

CTLs相关的免疫疗法在肝癌治疗中的新前景

许佐明, 浦 润

许佐明, 浦润, 右江民族医学院研究生学院 广西壮族自治区百色市 533000

浦润, 右江民族医学院附属医院肝胆外科 广西壮族自治区百色市 533000

许佐明, 在读硕士, 主要从事肝癌的基础与临床研究.

作者贡献分布: 本文综述由许佐明完成; 浦润审校.

通讯作者: 浦润, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 533000, 广西壮族自治区百色市城东路98号, 右江民族医学院附属医院肝胆外科. pujianym@163.com
电话: 0776-2853272

收稿日期: 2017-03-27

修回日期: 2017-04-11

接受日期: 2017-04-17

在线出版日期: 2017-05-28

New perspectives of CTLs related immunotherapy in treatment of liver cancer

Zuo-Ming Xu, Jian Pu

Zuo-Ming Xu, Jian Pu, Graduate School of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Jian Pu, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Jian Pu, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, 98 Rural Road, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. pujianym@163.com

Received: 2017-03-27

Revised: 2017-04-11

Accepted: 2017-04-17

Published online: 2017-05-28

Abstract

Abnormal polypeptides produced during the processing of a variety of proteins in cancer cells are presented by major histocompatibility complex class I molecules to stimulate tumor specific cytotoxic T lymphocytes (CTLs) to produce immune reactions to tumor. However, various factors in hepatocellular carcinoma inhibit the function of CTLs or result in a non-functional state. In recent years, great progress has been made on the research of how to reactivate and enhance the function of CTLs in liver cancer. In this paper, we review the recent advances in CTLs related immunotherapy with regard to its ability to enhance antigen presentation and directly induce immune responses.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Cytotoxic T lymphocytes; Immune reaction

Xu ZM, Pu J. New perspectives of CTLs related immunotherapy in treatment of liver cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(15): 1389-1395 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1389.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i15.1389>

摘要

癌细胞内多种蛋白加工处理所产生的异常多肽通过主要组织相容性复合物 I 类分子递呈, 激发肿瘤细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocytes, CTLs), 从而对肿瘤产生免疫作用. 但受多因素影响, 肝癌组织中的 CTLs 功能受抑制或呈无功能状态, 影响

背景资料

我国大多数患者被诊断出原发性肝癌时, 已经处于中晚期, 失去根治性治疗的机会, 肿瘤免疫治疗是目前一种新的方法, 有广阔的应用前景, 在治疗相关毒性和疗效方面都比传统疗法有明显优势; 但由于多种因素, 肝癌组织中的细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocytes, CTLs) 功能受抑制或呈无功能状态, 影响其抑癌作用.

同行评议者

方哲平, 主任医师, 浙江省台州医院肝胆外科; 李靖, 教授, 主任医师, 第三军医大学第二附属医院肝胆外科; 张明辉, 教授, 主任医师, 河北省唐山市人民医院感染性疾病科

■ 研究前沿

寻找有效的肿瘤抗原靶点及细胞因子, 深入解析诱发特异性免疫反应的传导通路以及所需的细胞因子; 寻找解决癌组织中的CTLs功能受抑制或呈无功能状态的方法。

其抑癌作用。近年来, 在肝癌重新活化和增强CTLs功能的研究方面, 已取得不同程度的成果。现就其新进展, 从强化抗原提呈及直接诱导两条途径, 作一综述。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 原发性肝癌; 细胞毒性T淋巴细胞; 免疫反应

核心提要: 近年来关于肝癌免疫疗法的研究热点之一, 本文主要综述了国内外大量与细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTLs)相关的免疫疗法对肝癌的作用, 重点综述从直接或间接方法加强CTLs的免疫应答能力两方面来激活、强化CTLs对肝癌细胞的杀伤作用, 并概述了其存在着的诸多挑战和障碍。

许佐明, 浦润. CTLs相关的免疫疗法在肝癌治疗中的新前景. 世界华人消化杂志 2017; 25(15): 1389-1395 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1389.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i15.1389>

