

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2010.01.001

· 述评 ·

调节性 T 细胞在肿瘤免疫和肿瘤免疫治疗中的作用

于益芝, 曹雪涛(第二军医大学免疫学研究所, 医学免疫学国家重点实验室 上海 200433)



于益芝, 博士, 教授, 博士生导师, 第二军医大学免疫学研究所副所长, 医学免疫学国家重点实验室副主任, 中国免疫学会基础免疫专业委员会副主任委员, 中国免疫学会肿瘤免疫和生物治疗专业委员会副主任委员, 《中国肿瘤生物治疗杂志》副主编。主要从事树突状细胞分化、发育和功能调控, 以及肿瘤的免疫治疗和基因治疗的研究。近年来在国内外发表学术论文多篇, 曾获国家自然科学基金二等奖 1 项(第三完成人)、上海市科技进步一等奖 1 项(第三完成人)、军队科技进步一等奖 1 项(第三完成人)、军队科技进步三等奖 1 项(第一完成人)。目前作为负责人承担着国家自然科学基金面上项目、国家 973 课题等多项研究工作。E-mail: cjcb@sh163.com



曹雪涛, 博士, 教授, 博士生导师, 中国工程院院士。现任第二军医大学副校长和免疫学研究所所长, 医学免疫学国家重点实验室主任, 中国免疫学会理事长, 国家重点基础研究发展计划(973)项目首席科学家, 兼任《中国肿瘤生物治疗杂志》主编以及 *Journal of Immunology*、*Journal of Biological Chemistry*、*European Journal of Immunology*、*Gene Therapy*、*Cancer Immunology Immunotherapy*、*Molecular Immunology*、*Cancer Science* 等 SCI 收录杂志编委。主要从事免疫识别与免疫调节的基础研究、肿瘤免疫学的临床应用等研究。以通讯作者在 *Nature Immunology*、*Immunity*、*Blood*、*Journal of Immunology*、*Cancer Research*、*Journal of Biological Chemistry* 等杂志发表论文 170 余篇, 主编和共同主编专著 6 部, 参编 10 部。E-mail: caoxt@immunol.org

[摘要] 肿瘤局部存在多种类型的免疫抑制性细胞, 其中调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)在肿瘤的发生、发展过程中发挥着极为重要的作用。Treg 通过多种机制抑制免疫效应细胞的功能, 是肿瘤免疫逃逸的关键因素。这些机制包括分泌抑制性细胞因子抑制效应细胞功能、分泌颗粒酶和穿孔素杀伤效应细胞、干扰效应细胞的代谢功能, 以及通过调控树突状细胞影响 Treg 的分化和增殖, 等等。Treg 的深入研究为肿瘤免疫治疗提供了新的思路, 以 Treg 及相关免疫抑制性分子作为靶点, 通过特异性或非特异性清除 Treg、控制 Treg 的数量和功能等开展肿瘤免疫治疗具有良好的临床应用前景。

[关键词] 调节性 T 细胞; 肿瘤; 免疫逃逸; 免疫治疗

[中图分类号] R730.2; R730.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2010)01-0001-06

Roles of regulatory T cell in tumor immunity and tumor immunotherapy

YU Yi-zhi, CAO Xue-tao (National Key Laboratory of Medical Immunology; Institute of Immunology, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] There are multiple types of inhibitory immune cells in tumor. Among these cells, Treg (regulatory T cell) plays an extremely important role in tumor development and progression. Treg exhibits potent inhibitory effects on effector cells by a variety of mechanisms, which might be the key factor for tumor immune escape. These mechanisms include inhibiting the effector cell function by inhibitory cytokines, killing effector cells by granzyme and perforin, interfering effector cell metabolism, and affecting Treg differentiation and proliferation by regulating the function of dendritic cells, etc. The research on Treg has provided new strategies for tumor immunotherapy. Tumor immunotherapies targeting Treg and related immunosuppressive factors, such as deleting Treg non-specifically or specifically controlling the numbers and functions of Treg, might have a bright future in clinical application.

[Key words] regulatory T cell (Treg); neoplasms; immune escape; immunotherapy

[Chin J Cancer Biother, 2010, 17(1): 1-6]

[基金项目] 国家重点基础研究发展规划(973计划)资助项目(No. 2010CB529901); 卫生部重大传染病防治科技重大专项(No. 008ZX10002-008)。Project supported by the Major State Basic Research Development Program of China (973), and the Key Program Ministry of Health of China of the Prevention and Treatment of Major Infectious Diseases (No. 008ZX10002-008)

