

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2009.03.022

化疗增强肿瘤免疫原性的研究进展

Chemotherapy enhances the immunogenicity of tumors: an advance

蔡 凯^{1,2}综述; 陈复兴^{3*}, 张南征⁴审阅(1. 徐州医学院, 江苏 徐州 221002; 2. 中国人民解放军第81医院 放疗科, 江苏 南京 210002; 3. 中国人民解放军第97医院 实验科, 江苏 徐州 221004; 4. 中国人民解放军第97医院 消化肿瘤内科, 江苏 徐州 221004)

[摘要] 化学治疗作为肿瘤常规治疗的中坚力量,其目的是杀伤肿瘤细胞,但由于化疗药物对机体免疫系统也有一定程度的杀伤或抑制效应,因而以往普遍认为化疗与免疫治疗在功能上是拮抗的。新近研究发现,一些化疗药物可以通过增强肿瘤细胞免疫原性、促进肿瘤细胞释放内源性危险信号、以及抑制调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)等机制增强肿瘤的免疫原性,介导抗肿瘤免疫,对肿瘤的整体化疗效果有其独特的贡献。依据化疗后肿瘤细胞免疫原性的不同变化,设计相应的治疗方案,将化疗和免疫治疗有机结合,将最终提高肿瘤的治疗效果。

[关键词] 化疗;免疫治疗;肿瘤;免疫原性

[中图分类号] R730.30; R730.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2009)02-0310-05

肿瘤的化疗主要是通过细胞毒药物对肿瘤细胞进行杀伤,但同时不可避免地会对正常细胞产生一定程度的杀伤,包括在抗肿瘤免疫中起主要作用的淋巴细胞。化疗常引起肿瘤细胞凋亡,而长久以来认为凋亡细胞无免疫原性,或诱导免疫耐受,因而普遍认为化疗和免疫治疗在功能上是拮抗的。然而近来越来越多的研究^[1-3]显示,部分化疗药物可以通过多种机制增强肿瘤的免疫原性,介导抗肿瘤免疫应答,这些免疫反应对肿瘤化疗的疗效有其独特的贡献。因此,通过研究化疗中肿瘤细胞免疫原性改变的机制可进一步探索肿瘤免疫治疗与传统化疗有机结合的策略。

1 化疗介导肿瘤细胞应激反应及死亡的免疫原性特征

化疗药物既可通过“分化或增殖阻滞”抑制肿瘤细胞,使其永久处于休止期(即细胞衰退),也可以直接诱导肿瘤细胞死亡。细胞死亡包括凋亡、坏死、自噬性死亡和有丝分裂崩溃等。化疗最常见的是诱导肿瘤细胞凋亡,凋亡主要形态学特征为细胞固缩成圆形或椭圆形、胞膜绒毛皱缩、膜发泡、核固缩及核破碎等,最终形成凋亡小体,被吞噬细胞吞噬和清除。

最初对凋亡的认识源自程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD),后者通常指在发育过程中定时出现的生理性刺激诱导的细胞死亡,是机体稳态的重要保证,此时凋亡是非免疫原性的或是致耐受性的,因而常使人认为凋亡就等同于非免疫原性或免疫耐受。但事实并非如此简单,首先凋亡是一个形态学概念,从生物化学的角度看凋亡是异质性的,可由不同凋亡信号介导,表现为刺激特异性反应;其次细胞死亡前应激反应的多样性决定了凋亡小体表面组成及特征的多样性;第三,凋亡过程是涉及多种蛋白水解酶参与的

级联反应(包括caspase和非caspase家族);第四,研究^[4]发现流感病毒诱导的凋亡细胞,不论体内还是体外均可诱发免疫应答;小鼠体内注射凋亡的肿瘤细胞可以监测到抗肿瘤免疫反应^[5],可见凋亡细胞既可是非免疫原性的,也可是免疫原性的。这对“凋亡等同于非免疫原性”提出了强有力的挑战。Gamrekelashvili等^[6]进一步发现,坏死的肿瘤细胞会降低肿瘤特异性CD8⁺T细胞的功能,而凋亡的肿瘤细胞却能增强抗肿瘤的免疫应答。

