

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2009.03.020

Toll 样受体和血液系统恶性肿瘤的研究进展

Toll like receptors and hematologic malignancies: recent progress

王丽娟 综述; 蔡 真* 审阅(浙江大学医学院附属第一医院 骨髓移植中心, 浙江 杭州 310006)

[摘要] Toll 样受体(toll like receptors, TLRs)识别各自的配体,是机体抵抗感染性疾病和肿瘤的第一道防线。TLRs 主要在固有免疫系统细胞表面表达,一些非免疫细胞也表达 TLRs;不同 TLRs 定位于不同的细胞。TLRs 信号转导通路分为 MyD88 依赖性和 MyD88 非依赖性两种。已证实几种 TLRs 的激动剂具有抗肿瘤作用,肿瘤细胞表面 TLRs 的活化也可能对肿瘤生长产生影响。近年来 TLRs 在血液系统恶性肿瘤如多发性骨髓瘤、白血病和淋巴瘤方面的研究已取得一定进展,多发性骨髓瘤、白血病细胞表达多种 TLRs, TLRs 激动剂能诱导多发性骨髓瘤细胞发生免疫逃逸,最近白血病的免疫治疗方案中已包含 TLRs 激动剂, TLRs 激动剂用于淋巴瘤的治疗正在进行临床试验。

[关键词] Toll 样受体(TLRs);多发性骨髓瘤;淋巴瘤;白血病

[中图分类号] R392.1; R733 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2009)03-0301-04

人体免疫系统通过几种受体家族识别脂多糖、细菌 DNA 或病毒 RNA 等,对炎症反应做出应答。目前了解最清楚的是 Toll 样受体(toll like receptors, TLRs)。TLRs 是白介素-1 受体(interleukin 1-receptors, IL-IRs)超家族成员,在人类进化中高度保守。哺乳动物的 TLRs 可识别细菌、病毒、真菌和寄生虫等表达的特异性结构,即病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)的刺激,介导机体的固有性免疫应答,从而诱导适应性免疫应答的发生。TLRs 在血液系统恶性肿瘤方面的研究近年来已引起广泛关注。本文对 TLRs 的结构、功能、肿瘤免疫治疗及其在血液系统恶性肿瘤中的研究进展进行综述。

1 TLRs 的结构及功能

1997 年人类发现第一个 TLR,即 TLR4,它与果蝇 Toll 蛋白相似。目前在哺乳动物共发现 13 种 TLRs,人类特异性表达 TLR1-10,而 TLR11、12 和 13 只在鼠中表达^[1]。TLRs 是 I 型跨膜糖蛋白,由胞外区、跨膜区和胞质区 3 部分组成,胞外区富含亮氨酸重复序列,辅助识别病原微生物及其产物。胞质区与 IL-IR 胞质区结构相似,称 TIR 结构域。TIR 结构域含 3 个高度保守区,这 3 个保守区主要在 TLRs 和信号转导衔接蛋白的蛋白质-蛋白质作用中发挥作用^[2]。TIR 结构域共有 5 种衔接蛋白:MyD88、含 TIR 结构域的衔接蛋白、诱导 IFN- β 的含 TIR 结构域的衔接蛋白(TIR domain-containing adaptor inducing IFN- β , TRIF)、TRIF 相关衔接蛋白和含 sterile α 与 HEAT-Arma dillo 基序的衔接蛋白。不同的 TLRs 使用不同的衔接蛋白确定下游信号转导通路,TLR4 是目前已知唯一一个使用所有衔接蛋白的 TLR^[3]。TLRs 主要在固有免疫系统细胞表面表达,如单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、嗜酸粒细胞、自然

杀伤细胞、树突状细胞、血小板和 T/B 淋巴细胞^[4]。一些非免疫细胞如上皮细胞、内皮细胞、角质细胞、心肌细胞和子宫平滑肌细胞也表达 TLRs^[5]。TLRs 在人细胞中定位不同,TLR1、2、4、5、6、10 主要定位于质膜,而 TLR3、7、8、9 主要定位于胞内细胞器——内涵体^[1]。

