

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2009.02.021

α-干扰素肿瘤抗性相关分子标志物的研究进展

Advance in research of tumor molecular markers related to IFN-α resistance

荆妮 综述, 吕秋军 审阅(杰华生物技术(北京)有限公司, 北京 100102)

[摘要] α-干扰素(interferon-α, IFN-α)是一种重要的治疗性细胞因子,通过调节细胞周期、抑制原癌基因、调控细胞黏附和血管生成等机制发挥抗肿瘤效应。然而患者对IFN-α反应性的差异限制了其在临床的广泛使用。信号转导通路中一些关键因子如STAT1、STAT3、P48、SOCS1等的异常表达,与肿瘤的IFN-α抗性机制相关;某些原癌基因Bcl-2、c-myc、EVI-1等的过度表达也参与IFN-α抗性形成;此外DNA甲基转移酶、组蛋白修饰与肿瘤IFN-α抗性的发生密切相关。因此,对这些预测IFN-α临床疗效有潜在价值的分子标志物进行多因素分析,选择适合IFN-α治疗的敏感病例,设计个体化的治疗方案,将成为今后肿瘤治疗的一个发展方向。

[关键词] α-干扰素;肿瘤分子标志物;JAK-STAT;表观遗传学;原癌基因

[中图分类号] R730.54; R392.11

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2009)02-0203-04

干扰素(interferon, IFN)是一类具有抗病毒、抗细胞增殖和免疫调节等活性的细胞因子。根据其细胞来源、受体、应答途径和效应的不同分为两大类: I型和II型干扰素。α-干扰素(IFN-α)属于I型干扰素家族,通过与I型干扰素受体结合启动信号级联反应。作为一个重要的治疗性细胞因子,IFN-α目前用于毛细胞白血病、慢性髓细胞白血病(chronic myeloid leukemia, CML)、多发性骨髓瘤、淋巴瘤、胃肠道肿瘤、恶性黑色素瘤等多种肿瘤的治疗,其通过调节细胞周期、抑制原癌基因、调控细胞黏附和血管生成等机制发挥抗肿瘤效应。然而,由于患者对干扰素的应答性不佳,IFN-α的给药时间往往长达1年以上。由此而产生的毒性反应以及高昂的治疗费用,限制了IFN-α在临床的广泛使用。研究发现,肿瘤细胞对IFN-α的应答性与一些分子标志物的改变密切相关。本文试对IFN-α临床疗效有潜在预测价值的分子标志物的研究进展进行综述。

1 IFN-α 信号转导通路相关信号分子

JAK-STAT信号转导通路是IFN-α信号转导的经典途径。IFN-α与细胞表面受体结合后,活化一类特殊的酪氨酸激酶-Janus激酶(janus kinase, JAK)家族的TYK2和JAK1。被活化的TYK2和JAK1使STAT(signal transducers and activators of transcription, STAT)家族的蛋白质分子磷酸化。被激活的STAT1、STAT2随即与p48蛋白形成ISGF-3(IFN-stimulated gene factor 3)复合物。此复合物异二聚体化后,转移至细胞核内,与ISRE(IFN-α stimulated response element)结合而参与调节靶基因的活化。此外,IFN-α还诱导STAT3的磷酸化,激活后的STAT3与IRE(IFN responsive element)序列结合,形成一个与ISGF3-ISRE不同的蛋白质-DNA复合物。JAK-STAT信号转导通路中一些关键分子的

表达异常,可能与肿瘤的IFN-α抗性机制相关。

1.1 JAK1-STAT与IFN-α抗性的关系

Gauzzi等^[1]发现, TYK2缺乏可显著降低IFN-α受体蛋白表达水平。在肾细胞癌观察到其IFN-α抗性与JAK1和TYK2缺失有关^[2]。但Wong等^[3]的研究结果显示, JAK1和TYK2在IFN-α敏感型与抗性黑色素瘤细胞株中的表达没有显著性差异。

