淋巴结和脾脏肿大。可溶性重组人 CD40L 也被应用于黑色素瘤、Ewing 肉瘤、结直肠癌、非小细胞肺癌等的肿瘤疫苗临床试验,基本原理是基于 CD40 信号对 DC 的促成熟作用,过继回输 DC 并辅以其他细胞因子或过继 T 细胞治疗。

6 结 语

综上所述,CD40 分子介导的信号不仅能对 CD40⁺ 肿瘤细胞直接发挥作用,如调控细胞增殖/凋亡,增强对其它治疗手段的敏感性,增强肿瘤细胞 APC 功能;还可通过调节适应性和固有免疫系统增强机体针对表达 CD40 分子肿瘤细胞的免疫应答。从肿瘤治疗的发展来看,能在多个水平发挥抗肿瘤效应的治疗手段可获得最佳的治疗效果并减少耐受产生的机会。鉴于靶向 CD40 分子对机体抗肿瘤免疫应答的增强具有广谱作用,尤其是和其它治疗手段联合应用的优越性使得干预该信号在肿瘤免疫治疗中具有良好的前景。

[关键词] CD40; 肿瘤; 免疫疗法; 基因疗法

[中图分类号] R730.5 [文献标识码] A

[参 考 文 献]

- [1] Tong AW, Stone MJ. Prospects for CD40-directed experimental therapy of human cancer[J]. *Cancer Gene Ther*, 2003, 10(1): 1-13.
- [2] Tone M, Tone Y, Fairchild PJ, et al. Regulation of CD40 function by its isoforms generated through alternative splicing [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(4): 1751-1756.
- [3] Dirmeier U, Neuhiel B, Kilger E, et al. Latent membrane protein 1 is critical for efficient growth transformation of human B cells by Epstein-Barr virus[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(11): 2982-2989.
- [4] Davies CC, Mason J, Wakelam MJ, et al. Inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase- and ERK MAPK-regulated protein synthesis reveals the pro-apoptotic properties of CD40 ligation in carcinoma cells[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(2): 1010-1019.
- [5] Aldinucci D, Poletto D, Nanni P, et al. CD40L induces proliferation, self-renewal, rescue from apoptosis, and production of cytokines by CD40-expressing AML blasts[J]. *Exp Hematol*, 2002, 30(11): 1283-1292.
- [6] Bussolati B, Russo S, Deambrosio I, et al. Expression of CD154 on renal cell carcinomas and effect on cell proliferation, motility and platelet-activating factor synthesis[J]. *Int J Cancer*, 2002, 100(6): 654-661.
- [7] Tai YT, Li X, Tong X, et al. Human anti-CD40 antagonist antibody triggers significant antitumor activity against human multiple myeloma[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(13): 5898-5906.
- [8] Tong AW, Seamour B, Chen J, et al. CD40 ligand-induced apoptosis is Fas-independent in human multiple myeloma cells[J]. *Leuk Lymph*, 2002, 36(5-6): 543-558.
- [9] Qi CJ, Zheng L, Zhou X, et al. Cross-linking of CD40 using anti-CD40 antibody, 5C11, has different effects on XG2 multiple myeloma cells[J]. *Immunol Lett*, 2004; 93(2-3): 151-158.
- [10] Huang HI, Wu PY, Teo CY, et al. Improved immunogenicity of a self tumor antigen by covalent linkage to CD40 ligand[J]. *Int J Cancer*, 2004, 108(5): 696-703.
- [11] Khanna R, Cooper L, Kienzie N, et al. Cutting edge: Engagement of CD40 antigen with soluble CD40 ligand up-regulates peptide transporter expression and restores endogenous processing function in Burkitt's lymphoma cells[J]. *J Immunol*, 1997, 159(12): 5782-5785.
- [12] Zhou ZH, Shi Q, Wang JF, et al. Sensitization of multiple myeloma and B lymphoma lines to dexamethasone and gamma-radiation-induced apoptosis by CD40 activation[J]. *Apoptosis*, 2005, 10(1): 123-134.
- [13] Zhang L, Tang Y, Akbulut H, et al. An adenoviral vector cancer vaccine that delivers a tumour-associated antigen/CD40-ligand fusion protein to dendritic cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(25): 15101-15106.
- [14] Liu KJ, Lu LF, Cheng HT, et al. Concurrent delivery of tumor antigens and activation signals to dendritic cells by irradiated CD40 ligand-transfected tumor cells resulted in efficient activation of specific CD8⁺T cells[J]. *Cancer Gene Ther*, 2004, 11(2): 135-147.
- [15] 古涛, 李敏, 陈成, 等. PD-L1 和 PD-L2 在树突状细胞上的表达及其生物学意义[J]. *现代免疫学*, 2004, 24(1): 13-17.
- [16] Marie-Ghislaine de Goer de Herve MG, Durali D, Tran TA, et al. Differential effect of agonistic anti-CD40 on human mature and immature dendritic cell[J]. *Blood*, 2005, 10. 1182/blood-2004-12-4678.
- [17] Lapointe R, Bellemare Pelletier A, Housseau F, et al. CD40-stimulated B lymphocytes pulsed with tumor antigens are effective antigen-presenting cells that can generate specific T cells[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(11): 2836-2843.
- [18] Ilija NB, Hillary L, Gideon B, et al. CD40 ligation activates murine macrophages via an IFN- γ -dependent mechanism resulting in tumor cell destruction *in vitro*[J]. *J Immunol*, 2005, 174(6): 6013-6022.
- [19] Biagi E, Yvon E, Dotti G, et al. Bystander transfer of functional human CD40 ligand from gene-modified fibroblasts to B-chronic lymphocytic leukemia cells[J]. *Hum Gene Ther*, 2003, 14(8): 545-549.
- [20] Battle TE, Wierda WG, Rassenti LZ, et al. *in vivo* activation of signal transducer and activator of transcription 1 after CD154 gene therapy for chronic lymphocytic leukemia is associated with clinical and immunologic response[J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(6): 2166-2172.

[收稿日期] 2005-08-20

[本文编辑] 王莹