TLRs 配体包括 PAMPs、内源性分子和合成性激动剂^[3]。TLR2 与 TLR1、TLR6 的二聚体识别细菌脂蛋白或脂膜酸;TLR2 识别 G⁺菌的肽聚糖;TLR4 识别 G⁻菌特有的脂多糖(LPS);TLR3 识别病毒双链 RNA;TLR5 识别细菌的鞭毛蛋白;TLR7、8 识别含尿嘧啶的单链 RNA;TLR9 识别细菌和病毒的未甲基化的 CpG 基序;目前 TLR10 和鼠 TLR11、12、13 识别的配体还未确定^[1,6-7]。

TLRs 主要有两条信号转导通路,一条为 MyD88 依赖性信号转导通路。IR-1 受体相关酶-4 募集、活化、降解 IIR-1 受体相关酶-1^[8],TNF 相关因子 6 和泛素结合酶 13 等形成复合体,激活转化生长因子 β 活化酶 1(transforming growth factor- β -activated kinase 1, TAK1),活化下游的 I κ B 酶(I κ B kinase, IKK)和丝裂原活化蛋白酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路,IKK α 、IKK β 、IKK γ 和磷酸化 I κ B(B 细胞 κ 轻链增强子的抑制子)蛋白形成复合体,磷酸化作用降解 I κ B 蛋白,引起转录因子 NF- κ B 和其他免疫相关基因易位,下游 MAPK 通路的激活诱导另一个转录因子 AP-1 的生成,诱导前炎性细胞因子表达^[3]。TAK1 还能激活应激

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 30772502)。Supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 30772502)

[作者简介] 王丽娟(1982-),女,汉族,山东省临沂市人,硕士,主要从事血液系统恶性肿瘤方面的研究

* 通讯作者(Corresponding author). E-mail: caizhen1@yahoo.com

活化蛋白激酶通路, 激活 c-Jun-NH2 酶和 p38, 随即诱导 TNF、受体相关因子 6、IL-1、IRAK-1、TAK1 的生成, 最终促进前炎性细胞因子如 TNF- α 、IL-12、IL-1 和协同刺激分子如 CD40、CD 80、CD86 的生成^[9]。另一条是非 MyD88 依赖性信号转导通路, TRIF 介导 MyD88 非依赖性信号转导通路。TRIF C 末端区含 Rip 同型干扰基序, 介导 TRIF 和受体干扰蛋白 1 相互作用。TRIF 招募 TNF 相关因子 3 (TNF receptor-associated factor 3, TRAF3) 并激活 IRF3, TRAF3 和 TRAF 家族成员相关 NF- κ B 激活物 (TRAF family member-associated NF- κ B activator, TANK) 联合作用, TANK 结合酶 1 和 IKKi 介导下游的信号转导通路。TLR3 的信号转导通路不依赖 MyD88, TLR4 既能激活 MyD88 依赖性信号转导通路, 也能激活 MyD88 非依赖性信号转导通路, 其他 TLRs 的信号转导通路都依赖 MyD88^[11]。TLRs 信号转导通路也能激活 DCs 和巨噬细胞分泌 IL-12, IL-12 能直接启动 Th1 型免疫应答。TLRs 在启动固有性免疫应答防御细菌、病毒和其他病原微生物中发挥巨大作用, 有效启动机体的适应性免疫应答。

2 TLRs 和肿瘤免疫治疗

目前肿瘤免疫治疗主要以诱导和活化肿瘤特异性细胞毒性 T 细胞为基础, 清除转移的肿瘤细胞。已证实几种 TLRs 的激动剂具有抗肿瘤作用: 链球菌制剂 OK-432 激活 TLR4 信号转导通路, 产生 IFN- γ 介导的抗肿瘤免疫应答; 双链 RNA 和 CpG DNA 协同刺激固有性免疫应答, 增强抗肿瘤效应^[1]。TLRs 不仅能正向调控免疫应答, 也能降低或解除 DCs 表面的调节性 T 细胞或 CD8⁺ T 细胞的抑制作用^[10]。细菌的非甲基化 CpG 和合成的非甲基化 CpG 寡脱氧核苷酸 (ODN) 能通过 TLR9 信号转导通路提高肿瘤细胞或体液免疫应答, CpG ODN 激活 B 细胞生成免疫球蛋白, 刺激 DCs 分泌 I 型干扰素, 启动 Th1 应答和体液免疫应答^[1]。目前研究主要集中于 TLR9 和 TLR7。TLR9 激动剂抗肿瘤作用主要基于以下假设: 固有性免疫应答可能有直接的抗肿瘤效应, 类 Th1 细胞因子和趋化因子上的增强的抗原提呈作用促进了抗肿瘤免疫应答^[10]。

