

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2008.04.012

NF- κ B 抑制剂二硫代氨基甲酸吡咯烷提高卵巢癌细胞顺铂化疗的敏感性

刘国红*, 王 波 (山东大学附属齐鲁医院 妇科, 济南 250012)

[摘要] 目的: 探讨核因子 κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 抑制剂二硫代氨基甲酸吡咯烷 (pyrrolidine dithiocarbamate, PDTC) 提高人卵巢癌 SKOV-3 细胞对顺铂 (cisplatin) 化疗敏感性的作用及其可能的机制。方法: 用不同浓度 PDTC 联合顺铂在不同时间作用于卵巢癌 SKOV-3 细胞, MTT 法观察药物作用对细胞生长的抑制, Western Blotting 分析胞质内 NF- κ B 抑制蛋白 α (inhibitor of NF- κ B, I- κ B α)、胞核 P65 蛋白的表达; 流式细胞术检测细胞凋亡。结果: PDTC (10 ~ 40 μ mol/L) 或顺铂 (0.1 ~ 100 μ g/ml) 均明显抑制 SKOV-3 细胞的生长 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 并引起细胞的凋亡; 小剂量 PDTC (2.5, 5 μ mol/L) 和顺铂 (0.01 μ g/ml) 联合应用与单用顺铂比较, 可明显增加细胞生长抑制率和细胞凋亡率 (均 $P < 0.05$)。单用顺铂组与对照组比较, 胞质 I- κ B α 蛋白减少而胞核 P65 蛋白增多, 联合使用 PDTC 可逆转此现象。结论: 小剂量 PDTC 可增强卵巢癌细胞对顺铂的敏感性, 这一作用可能与 PDTC 增加 I- κ B α 蛋白的表达而抑制 P65 蛋白进入核内有关。

[关键词] 二硫代氨基甲酸吡咯烷; 顺铂; 卵巢肿瘤; NF- κ B; 细胞凋亡

[中图分类号] R737.31; R730.54

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2008)04-0356-05

Pyrrolidine dithiocarbamate, a inhibitor of NF- κ B, enhances chemosensitivity of ovarian cancer cells to cisplatin

LIU Guo-hong*, WANG Bo (Department of Gynecology, Qilu Hospital Affiliated to Shandong University, Ji'nan 250012, China)

[Abstract] **Objective:** To determine the promoting effect of pyrrolidine dithiocarbamate (PDTC), an inhibitor of NF- κ B, on the sensitivity of human ovarian cancer cell line SKOV-3 to chemoagent cisplatin and the possible mechanisms. **Methods:** SKOV-3 cells were treated with various concentrations of cisplatin and PDTC combination for different periods. Then the growth inhibition of SKOV-3 cells were observed by MTT assay, expression of I- κ B α and P65 protein by Western blotting assay, and apoptosis of cells by flow cytometry. **Results:** Separate application of both cisplatin (0.1-10 μ g/ml) and PDTC (10 - 40 μ mol/L) significantly inhibited the growth of SKOV-3 cells and caused cell apoptosis ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Even at lower concentration, cisplatin (0.01 μ g/ml) combined with PDTC (2.5, 5 μ mol/L) resulted more significant growth inhibition and apoptosis of SKOV-3 cells than cisplatin alone (both $P < 0.05$). Cisplatin alone reduced cytoplasmic I- κ B α protein in the cytoplasm and increased nuclear P65 protein compared with control group (both $P < 0.05$), which could be reversed by addition of PDTC. **Conclusion:** Low dose of PDTC can enhance the chemosensitivity of ovarian cancer cells to cisplatin, which might be related to PDTC-induced I- κ B α protein and the subsequent inhibition of nuclear translocation of P65 protein.