早在 20 世纪 70 年代初期就有学者明确提出了抑制性 T 细胞的概念^[1-2], 1975 年有学者推测这些抑制性 T 细胞很可能在肿瘤的发生、发展中发挥着重要作用^[3]。直至 1980 年才通过系列研究发现, 荷瘤小鼠脾脏来源的细胞对于抗肿瘤免疫功能具有一定的抑制作用, 证实了抑制性 T 细胞对抗肿瘤免疫的抑制作用^[4-6], 也验证了抑制性 T 细胞的存在。1990 年首次获得了抑制性 T 细胞克隆, 并进一步确证了在体内存在着抑制性 T 细胞对抗肿瘤免疫的抑制作用^[7]。1995 年 Sakaguchi 等^[8]的研究表明, IL-2 受体的 α 链即 CD25 分子可作为抑制性 T 细胞的表型, 并明确提出了调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg)。此后, 出现了 Treg 的研究热潮, 对于其在肿瘤免疫和免疫逃逸中作用的研究逐步深入。1999 年动物实验^[9-10]发现, 去除 Treg 能有效增强机体的抗肿瘤免疫功能, 为针对 Treg 进行肿瘤免疫治疗提供了新的思路。2001 年的一项研究^[11]发现, 患者肿瘤局部 Treg 数量明显增多, 表明 Treg 在肿瘤的发生、发展过程中可能发挥一定的作用。2003 年动物实验^[12]表明, Treg 在肿瘤局部占优势时, 会促进肿瘤的生长, 进一步揭示了 Treg 在肿瘤发生中的作用。2004 年的一项临床研究^[13]表明, 肿瘤局部 Treg 数量与肿瘤的进展和预后密切相关。2005 年研究^[14]发现, 逆转肿瘤局部 Treg 的抑制作用可对晚期肿瘤产生治疗作用。2005 年有学者^[15-16]提出并证明, 荷瘤机体存在肿瘤特异性 Treg。同年也报道了靶向清除 Treg 治疗肿瘤的临床研究项目, 该研究^[17]构建了白喉毒素和 IL-2 的偶联物, 利用 IL-2 与其受体结合的特性, 将白喉毒素靶向到 Treg, 利用白喉毒素的毒性特异性清除体内的 Treg; 若同时联用树突状细胞瘤苗能更有效地激发肿瘤患者的抗肿瘤免疫应答。2006 年后, Treg 在肿瘤免疫和肿瘤免疫治疗中的作用及其机制得到了更为深入的研究, 发现在肿瘤免疫逃逸过程中, Treg 不仅能通过细胞间的直接接触抑制效应 T 细胞的功能, 还能通过分泌细胞因子等多种方式发挥抑制作用^[18]。随着对 Treg 作用机制认识的加深, 人们提出了更多针对 Treg 开展肿瘤免疫治疗的新方案, 其主要思路是清除 (deleting) Treg 进而解除其抑制作用。2007 年至 2008 年间针对这些方案中出现的问题, 提出了控制 (managing) Treg 而非清除 Treg 的新思路, 相信这一观念的转变能带来治疗效果的进一步改善^[19-20]。2009 年以来, Treg 在肿瘤免疫和免疫逃逸中的作用得到了进一步确认, 甚至有学者提出在肿瘤局部, Treg 是一发挥关键作用的因素^[21-22]。

1 Treg 的种类和来源

Treg 是一个异质性的群体, 目前已经发现了多种 Treg 亚群, 包括自然产生的 $CD4^+CD25^+$ Treg、抗原诱导的 Tr1、Th3 细胞以及抗原特异性 $CD4^+$ Treg, 此外, 还有 $CD8^+$ Treg、 $CD4^+CD25^-$ Treg 等^[23-25]。在肿瘤微环境中, 报道最多的是 $CD4^+CD25^+$ Treg, 多种肿瘤包括肺癌、乳腺癌、肝癌、卵巢癌、胃癌、淋巴瘤等均发现这群细胞的存在, 其数量因肿瘤的不同而异, 而肿瘤局部 Treg 的数量与肿瘤的预后密切相关^[26]。也有报道^[27]认为, Treg 与 $CD8^+$ T 细胞的比例对肿瘤的预后更为重要。笔者单位在研究小鼠肿瘤微环境中免疫抑制性细胞时发现了一群新型 Treg, 即 $CD4^+CD25^-$ Treg, 该群细胞是由肿瘤微环境诱导产生的, 其表型为 $CD4^+CD69^+CD25^-$, 可显著抑制 $CD4^+$ T 细胞的功能。目前在人体内也发现了此 Treg 亚群的存在^[24]。肿瘤局部 Treg 的产生主要存在 4 条途径^[28]: (1) 肿瘤微环境中的趋化因子, 如 CCL22, 通过与其受体 CCR4 的结合, 将胸腺、骨髓、淋巴结以及外周血中自然产生的 Treg 趋化至肿瘤局部。(2) 成年后胸腺会萎缩, 而 Treg 在人的一生中始终存在, 因此, 人们推测肿瘤微环境中也能诱生 Treg。事实上体内外实验已证实, 肿瘤微环境产生的 VEGF、TGF- β 1、IL-10 等能够调节树突状细胞的分化, 这些肿瘤局部的树突状细胞可诱导 Treg 的产生^[29-35]。(3) 肿瘤局部树突状细胞不仅能诱生 Treg, 对胸腺来源的天然 Treg 还具有扩增作用。(4) 肿瘤微环境中多种抑制性分子不仅影响树突状细胞的功能, 还能直接将 $CD4^+CD25^+$ Treg 转化为 $CD4^+CD25^+$ Foxp3 $^+$ Treg, 这些抑制性分子包括早先发现的 TGF- β 以及新近发现的 COX-2、CD70、Galec-tin-1 和 IDO 等。