当然,虽然部分化疗药物可以介导免疫原性的肿瘤细胞应激或死亡^[7],但仍有相当多化疗药物介导的肿瘤细胞死亡是非免疫原性的,或者还未进行深入研究。

2 化疗介导肿瘤细胞免疫原性增加的机制

2.1 化疗促进免疫原性分子在肿瘤细胞上的表达

生理状态下凋亡细胞表面表达“可食性”信号,如磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS)的外翻,便于吞噬细胞(主要是巨噬细胞, Mφ)的识别和吞噬清除,同时产生的抗炎细胞因子确保死亡细胞的清除是非免疫原性的,这有利于维持机体免疫稳态。化疗后肿瘤细胞膜除表达PS外,还表达一些具有免疫原性的蛋白分子,如热休克蛋白(heat shock proteins, HSPs)、钙结合

[基金项目] 南京军区医学科学技术研究“十一五”计划课题(No. 06MA45)。Supported by the “11th five-year plan” of Medical Science and Technology Research Program in Nanjing Military Area Command(No. 06MA45)

[作者简介] 蔡 凯(1977-), 硕士研究生,主要从事肿瘤过继免疫治疗方面的研究

* 通讯作者(Corresponding author). E-mail: chengfuxin97@163.com

蛋白(calreticulin)等,或者使一些肿瘤细胞低表达的膜蛋白(肿瘤免疫逃逸的机制之一)表达增加,如 NKG2D(natural killer group 2 member D)配体、MHC I 类分子等。

2.1.1 DNA 损伤反应 当肿瘤细胞受到内在的致癌性刺激(oncogenic stress)或外部的 DNA 损伤因素,如电离辐射、拓扑异构酶抑制剂作用时,毛细血管扩张性共济失调症突变蛋白(ataxia telangiectasia mutated, ATM)和检测点激酶 1(checkpoint kinase 1,CHK1)等肿瘤抑制性蛋白分子和下游转录因子 p53 被激活^[8];同时 NKG2D 配体 Rael(retinoic acid early inducible gene-1)表达上调(ATM 依赖或 CHK1 依赖方式,而不依赖 p53)^[9],这有利于 NKG2D 阳性细胞(NK、NKT、T 及活化的 CD8⁺T 细胞)杀伤肿瘤细胞、发挥免疫监视功能。p53 虽不是 DNA 损伤诱导肿瘤细胞表达 NKG2D 配体所必需,但其可介导细胞程序性死亡,体外表现为细胞周期阻滞,体内可触发固有免疫反应,有助于肿瘤的清除。

2.1.2 死亡受体 TNF 相关的凋亡诱导配体受体(TRAIL receptor,TRAIL-R)和 Fas/CD95 均是重要的死亡受体,可介导细胞凋亡。TRAIL-R 目前共发现 5 种,其中 TRAIL-R1/DR4 和 TRAIL-R2/DR5 可以激活 caspase 和核转录因子 NF- κ B,诱导细胞凋亡;而 TRAIL-R3/DcR1、TRAIL-R4/DcR2 及骨保护蛋白(osteoprotegerin,OPG)为诱饵受体(decoy receptor),可保护细胞免于 TRAIL 介导的凋亡。Mattarollo 等^[10]将多种肿瘤细胞分别经细胞毒药物依托泊甙、顺铂、多柔比星预处理后,再与 NKT 细胞共培养,结果发现肿瘤细胞对 NKT 细胞介导的细胞毒作用敏感性增加;进一步检测发现细胞毒药物预处理后的肿瘤细胞,表面 DR5 和 Fas 表达增高,提示这些药物可通过增加肿瘤细胞 DR5 及 Fas 等死亡受体的表达从而诱导肿瘤细胞凋亡。喜树碱类药物拓扑替康也可通过促进胶质瘤细胞表面 Fas 的上调增加机体对瘤细胞的免疫清除^[11]。