0 引言

原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是我国最常见的恶性肿瘤之一, 是世界上第二大最常见的癌症死亡原因, 其预后差、死亡率高^[1,2]. HCC早期治疗预后较好, 5年生存率大于72%, 但由于缺乏有效的筛查机制和早期诊断方法, 我国大多数患者被诊断出HCC时, 已经处于中晚期, 失去根治性治疗的机会^[3,4]. 肿瘤免疫治疗是目前一种新的方法, 有广阔的应用前景, 在治疗相关毒性和疗效方面都比传统疗法有明显优势^[5-8]. 细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTLs)是一种对肿瘤细胞有着强烈杀伤作用的免疫细胞, 通过抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)提呈肿瘤抗原, 进而识别并杀死肿瘤细胞, 达到治疗效果. 但由于多种因素, 肝癌组织中的CTLs功能受抑制或呈无功能状态, 影响其抑癌作用. 早在病毒感染导致慢性肝炎时, 肝脏组织周围的CTLs即被诱导耐受, 随着病情的演变, 发展为HCC后, CTLs在肿瘤微环境中被进一步被诱导, 致使CTLs免疫应答能力沉默和衰老, 加上肝脏自身抗原的存在导致免疫耐受, 所以原发性肝细胞癌周围的CTLs较其他肿瘤的CTLs更难激活扩增, 启动免疫系统^[9,10]. 有关CTLs的

研究有着广阔的空间, 不仅仅用于肝癌的治疗, 也用于其他肿瘤的免疫疗法. 目前有关研究是通过直接或间接的方法加强CTLs的免疫应答反应, 如CTLs与相关物质偶联或融合, 从而活化CTLs, 启动免疫系统; 也可以改变APC, 加强其抗原提呈能力, 强化抗原的识别和应答. 在肿瘤治疗方法中, 免疫治疗具有其独到的优势.

1 导致HCC免疫缺陷的原因

HCC是一个动态发展过程, 肿瘤抗原特异性免疫应答贯穿着HCC发生、发展的全程. 在HCC患者体内存在多种肿瘤抗原, 如AFP、磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3(glypican-3, GPC3)、黑色素瘤抗原等, 这些抗原能被CTLs识别, 进而发生免疫应答^[11-13]. 但由于肿瘤自身调节的免疫耐受机制和多种因素的存在, 导致CTLs应答并不能抑制肿瘤的进展. 参与免疫反应的分子如主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC), 尤其是MHC-I类分子, 在HCC中的作用下降, 导致肿瘤抗原提呈能力受限; 另外, 共刺激分子B7-1和B7-2在HCC中的表达也是下调, 在共刺激分子作用下降的情况下, MHC-II类分子诱导的CD4⁺ T细胞不发生应答, 可导致肝癌细胞发生免疫逃逸^[14,15]. 最终免疫功能障碍的淋巴细胞数升高、NK细胞功能受限以及免疫应答点上调使HCC免疫系统受损. 抑制免疫应答的细胞是肝癌细胞免疫逃避的重要细胞如调节性T细胞(Treg)、髓系抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs). HCC患者血液和肝癌组织中, Treg增加^[16]. 并可见大量的MDSCs. MDSCs是来源于骨髓的一群异质性细胞, 是多种免疫细胞的前体, 具有明显的免疫抑制功能, 能够抑制免疫细胞, 促进Treg增殖, 阻止肿瘤抗原提呈.

2 强化抗原提呈细胞的抗原提呈能力, 间接活化CTLs

2.1 树突状细胞识别CTP-FoxM1融合蛋白, 激活CTLs抗肿瘤免疫反应 以树突状细胞(application of dendritic cells, DCs)与CTP-FoxM1融合蛋白结合为基础的免疫疗法能够抑制肝癌的发展. DCs是功能最强大的APC, 可以诱导激活CTLs抗肿瘤免疫反应, 而且负载肿瘤抗原的DCs作为抗肿瘤疫苗的应用已经显示出巨大的治疗和预防癌症前景^[17]. DCs为基础的疫苗已成功地应用于治疗多种恶性肿