2 Treg 免疫抑制作用的机制

肿瘤局部 Treg 可通过多种机制抑制免疫效应细胞的功能, 如 T 细胞、NK 细胞和树突状细胞。其机制主要有 4 个方面, 详见图 1。

2.1 分泌抑制性细胞因子抑制效应细胞的功能

天然 Treg 分泌多种免疫抑制性细胞因子, 包括 IL-10、TGF- β 等, 并通过 IL-10 等依赖的方式抑制效应细胞的功能^[36]。动物肿瘤模型中, 肿瘤局部 Treg 也可分泌 IL-10, 而且肿瘤 Treg 产生的 IL-10 可显著抑制机体的抗肿瘤免疫功能^[37]。肿瘤 Treg 产生的 IL-10 是否是 Treg 抑制效应的主要途径, 仍需进一步研究。TGF- β 并非天然 Treg 抑制作用所必需, 但

TGF- β 在肿瘤局部 Treg 中的作用比较明确,头颈部肿瘤以及淋巴瘤中均发现肿瘤 Treg 分泌的 TGF- β 可显著抑制抗肿瘤免疫,而且肿瘤 Treg 分泌的 TGF- β 也可抑制 LAK 细胞的功能^[38-40]。膜结合型 TGF- β 可能是肿瘤 Treg 通过细胞-细胞间直接接触方式发挥抑制作用的机制之一,如 Treg 通过膜结合型 TGF- β 抑制 CD8⁺ T 细胞的浸润,延缓糖尿病的进程^[41]。笔者研究所发现的 CD69⁺ CD4⁺ CD25⁻ 肿瘤 Treg 亚群,也可通过膜结合型 TGF- β 发挥免疫抑制作用^[24]。值得注意的是,膜结合型 TGF- β 可能不参与天然 Treg 的抑制作用^[42]。也有报道^[43]认为,肿瘤 Treg 通过 IL-10 和 TGF- β 抑制树突状细胞,进而调控机体的抗肿瘤免疫功能。新型免疫抑制性细胞因子 IL-35 在天然 Treg 免疫抑制过程中发挥了重要作用^[44],至于肿瘤 Treg 是否能通过 IL-35 发挥抑制作用,目前尚未见报道。

2.2 通过颗粒酶和穿孔素杀伤效应细胞

颗粒酶和穿孔素是介导 CTL、NK 等细胞杀伤作用的主要分子,天然 Treg 能通过颗粒酶 A 和穿孔素杀伤靶细胞^[45]。天然 Treg 不产生颗粒酶 B,而肿瘤 Treg 则高表达颗粒酶 B。研究颗粒酶 B 在肿瘤 Treg 抑制抗肿瘤免疫中的作用时发现,与野生型小鼠相比,颗粒酶 B 缺陷小鼠可更有效地清除体内肿瘤细胞;过继回输野生型小鼠 Treg 至颗粒酶 B 缺陷小鼠能部分下调缺陷小鼠清除肿瘤细胞的能力,而过继回输颗粒酶 B 或穿孔素缺陷小鼠的 Treg 则无此作用,因此肿瘤 Treg 通过颗粒酶 B 和穿孔素抑制机体抗肿瘤免疫^[46]。

2.3 通过干扰细胞代谢影响效应细胞的功能

Treg 可通过以下 3 条途径影响效应细胞的功能:(1)由于 Treg 和效应 T 细胞的生长需要高水平 IL-2 的维持,Treg 与效应 T 细胞竞争并大量消耗 IL-2,导致微环境内 IL-2 的缺乏,进而使效应 T 细胞的生长受抑乃至凋亡^[47]。(2)CD39 和 CD73 为核酸酶,组成性地表达于人 Foxp3⁺ Treg 和小鼠 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞,可将胞外 ATP 或 ADP 水解为 AMP,并产生腺苷。Treg 通过产生胞外酶 CD39 和 CD73,促进微环境内腺苷的产生,与效应细胞表面的腺苷受体 A2A 结合而发挥抑制和抗增殖效应。(3)Treg 通过缝隙连接(gap junction)将大量 cAMP 转移至效应 T 细胞中干扰效应 T 细胞的代谢^[48]。但肿瘤 Treg 是否通过这些途径或主要通过哪条途径发挥作用还有待进一步研究。