STAT1对IFN-α抗性的影响在多种肿瘤均有报道。Shang等和Wong等^[2,3]分别在肾细胞癌和黑色素瘤的IFN-α抗性细胞株中观察到STAT1的表达缺失。Sun等^[4]发现,皮肤T细胞淋巴瘤的IFN-α抗性细胞株HTUT78R不表达STAT1蛋白或mRNA,提示其STAT1基因可能发生无效突变。Abril等^[5]研究显示,一种对IFN刺激无反应的胃癌细胞株AGS, STAT1表达水平极低,其细胞核提取物缺乏与ISRE的结合活性,提示STAT1缺乏与AGS细胞对IFN-α的抗性相关。此外,据Landolfo等^[6]报道,对IFN-α治疗无反应的CML患者也不表达STAT1。

STAT3可能是另一个具有IFN-α疗效预测价值的分子标志物。Yang等^[7]研究发现,表达野生型STAT3基因的Daudi细胞对I型干扰素敏感,而表达突变型者则表现抗性。另据报道, STAT3的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)可作为IFN-α治疗转移性肾细胞癌的疗效预测指标。SNPs是指基因组DNA序列中发生的单个核苷酸碱基的变异,且这种变异在人群中的发生频率大于1%。Ito等^[8]发现, STAT3基因5'端rs4796793位点的单核苷酸多态性与

[作者简介] 荆妮(1974-),女,北京市人,硕士,主要从事肿瘤分子生物学研究

* 通讯作者(Corresponding author). E-mail: luqj66@yahoo.com.cn

转移性肾细胞癌对 IFN- α 的敏感程度相关。

1.2 p48 与 IFN- α 抗性的关系

p48 是 JAK-STAT 信号转导通路中影响肿瘤细胞对 IFN- α 反应性的另一重要分子。Matikainen 等^[9]指出, p48 表达缺失可能是早幼粒白血病细胞逃避 IFN- α 抑制效应的一个重要原因。Wu 等^[10]研究发现, 对 IFN- α 不敏感的肝癌细胞株 MHCC97 通过瞬时转染恢复其 p48 蛋白表达水平后, 重新获得对 IFN- α 的反应性, 推测 MHCC97 细胞的 IFN- α 抗性源于 p48 突变导致的 ISGF3 复合物失活。Qian 等^[11]的研究结果显示, 手术后接受 IFN- α 治疗的原发性肝癌患者, p48 表达阳性者的无病生存期(disease-free survival, DFS) 和总生存期(overall survival, OS) 均长于 p48 阴性患者, 提示 p48 或可作为一个预测 IFN- α 临床疗效的指标。

1.3 SOCS1 与 IFN- α 抗性的关系

SOCS1(suppressor of cytokine signaling-1) 通过直接结合活化的 JAK 激酶或磷酸化的 IFN- α 受体, 抑制 JAK-STAT 信号转导通路的活性。Zitzmann 等^[12]报道, SOCS1 的过度表达可阻断 I 型干扰素诱导胰腺神经内分泌瘤细胞株 BON1 和胰岛瘤细胞株 CM 凋亡的效应。而利用 siRNA 使 SOCS1 基因沉默后, STAT 酪氨酸残基磷酸化时间延长, IFN- α 诱导凋亡的效应亦随之增强^[12]。

2 原癌基因与 IFN- α 抗性的关系

原癌基因是与细胞增殖有关的基因, 在正常细胞中的表达水平一般较低。当原癌基因的结构或调控区发生变异, 基因产物增多或活性增强时, 会导致细胞过度增殖, 从而形成肿瘤。既往研究显示, 一些原癌基因的表达可影响肿瘤细胞对 IFN- α 的反应性。

Bcl-2 通过编码一种线粒体外膜蛋白发挥抗凋亡作用, 与多种肿瘤的发生、发展密切相关。Karauzum 等^[13]发现, Bcl-2 表达缺失的 B 细胞淋巴瘤细胞株对 IFN- α 敏感。Kelly 等^[14]研究显示, 下调 Bcl-2 可使干扰素抗性的肾癌细胞重获 Fas 介导的凋亡效应。