2.1.3 肿瘤抗原 肿瘤抗原是影响肿瘤细胞免疫原性的一个关键因素。但肿瘤抗原表达呈异质性且遗传不稳定,机体的免疫细胞往往无法有效识别,从而导致肿瘤免疫逃逸。化疗药物可通过调节肿瘤抗原表达的质或量,改变肿瘤细胞的免疫原性。去甲基化制剂 5-氮-2'-脱氧胞苷(5-Aza-CdR or DAC)可以上调肿瘤细胞癌-睾丸抗原(cancer-testis antigens,CTAs)如 MAGE-1、MAGE-3、NY-ESO-1^[12]等的表达,继而促进机体对肿瘤细胞的免疫识别。5-氟尿嘧啶(5-FU)或基于 5-FU 的联合化疗可以促进肿瘤相关抗原如 CEA 的表达^[13]。利用拓扑异构酶 I 抑制剂伊立替康(CPT-11)诱导人结肠癌细胞 Colo205 表达肿瘤特异性 LY6D/E48 抗

原,再联合靶向 LY6D/E48 的单抗,可以产生明显的抗肿瘤效应^[14]。

2.1.4 MHC I 类分子及共刺激分子 肿瘤细胞 MHC I 类分子及共刺激分子是效应 T 细胞识别、杀伤肿瘤细胞所必须。5-FU、顺铂、喜树碱活性代谢产物 SN-38 等均可诱导结肠癌细胞 MHC I 类分子的表达^[15]。DAC 除诱导肿瘤抗原表达外,也可诱导 MHC I 类分子及 ICAM-1 的表达,从而介导更为有效的细胞毒 T 细胞(cytotoxic T lymphocyte,CTL)的杀伤^[16]。此外,美法仑、丝裂霉素 C、阿糖胞苷等还可以上调肿瘤细胞表面共刺激分子 B7-1/B7-2 的表达,下调肿瘤细胞表面抑制性分子 B7-H1 的表达,进而促进 T 细胞对肿瘤细胞的杀伤^[17]。

2.1.5 钙结合蛋白 凋亡早期出现的 PS 外翻促进其被吞噬细胞识别和吞噬[主要是 M ϕ 而不是树突状细胞(dendritic cell,DC)],由于 M ϕ 同时释放抑制性细胞因子,如 TGF- β 和 IL-10 等,这时凋亡往往是非免疫原性的。要使凋亡细胞具有免疫原性,凋亡细胞及相关蛋白分子必须首先或主要由 DC 吞噬和处理方可活化特异性免疫应答。

钙结合蛋白(calreticulin,CRT)正常情况下位于内质网腔内,调节 Ca²⁺ 信号及 Ca²⁺ 稳态。在奥沙利铂及蒽环类等化疗药物作用下,内质网中钙结合蛋白(endo-CRT)很早即可被诱导外翻至细胞外膜上(ecto-CRT)(体外实验大约 1 h 内^[18-19]),早于 PS 的外翻。ecto-CRT 的暴露不是凋亡的一种共性,CRT 缺乏不能阻碍细胞凋亡,但可抑制吞噬细胞对凋亡细胞的清除。虽然 ecto-CRT 并不能介导 DC 成熟,但 DC 吞噬 ecto-CRT 是肿瘤细胞免疫原性凋亡的重要步骤。敲除肿瘤细胞中 CRT 基因或抗体中和 CRT 后,凋亡肿瘤细胞的免疫原性随之消失^[18],将重组 CRT 导入非免疫原性的凋亡肿瘤细胞可恢复肿瘤细胞的免疫原性^[20]。需要注意的是,由于不同肿瘤细胞、甚至是同一群肿瘤细胞由于蛋白组学、蛋白质-蛋白质相互作用及表观遗传学上的差异,并非所有的肿瘤细胞在药物作用后,都出现 CRT 的暴露^[21]。但化疗药物诱导肿瘤细胞 CRT 暴露是肿瘤细胞免疫原性凋亡的一个重要方面,利用这一点进行预后评估、或通过药物促进 CRT 暴露以增加化疗疗效的等是此领域研究的热点^[19]。

2.1.6 HSPs HSPs 是细胞在应激状态下激活的一类伴侣分子,促进胞内新生蛋白质及错误折叠蛋白的正确折叠,还可促进损伤蛋白质的降解,防止蛋白质聚集。HSPs 在细胞内和细胞外时具有不同的功能。胞内 HSPs 可防止致死性损伤及细胞凋亡,具有保护功能。肿瘤细胞内 HSPs 常过度表达,此为肿瘤细胞抵抗化疗及免疫逃逸的一个手段,肿瘤细胞内高表达 HSPs