2.4 通过调控树突状细胞影响 Treg 的分化和增殖

肿瘤微环境中的某些抑制性细胞因子可影响树

突状细胞的功能,Treg 也可通过自身表达的免疫抑制性分子影响树突状细胞的功能,这些树突状细胞又能进一步诱导 Treg 的分化和增殖。如 Treg 表达的 CTLA-4 与树突状细胞表面的 CD80、CD86 结合,下调协同刺激信号;Treg 表达的 LAG3 分子可抑制树突状细胞 MHC II 类分子的表达;通过该两种方式诱导树突状细胞成为耐受性树突状细胞,后者进一步通过 IDO 等诱导 T 细胞失能,但是这些研究结果并非在肿瘤模型上获得,肿瘤 Treg 是否存在这些机制还需要进一步研究。

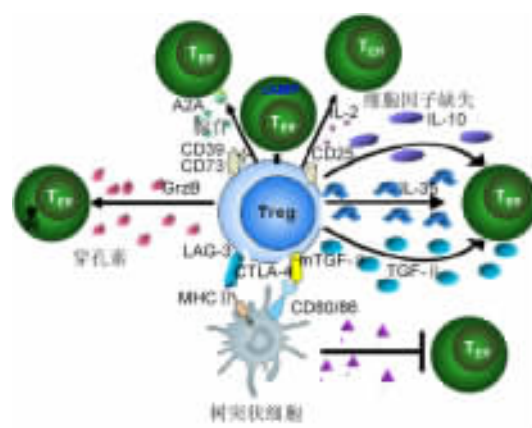


图1 肿瘤局部 Treg 抑制作用的机制

GrzB:颗粒酶 B;Teff:效应性 T 细胞;A2A:腺苷受体

3 针对 Treg 的肿瘤治疗策略

由于 Treg 在机体免疫调控过程中的重要作用,针对 Treg 进行肿瘤免疫治疗是肿瘤治疗的新策略。Treg 在体内具有很强的免疫抑制作用,清除(deleting)患者体内的 Treg 有望改善患者的免疫功能,因而最早针对 Treg 的肿瘤治疗方案是清除肿瘤患者体内的 Treg,最早开展临床应用的也是此类方案,但临床疗效与预期有很大距离。后续研究发现,清除肿瘤患者体内的 Treg 虽能在一定程度上提高患者的抗肿瘤免疫功能,但患者体内的 Treg 水平会很快恢复,这是影响临床疗效的重要原因。据此,2006 年后有学者提出靶向 Treg 治疗肿瘤的策略应从“清除”转变为“控制(managing)”,即控制体内 Treg 的数量和功能。而近年来,靶向 Treg 的疗法趋于多元化,特别是将靶向 Treg 的疗法与其他肿瘤生物疗法相结合,以期产生更好的疗效。目前针对 Treg 的肿瘤治疗策略有以下几个:

3.1 非特异性和特异性清除 Treg

非特异性清除 Treg 的方法有多种,如 Foxp3 mRNA 转染的 DCs^[49]、抗 CD25 单克隆抗体、针对

CD25 的免疫毒素^[50]等。动物实验发现 CD25 抗体能有效清除机体内的 Treg, 抑制小鼠肿瘤的生长, 增强抗肿瘤免疫, 并据此提出了清除机体内的 Treg 以治疗肿瘤的思路。2000 年 Foss 等^[51]发明了 IL-2 和白喉毒素的融合蛋白, 后获美国 FDA 批准用于治疗 CD25⁺T 淋巴细胞瘤和白血病, 该融合蛋白能被 IL-2R 阳性的细胞内化进而清除该细胞。也有学者将此融合蛋白应用于肺癌、乳腺癌、卵巢癌、肾癌等的治疗, 发现能有效减少体内 Treg 的数量^[52-54]。某些化疗药物如低剂量环磷酰胺的使用也能非特异性清除体内的 Treg。此外, 用 CD25 单克隆抗体清除肿瘤患者体内 Treg 的同时, 联合应用肿瘤抗原疫苗可诱导更为强大的抗肿瘤免疫应答^[55]。也有研究^[56-57]发现, 清除肿瘤相关 Treg 可以有效提高过继回输 CTL 或 NK 细胞对于某些肿瘤的治疗效果。