[Key words] pyrrolidine dithiocarbamate (PDTC); cisplatin; ovarian cancer; nuclear factor-kappa B; apoptosis

[Chin J Cancer Biother, 2008, 15(4): 356-360]

化疗耐药与肿瘤复发是卵巢癌术后患者生存率不高的主要原因。顺铂 (cisplatin) 是铂类抗癌药, 一直以来作为卵巢癌一线化疗药物取得了良好的疗效, 近年来它与紫杉醇联合应用已成为目前卵巢癌化疗的最佳组合^[1,2], 但是卵巢癌细胞容易对顺铂产生耐药是影响其临床应用的主要原因。核因子 κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 是多极性的转录因子, 可转录调控一系列与细胞生存相关基因的表达而发挥抗凋亡作用。研究表明, 多种抗肿瘤药物包括顺铂都能引起 NF- κ B

的活化^[3]。本研究针对 NF- κ B 是一种氧敏感转录因子, 能够直接被活性氧介质激活这一特点^[4], 选用抗氧化剂二硫代氨基甲酸吡咯烷 (pyrrolidine dithiocarbamate, PDTC), 观察其抑制 NF- κ B 活化的机制及其与顺铂

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (No. 30271316)。Supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 30271316)

[作者简介] 刘国红 (1968-), 女, 山东省文登市人, 博士, 副主任医师, 现工作单位为烟台毓璜顶医院, 主要从事妇科肿瘤的的研究

* Corresponding author. E-mail: liugh68@126.com

联合应用提高卵巢癌细胞化疗的敏感性。

1 材料与方法

1.1 主要试剂及仪器

顺铂购自齐鲁制药有限公司(批号:0502006)。PDTC 购自 Sigma 公司。RPMI 1640(含 10% 的小牛血清, 2 g/L 碳酸氢钠, 青霉素、链霉素各 100 U/L)、购自 Gibco 公司。P65、I- κ B- α 兔抗及辣根过氧化物酶标记羊抗兔二抗购自 Santa Cruz。美国 EC250-90 电泳仪、电转膜槽购自 Bioered 公司。流式细胞仪购自美国 BD 公司。

1.2 细胞培养

人卵巢癌 SKOV-3 细胞系购自美国 ATCC, 由山东大学齐鲁医院肿瘤治疗中心实验室冷冻保存。细胞在 RPMI 1640 培养液中传代培养, 2~3 d 传代 1 次。培养条件为 5% CO₂、37 °C 饱和湿度。实验均取指数生长期细胞。

1.3 MTT 法检测 SKOV-3 细胞的增殖

SKOV-3 细胞以 0.25% 胰蛋白酶消化后, 调整密度为 2.5×10^4 个/ml, 接种于 96 孔板, 200 μ l/孔, 设 4 个复孔。细胞贴壁后换培养液, 分别加入顺铂(终质量浓度分别为 0.01、0.1、1、10、100 μ g/ml)、PDTC(终质量浓度分别为 2.5、5、10、20、40 μ mol/L)。另设只加培养液的调零孔和不加药物的对照组, 共同孵育 24、48 h。联合作用组则先加入 PDTC(终质量浓度分别为 2.5、5、20 μ mol/L), 作用 1 h 后再加入顺铂(0.01 μ g/ml) 共同孵育 48 h。然后加入 5 g/L MTT 20 μ l/孔(调零孔除外), 继续培养 4 h, 吸弃培养液加入二甲基亚砜(DMSO) 200 μ l, 振荡 15 min, 酶标仪 490 nm 波长, 以调零孔调零校正后比色测定 D 值。按下列公式计算肿瘤细胞存活率: 肿瘤细胞存活率(%) = (实验组 D 值/对照组 D 值) \times 100%。

1.4 Western blotting 法检测 SKOV3 细胞 P65 和 I- κ B- α 蛋白的表达

SKOV-3 细胞 5×10^4 个/ml 接种于培养瓶中, 贴壁后分别加入顺铂(终质量浓度 0.01 μ g/ml) 和 PDTC(终质量浓度 5 μ mol/L), 联合作用组则先加入 PDTC(5 μ mol/L), 作用 1 h 后再加入顺铂(0.01 μ g/ml), 共同孵育 1、3、24 h 后分别收获细胞。按文献[5]方法分别提取胞质及胞核蛋白, Bradford 法进行蛋白定量。取 25 μ g 蛋白上样, SDS 聚丙烯酰胺凝胶电泳分别对核蛋白和胞质蛋白进行分离, 转印到硝酸纤维素膜上, 5% 脱脂奶粉封闭后分别加入 1:200 的 P65、I- κ B- α 兔抗体, 4 °C 过夜。辣根过氧化物酶标记羊抗兔二抗孵育 1 h, 磷酸缓冲液洗涤