常提示临床预后较差及转移高危性^[22]。相反,胞外 HSPs(包括细胞外及细胞外膜上)具有免疫刺激性,胞外 HSPs 与肿瘤抗原形成 HSP-肽复合物被 DC 上 TLR4 和 CD14 识别后交叉提呈给 CD8⁺T 细胞,诱导特异性免疫应答^[23];此外,HSPs 作用于 DC 表面的 TLR2 和 TLR4,可上调 CD86、CD40 表达,促进 DC 成熟,HSP70 还可促进 DC 分泌 TNF- α 、IL-1 β 、IL-12、IL-6 及 GM-CSF 等促炎因子,进一步增强免疫反应^[24]。

应激/死亡细胞表面的 HSPs 还可通过 NK 细胞抑制性受体复合物 CD94/NKG2A,抑制 HLA-E-肽复合物的识别,进而激活 NK 细胞,介导 NK 细胞的杀伤^[25-26];此外 HSP70 还可以通过 C 型选择素受体结合域激活 NK 细胞^[27]。在应激情况下(药物、辐射等)肿瘤细胞表面 HSPs 表达增加,也增强了 NK 细胞介导杀伤作用^[28]。实验^[29]还发现,利用肿瘤细胞自身 HSP90 处理后的 NK 细胞,其表面 NKG2D 或 NKp46 等表达增加。蛋白酶抑制剂硼替佐米处理骨髓瘤后,瘤细胞表面 HSP90 表达上调,并促进 DC 成熟^[29]。可见肿瘤细胞表面 HSPs(尤其是 HSP70/90)在应激状态下表达的增加,是肿瘤细胞免疫原性的重要体现。

2.2 化疗导致肿瘤细胞免疫原性物质的释放

肿瘤细胞坏死过程中可伴有 IL-6、IL-1 β 及 TNF- α 等促炎因子的释放,这些细胞因子可诱导相关免疫应答。此外,肿瘤细胞不论是坏死还是凋亡,其释放的成份中还有一些重要的非细胞因子性物质,它们自身就具有免疫原性,或释放后与胞外基质作用后产生免疫原性物质,从而介导抗肿瘤免疫应答^[30]。

2.2.1 高速泳动族蛋白 B1(high-mobility group box 1, HMGB1)

HMGB1 是一个进化上高度保守的 DNA 结合蛋白,参与 DNA 的转录、复制等过程。肿瘤细胞中 HMGB1 高表达与其加速细胞周期更替、促进转录等功能密切相关。胞外 HMGB1 首先发现的是其炎性介质功能,HMGB1 通过与糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)、TLR2、TLR4 等作用后介导全身炎症反应。最初认为细胞只有坏死后才释放 HMGB1,而细胞凋亡时并不释放 HMGB1,其后发现凋亡过程中亦会有 HMGB1 的释放。Bell 等^[31]用依托泊苷及喜树碱类药物诱导 Jurkat、Panc-1、U937 及 HeLa 细胞凋亡后,可检测出凋亡细胞 HMGB1 的释放。Apetoh 等^[32]用蒽环类化疗药物多柔比星处理 CT26 或 MCA205 细胞 18 h 后,在上清液中检测出 HMGB1;而且非特异性的泛 caspases 抑制剂 Z-VAD-FMK 可以抑制 HMGB1 的释放。由此可见,化疗可引起肿瘤细胞释放 HMGB1。