随着特异性 Treg 的发现, 清除肿瘤特异性 Treg 也将是一比较好的思路, 但目前尚未见具体疗法的报道。

3.2 控制 Treg 的数量和功能

有研究^[58]发现, 清除体内 Treg 疗法的效果并不理想, 在黑素瘤的治疗中, IL-2 和白喉毒素融合蛋白的疗效也不佳。对于其原因, 目前有多种解释: 由于多种因素参与肿瘤的免疫逃逸过程, 若某肿瘤非 Treg 免疫抑制机制占主导作用, 则单一的针对 Treg 的疗法往往无效; 也有学者认为, 清除 Treg 疗法在清除 Treg 的同时, 将正常免疫效应细胞一并清除, 导致疗效不佳。越来越多的研究表明, 众多清除 Treg 的疗法确实能达到清除 Treg 的目的, 但这种清除只是暂时的, 体内 Treg 会很快产生甚至恢复至清除前的水平, 这可能是 Treg 清除疗法效果不佳的最好解释。据此有学者提出, 靶向 Treg 的思路应由清除转变为控制^[59], 即控制 Treg 的数量和功能。

目前有多种控制 Treg 数量和功能思路。如通过阻断 Treg 细胞趋化相关的分子及其受体, 抑制 Treg 向肿瘤局部的趋化和聚集; 通过调控 Treg 细胞功能相关分子(如 STAT3、IL-10 和 OX40 等)的活化或效应, 抑制 Treg 的功能^[60-62]; 通过调节 Treg 细胞分化相关分子(如 Foxp3 等), 抑制 Treg 的分化^[63-64]。基于 Treg 对效应 T 细胞的抑制作用, 提高效应 T 细胞对 Treg 抑制作用的阈值, 也有助于提高机体的抗肿瘤免疫功能, 如锌指蛋白 A20 沉默的树突状细胞所诱导的效应 T 细胞, 对 Treg 的抑制作用有更好的抗性^[65]。CTLA-4 为重要的免疫应答负向调控分子, 阻断 CTLA-4 可有效提高机体的免疫功能, 在肿瘤患者中的研究表明, CTLA-4 可能通过抑

制 Treg 的功能发挥作用。

4 结 语

Treg 的研究极大地丰富了人类对于肿瘤免疫和免疫逃逸机制的认识, 也为以往多种肿瘤免疫治疗方案效果不佳的原因提供了新的解释, 为肿瘤的免疫治疗提供更多新的思路。可以预见, 有关 Treg 在肿瘤免疫和免疫治疗中作用的研究将有望在不远的将来为肿瘤的治疗带来新的突破。

[参考文献]

- [1] Gershon RK, Kondo K. Infectious immunological tolerance [J]. Immunology, 1971, 21(6): 903-914.
- [2] Gershon RK, Kondo K. Cell interactions in the induction of tolerance: the role of thymic lymphocytes [J]. Immunology, 1970, 18(5): 723-737.
- [3] Fujimoto S, Greene M, Sehon AH. Immunosuppressor T cells in tumor bearing host [J]. Immunol Commun, 1975, 4(3): 201-217.
- [4] Berendt MJ, North RJ. T-cell-mediated suppression of anti-tumor immunity. An explanation for progressive growth of an immunogenic tumor [J]. J Exp Med, 1980, 151(1): 69-80.
- [5] Bursucker I, North RJ. Generation and decay of the immune response to a progressive fibrosarcoma. II. Failure to demonstrate postexcision immunity after the onset of T cell-mediated suppression of immunity [J]. J Exp Med, 1984, 159(5): 1312-1321.
- [6] North RJ, Bursucker I. Generation and decay of the immune response to a progressive fibrosarcoma. I. Ly-1-2⁻ suppressor T cells down-regulate the generation of Ly-1-2⁺ effector T cells [J]. J Exp Med, 1984, 159(5): 1295-1311.
- [7] Chakraborty NG, Twardzik DR, Sivanandham M, Ergin MT, Hellstrom KE, Mukherji B. Autologous melanoma-induced activation of regulatory T cells that suppress cytotoxic response [J]. J Immunol, 1990, 145(7): 2359-2364.
- [8] Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Itoh M, Toda M. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases [J]. J Immunol, 1995, 155(3): 1151-1164.
- [9] Onizuka S, Tawara I, Shimizu J, Sakaguchi S, Fujita T, Nakayama E. Tumor rejection by *in vivo* administration of anti-CD25 (interleukin-2 receptor alpha) monoclonal antibody [J]. Cancer Res, 1999, 59(13): 3128-3133.
- [10] Shimizu J, Yamazaki S, Sakaguchi S. Induction of tumor immunity by removing CD25⁺CD4⁺T cells: a common basis between tumor immunity and autoimmunity [J]. J Immunol, 1999, 163(10): 5211-5218.
- [11] Woo EY, Chu CS, Goletz TJ, Schlienger K, Yeh H, Coukos G, et al. Regulatory CD4(+)CD25(+) T cells in tumors from patients with early-stage non-small cell lung cancer and late-stage ovarian cancer [J]. Cancer Res, 2001, 61(12): 4766-4772.