瘤, 包括恶性黑色素瘤、肝癌等^[18,19]. 研究^[2]发现, DCs通常提呈在细胞质内表达的内源性抗原. 然而对内源性抗原的免疫应答同时也会对自身细胞的损伤, 达不到理想的免疫疗效. 因此, 在DCs为基础的免疫治疗中, 开发一种能够直接将外源性抗原转导进入细胞质中作为内源性抗原的方法是至关重要的. 细胞质转导肽(cytoplasmic transduction peptide, CTP)是一种新设计的转导肽, 可携带小分子穿过细胞膜到达细胞质, CTP这个功能有利于DCs相关的CTLs疫苗的发展, 并且CTP对CTLs的遗传信息无不良反应^[20-22]. 研究^[23]已经表明在BaF3 BCR/ABL细胞小鼠模型中, β -半乳糖苷酶与CTP融合可以将细菌的表面抗原 β -半乳糖苷酶转移到细胞质内, 这表明当传递到细胞质中, 与CTP融合的外源性抗原可作为内源性抗原被识别. Forkhead盒蛋白M1(FoxM1)属于Fox转录因子的一个大家族. FoxM1的表达主要是在祖细胞和组织再生中被检查出, 并在多种人类恶性肿瘤中过度表达, 包括肝、结肠等. 在不同组织中, FoxM1的过度表达强烈提示可能存在肿瘤细胞^[24-28]. 在这项研究中, Su等^[29]构建了一个CTP-FoxM1融合蛋白, 并且通过CTP-FoxM1与DCs结合的方法, 研究其抗肝癌引起的抗肿瘤活性, 发现CTP-FoxM1能够诱导DCs活化、成熟, 进而可诱导有效的CTLs, 肝癌细胞内的FoxM1与之发生免疫应答, 从而消除肝癌细胞内的FoxM1转录因子, 阻止RNA聚合酶II与转录因子组成转录起始复合体, 即抑制肝癌细胞的转录起始过程. 更重要的是, 通过负载CTP-FoxM1的DCs诱导的免疫可能在抑制肿瘤生长和小鼠肝癌荷瘤转移方面有重要意义, 这比由单独负载FoxM1或CTP的DCs诱导的免疫更有效. 因而, 在DCs为基础的肿瘤免疫治疗中, CTP融合蛋白转导的应用是一个有前景的抗原传递系统技术.

2.2 人天冬氨酸- β -羟化酶基因修饰的树突状细胞诱导CTLs对肝癌细胞系的体外杀伤作用 天冬氨酸- β -羟化酶(aspartate- β -hydroxylase, ASPH)在人肝细胞瘤中高度表达, 肝癌患者中ASPH基因显著上调, 理论上可作为肝癌免疫疗法的抗原之一^[30]. 李成敏等^[31]将ASPH重组腺病毒(Ad-ASPH-IRES2-EGFP)转染到小鼠骨髓未成熟DCs(imature DCs, im DCs)中, 构建ASPH特异性DCs小鼠模型, 制备出DCs疫

苗, 进行体外实验, 发现DCs疫苗诱导的CTLs对肝癌细胞系SMMC-7721有抑制、杀伤作用. ASPH是新发现的用于治疗肝癌的蛋白质, 其功能与肿瘤的侵袭和转移有关^[32]. DCs疫苗诱导的CTLs通过特异性识别肝癌细胞表面的ASPH分子, 进而杀伤肝癌细胞. 研究也发现ASPH重组腺病毒感染的im DCs诱导的CTLs分泌干扰素- γ (interferon γ , IFN- γ)量显著增高, 抗肿瘤效应明显增强; 此外, 还发现DCs-ASPH诱导的CTLs在体外对SMMC-7721有明显的杀伤作用, 但对正常肝细胞不良反应甚小^[31].