后二氨基联苯胺显色。利用 Kodak Digital Science 1D Image Analysis Software (Eastman Kodak Company, USA) 对 Western blotting 结果进行图像分析, 计算条带的积分光密度(D), D = 平均光密度 \times 面积。结果以实验组 D 与 β -actin 条带 D 的比值表示。

1.5 流式细胞术检测 PDTC 联合顺铂对 SKOV-3 细胞凋亡的影响

PDTC(终质量浓度 5、20 μ mol/L)、顺铂(终质量浓度 0.01、1 μ g/ml)、PDTC 5 μ mol/L 作用 1 h 后加顺铂 0.01 μ g/ml 作用 48 h, 收获细胞, 制成单细胞悬液, 磷酸缓冲液洗涤后, 取 10^6 个细胞与 PI 染色液(33 mg/ml PI, 0.13 mg/ml Rnase A, 10 mmol/l EDTA, 0.5% Triton X-100) 室温孵育 20 min。流式细胞仪检测 DNA-PI 荧光强度。结果分析采用 ModFit 软件。

1.6 统计学处理

SPSS13.0 统计分析软件处理数据, 采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 顺铂、PDTC 及两者联合对 SKOV-3 细胞生长的影响

MTT 法检测结果显示, 顺铂 ≥ 0.1 μ g/ml 及 PDTC ≥ 10 μ mol/L 均明显抑制 SKOV-3 细胞的生长, 且随药物剂量加大和作用时间延长, 抑制作用都得到加强(图 1, 2)。顺铂 0.01 μ g/ml 或 PDTC 2.5、5 μ mol/L 对细胞生长抑制不明显, 但两者联合应用则可明显抑制细胞生长($P < 0.05$, 图 3)。PDTC 20 μ mol/L + 顺铂 0.01 μ g/ml 与单用 PDTC 比较, 生长抑制率差异无显著性($P > 0.05$)。

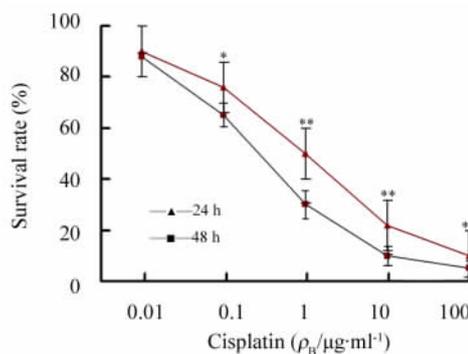


图 1 顺铂对 SKOV3 细胞生长的抑制

Fig. 1 Inhibitory effect of cisplatin on SKOV3 cells growth
* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs cisplatin 0.01 μ g/ml

2.2 联合应用 PDTC 和顺铂对 SKOV-3 细胞 I- κ B α 和 P65 蛋白表达的影响

Western blotting 检测显示, 顺铂 0.01 μ g/ml 作用 1 h, 胞质 I- κ B- α 蛋白表达与对照组比较即出现明显减弱, 作用 3 h 后出现完全抑制, 联合用药组未