- [12] Nishikawa H, Kato T, Tanida K, Hiasa A, Tawara I, Ikeda H, *et al.* CD4⁺ CD25⁺ T cells responding to serologically defined autoantigens suppress antitumor immune responses [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(19): 10902-10906.
- [13] Curiel TJ, Coukos G, Zou L, Alvarez X, Cheng P, Mottram P, *et al.* Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival [J]. *Nat Med*, 2004, 10(9): 942-949.
- [14] Yu P, Lee Y, Liu W, Krausz T, Chong A, Schreiber H, *et al.* Intratumor depletion of CD4⁺ cells unmasks tumor immunogenicity leading to the rejection of late-stage tumors [J]. *J Exp Med*, 2005, 201(5): 779-791.
- [15] Hiura T, Kagamu H, Miura S, Ishida A, Tanaka H, Tanaka J, *et al.* Both regulatory T cells and antitumor effector T cells are primed in the same draining lymphnodes during tumor progression [J]. *J Immunol*, 2005, 175(8): 5058-5066.
- [16] Nishikawa H, Jäger E, Ritter G, Old LJ, Gnjatich S. CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells control the induction of antigen-specific CD4⁺ helper T cell responses in cancer patients [J]. *Blood*, 2005, 106(3): 1008-1011.
- [17] Dannull J, Su Z, Rizzieri D, Yang BK, Coleman D, Yancey D, Zhang A *et al.* Enhancement of vaccine-mediated antitumor immunity in cancer patients after depletion of regulatory T cells [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(12): 3623-3633.
- [18] Zou W. Regulatory T cells, tumour immunity and immunotherapy [J]. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6(4): 295-307.
- [19] Colombo MP, Piconese S. Regulatory-T-cell inhibition versus depletion: the right choice in cancer immunotherapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(11): 880-887.
- [20] Piconese S, Valzasina B, Colombo MP. OX40 triggering blocks suppression by regulatory T cells and facilitates tumor rejection [J]. *J Exp Med*, 2008, 205(4): 825-839.
- [21] Liu Z, Kim JH, Falo LD Jr, You Z. Tumor regulatory T cells potentially abrogate antitumor immunity [J]. *J Immunol*, 2009, 182(10): 6160-6167.
- [22] Beyer M, Schultze JL. Regulatory T cells: major players in the tumor microenvironment [J]. *Curr Pharm Des*, 2009, 15(16): 1879-1892.
- [23] Wang HY, Wang RF. Regulatory T cells and cancer [J]. *Curr Opin Immunol*, 2007, 19(2): 217-223.
- [24] Han Y, Guo Q, Zhang M, Chen Z, Cao X. CD69⁺ CD4⁺ CD25⁻ T cells, a new subset of regulatory T cells, suppress T cell proliferation through membrane-bound TGF-beta 1 [J]. *J Immunol*, 2009, 182(1): 111-120.
- [25] Andersen MH, Sørensen RB, Brimnes MK, Svane IM, Becker JC, Straten P. Identification of heme oxygenase-1-specific regulatory CD8⁺ T cells in cancer patients [J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(8): 2245-2256.
- [26] Curiel TJ, Coukos G, Zou L, Alvarez X, Cheng P, Mottram P, *et al.* Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival [J]. *Nat Med*, 2004, 10(9): 942-949.
- [27] Sato E, Olson SH, Ahn J, Bundy B, Nishikawa H, Qian F, *et al.* Intraepithelial CD8⁺ tumor-infiltrating lymphocytes and a high CD8⁺/regulatory T cell ratio are associated with favorable prognosis in ovarian cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(51): 18538-18543.
- [28] Curiel TJ, Coukos G, Zou L, Alvarez X, Cheng P, Mottram P, *et al.* Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival [J]. *Nat Med*, 2004, 10(9): 942-949.
- [29] Zou W. Immunosuppressive networks in the tumour environment and their therapeutic relevance [J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(4): 263-274.
- [30] Gabrilovich D. Mechanisms and functional significance of tumour-induced dendritic-cell defects [J]. *Nat Rev Immunol*, 2004, 4(12): 941-952.
- [31] Zou W, Machelon V, Coulomb-LHermin A, Borvak J, Nome F, Isaeva T, *et al.* Stromal-derived factor-1 in human tumors recruits and alters the function of plasmacytoid precursor dendritic cells [J]. *Nat Med*, 2001, 7(12): 1339-1346.
- [32] Wei S, Kryczek I, Zou L, Daniel B, Cheng P, Mottram P, *et al.* Plasmacytoid dendritic cells induce CD8⁺ regulatory T cells in human ovarian carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(12): 5020-5026.
- [33] Jonuleit H, Schmitt E, Schuler G, Knop J, Enk AH. Induction of interleukin 10-producing, nonproliferating CD4⁽⁺⁾ T cells with regulatory properties by repetitive stimulation with allogeneic immature human dendritic cells [J]. *J Exp Med*, 2000, 192(9): 1213-1222.
- [34] Dhodapkar MV, Steinman RM, Krasovsky J, Munz C, Bhardwaj N. Antigen-specific inhibition of effector T cell function in humans after injection of immature dendritic cells [J]. *J Exp Med*, 2001, 193(2): 233-238.
- [35] Chakraborty NG, Chattopadhyay S, Mehrotra S, Chhabra A, Mukherji B. Regulatory T-cell response and tumor vaccine-induced cytotoxic T lymphocytes in human melanoma [J]. *Hum Immunol*, 2004, 65(8): 794-802.
- [36] Huang YH, Zozulya AL, Weidenfeller C, Schwab N, Wiendl H. T cell suppression by naturally occurring HLA-G-expressing regulatory CD4⁺ T cells is IL-10-dependent and reversible [J]. *J Leukoc Biol*, 2009, 86(2): 273-281.
- [37] Loser K, Apelt J, Voskott M, Mohaupt M, Balkow S, Schwarz T, *et al.* IL-10 controls ultraviolet-induced carcinogenesis in mice [J]. *J Immunol*, 2007, 179(1): 365-371.
- [38] Strauss L, Bergmann C, Szczepanski M, Gooding W, Johnson JT, Whiteside TL. A unique subset of CD4⁺ CD25^{high} Foxp3⁺ T cells secreting interleukin-10 and transforming growth factor-beta1 mediates suppression in the tumor microenvironment [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(15 Pt 1): 4345-4354.
- [39] Hilcsey SP, De A, Rimsza LM, Bankert RB, Bernstein SH. Follicular lymphoma intratumoral CD4⁺ CD25⁺ GITR⁺ regulatory T cells potently suppress CD3/CD28-costimulated autologous and allogeneic CD8⁺ CD25⁻ and CD4⁺ CD25⁻ T cells [J]. *J Immunol*, 2007, 178(7): 4051-4061.
- [40] Li H, Yu JP, Cao S, Wei F, Zhang P, An XM, *et al.* CD4⁺