肿瘤细胞表面 TLRs 的活化可能对肿瘤生长产生很大的影响。肿瘤免疫逃避可能是在抑制性细胞因子、炎性细胞因子、蛋白水解酶和其他小分子如氧化亚氮的辅助下完成的, 目前这些因子的来源还不了解。用 TLR4 的配体 LPS 刺激肿瘤细胞, 发现肿瘤生成前炎性因子, 导致肿瘤细胞逃避 NK 细胞和 CTL 的攻击, 逃避免疫监视。这种作用主要是由于 TLR4 的表达引起的, 因为用 TLR4 siRNA 或细胞渗透性 TLR4 抑制性肽段阻断 TLR4 的通路, 会延迟肿瘤生长, 延长患鼠的

生存期, TLR2 信号转导通路也有类似作用^[11]。因此, 在某些情况下, 肿瘤细胞表达的 TLRs 在促进肿瘤生长方面发挥巨大作用。最近研究^[7,12]发现 TLRs 促进肿瘤细胞的凋亡耐受并增加肿瘤的侵袭力, 并且通过影响细胞周期点的活性, CD4 T 细胞表面的 TLR9 能抑制细胞凋亡, 为肿瘤免疫治疗和放射治疗的联合应用增加可能性。

3 TLR 在血液系统恶性肿瘤中的研究与应用

3.1 TLRs 与白血病

研究已发现肿瘤 B 细胞上 TLRs 的表达和功能^[13]。大多数 B 细胞慢性淋巴细胞白血病细胞 (B cell chronic lymphocytic leukemia cells, B-CLLs) 表达 TLR7 和 TLR9, 不表达 TLR8。前 B 细胞性急性淋巴细胞白血病细胞 (precursor B acute lymphoblastic leukemia cells, pre-B-ALLs) 表达 TLR1、2、3、4、5、6、7、9^[14]。肿瘤 B 细胞的 TLRs 能启动和增强病原体诱导的 IgM 的表达, TLRs 的活化激活 DC 并诱导 DC 成熟, 最近白血病的免疫治疗方案中已包含 TLRs 激动剂, 它能提高肿瘤的抗原提呈作用并激活 T 细胞。用 CpG ODN 刺激 B-CLL 能诱导其进入细胞周期, 研究也发现 IL-2 和 CD40L 协同诱导 B-CLLs 的增殖, 这种协同作用可能主要是因为 CpG ODN 的刺激上调 B-CLLs 上 CD40 的表达。与此相反, 在 TLR7 的刺激下, B-CLLs 的增殖较弱, TLR9 诱导的增殖主要发生在处于疾病进展期或免疫球蛋白可变重链基因 (VH) 没有突变的患者, 这些患者预后较差。研究 CpG ODN 频繁诱导疾病稳定期伴 VH 突变或血清胸苷激酶活性低的两组患者的肿瘤细胞凋亡, 发现 B-CLLs 与 TLR9 的表达水平无关, 主要与信号转导通路活化延长有关, 包括 Akt、MAP 酶 p38 和 NF- κ B 等^[13,15-16]。TLR7、9 的配体能诱导 B-CLLs 协同刺激分子的表达发生变化。CpG ODN 的刺激并不能诱导急性淋巴细胞白血病细胞 T 细胞表达增强。与 CD40L 相比, CpG ODN 和 imidazoquinoline 上调 CD40、CD54、CD80、CD86 和 MHC I、II 类分子的能力强。研究发现, 联合使用 CpG ODN 和 imidazoquinoline 时, 外源性 IL-2 增加 B-CLLs CD86 和 CD80 的表达并增强异体 T 细胞的刺激, 但目前体内外试验都证实 IL-2 能诱导调节性 T 细胞, 因此这种联合治疗方案尚存在疑问^[13,17-18]。与单独应用氟达拉滨或联合环磷酰胺相比, 使用 TLR-7 配体 (loxoribine) 能显著增强 B-CLLs 的敏感性, 增加细胞毒性药物的疗效, 保护细胞免受高剂量长春新碱的毒性作用^[13,20]。