HMGB1 释放方式的不同使得其对肿瘤细胞的作用具有双重性。一方面,肿瘤细胞自身指数级增殖往

往造成实体瘤中央血供、养分的缺乏导致缺氧,继而细胞发生死亡及 HMGB1 的缓慢释放,通过 HMGB1 的趋化作用,募集 M ϕ 及前体内皮细胞等启动组织修复程序, HMGB1 也籍此启动了血管生成开关(angiogenetic switch),导致新生血管的形成,这些有利于肿瘤的生长和转移^[33];另一方面,当肿瘤细胞受到辐射或化疗药物处理后会引发 HMGB1 的急性大量释放,此时 HMGB1 做为内源性危险信号,募集不成熟树突状细胞(immature DC, iDC)并促其吞噬摄取凋亡的肿瘤细胞,进一步激发肿瘤特异性 T 细胞,产生适应性免疫反应,可见 HMGB1 的释放是肿瘤化疗同时诱导免疫应答的途径之一,其机制是 HMGB1 与 DC 细胞的 TLR4 结合,抑制吞噬体与溶酶体的融合,防止被 DC 吞噬的肿瘤抗原进一步降解,有利于抗原的处理和提呈。Apetoh 等^[32]发现 EG7 或 CT26 细胞用小干扰 RNA 技术沉默 HMGB1 表达或 HMGB1 抗体中和后,再用蒽环类药物处理,此时肿瘤细胞的免疫原性丧失。肿瘤患者在进行蒽环类药物化疗时,影响 HMGB1 与 TLR4 结合的基因突变同样可影响化疗的免疫学效应,那些 TLR4 等位基因功能缺失的乳腺癌患者,在化疗后肿瘤复发较 TLR4 等位基因功能正常的患者更为迅速^[7]。

可见,在部分化疗药物作用于肿瘤细胞后,引起 HMGB1 迅速大量的释放, HMGB1 募集并激活 iDC 细胞,促进 DC 成熟及增强 DC 向淋巴结的移动,通过增加抗原的交叉提呈激活抗原特异性 CD8⁺T 细胞,最终增强了化疗引起的抗肿瘤免疫效应。

2.2.2 核酸及其代谢产物

2.2.2.1 基因组双链 DNA(genomic double-stranded DNA)

在外来病原微生物(病毒、细菌和寄生虫等)感染时外源性核酸分子或机体细胞损伤时的内源性核酸分子(DNA 或 RNA)可以通过 TLR 依赖(TLR3、7、8、9)和非 TLR 依赖性(NLRs 样受体、RLRs 样受体)途径激活机体固有免疫应答。烷化剂美法仑和苯丁酸氮芥处理后的肿瘤细胞,能上调 DC 表面 MHC 分子和共刺激分子的表达,增加 IL-12 的分泌,增强 DC 对自体及同种异体 T 细胞的活化能力;同时,烷化剂处理后肿瘤细胞提取纯化的 DNA 与 DC 共培养时,同样可以促进 DC 成熟和增强抗原提呈能力,充分说明某些烷化剂所至肿瘤细胞的 DNA 交联损伤具有一定的免疫原性^[34]。但并不是所有的致 DNA 损伤的化疗药物都可以生成免疫原性的 DNA,丝裂霉素也是作用于 DNA 杀伤肿瘤细胞,但此时肿瘤细胞并不具有免疫原性^[35]。

2.2.2.2 尿酸

尿酸是嘌呤代谢的终产物, Shi 等^[36]首先发现尿酸是细胞死亡后释放的一个重要的内源性危险信号,可以激活 DC 和 M ϕ ,促进抗原的交叉提呈,最终活化 CTL,启动适应性免疫应答。Hu 等^[37]发现用

环磷酰胺、依托泊甙等诱导肿瘤细胞凋亡,产生免疫排斥时,尿酸水平是升高的,并且用别嘌醇抑制尿酸的产生或尿酸酶降解尿酸后,对肿瘤的免疫排斥被抑制,重新予以尿酸结晶又可增强肿瘤的免疫排斥。值得注意的是,可溶性尿酸并不能诱导 DC 的成熟,只有尿酸钠结晶(monosodium urate monohydrate, MSUM)才能激活 DC 和 M ϕ ^[38]。当化疗导致细胞死亡(坏死或凋亡)后,尿酸的释放加上细胞自身 DNA 和/或 RNA 降解产生的尿酸,使损伤细胞周围环境中尿酸超饱和,这样很容易形成 MSUM,引起后续免疫反应。