MAL 编码的蛋白位于 T 细胞内质网, 在 T 细胞信号转导过程中发挥重要作用^[15]。Tracey 等^[16]利用 cDNA 微阵列技术分别检测了 IFN- α 敏感型和抗性皮肤 T 细胞淋巴瘤株的基因表达, 发现 IFN- α 抗性与 39 种基因的表达水平相关。其中 MAL 在抗性瘤株中的表达水平最高。临床观察也发现, MAL 的表达延长了患者达到完全缓解所需的时间。

c-myc 作为转录因子, 可调节一些特异性靶基因的转录。IFN- α 可通过下调 c-myc 蛋白表达及上调 p21/WAF 基因表达, 使细胞阻滞在 G₁/S 期, 从而

抑制肿瘤增殖。据 Tulley 等^[17]观察, c-myc 呈高表达的黑素瘤患者对 IFN- α 治疗不敏感, 提示当肿瘤细胞 c-myc 呈高表达且无法被下调时, 则表现 IFN- α 抗性。

EVII 是一个与急性和慢性髓细胞白血病的发生、发展相关的原癌基因。Buonamici 等^[18]报道, EVII 可阻断 IFN- α 的抗增殖和诱导凋亡效应, EVII 可稳固 STAT1 的磷酸化状态, 延长 STAT1 复合物与肿瘤抑制因子 PML 的第一外显子的结合时间, 从而抑制 IFN- α 诱导 PML 的功能, 阻断由 PML 激活的凋亡途径。上述原癌基因的过度表达与 IFN- α 抗性之间的关系为抗肿瘤治疗提供了新思路: 通过封闭或抑制这些基因的效应, 如使用反义基因治疗, 可以逆转肿瘤的 IFN- α 抗性。IFN- α 与这些反义基因联合应用, 能够增强其抗肿瘤效应, 在临床上有望取得更好的治疗效果。

3 表观遗传修饰

3.1 DNA 甲基化修饰与 IFN- α 抗性的关系

DNA 甲基化是指在 DNA 甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT) 的作用下, 以 S-腺苷甲硫氨酸为甲基供体, 将甲基基团转移到胞嘧啶和鸟嘌呤(CpG) 二核苷酸的胞嘧啶中 5 位碳原子上。肿瘤细胞中基因组的甲基化模式常常发生改变, 表现为整体的低甲基化伴随着特定区域的高甲基化。当肿瘤抑制基因发生高甲基化, 可造成相关基因表达沉默, 并可出现细胞突变或恶性生长。

Yang 等^[19]发现, 转移性肿瘤细胞可通过启动子的超甲基化以抑制 IRF8(IFN regulatory factor 8) 的表达, 从而规避 Fas 介导的凋亡效应。Reu 等^[20]提出, 肿瘤细胞的 IFN 抗性源于启动子超甲基化导致的 IFN 应答基因沉默。其研究显示, 经 DNA 去甲基核苷类似物 5-氮-2'-脱氧胞苷(5-AZA-2'-deoxycytidine, 5-AZA-dC) 处理的肾癌细胞株 ACHN 和黑素瘤细胞株 A375, 其 IFN 应答基因的表达可增加 10 倍以上。同时, 5-AZA-dC 或 DNA 甲基转移酶 1(DNA methyltransferase 1, DNMT1) 反义核苷酸可消除上述恶性细胞的 IFN 抗性, 使高达 85% 的细胞凋亡, 但对正常肾上皮细胞没有影响。Roman-Gomez 等^[21]则在对 IFN- α 应答性差的 CML 患者中发现启动子异常甲基化导致的钙黏蛋白-13(cadherin-13, CDH13) 基因沉默。

此外, DNMT1 主要起维持甲基化的作用。靶向 DNMT1 的去甲基化药物, 如核苷类似物、反义核苷酸, 可使 CpG 岛甲基化转录失活的抑癌基因恢复功

能,与 I 型干扰素联用,有望在临床治疗中发挥协同作用。Reu 等^[22]研究发现, DNMT1 的反义抑制剂 MG98,可通过去甲基化作用重新激活抑癌基因 RASSF1A(RAS association domain family 1A),从而克服肾癌细胞株 ACHN 的 IFN- α 抗性。