3.2 TLRs 与多发性骨髓瘤

人骨髓瘤细胞株 (human myeloma cell lines, HMCL) 能表达多种 TLRs 并受 PAMPs 的靶向刺激, 每

个 HMCL 至少表达一种 TLR,至多 6 种。HMCL 高表达 TLR1、7、9, TLR3、4、8 表达量中等,几乎不表达 TLR2 和 TLR 10^[14]。Jego 等^[21]研究发现,用 TLR7 和 9 配体培养的 HMCL 能使其免遭血清清除和地塞米松诱导的凋亡,这两种配体也能促进骨髓瘤细胞生长,主要由 HMCL 自身分泌的 IL-6 介导,中和 IL-6 能阻断 HMCL 的生长。大多数骨髓瘤患者表达 TLR7 和 TLR9,未甲基化的 CpG-ODN 和 Loxoribine 能诱导 HMCL 的增生并发生凋亡耐受。Bohnhorst 等^[22]研究也发现,TLRs 配体有可能促进多发性骨髓瘤患者肿瘤细胞的生长和生存。大多数携带活化 c-MAF 和 MAFB 癌前基因的多发性骨髓瘤的患者表达 TLR4 过多,预后差^[23]。TLRs 配体能通过活化骨髓里的树突状细胞促进浆细胞瘤细胞生长,因此可根据 TLRs 特异性制定靶向树突状细胞的肿瘤治疗方法。Chiron 等^[24]研究发现,TLR3 配体能诱导多发性骨髓瘤细胞 NF- κ B 通路的活化,为靶向治疗肿瘤细胞提供新途径。研究^[13,21-22]已证实,CpG-ODN 极有潜力成为多种鼠肿瘤模型的治疗佐剂,但由于骨髓瘤细胞和树突状细胞都表达 TLRs,治疗时要考虑药物不良反应。LPS 靶向的 TLR4 能诱导 IL6 和氧化亚氮的生成,随即抑制 T 细胞活化,引起免疫逃逸,骨髓瘤细胞 IL6 的分泌也能抑制抗骨髓瘤免疫应答^[25]。

3.3 TLRs 与淋巴瘤

CpG ODN 的刺激能增强不同类型淋巴瘤 B 细胞的增殖,增殖最强的是边缘区 B 细胞淋巴瘤^[26]。CpG ODN 的刺激增加大多数恶性 B 细胞肿瘤 CD20 表达^[13]。Krieg 等^[27]研究发现,在鼠淋巴瘤模型中,联合应用 CpG ODN 和抗肿瘤单克隆抗体,鼠淋巴瘤发生率降低了 70%。Leonard 等^[28]研究发现,复发性或难治性非霍奇金淋巴瘤患者联合应用 CpG ODN 和利妥昔单抗的疾病缓解率提高,大多数(76%)患者治疗相关不良反应轻到重度,主要是注射部位反应和全身流感样症状。目前临床试验正在进一步评估 TLR9 激动剂联合放射治疗或联合利妥昔单抗的治疗疗效^[27]。临床试验^[29]也证实 TLR7、8 激动剂用于皮肤 T 细胞淋巴瘤取得了一定的治疗效果。

4 展 望

目前国外许多新型 TLRs 激动剂正在用于血液系统肿瘤治疗的研究中,研究已发现 TLRs 激动剂与化疗药物或放射治疗联合有增效作用。对于 TLRs 激动剂的进一步研究将有助于提出新的治疗血液系统恶性肿瘤的方案。因此,深入研究 TLRs 对血液系统恶性肿瘤的治疗具有重要的意义。TLRs 激动剂作为治疗手段对血液系统恶性肿瘤患者影响如何? 这些影响是否有

利于肿瘤治疗的疗效、预后及患者的长期生存率? 对这些问题的进一步探讨将为选择合适的治疗方案提供依据。

[参 考 文 献]