2.3 乙型肝炎病毒表面抗原激活树突状细胞可能机制 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染可导致慢性肝病, 这与肝硬化、肝功能衰竭和肝癌的风险增加有关^[33]. 清除HBV感染需要有效的HBV特异性免疫, 已知DCs在抗病毒免疫调节中发挥关键作用, 但是确定有效的HBV特异性免疫的免疫机制知之甚少. van Montfoort等^[34]发现: HBV与DCs的相互作用主要是HBV包膜糖蛋白与BDCA1+髓系树突状细胞(myeloid dendritic cells, mDCs)之间的相互作用; 暴露外周血的BDCA1+mDCs与HBsAg接触后, 可诱导DCs成熟, 通过产生细胞因子和增强DCs的提呈能力来激活CTLs; 并且在HBsAg与BDCA1+mDCs的识别过程中, 关键因子CD14和Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)是HBsAg的受体. 实验中发现依赖HBsAg成熟的DCs不是通过摄取HBsAg, 而是依赖CD14和TLR4; 然而DCs几乎不表达膜结合CD14, 最终推测出HBsAg诱导DCs成熟, 是通过血浆成分可溶性CD14(soluble CD14, sCD14)介导. 通过对不同脐带血清的分析, 发现sCD14的浓度与HBsAg介导的DCs成熟的强度有关. HBsAg通过sCD14依赖机制活化BDCA1+mDCs的机制, 为我们在强化抗原以提呈细胞的抗原提呈能力方面的研究提供了线索.

■ 相关报道

Pasetto等发现人类T细胞表面分子TCR重定向可抑制丙型肝炎病毒复制; 慢性肝炎患者中常常缺乏抗病毒CTLs, T细胞表面分子TCR也低表达, 所以理论上通过重定向TCR来强化、高表达TCR, 是诱导抗病毒CTLs产生的一个可行性方法.

3 直接激活强化CTLs的肿瘤杀伤功能

3.1 MUC1肽的最佳锚定点异常糖基化对CTLs直接激活作用 MUC1(一种肿瘤相关蛋白)肽的最佳锚定点异常糖基化可增强抗原的亲合力和反向耐受特异性杀伤性T淋巴细胞^[35]. MUC1异常表达于大多数实质和多种血液肿瘤, 但是由于自身抗原免疫耐受和连续重复肽

应用要点

CTLs相关的免疫疗法对治疗肿瘤具有巨大前景, 已有临床治疗的成功案例; 但存在的许多问题也有待进一步研究, 其中CTLs相关的免疫治疗没有特别有效的疗效标志物、诱导出的免疫效力过低、个体差异较明显等, 将是以后研究改进的重点。

的免疫原性差, 导致MUC1临床试验不尽人意。研究^[36]表明CTLs可以产生抗糖基化修饰肽, 而糖基化修饰肽可以与天然的MUC1结合, 提示在设计以表位肽为主的疫苗时, 对这些抗糖基化修饰肽给予优化修改, 可能会取得实质性的突破, 即在MUC1肽的最佳锚定点异常糖基化可增强CTLs的免疫功能。肿瘤衍生的MUC1刺激机体的体液免疫和细胞免疫, 然而在癌细胞的表面MUC1的正常分布是被隐藏的; 异常糖基化可以暴露肽表位, 新型糖类抗原有: TF抗原(TF: Gal(1-3)- α -GalNAc-O-丝氨酸/苏氨酸)、Tn抗原和TF的单糖前体(α -GalNAc-O-丝氨酸/苏氨酸), 这些抗原在正常组织中都是不存在的^[37,38]。

此外, 为打破对自身抗原的耐受性, MUC1已被证明有利于优化肽疫苗的锚定残基, 这增加了MHC分子的亲和力; 并且增加肽-MHC复合物的稳定性, 导致细胞因子分泌, 如IFN和自身免疫力的提高^[39]。而糖基化的MUC1肽能有效诱导小鼠体内CTLs的激活, 活化的CTLs可以识别肝癌细胞表面的MUC1肽分子, 从而发生免疫反应, 杀伤肝癌细胞, 进而达到抗肿瘤作用。因此, 肿瘤特异性糖肽疫苗可能可以用于解决自身免疫耐受问题, 即检查点抑制剂与优化肽联合的疫苗, 如抗PD-1和CTLA-4, 可能能够克服免疫逃避而达到高免疫应答率和正确极化的T细胞免疫反应^[40]。