3.2 组蛋白修饰与 IFN- α 抗性的关系

表观遗传修饰的另一主要方式是组蛋白修饰,包括乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化、糖基化、ADP 核糖基化、羧基化等。组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)可催化组蛋白脱乙酰化,通过与一些癌基因和抑癌基因产物相互作用,调节细胞分化和增殖相关基因的转录。有研究显示^[23-25],在 HDAC 作用下形成的干扰素激活基因(interferon-stimulated gene, ISG)沉默,可能是 IFN- α 治疗多发性骨髓瘤疗效不佳的重要原因。而 HDAC 抑制剂 SAHA 及 Scriptaid 则可使被抑制的 RARRES3、TRAIL/Apo2L、XAF1 等促凋亡基因重新表达,从而增强 IFN- α 的促凋亡效应。Toqi^[26]等研究发现, HDAC 抑制剂曲古柳菌素 A(trichostatin A)处理人宫颈癌细胞株 HeLa,可增强 STAT3 的第 727 位丝氨酸残基磷酸化; JAK/STAT3 信号转导通路的活化水平也因而提高,有利于 IFN- α 发挥抗细胞增殖效应。

4 其他因素

碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, BFGF)是成纤维生长因子家族中的一员,在体内分布广泛,可参与胚胎发育、血管生成、损伤修复等多项生理过程。BFGF 与趋化因子家族的白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)均有很强的促血管生成作用,是肿瘤发生发展过程中的重要因子。Vermeulen 等^[27]发现,对 IFN- α 敏感的转移性肾细胞癌患者,其血清 BFGF 水平显著高于对 IFN- α 无应答者。Takemoto 等^[28]将卵巢透明细胞腺癌 KOC-5C 和 KOC-7C 瘤株分别植入裸鼠体内,经皮下注射集成干扰素- α (IFN- α Con1)14 d, KOC-7C 组肿瘤体积减小,重量减轻,同时血清 BFGF 和 IL-8 蛋白表达显著下降;而在 BFGF 和 IL-8 无明显变化的 KOC-5C 组, IFN- α Con1 的抗增殖效应不明显。以上研究结果均提示,血清 BFGF 和 IL-8 水平可作为 IFN- α 疗效评价的重要指标。

环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)是前列腺素合酶的一个亚型,可被多种刺激因子诱导,是催化花生四烯酸转化为前列腺素的关键酶,在多种肿瘤的发生、发展、分化和转移过程中起重要作用。Lee 等^[29]研究发现, IFN- α 通过激活 STAT1 诱导非小细

胞肺癌细胞株 A549 表达 COX-2, 肿瘤细胞可能因此而获得 IFN- α 抗性。而 COX-2 抑制剂与 IFN- α 联合应用,则恢复了 IFN- α 的生长抑制效应。

Tie2 是一种酪氨酸激酶受体,其天然配体为血管生成素。Tie2 受体在胃癌、乳腺癌、神经胶质瘤等实体瘤的血管腔内外均有表达,与肿瘤血管生成关系密切^[30]。De Palma 等^[31]将 IFN- α 1 基因导入造血祖细胞,该基因受 Tie2 启动子/增强子驱动,通过造血祖细胞移植,使表达 Tie2 受体的单核细胞(Tie2-expressing monocyte, TEM)成为 IFN- α 载体。结果显示, IFN- α 抗肿瘤的靶向性增强,可有效抑制人神经胶质瘤细胞和鼠乳腺癌细胞的增殖和转移。

此外,据 Critchley-Thorne 等^[32]报道,对 IFN- α 应答性低的黑色素瘤患者,其 T 细胞表面抗原 CD69、CD25 和 CD71 表达水平均下降,显示此类细胞表面抗原可能具有 IFN- α 疗效预测价值。

肿瘤细胞在其演化过程中,由于自身遗传不稳定及宿主环境的选择压力,细胞不断变异,由此产生分化的差异性和表型的多样性。这种形态和功能上的异质性可导致不同亚群细胞对抗肿瘤药物(如 IFN- α)敏感性的差异,这也是采用单一作用机制的抗肿瘤药物难以彻底根治患者体内肿瘤的主要原因之一。肿瘤的 IFN- α 抗性机制十分复杂,可能与 IFN 信号转导因子、某些原癌基因及表观遗传改变等多种分子标志物相关。基因芯片和蛋白芯片技术可以同时测定大量基因或蛋白的表达水平,通过多因素分析进行信息整合,在临床治疗中选择适合干扰素治疗的敏感病例,设计个体化的治疗方案,将成为今后肿瘤治疗的一个发展方向。