- [1] Huang B, Zhao J, Unkeless JC, *et al.* TLR signaling by tumor and immune cells: a double edged sword [J]. *Oncogene*, 2008, 27(2): 218-224.
- [2] Terry KM, Douglas TG, Matthew JF. Structure and function of Toll-like receptor proteins [J]. *Life Science*, 2000, 68(3): 241-258.
- [3] Lu YC, Yeh WC, Ohashi PS. LPS/TLR4 signal transduction pathway [J]. *Cytokine*, 2008, 42(2): 145-151.
- [4] Spaner DE, Masellis A. Toll-like receptor agonists in the treatment of chronic lymphocytic leukemia [J]. *Leukemia*, 2007, 21(1): 53-60.
- [5] Sato A, Iwasaki A. Induction of antiviral immunity requires Toll-like receptor signaling in both stromal and dendritic cell compartments [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(46): 16274-16279.
- [6] Wang RF, Miyahara Y, Wang HY. Toll-like receptors and immune regulation: implications for cancer therapy [J]. *Oncogene*, 2008, 27(2): 181-189.
- [7] Chen R, Alvero AB, Silasi DA, *et al.* Cancers take their Toll-the function and regulation of Toll-like receptors in cancer cells [J]. *Oncogene*, 2008, 27(2): 225-233.
- [8] Kim TW, Staschke K, Bulek K, *et al.* A critical role for IRAK4 kinase activity in Toll-like receptor-mediated innate immunity [J]. *J Exp Med*, 2007, 204(5): 1025-1036.
- [9] Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity [J]. *Cell*, 2006, 124(4): 783-801.
- [10] Conroy H, Marshall NA, Mills KH. TLR ligand suppression or enhancement of Treg cells? A double-edged sword in immunity to tumors [J]. *Oncogene*, 2008, 27(2): 168-180.
- [11] Huang B, Zhao J, Shen S, *et al.* *Listeria monocytogenes* promotes tumor growth via tumor cell toll-like receptor 2 signaling [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(9): 4346-4352.
- [12] Zheng L, Asprodites N, Keene AH, *et al.* TLR9 engagement on CD4 T lymphocytes represses -radiation-induced apoptosis through activation of checkpoint kinase response elements [J]. *Blood*, 2008, 111(5): 2704 - 2713.
- [13] Chiron D, Bekeredjian-Ding I, Pellat-Deceunynck C, *et al.* Toll-like receptors: lessons to learn from normal and malignant human B cells [J]. *Blood*, 2008, 112(6): 2205-2213.
- [14] Corthals SL, Wynne K, She K, *et al.* Differential immune effects mediated by Toll like receptors stimulation in precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Br J Haematol*, 2006, 132(4): 452-458.
- [15] Longo PG, Laurenti L, Gobessi S, *et al.* The Akt signaling pathway determines the different proliferative capacity of chronic lymphocytic leukemia B-cells from patients with progressive and stable disease [J]. *Leukemia*, 2007, 21(1): 110-120.
- [16] Jahrsdörfer B, Wooldridge JE, Blackwell SE, *et al.* Immunostimu-

- latory oligodeoxynucleotides induce apoptosis of B cell chronic lymphocytic leukemia cells[J]. *J Leukoc Biol*, 2005, 77 (3): 378-387.
- [17] Malek TR, Bayer AL. Tolerance, not immunity, crucially depends on IL-2[J]. *Nat Rev Immunol*, 2004, 4(9): 665-674.
- [18] Ahmadzadeh M, Rosenberg SA. IL-2 administration increases CD4⁺ CD25^(hi) Foxp3⁺ regulatory T cells in cancer patients[J]. *Blood*, 2006, 107 (6): 2409-2414.
- [19] Reid GS, She K, Terrett L, *et al.* CpG stimulation of precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia induces a distinct change in costimulatory molecule expression and shifts allogeneic T cells toward a Th1 response[J]. *Blood*, 2005, 105(9): 3641-3647.
- [20] Shi Y, White D, He L, *et al.* Toll-like receptor-7 tolerizes malignant B cells and enhances killing by cytotoxic agents[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(4): 1823-1831.
- [21] Jigo G, Bataille R, Geffroy-Luseau A, *et al.* Pathogen-associated molecular patterns are growth and survival factors for human myeloma cells through Toll-like receptors[J]. *Leukemia*, 2006, 20(6): 1130-1137.
- [22] Bohnhorst J, Rasmussen T, Moen SH, *et al.* Toll-like receptors mediate proliferation and survival of multiple myeloma[J]. *Leukemia*, 2006, 20(6): 1138-1144.
- [23] Zhan F, Huang Y, Colla S, *et al.* The molecular classification of multiple myeloma[J]. *Blood*, 2006, 108(6): 2020-2028.
- [24] Chiron D, Pellat-Deceunynck C, Amiot M, *et al.* TLR3 ligand induces NF-kappaB activation and various fates of multiple myeloma cells depending on IFN-alpha production[J]. *J Immunol*, 2009, 182(7): 4471-4478.
- [25] Huang B, Zhao J, Li H, *et al.* Toll-like receptors on tumor cells facilitate evasion of immune surveillance[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(12): 5009-5014.
- [26] Jahrsdorfer B, Muhlenhoff L, Blackwell SE, *et al.* B-cell lymphomas differ in their responsiveness to CpG oligodeoxynucleotides [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(4): 1490-1499.
- [27] Krieg AM. Toll-like receptor 9 (TLR9) agonists in the treatment of cancer [J]. *Oncogene*, 2008, 27(2): 161-167.
- [28] Leonard JP, Link B, Emmanouilides C, *et al.* Phase I trial of Toll-like receptor 9 agonist PF-3512676 with and following rituximab in patients with recurrent indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(20): 6168-6174.
- [29] Schön MP, Schön M. TLR7 and TLR8 as targets in cancer therapy [J]. *Oncogene*, 2008, 27(2): 190-199.
- [收稿日期] 2009 - 01 - 04 [修回日期] 2009 - 04 - 15
[本文编辑] 韩丹