出现明显抑制。单用顺铂作用后各时间点胞核 P65 蛋白表达与对照组相比均增强, 联合用药组 P65 蛋白表达被抑制(表 1, 图 4)。

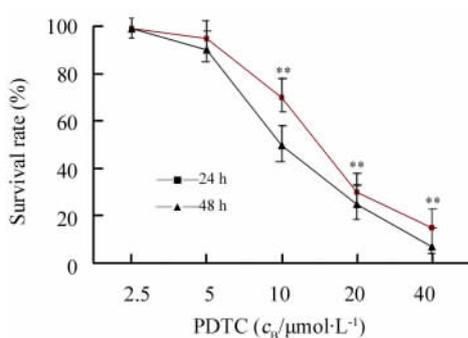


图 2 PDTC 对 SKOV3 细胞生长的抑制

Fig. 2 Inhibitory effect of PDTC on SKOV3 cells growth

** $P < 0.01$ vs PDTC 2.5 μmol/L

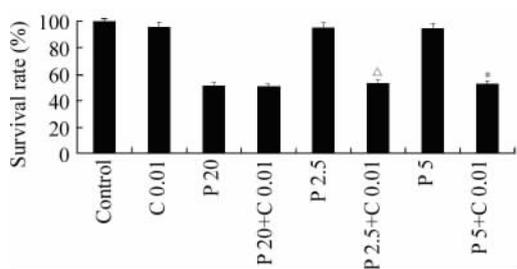


图 3 顺铂(C)与 PDTC(P)联合处理对 SKOV3 细胞生长的抑制

Fig. 3 Effect of cisplatin(C) combined with PDTC(P) on SKOV3 cells growth

* $P < 0.05$ vs P 5 or control ; $\Delta P < 0.05$ vs P 2.5 or control

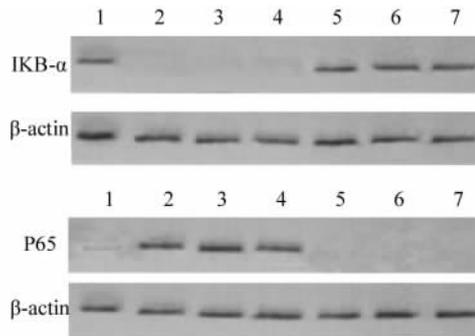


图 4 PDTC(P)和 Cisplatin(C)联合作用对 SKOV3 细胞 I-κBα 和 P65 蛋白表达的影响

Fig. 4 Combination of Cisplatin and PDTC affecting expression of cytoplasmic I-κBα and P65 protein in SKOV3 cells

1:Control; 2:Cells treated with Cisplatin for 1 h; 3:Cells treated with Cisplatin for 3 h; 4:Cells treated with Cisplatin for 24 h; 5:Cells treated with PDTC and Cisplatin for 1 h; 6:Cells treated with PDTC and Cisplatin for 3 h; 7:Cells treated with PDTC and Cisplatin for 24 h

2.3 顺铂、PDTC 及两者联合应用对 SKOV-3 细胞凋亡的影响

流式细胞术检测结果显示, 高浓度顺铂和 PDTC 与对照组比较, 均使 SKOV-3 细胞凋亡率明显升高 ($P < 0.01$); 低浓度顺铂或 PDTC 与对照组比较, 凋亡率无明显增加 ($P > 0.05$), 但两者联合应用则使细胞凋亡率明显升高 ($P < 0.01$, 图 5, 6)。

表 1 PDTC 与顺铂对 SKOV-3 细胞 P65、I-κB-α 蛋白表达的影响

Tab. 1 Influence of PDTC and Cisplatin on the expression of P65 and I-κB-α in SKOV-3 cells

Group	I-κBα protein		P65 protein	
	Cisplatin	PDTC + Cisplatin	Cisplatin	PDTC + Cisplatin
0	0.57 ± 0.08		0.12 ± 0.03	
1 h	0.10 ± 0.07*	0.69 ± 0.05	0.89 ± 0.06*	0.07 ± 0.03
3 h	0.08 ± 0.03*	0.75 ± 0.05	0.91 ± 0.07*	0.09 ± 0.04
24 h	0.15 ± 0.08*	0.86 ± 0.07	0.85 ± 0.03*	0.13 ± 0.07

* $P < 0.05$ vs 0 h

3 讨论

NF-κB 是一种广泛存在于真核细胞中的转录因子。Beg 等^[6]研究发现, NF-κB 基因敲除鼠在胚胎早期因肝细胞大量凋亡而死亡, 说明 NF-κB 有抗凋

亡的功能。Braunstein 等^[7]以肿瘤坏死因子诱导 NF-κB 的表达使乳腺癌细胞对放疗的抵抗力增加, 姜黄素通过抑制 NF-κB 而诱导凋亡^[8], 同样说明 NF-κB 的抗凋亡作用。进一步的研究^[9]证实, NF-κB 可以通过诱导抗凋亡基因的表达来抑制凋亡。