- CD25⁺ regulatory T cells decreased the antitumor activity of cytokine-induced killer (CIK) cells of lung cancer patients [J]. *J Clin Immunol*, 2007, 27(3): 317-326.
- [41] Green EA, Gorelik L, McGregor CM, Tran EH, Flavell RA. CD4⁺ CD25⁺ T regulatory cells control anti-islet CD8⁺ T cells through TGF- β -TGF- β receptor interactions in type 1 diabetes [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(19): 10878-10883.
- [42] Piccirillo CA, Letterio JJ, Thornton AM, McHugh RS, Mamura M, Mizuhara H, *et al.* CD4(+)CD25(+) regulatory T cells can mediate suppressor function in the absence of transforming growth factor β 1 production and responsiveness [J]. *J Exp Med*, 2002, 196(2): 237-246.
- [43] Larmonier N, Marron M, Zeng Y, Cantrell J, Romanoski A, Sepassi M, *et al.* Tumor-derived CD4(+)CD25(+) regulatory T cell suppression of dendritic cell function involves TGF- β and IL-10 [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2007, 56(1): 48-59.
- [44] Collison LW, Workman CJ, Kuo TT, Boyd K, Wang Y, Vignali KM, Cross R *et al.* The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function [J]. *Nature*, 2007, 450(7169): 566-569.
- [45] Grossman WJ, Verbsky JW, Tollefsen BL, Kemper C, Atkinson JP, Ley TJ. Differential expression of granzymes A and B in human cytotoxic lymphocyte subsets and T regulatory cells [J]. *Blood*, 2004, 104(9): 2840-2848.
- [46] Cao X, Cai SF, Fehniger TA, Song J, Collins LI, Piwnica-Worms DR, *et al.* Granzyme B and perforin are important for regulatory T cell-mediated suppression of tumor clearance [J]. *Immunity*, 2007, 27(4): 635-646.
- [47] Pandiyan P, Zheng L, Ishihara S, Reed J, Lenardo MJ. CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ regulatory T cells induce cytokine deprivation-mediated apoptosis of effector CD4⁺ T cells [J]. *Nat Immunol*, 2007, 8(12): 1353-1362.
- [48] Bopp T, Becker C, Klein M, Klein-Hessling S, Palmethofer A, Serfling E, *et al.* Cyclic adenosine monophosphate is a key component of regulatory T cell-mediated suppression [J]. *J Exp Med*, 2007, 204(6): 1303-1310.
- [49] Nair S, Boczkowski D, Fassnacht M, Pisetsky D, Gilboa E, *et al.* Vaccination against the forkhead family transcription factor Foxp3 enhances tumor immunity [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(1): 371-380.
- [50] Powell DJ Jr, Felipe-Silva A, Merino MJ, Ahmadzadeh M, Allen T, Levy C, *et al.* Administration of a CD25⁻ directed immunotoxin, LMB-2, to patients with metastatic melanoma induces a selective partial reduction in regulatory T cells *in vivo* [J]. *J Immunol*, 2007, 179(7): 4919-4928.
- [51] Foss FM. DAB(389)IL-2 (ONTAK): a novel fusion toxin therapy for lymphoma [J]. *Clin Lymphoma*, 2000, 1(2): 110-116.
- [52] Curiel TJ, Coukos G, Zou L, Alvarez X, Cheng P, Mottram P, *et al.* Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival [J]. *Nat Med*, 2004, 10(9): 942-949.