· 科技动态 ·

自然杀伤细胞具有获得性免疫细胞的特征

长久以来,人们一直认为自然杀伤细胞是以杀伤肿瘤细胞和病毒感染细胞为主要功能的天然免疫细胞,无需预先致敏即可迅速活化,通过分泌 IFN- γ 和 TNF- α 等细胞因子以及释放穿孔素和颗粒酶发挥杀伤靶细胞和免疫调节作用。但最近发表在《自然》杂志上的一篇文章认为,自然杀伤细胞还具有类似 T 淋巴细胞的获得性免疫细胞的特征,即产生抗原特异性的免疫记忆,并在再次遇到相同抗原时能够产生更快更强的再次免疫应答。

美国加州大学 Lanier 实验室的研究人员发现,在被小鼠巨细胞病毒(MCMV)感染的 B6 小鼠体内,表达于被感染细胞表面的病毒编码蛋白 m157 能被表达活化性受体 Ly49H 的自然杀伤细胞特异性识别;随后自然杀伤细胞被活化并大量增殖,感染后第 7 天时自然杀伤细胞数达到高峰,随后逐渐恢复到未感染时的水平。但这些曾经发生活化和增殖的自然杀伤细胞能够产生一个能够长期存活的细胞群体,这些“记忆性”自然杀伤细胞能够存活至少 70 d,其表型更加成熟,细胞表面抗原特异性受体 Ly49H 和胞质中 IFN- γ 转录表达水平更高,并且在再次感染时能够再次活化增殖,其分泌 IFN- γ 和表达代表杀伤性颗粒释放能力的 LAMP-1 蛋白的水平显著高于未经感染的自然杀伤细胞,但其增殖能力与未经活化的自然杀伤细胞相差无几。此外,如果将这群“记忆性”自然杀伤细胞过继回输到新生小鼠(因缺乏成熟的自然杀伤细胞而对 MCMV 易感)体内,可以使大多数被 MCMV 感染的新生小鼠存活,而回输同样数量的未经活化的自然杀伤细胞则不具有保护力;“记忆性”自然杀伤细胞的保护力比未经活化的自然杀伤细胞高出 10 倍。

该篇文章展示了自然杀伤细胞不为人知的一面,同时也提出了许多有待进一步研究的问题:首先,该研究提到的免疫记忆是自然杀伤细胞的普遍特征还是一个特例?其他天然免疫细胞,比如树突状细胞是否存在免疫记忆?其次,在 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞存在的情况下,自然杀伤细胞的免疫记忆是否具有重要的生理意义?最后,人类的自然杀伤细胞在病毒感染中是否也存在类似的免疫记忆?这些问题的解答对于更好地理解免疫系统的进化,更全面地了解免疫系统各种细胞间的分工合作,以及更深入地理解疾病发生发展的过程提供帮助。

[姚雨石 摘译, 郭振红 审阅. Sun JC, Beilke JN, Lanier LL, *et al.* *Nature*, 2009, 457(7229): 557-561.]