3.2 GPC3衍生物的脂质体表位肽对CTLs直接激活作用 偶联磷脂酰肌醇蛋白多糖-3(coupled phospholipid polysaccharide-3, GPC3)衍生物的脂质体表位肽能够刺激CTLs, 强化CTLs的免疫功能, 进而抑制肿瘤生长^[41]。GPC3是抗原特异性肿瘤免疫治疗的理想靶分子, GPC3作为肿瘤相关抗原(tumor-associated antigens, TAAs)在原发性肝细胞癌、黑色素瘤和卵巢癌中表达, 但在胎盘、胚胎肝和正常组织中不表达^[42-44]。近年来, 含抗原的脂质体作为新疫苗佐剂在运载工具方面的研究受更多研究者关注。抗原通过化学方法结合到脂质体表面, 这种脂质体是由不饱和脂肪酸组成, 通过APC呈递给MHC-I类分子, 能有效地交叉呈现, 进而激活CTLs^[45]。Matsui等^[46]用脂质体偶联病毒抗原肽免疫化的小鼠诱导产生的CTLs, 可以保护小鼠免受病毒感染; 并且检测到免疫化的小鼠肿瘤卵清蛋白的表达下降^[47]。此外, 脂质体肽有诱

导小鼠体内长期记忆CTLs的能力。偶联GPC3衍生物的脂质体表位肽激活CTLs可能是一种有前景的肿瘤治疗。然而到目前为止, 这种疫苗的治疗潜力还没有得到阐明。

3.3 T细胞识别鳞状细胞癌抗原的细胞免疫应答 鳞状细胞癌抗原3(Sart3), 是从鳞状细胞癌中发现的一种肿瘤自身抗原, 也被称为前体RNA处理的人类同源基因24(precursor RNA processing, gene 24, prp24), 在许多肿瘤中表达, 包括甲胎蛋白阴性肝癌个体, 有抗肿瘤排斥作用^[48]。有研究^[49]发现Sart3表位抗原能诱导产生CTLs, 其免疫机制是含有Sart3的外周血单核细胞诱导特异性CTLs产生, 该CTLs表达的蛋白对肝癌细胞有细胞毒作用。Furugaki等^[50]对57位白细胞抗原(leukocyte antigen, HLA)A24阳性肝癌患者进行检查, 发现所有患者都对Sart3衍生肽发生细胞免疫反应; 进一步研究, 对47例肝癌患者进行Sart3衍生肽的免疫疫苗治疗, 发现分别有25.5%和10.6%的患者对Sart3109和Sart3315有显著反应, 其中Sart3109特异性CTLs被确认渗入肿瘤位点。此外, 在目前已进行Sart3免疫疫苗的临床实验中, 没有观察到Sart3 DNA疫苗的严重不良反应, 部分结果也显示Sart3衍生肽的安全性, 甚至对于慢性肝炎或肝硬化的患者来说也一样。因此, Sart3可作为免疫治疗的候选之一, 并来自这种抗原的多肽可应用于肝癌的免疫治疗。

4 结论

CTLs相关的免疫疗法对治疗肿瘤具有巨大前景, 是目前免疫治疗的主要研究方向之一, 已有临床治疗的成功案例, 但其在肝癌中的应用还处于初级阶段, 治疗方法远未完善、成熟, 存在着许多挑战和障碍, 其中CTLs相关的免疫治疗没有特别有效的疗效标志物、诱导出的免疫效力过低、个体差异较明显等, 尤显得缺陷突出; 而且在肝癌中, 用上述几种方法得到的CTLs不仅功能较弱, 而且数量较少。所以不论在强化抗原提呈途径间接活化CTLs方面, 还是在直接诱导强化CTLs的活性增强其肿瘤杀伤功能方面, 仍需进一步的深入研究。

5 参考文献

- 1 Brunot A, Le Sourd S, Pracht M, Edeline J. Hepatocellular carcinoma in elderly patients: challenges and solutions. *J Hepatocell Carcinoma* 2016; 3: 9-18 [PMID: 27574587 DOI: 10.2147/jhc.