[参考文献]

- [1] Gauzzi MC, Barbieri G, Richter MF, *et al.* The amino-terminal region of Tyk2 sustains the level of interferon alpha receptor 1, a component of the interferon alpha/beta receptor[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997, 94(22):11839-11844.
- [2] Shang D, Liu Y, Ito N, *et al.* Defective JAK-STAT activation in renal cell carcinoma is associated with interferon-alpha resistance [J]. *Cancer Sci*, 2007, 98(8):1259-1264.
- [3] Wong LH, Krauer KG, Hatzinisiriou I, *et al.* Interferon-resistant human melanoma cells are deficient in ISGF3 components, STAT1, STAT2, and p48-ISGF3gamma[J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(45):28779-28785.
- [4] Sun WH, Pabon C, Alsayed Y, *et al.* Interferon-alpha resistance in a cutaneous T-cell lymphoma cell line is associated with lack of STAT1 expression[J]. *Blood*, 1998, 91(2): 570-576.
- [5] Abril E, Real LM, Serrano A, *et al.* Unresponsiveness to interferon associated with STAT1 protein deficiency in a gastric adenocarcinoma cell line[J]. *Cancer Immuno Immunother*, 1998,

- 47(2): 113-120.
- [6] Landolfo S, Guarini A, Riera L, *et al.* Chronic myeloid leukemia cells resistant to interferon-alpha lack STAT1 expression[J]. *Hematol J*, 2000, 1(1): 7-14.
- [7] Yang CH, Murti A, Pfeffer LM. STAT3 complements defects in an interferon-resistant cell line: evidence for an essential role for STAT3 in interferon signaling and biological activities[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998, 95(10): 5568-5572.
- [8] Ito N, Eto M, Nakamura E, *et al.* STAT3 polymorphism predicts interferon-alpha response in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(19): 2785-2791.
- [9] Matikainen S, Ronni T, Lehtonen A, *et al.* Retinoic acid induces signal transducer and activator of transcription(STAT)1, STAT2, and p48 expression in myeloid leukemia cells and enhances their responsiveness to interferons[J]. *Cell Growth Differ*, 1997, 8(6): 687-698.
- [10] Wu WZ, Sun HC, Gao YQ, *et al.* Reduction in p48- $\text{ISGF}\gamma$ levels confers resistance to interferon-alpha2a in MHCC97 cells [J]. *Oncology*, 2004, 67(5-6): 428-440.
- [11] Qian YB, Zhang JB, Wu WZ, *et al.* P48 is a predictive marker for outcome of postoperative interferon-alpha treatment in patients with hepatitis B virus infection-related hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer*, 2006, 107(7): 1562-1569.
- [12] Zitzmann K, Brand S, De Toni EN, *et al.* SOCS1 silencing enhances antitumor activity of type I IFNs by regulating apoptosis in neuroendocrine tumor cells[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(10): 5025-5032.
- [13] Karauzum SB, Yasar D, Dirice E, *et al.* Lack of Bcl-2 confers interferon-alpha sensitivity to B-cell lymphomas[J]. *Growth Factors*, 2007, 25(2): 94-100.
- [14] Kelly JD, Dai J, Eschwege P, *et al.* Downregulation of Bcl-2 sensitizes interferon-resistant renal cancer cells to Fas[J]. *Br J Cancer*, 2004, 91(1): 164-170.
- [15] Rancano C, Rubio T, Correas I, *et al.* Genomic structure and subcellular localization of MAL, a human T-cell-specific proteolipid protein[J]. *J Biol Chem*, 1994, 269(11): 8159-8164.
- [16] Tracey L, Villuendas R, Ortiz P, *et al.* Identification of genes involved in resistance to interferon-alpha in cutaneous T-cell lymphoma[J]. *Am J Pathol*, 2002, 161(5): 1825-1837.
- [17] Tulley PN, Neale M, Jackson D, *et al.* The relation between c-myc expression and interferon sensitivity in uveal melanoma[J]. *Br J Ophthalmol*, 2004, 88(12): 1563-1567.