2.2.3 HSPs 化疗可致肿瘤细胞中 HSPs 的释放,其对肿瘤细胞免疫原性的影响与肿瘤细胞表面 HSPs 类似,不再累述。

3 化疗所致肿瘤微环境改变对肿瘤免疫原性的影响

化疗药物除可抑制/杀伤肿瘤细胞外,也影响着肿瘤组织中的其他组分(如基质和间质细胞等)。某些药物可以抑制肿瘤微环境中对抗肿瘤免疫不利的因素,使肿瘤细胞免疫原性相对增强,从而有利于抗肿瘤免疫应答的生成。长期以来由于化疗药物骨髓抑制的不良反应,使研究者普遍认为化疗对免疫治疗是不利的或是拮抗的。但近年来的研究发现,化疗导致淋巴细胞减少的同时,CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)同样被消除,随之发生的淋巴细胞增殖,更有利于诱导自身反应性 T 细胞(主要是对肿瘤抗原)的生成,所以化疗引起的免疫调整(immunological reset)理论上更有利于抗肿瘤免疫的生成^[39]。此外,低剂量环磷酰胺也可以消除 Treg 细胞^[40]。紫杉醇还可以促进肿瘤浸润性巨噬细胞 IL-12 的分泌,有利于 Th1 抗肿瘤免疫应答的生成。化疗还可导致肿瘤组织中乙酰透明质酸等基质成分的降解,其低分子量片段可以通过 TLR2、TLR4 活化 DC 和巨噬细胞,诱导免疫应答^[41]。

4 结 语

细胞毒化疗药物对肿瘤免疫原性的影响是多方面的,直接的方面如肿瘤抗原的暴露、抗原交叉提呈的增加,及各种内源性危险信号的产生。细胞毒化疗药物治疗产生的遗传毒性压力(genotoxic stress)如 DNA 损伤反应等,使肿瘤细胞 NKG2D 配体表达上调,基于 NKG2D 的免疫监视功能得以增强;化疗还增强了肿瘤细胞对死亡受体介导的杀伤的敏感性,等等。化疗通过消除 Treg 细胞、促进 Th1 免疫反应等手段间接增强了肿瘤的免疫反应。人们已经意识到免疫反应、免疫系统对于传统的抗肿瘤化疗是不可或缺的^[1,42];由于现在已经可以在体外成功地培养各种免疫细胞,并通

过基因工程或其他途径对培养的细胞进行修饰,使其具有更强的抗肿瘤免疫作用。这些研究结果为探寻化疗与免疫治疗相结合提供了新的策略,如在化疗后及时补充患者体外培养的 DC 和 M ϕ ,增强对肿瘤抗原的摄取和处理,继而回输患者自身经体外培养的 CD3⁺CD8⁺T 细胞和 CD3⁺CD4⁺T 细胞,从而增强特异性抗肿瘤免疫;也可以在能某些能增加肿瘤细胞上 NKG2D 配体表达的化疗后,联合 NK、NKT 和 T 细胞等过继回输治疗有效杀伤肿瘤细胞。因此,依据化疗后肿瘤细胞的变化,设计不同的免疫治疗方案,这样才能真正地将化疗和免疫治疗有机结合起来,提高肿瘤的治疗效果^[43]。

[参 考 文 献]