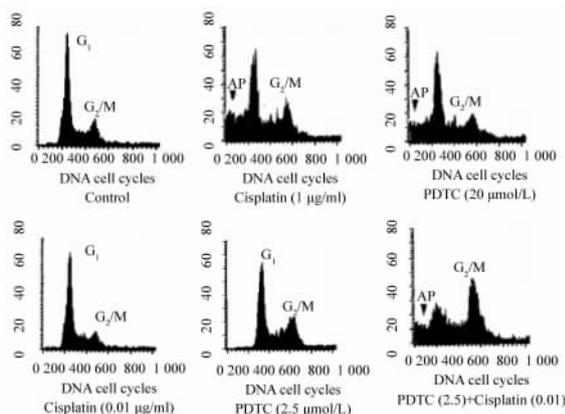


图5 流式细胞术检测 PDTC 作用后 SKOV3 细胞凋亡率及细胞周期的变化

Fig. 5 SKOV3 cell apoptosis and cell cycle after treatment with PDTC and Cisplatin by FCM

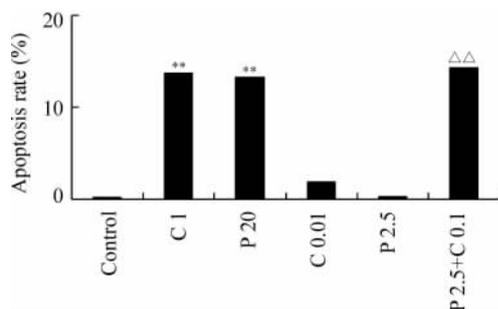


图6 顺铂 (C) 和 PDTC (P) 联合处理对 SKOV3 细胞凋亡的影响

Fig. 6 Influence of cisplatin (C) or PDTC (P) alone or a combination of both on apoptosis of SKOV3 cells

** $P < 0.01$ vs control; $\Delta\Delta P < 0.01$ vs C 0.01 or P 2.5

NF- κ B 功能的发挥是以其活化为前提的,在静止期细胞,NF- κ B 以其主要的存在方式,即由 P65 蛋白和 P50 蛋白组成的异源二聚体,与胞质内它的强抑制物 I- κ B 形成三聚体。P50 蛋白含核定位信号^[10],而 P65 含转录活化区域,参与基因转录的起始调节。当细胞受到某些刺激因素如 TNF- α 、病毒感染和某些化疗药物等作用后,I- κ B 磷酸化降解,暴露出活性 P50-P65,进入核内,与 DNA 上 κ B 位点结合而启动基因转录。本实验发现卵巢癌 SKOV-3 未受顺铂作用时胞质内 I- κ B- α 蛋白表达明显,胞核内有少量 P65 蛋白表达;受顺铂作用后,胞质内 I- κ B- α 蛋白表达迅速减少,而胞核内 P65 蛋白表达迅速增多,与 Li 等^[3]的研究结果类似,说明顺铂可以诱导 NF- κ B 的表达。而 NF- κ B 可以启动肿瘤细胞的抗凋亡机制。肿瘤细胞受到化疗药物作用后,在发生凋亡的

同时启动抗凋亡功能,这可能是肿瘤细胞的一种自我保护机制,这种机制使肿瘤细胞可以逃避化疗药物诱导的凋亡而提高生存率,其直接后果就是造成肿瘤细胞耐药与复发。因此,抑制 NF- κ B 的活化有利于逆转肿瘤细胞的耐药现象。目前国外这方面的研究^[5,11-12]多采用含强抑制型突变 I- κ B- α (mI- κ B- α) 腺病毒载体转染细胞的方法抑制 NF- κ B 的活化,但目前这种方法用于临床还存在许多问题。由于 NF- κ B 是一个氧敏感型转录因子,采用抗氧化剂阻断 NF- κ B 活化具有更好的可行性。本实验采用抗氧化剂 PDTC 对 SKOV-3 细胞预处理后再与顺铂联合应用,结果表明,不影响细胞生长的小剂量顺铂与低浓度 PDTC 的联合应用会产生明显的抑制细胞生长的作用,细胞凋亡率也提高,说明低浓度 PDTC 可以使卵巢癌细胞对顺铂的敏感性明显增高。Li 等^[3]用另外一种药物抑制 NF- κ B 在乳腺癌等其他细胞系及体内实验中亦取得类似结果。Western blotting 实验发现 PDTC 预处理组胞质内 I- κ B- α 蛋白表达未受抑制,胞核内 P65 蛋白表达减少,说明 PDTC 是通过增加 I- κ B- α 蛋白,从而抑制 NF- κ B 进入核内而发挥促凋亡作用的。PDTC 增加 I- κ B- α 蛋白是通过促进其 mRNA 合成或减少其蛋白降解而实现需要进一步的实验证实。