- s101448]
- 2 Galun D, Basaric D, Zuvela M, Bulajic P, Bogdanovic A, Bidzic N, Milicevic M. Hepatocellular carcinoma: From clinical practice to evidence-based treatment protocols. *World J Hepatol* 2015; 7: 2274-2291 [PMID: 26380652 DOI: 10.4254/wjh.v7.i20.2274]
- 3 Colagrande S, Inghilesi AL, Aburas S, Taliani GG, Nardi C, Marra F. Challenges of advanced hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 7645-7659 [PMID: 27678348 DOI: 10.3748/wjg.v22.i34.7645]
- 4 Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, Luo R, Feng J, Ye S, Yang TS, Xu J, Sun Y, Liang H, Liu J, Wang J, Tak WY, Pan H, Burock K, Zou J, Voliotis D, Guan Z. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 25-34 [PMID: 19095497 DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70285-7]
- 5 Mahoney KM, Rennert PD, Freeman GJ. Combination cancer immunotherapy and new immunomodulatory targets. *Nat Rev Drug Discov* 2015; 14: 561-584 [PMID: 26228759 DOI: 10.1038/nrd4591]
- 6 Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. *Science* 2015; 348: 56-61 [PMID: 25838373 DOI: 10.1126/science.aaa8172]
- 7 Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science* 2015; 348: 69-74 [PMID: 25838375 DOI: 10.1126/science.aaa4971]
- 8 Rosenberg SA, Restifo NP. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. *Science* 2015; 348: 62-68 [PMID: 25838374 DOI: 10.1126/science.aaa4967]
- 9 Fu J, Zhang Z, Zhou L, Qi Z, Xing S, Lv J, Shi J, Fu B, Liu Z, Zhang JY, Jin L, Zhao Y, Lau GK, Zhao J, Wang FS. Impairment of CD4⁺ cytotoxic T cells predicts poor survival and high recurrence rates in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2013; 58: 139-149 [PMID: 22961630 DOI: 10.1002/hep.26054]
- 10 Ringelhan M, O'Connor T, Protzer U, Heikenwalder M. The direct and indirect roles of HBV in liver cancer: prospective markers for HCC screening and potential therapeutic targets. *J Pathol* 2015; 235: 355-367 [PMID: 25196558 DOI: 10.1002/path.4434]
- 11 Sun L, Guo H, Jiang R, Lu L, Liu T, Zhang Z, He X. Artificial antigen-presenting cells expressing AFP(158-166) peptide and interleukin-15 activate AFP-specific cytotoxic T lymphocytes. *Oncotarget* 2016; 7: 17579-17590 [PMID: 27007051 DOI: 10.18632/oncotarget.8198]
- 12 Li SQ, Lin J, Qi CY, Fu SJ, Xiao WK, Peng BG, Liang LJ. GPC3 DNA vaccine elicits potent cellular antitumor immunity against HCC in mice. *Hepatogastroenterology* 2014; 61: 278-284 [PMID: 24901124]
- 13 Combining Antigen-Specific CTLs with Ipilimumab Is Effective in Melanoma. *Cancer Discov* 2016; 6: OF11 [PMID: 27325280 DOI: 10.1158/2159-8290.cd-rw2016-113]
- 14 Novelli R, Gagliardini E, Ruggiero B, Benigni A, Remuzzi G. Another Piece of the Puzzle of Podocyte B7-1 Expression: Lupus Nephritis. *Nephron* 2016; 133: 129-138 [PMID: 27198457 DOI: 10.1159/000446324]