- [1] Zitvogel L, Apetoh L, Ghiringhelli F, *et al.* The anticancer immune response: indispensable for therapeutic success [J]? *J Clin Invest*, 2008, 118(6): 1991-2001.
- [2] Neningen E, Verdecia BG, Crombet T, *et al.* Combining an EGF-based cancer vaccine with chemotherapy in advanced non small cell lung cancer [J]. *J Immunother*, 2009, 32(1): 92-99.
- [3] Kepp O, Tesniere A, Schlemmer F, *et al.* Immunogenic cell death modalities and their impact on cancer treatment [J]. *Apoptosis*, 2009, 14(4): 364-375.
- [4] Blachère NE, Darnell RB, Albert ML. Apoptotic cells deliver processed antigen to dendritic cells for cross-presentation [J]. *PLoS Biol*, 2005, 3(6): 1070-1078.
- [5] Zitvogel L, Casares N, Péquignot MO, *et al.* Immune response against dying tumor cells [J]. *Adv Immunol*, 2004, 84(7): 131-179.
- [6] Gamrekelashvili J, Krüger C, von Wasielewski R, *et al.* Necrotic tumor cell death *in vivo* impairs tumor-specific immune responses [J]. *J Immunol*, 2007, 178(3): 1573-1580.
- [7] Apetoh L, Ghiringhelli F, Tesniere A, *et al.* Toll-like receptor 4-dependent contribution of the immune system to anticancer chemotherapy and radiotherapy [J]. *Nat Med*, 2007, 13(9): 1050-1059.
- [8] d'Adda di Fagnana F. Living on a break: cellular senescence as a DNA-damage response [J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(7): 512-522.
- [9] Gasser S, Orsulic S, Brown EJ, *et al.* The DNA damage pathway regulates innate immune system ligands of the NKG2D receptor [J]. *Nature*, 2005, 436(7054): 1186-1190.
- [10] Mattarollo SR, Kenna T, Nieda M, *et al.* Chemotherapy pretreatment sensitizes solid tumor-derived cell lines to V alpha 24⁺ NKT cell-mediated cytotoxicity [J]. *Int J Cancer*, 2006, 119(7): 1630-1637.
- [11] Wei J, Deangulo G, Sun W, *et al.* Topotecan enhances immune clearance of gliomas [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2008, 58(2): 259-270.
- [12] Natsume A, Wakabayashi T, Tsujimura K, *et al.* The DNA demethylating agent 5-aza-2'-deoxycytidine activates NY-ESO-1 anti-