PDTC 在高浓度时与顺铂一样能抑制 SKOV-3 细胞生长,并诱导其凋亡。高浓度 PDTC 加用小剂量顺铂与相应浓度 PDTC 组比较,生长抑制及凋亡率均无增加,这可能是由于高浓度 PDTC 本身抑制肿瘤细胞生长的作用使小剂量顺铂的作用无法与其叠加,这一结果与 Gunawardena 等^[13]在前列腺癌中应用 PDTC 抑制 NF- κ B 活化结果类似。

综上所述,联合应用抗氧化剂 PDTC 可以提高顺铂对卵巢癌细胞的化疗效果,为提高化疗敏感性、减轻化疗药物毒性作用及降低肿瘤细胞耐药提供了新的思路。PDTC 的生物毒性尚需进一步的动物实验检测,但是本实验结果表明,小剂量的 PDTC 不影响肿瘤细胞生长即可产生抑制 NF- κ B 活化、增加化疗敏感性的效果,为进一步的实验提供了依据。

[参考文献]

- [1] McGuire WP, Hoskin WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer[J]. N Engl J Med, 1996, 334(1): 1-6.
- [2] Piccart MJ, Bertelsen K, Sturart G, et al. Long-term follow-up confirms a survival advantage of the paclitaxel-cisplatin regimen over the cyclophosphamide-cisplatin combination in advanced ovar-

- ian cancer [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2004, 14(4): 697.
- [3] Li Y, Ahmed F, Ali S, *et al.* Inactivation of nuclear factor kappaB by soy isoflavone genistein contributes to increased apoptosis induced by chemotherapeutic agents in human cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(15): 6934-6942.
- [4] Rangan GK, Wang Y, Tay YC, *et al.* Inhibition of NF kappaB activation with antioxidants is correlated with reduced cytokine transcription in PTC [J]. *Am J Physiol*, 1999, 277(52): 779-789.
- [5] Flynn V Jr, Ramanitharan A, Moparty K, *et al.* Adenovirus-mediated inhibition of NF-kappaB confers chemosensitization and apoptosis in prostate cancer cells [J]. *Int J Oncol*, 2003, 23(2): 317-323.
- [6] Beg AA, Sha WC, Bronson RT, *et al.* Embryonic lethality and liver degeneration in mice lacking the RelA component of NF-kappaB [J]. *Nature*, 1995, 376(6536): 167-170.
- [7] Braunstein S, Formenti SC, Schneider RJ. Acquisition of stable inducible up-regulation of nuclear factor-kappaB by tumor necrosis factor exposure confers increased radiation resistance without increased transformation in breast cancer cells [J]. *Mol Cancer Res*, 2008, 6(1): 78-88.
- [8] Freudlsperger C, Greten J, Schumacher U. Curcumin induces apoptosis in human neuroblastoma cells via inhibition of NFkappaB [J]. *Anticancer Res*. 2008, 28(1A): 209-214.
- [9] Wang CY, Mayo MW, Korneluk RG, *et al.* NF-kB antiapoptosis: induction of TRAF1, TRAF2, c-IAP1 and c-IAP2 to suppress caspase-8 activation [J]. *Science*, 1998, 281(5383): 1680-1683.
- [10] Baldwin AS. The NF-kappa B and I kappa B proteins: new discoveries and insights [J]. *Annu Rev Immunol*, 1996, 14(2): 649-683.
- [11] Patel NM, Nozaki S, Shortle NH, *et al.* Paclitaxel sensitivity of breast cancer cells with constructively active NF- kB is enhanced by I κ B α super-repressor and parthenolide [J]. *Oncogene*, 2000, 19(36): 4159-4169.
- [12] Wang CY, Cusack JC Jr, Liu R, *et al.* Control of inducible chemoresistance: enhanced anti-tumor therapy through increased apoptosis by inhibition of NF-kappaB [J]. *Nat Med*, 1999, 5(4): 412-417.
- [13] Gunawardena K, Murray DK, Swope RE, *et al.* Inhibition of nuclear factor kappaB induces apoptosis following treatment with tumor necrosis factor α and antioxidant in human prostate cancer cells [J]. *Cancer Detect Prev*, 2002, 26(3): 229-237.
- [收稿日期] 2008-05-20 [修回日期] 2008-07-10
[本文编辑] 韩丹