- [18] Buonamici S, Li D, Mikhail FM, *et al.* EVII abrogates interferon-alpha response by selectively blocking PML induction[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(1): 428-436.
- [19] Yang D, Thangaraju M, Greenelch K, *et al.* Repression of IFN regulatory factor 8 by DNA methylation is a molecular determinant of apoptotic resistance and metastatic phenotype in metastatic tumor cells[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(7): 3301-3309.
- [20] Reu FJ, Bae SI, Cherkassky L, *et al.* Overcoming resistance to interferon-induced apoptosis of renal carcinoma and melanoma cells by DNA demethylation[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(23): 3771-3779.
- [21] Roman-Gomez J, Castillejo JA, Jimenez A, *et al.* Cadherin-13, a mediator of calcium-dependent cell-cell adhesion, is silenced by methylation in chronic myeloid leukemia and correlates with pre-treatment risk profile and cytogenetic response to interferon alpha [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(8): 1472-1479.
- [22] Reu FJ, Maitra RK, Rempinski DR, *et al.* Reactivation of the tumor suppressor RASSF1A by selective depletion of DNA methyltransferase 1(DNMT1) by MG98 sensitizes renal cancer cells to interferon(IFN)-induced apoptosis(abstract)[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(16 Suppl): 9541.
- [23] Cheriath V, Glaser KB, Healan-Greenberg C, *et al.* Epigenetic regulation of IFN- α 2b in multiple myeloma by a hydroxamic acid histone deacetylase(HDAC) inhibitor(SAHA) and a non-hydroxamic acid HDAC inhibitor (A-423378)(abstract)[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(18 Suppl): 14048.
- [24] Cheriath V, Hussein MA, Borden EC. Epigenetic regulation of IFNs activity in multiple myeloma by histone deacetylase inhibitors (abstract)[J]. *Proc Amer Assoc Cancer Res*, 2006, 47: 1186.
- [25] Cheriath V, Hussein MA, Borden EC. Epigenetically regulated interferon(IFN) stimulated genes: potential role in augmenting the antigrowth activity of IFNs in multiple myeloma(abstract)[J]. *Proc Amer Assoc Cancer Res*, 2005, 46: 427.
- [26] Toqi S, Kamitani S, Kawakami S, *et al.* HDAC3 influences phosphorylation of STAT3 at serine 727 by interacting with PP2A[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 379(2): 616-620.
- [27] Vermeulen PB, Dirix LY, Martin M, *et al.* Serum basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor in metastatic renal cell carcinoma treated with interferon alpha-2b[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1997, 89(17): 1316-1317.
- [28] Takemoto Y, Yano H, Momosaki S, *et al.* Antiproliferative effects of interferon-alphaCon1 on ovarian clear cell adenocarcinoma *in vitro* and *in vivo*[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(21): 7418-7426.
- [29] Lee J, Jung HH, Im YH, *et al.* Interferon-alpha resistance can be reversed by inhibition of IFN-alpha-induced COX-2 expression potentially via STAT1 activation in A549 cells[J]. *Oncol Rep*, 2006, 15(6): 1541-1549.
- [30] Martin V, Liu D, Fueyo J, *et al.* Tie2: a journey from normal angiogenesis to cancer and beyond[J]. *Histol Histopathol*, 2008, 23(6): 773-780.
- [31] De Palma M, Mazzieri R, Politi LS, *et al.* Tumor-targeted interferon-alpha delivery by Tie2-expressing monocytes inhibits tumor growth and metastasis[J]. *Cancer Cell*, 2008, 14(4): 299-311.
- [32] Critchley-Thorne RJ, Yan N, Nacu S, *et al.* Down-regulation of the interferon signaling pathway in T lymphocytes from patients with metastatic melanoma[J]. *PLoS Med*, 2007, 4(5): e176.

[收稿日期] 2008 - 12 - 24

[修回日期] 2009 - 02 - 20

[本文编辑] 徐红梅