- 15 Ma L, Shen X, Gao Y, Wu Q, Ji M, Luo C, Zhang M, Wang T, Chen X, Tao L. Blocking B7-1/CD28 Pathway Diminished Long-Range Brain Damage by Regulating the Immune and Inflammatory Responses in a Mouse Model of Intracerebral Hemorrhage. *Neurochem Res* 2016; 41: 1673-1683 [PMID: 26980009 DOI: 10.1007/s11064-016-1883-3]
- 16 Chen X, Du Y, Hu Q, Huang Z. Tumor-derived CD4⁺CD25⁺regulatory T cells inhibit dendritic cells function by CTLA-4. *Pathol Res Pract* 2017; 213: 245-249 [PMID: 28214198 DOI: 10.1016/j.prp.2016.12.008]
- 17 Bakdash G, Schreurs I, Schreibelt G, Tel J. Crosstalk between dendritic cell subsets and implications for dendritic cell-based anticancer immunotherapy. *Expert Rev Clin Immunol* 2014; 10: 915-926 [PMID: 24758519 DOI: 10.1586/1744666x.2014.912561]
- 18 Sabado RL, Balan S, Bhardwaj N. Dendritic cell-based immunotherapy. *Cell Res* 2017; 27: 74-95 [PMID: 28025976 DOI: 10.1038/cr.2016.157]
- 19 Verma V, Kim Y, Lee MC, Lee JT, Cho S, Park IK, Min JJ, Lee JJ, Lee SE, Rhee JH. Activated dendritic cells delivered in tissue compatible biomatrices induce in-situ anti-tumor CTL responses leading to tumor regression. *Oncotarget* 2016; 7: 39894-39906 [PMID: 27223090 DOI: 10.18632/oncotarget.9529]
- 20 Zhu GQ, Shi KQ, Yu HJ, He SY, Braddock M, Zhou MT, Chen YP, Zheng MH. Optimal adjuvant therapy for resected hepatocellular carcinoma: a systematic review with network meta-analysis. *Oncotarget* 2015; 6: 18151-18161 [PMID: 26061709 DOI: 10.18632/oncotarget.4098]
- 21 Han SS, Lee J, Jung Y, Kang MH, Hong JH, Cha MS, Park YJ, Lee E, Yoon CH, Bae YS. Development of oral CTL vaccine using a CTP-integrated Sabin 1 poliovirus-based vector system. *Vaccine* 2015; 33: 4827-4836 [PMID: 26241946 DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.07.072]
- 22 Bray SM, Vujanovic L, Butterfield LH. Dendritic cell-based vaccines positively impact natural killer and regulatory T cells in hepatocellular carcinoma patients. *Clin Dev Immunol* 2011; 2011: 249281 [PMID: 21969837 DOI: 10.1155/2011/249281]
- 23 Huang SF, Liu DB, Zeng JM, Yuan Y, Xiao Q, Sun CM, Li CL, Tao K, Wen JP, Huang ZG, Feng WL. Cloning, expression, purification, distribution and kinetics characterization of the bacterial beta-galactosidase fused to the cytoplasmic transduction peptide in vitro and in vivo. *Protein Expr Purif* 2009; 68: 167-176 [PMID: 19573604 DOI: 10.1016/j.pep.2009.06.019]
- 24 Alvarez-Fernández M, Medema RH. Novel functions of FoxM1: from molecular mechanisms to cancer therapy. *Front Oncol* 2013; 3: 30 [PMID: 23467617 DOI: 10.3389/fonc.2013.00030]
- 25 Lokody I. Signalling: FOXM1 and CENPF: co-pilots driving prostate cancer. *Nat Rev Cancer* 2014; 14: 450-451 [PMID: 24898057 DOI: 10.1038/nrc3772]
- 26 Yu G, Zhou A, Xue J, Huang C, Zhang X, Kang SH, Chiu WT, Tan C, Xie K, Wang J, Huang