· 科技动态 ·

小鼠实体瘤中 IFN- γ 和 TNF 依赖的 ALV 旁观清除

肿瘤细胞表达特异性抗原,被 CTL 识别并靶向杀伤,但肿瘤仍可通过多种机制逃逸机体免疫系统的杀伤。肿瘤微环境中基质细胞在肿瘤生长过程中并不是旁观者,可调控肿瘤的生长,是肿瘤免疫逃逸的重要机制。因此,靶向基质可治疗肿瘤。肿瘤抗原缺失体(antigen loss variants, ALV)是肿瘤遗传不稳定性形成的抗原缺失肿瘤细胞群体,不能被 CTL 识别和杀伤。因此,ALV 是肿瘤免疫逃逸的重要机制,也是免疫治疗肿瘤的主要障碍。

美国芝加哥大学免疫和药理研究所 Zhang 与其同事发现过继回输 CTL 可清除肿瘤抗原 SIY 高表达的实体肿瘤,但对 SIY 低表达的实体肿瘤只是短暂的生长抑制,而后便失去抑制能力;并证实了在 SIY 低表达时,CTL 不能清除的肿瘤细胞为 ALVs,但在体内诱导肿瘤细胞高表达 SIY 时,CTL 则回复清除肿瘤的能力。结果说明,只有当实体瘤中存在高表达抗原的肿瘤细胞时,CTL 才可清除实体肿瘤。

CTL 在识别肿瘤抗原后,可分泌 IFN- γ 和 TNF,那么两者在 CTL 体内清除肿瘤过程中发挥怎样的功能? 研究发现,过继回输 IFN- γ 和 TNF 基因敲除小鼠来源的 CTL,不能有效地清除 SIY 高表达的实体肿瘤,说明 IFN- γ 和 TNF 在清除 SIY 高表达实体瘤是必需的;而 IFN- γ 和 TNF 在体内 CTL 杀伤抗原阳性的肿瘤过程中不发挥作用,说明 CTL 分泌的 IFN- γ 和 TNF 在清除 ALVs 中起着关键作用。

前期研究证实,CTL 可破坏基质细胞达到清除肿瘤的目的,但 CTL 是怎样靶向基质细胞的呢? 作者发现,当基质细胞不表达 IFN- γ 或 TNF 受体时,CTL 则失去清除 ALVs 的能力,说明表达 IFN- γ 或 TNF 受体的基质细胞在 CTL 清除 ALVs 中发挥重要作用。进一步研究发现,宿主骨髓或基质细胞缺失 IFN- γ 或 TNF 受体时,CTL 均不能有效清除 ALVs,这说明骨髓来源和非骨髓来源的基质细胞(表达 IFN- γ 或 TNF 受体)在 CTL 清除 ALVs 过程中起关键作用。

综上所述,作者发现抗原高表达的实体肿瘤细胞中,CTL 可通过分泌 IFN- γ 和 TNF 与基质细胞表面的相应受体结合,破坏基质细胞,继而旁观清除 ALVs。这一研究拓展了 CTL 清除肿瘤的机制,同时为靶向基质治疗肿瘤提供了新的思路。

[王春梅 摘译,李楠 审阅. Zhang B, Karrison T, Rowley DA, *et al.* *J Clin Invest*, 2008, 118(14): 1398-1404.]