- genicity in orthotopic human glioma [J]. *Int J Cancer*, 2008, 122 (11): 2542-2553.
- [13] Ailawadhi S, Sunga A, Rajput A, *et al.* Chemotherapy-induced carcinoembryonic antigen surge in patients with metastatic colorectal cancer [J]. *Oncology*, 2006, 70(1): 49-53.
- [14] Rubinfeld B, Upadhyay A, Clark SL, *et al.* Identification and immunotherapeutic targeting of antigens induced by chemotherapy [J]. *Nat Biotechnol*, 2006, 24(2): 205-209.
- [15] Ohtsukasa S, Okabe S, Yamashita H, *et al.* Increased expression of CEA and MHC class I in colorectal cancer cell lines exposed to chemotherapy drugs [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2003, 129 (12): 719-726.
- [16] Fonsatti E, Nicolay HJ, Sigalotti L, *et al.* Functional up-regulation of human leukocyte antigen class I antigens expression by 5-aza-2'-deoxycytidine in cutaneous melanoma; immunotherapeutic implications [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(11): 3333-3338.
- [17] Sojka DK, Donepudi M, Bluestone JA, *et al.* Melphalan and other anticancer modalities up-regulate B7-1 gene expression in tumor cells [J]. *J Immunol*, 2000, 164(12): 6230-6236.
- [18] Obeid M, Tesniere A, Ghiringhelli F, *et al.* Calreticulin exposure dictates the immunogenicity of cancer cell death [J]. *Nat Med*, 2007, 13(1): 54-61.
- [19] Zitvogel L, Apetoh L, Ghiringhelli F, *et al.* Immunological aspects of cancer chemotherapy [J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(1): 59-73.
- [20] Obeid M, Tesniere A, Panaretakis T, *et al.* Ecto-calreticulin in immunogenic chemotherapy [J]. *Immunol Rev*, 2007, 220: 22-34.
- [21] Balkhi MY, Trivedi AK, Geletu M, *et al.* Proteomics of acute myeloid leukaemia: cytogenetic risk groups differ specifically in their proteome, interactome and post-translational protein modifications [J]. *Oncogene*, 2006, 25(53): 7041-7058.
- [22] Ciocca DR, Calderwood SK. Heat shock proteins in cancer: diagnostic, prognostic, predictive, and treatment implications [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2005, 10(2): 86-103.
- [23] Nishikawa M, Takemoto S, Takakura Y. Heat shock protein derivatives for delivery of antigens to antigen presenting cells [J]. *Int J Pharm*, 2008, 354(1-2): 23-27.
- [24] Tesniere A, Panaretakis T, Kepp O, *et al.* Molecular characteristics of immunogenic cancer cell death [J]. *Cell Death Differ*, 2008, 15(1): 3-12.
- [25] Michaëlsson J, Teixeira de Matos C, Achour A, *et al.* A signal peptide derived from HSP60 binds HLA-E and interferes with CD94/NKG2A recognition [J]. *J Exp Med*, 2002, 196(11): 1403-1414.
- [26] Multhoff G. Activation of natural killer cells by heat shock protein 70 [J]. *Int J Hyperthermia*, 2009, 25(3): 169-175.
- [27] Suck G. Novel approaches using natural killer cells in cancer therapy [J]. *Semin Cancer Biol*, 2006, 16(5): 412-418.
- [28] Gehrmann M, Radons J, Molls M, *et al.* The therapeutic implications of clinically applied modifiers of heat shock protein 70 (HSP70) expression by tumor cells [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2008, 13(1): 1-10.
- [29] Spisek R, Charalambous A, Mazumder A, *et al.* Bortezomib enhances dendritic cell (DC)-mediated induction of immunity to human myeloma via exposure of cell surface heat shock protein 90 on dying tumor cells: therapeutic implications [J]. *Blood*, 2007, 109 (11): 4839-4845.
- [30] Emens LA. Chemotherapy and tumor immunity: an unexpected collaboration [J]. *Front Biosci*, 2008, 13(2): 294-257.
- [31] Bell CW, Jiang W, Reich CF 3rd, *et al.* The extracellular release of HMGB1 during apoptotic cell death [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2006, 291(6): 1318-1325.
- [32] Apetoh L, Ghiringhelli F, Tesniere A, *et al.* The interaction between HMGB1 and TLR4 dictates the outcome of anticancer chemotherapy and radiotherapy [J]. *Immunol Rev*, 2007, 220(1): 47-59.
- [33] Campana L, Bosurgi L, Rovere-Querini P. HMGB1: a two-headed signal regulating tumor progression and immunity [J]. *Curr Opin Immunol*, 2008, 20(5): 518-523.
- [34] Rad AN, Pollara G, Sohaib SM, *et al.* The differential influence of allogeneic tumor cell death via DNA damage on dendritic cell maturation and antigen presentation [J]. *Cancer Res*, 2004, 63(16): 5143-5150.
- [35] Casares N, Pequignot MO, Tesniere A, *et al.* Caspase-dependent immunogenicity of doxorubicin-induced tumor cell death [J]. *J Exp Med*, 2005, 202(12): 1691-1701.
- [36] Shi Y, Evans JE, Rock KL. Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells [J]. *Nature*, 2003, 425(6957): 516-521.
- [37] Hu DE, Moore AM, Thomsen LL, *et al.* Uric acid promotes tumor immune rejection [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(15): 5059-5062.
- [38] Ramesh M, Turner LF, Yadav R, *et al.* Effects of the physicochemical nature of two biomimetic crystals on the innate immune response [J]. *Int Immunopharmacol*, 2007, 7(13): 1617-1629.
- [39] Muranski P, Boni A, Wrzesinski C, *et al.* Increased intensity lymphodepletion and adoptive immunotherapy: how far can we go [J]? *Nat Clin Pract Oncol*, 2006, 3(12): 668-681.
- [40] Brode S, Cooke A. Immune-potentiating effects of the chemotherapeutic drug cyclophosphamide [J]. *Crit Rev Immunol*, 2008, 28 (2): 109-126.
- [41] Termeer C, Benedix F, Sleeman J, *et al.* Oligosaccharides of hyaluronan activate dendritic cells via toll-like receptor 4 [J]. *J Exp Med*, 2002, 195(1): 99-111.
- [42] Prestwich RJ, Errington F, Hatfield P, *et al.* The immune system: is it relevant to cancer development, progression and treatment [J]? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2008, 20(2): 101-112.
- [43] Zwierzina H. Combining immunotherapy with classical anticancer therapy [J]. *Ann Oncol*, 2008, (Suppl 7): 252-255.

[收稿日期] 2008 - 12 - 24

[修回日期] 2009 - 03 - 20

[本文编辑] 徐红梅