- [53] Woo EY, Chu CS, Goletz TJ, Schlienger K, Yeh H, Coukos G, *et al.* Regulatory CD4(+)CD25(+) T cells in tumors from patients with early-stage non-small cell lung cancer and late-stage ovarian cancer [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(12): 4766-4772.
- [54] Dannull J, Su Z, Rizzieri D, Yang BK, Coleman D, Yancey D, *et al.* Enhancement of vaccine-mediated antitumor immunity in cancer patients after depletion of regulatory T cells [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(12): 3623-3633.
- [55] Rech AJ, Vonderheide RH. Clinical use of anti-CD25 antibody daclizumab to enhance immune responses to tumor antigen vaccination by targeting regulatory T cells [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1174: 99-106.
- [56] Zhou Q, Bucher C, Munger ME, Highfill SL, Tolar J, Munn DH, *et al.* Depletion of endogenous tumor-associated regulatory T cells improves the efficacy of adoptive cytotoxic T-cell immunotherapy in murine acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2009, 114(18): 3793-3802.
- [57] Lundqvist A, Yokoyama H, Smith A, Berg M, Childs R. Bortezomib treatment and regulatory T-cell depletion enhance the antitumor effects of adoptively infused NK cells [J]. *Blood*, 2009, 113(24): 6120-6127.
- [58] Attia P, Maker AV, Haworth LR, Rogers-Freezer L, Rosenberg SA. Inability of a fusion protein of IL-2 and diphtheria toxin (Denileukin Diftitox, DAB389IL-2, ONTAK) to eliminate regulatory T lymphocytes in patients with melanoma [J]. *J Immunother*, 2005, 28(6): 582-592.
- [59] Colombo MP, Piconese S. Regulatory-T-cell inhibition versus depletion: the right choice in cancer immunotherapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(11): 880-887.
- [60] Ntcheu-Tefit J, Dai MS, Critchley-Thorne RJ, Ramirez-Jimenez F, Xu M, Conchon S, Ferry N, *et al.* Listeriolysin O expressed in a bacterial vaccine suppresses CD4⁺ CD25^{high} regulatory T cell function *in vivo* [J]. *J Immunol*, 2007, 179(3): 1532-1541.
- [61] Piconese S, Valzasina B, Colombo MP. OX40 triggering blocks suppression by regulatory T cells and facilitates tumor rejection [J]. *J Exp Med*, 2008, 205(4): 825-839.
- [62] Kurooka M, Kaneda Y. Inactivated Sendai virus particles eradicate tumors by inducing immune responses through blocking regulatory T cells [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(1): 227-236.
- [63] Li B, Saouaf SJ, Samanta A, Shen Y, Hancock WW, Greene MI. Biochemistry and therapeutic implications of mechanisms involved in FOXP3 activity in immune suppression [J]. *Curr Opin Immunol*, 2007, 19(5): 583-588.
- [64] Mantel PY, Kuipers H, Boyman O, Rhyner C, Ouaked N, Rückert B, *et al.* GATA3-driven Th2 responses inhibit TGF- β 1-induced FOXP3 expression and the formation of regulatory T cells [J]. *PLoS Biol*, 2007, 5(12): e329.
- [65] Song XT, Evel-Kabler K, Shen L, Rollins L, Huang XF, Chen SY. A20 is an antigen presentation attenuator, and its inhibition overcomes regulatory T cell-mediated suppression [J]. *Nat Med*, 2008, 14(3): 258-265.

[收稿日期] 2010-01-20

[修回日期] 2010-02-05

[本文编辑] 徐红梅