■名词解释

MHC-I: 是所有生物相容复合体抗原的一种统称, 表示由MHC基因家族编码而成的分子, 位于细胞表面, 能将抗原暴露给T细胞; 抗原提呈细胞 (APC): 将抗原提呈给免疫细胞, 如树突状细胞。

同行评价

免疫治疗是目前肿瘤治疗的研究热点之一, 本综述在大量阅读国内外近三年有关激活、强化CTLs对肝癌免疫疗效的基础上完成, 内容较新颖, 对进一步提高基础理论和科研工作有一定的指导意义。

- S. FoxM1 promotes breast tumorigenesis by activating PDGF-A and forming a positive feedback loop with the PDGF/AKT signaling pathway. *Oncotarget* 2015; 6: 11281-11294 [PMID: 25869208 DOI: 10.18632/oncotarget.3596]
- 27 Zhang J, Zhang J, Cui X, Yang Y, Li M, Qu J, Li J, Wang J. FoxM1: a novel tumor biomarker of lung cancer. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 3136-3140 [PMID: 26064203]
- 28 Teh MT. FOXM1 coming of age: time for translation into clinical benefits? *Front Oncol* 2012; 2: 146 [PMID: 23087907 DOI: 10.3389/fonc.2012.00146]
- 29 Su H, Li B, Zheng L, Wang H, Zhang L. Immunotherapy based on dendritic cells pulsed with CTPFoxM1 fusion protein protects against the development of hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2016; 7: 48401-48411 [PMID: 27351282 DOI: 10.18632/oncotarget.10269]
- 30 Iwagami Y, Huang CK, Olsen MJ, Thomas JM, Jang G, Kim M, Lin Q, Carlson RL, Wagner CE, Dong X, Wands JR. Aspartate β -hydroxylase modulates cellular senescence through glycogen synthase kinase 3 β in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2016; 63: 1213-1226 [PMID: 26683595 DOI: 10.1002/hep.28411]
- 31 李成敏, 刘飞飞, 伍春霞, 董琳, 罗旗, 袁琴, 郑洁, 周玉娇, 曾爱中. 人ASPH基因修饰树突状细胞介导CTLs对肝癌细胞系SMMC-7721的体外杀伤作用. *重庆医科大学学报* 2016; 41: 557-562
- 32 Tomimaru Y, Mishra S, Safran H, Charpentier KP, Martin W, De Groot AS, Gregory SH, Wands JR. Aspartate- β -hydroxylase induces epitope-specific T cell responses in hepatocellular carcinoma. *Vaccine* 2015; 33: 1256-1266 [PMID: 25629522 DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.01.037]
- 33 Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 2006; 43: S173-S181 [PMID: 16447285 DOI: 10.1002/hep.20956]
- 34 van Montfoort N, van der Aa E, van den Bosch A, Brouwers H, Vanwolleghem T, Janssen HL, Javanbakht H, Buschow SI, Woltman AM. Hepatitis B Virus Surface Antigen Activates Myeloid Dendritic Cells via a Soluble CD14-Dependent Mechanism. *J Virol* 2016; 90: 6187-6199 [PMID: 27099316 DOI: 10.1128/jvi.02903-15]
- 35 Abdel-Aal AB, Lakshminarayanan V, Thompson P, Supekar N, Bradley JM, Wolfert MA, Cohen PA, Gendler SJ, Boons GJ. Immune and anticancer responses elicited by fully synthetic aberrantly glycosylated MUC1 tripartite vaccines modified by a TLR2 or TLR9 agonist. *ChemBiochem* 2014; 15: 1508-1513 [PMID: 24890740 DOI: 10.1002/cbic.201402077]
- 36 Pathangey LB, Lakshminarayanan V, Suman VJ, Pockaj BA, Mukherjee P, Gendler SJ. Aberrant Glycosylation of Anchor-Optimized MUC1 Peptides Can Enhance Antigen Binding Affinity and Reverse Tolerance to Cytotoxic T Lymphocytes. *Biomolecules* 2016; 6: pii E31 [PMID: 27367740 DOI: 10.3390/biom6030031]
- 37 Pinho SS, Reis CA. Glycosylation in cancer: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Cancer* 2015; 15: 540-555 [PMID: 26289314 DOI: 10.1038/nrc3982]
- 38 Beatson R, Maurstad G, Picco G, Arulappu A, Coleman J, Wandell HH, Clausen H, Mandel U, Taylor-Papadimitriou J, Sletmoen M, Burchell JM. The Breast Cancer-Associated Glycoforms of MUC1, MUC1-Tn and sialyl-Tn, Are Expressed in COSMC Wild-Type Cells and Bind the C-Type Lectin MGL. *PLoS One* 2015; 10: e0125994 [PMID: 25951175 DOI: 10.1371/journal.pone.0125994]
- 39 Lees CJ, Smorodinsky N, Horn G, Wreschner DH, McKenzie IF, Pietersz G, Stojanovska L, Apostolopoulos V. MUC1 immunotherapy against a metastatic mammary adenocarcinoma model: Importance of IFN-gamma. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)* 2016; 37: 15-25 [PMID: 27442413 DOI: 10.1515/prilozi-2016-0001]
- 40 Homet Moreno B, Ribas A. Anti-programmed cell death protein-1/ligand-1 therapy in different cancers. *Br J Cancer* 2015; 112: 1421-1427 [PMID: 25856776 DOI: 10.1038/bjc.2015.124]
- 41 Iwama T, Uchida T, Sawada Y, Tsuchiya N, Sugai S, Fujinami N, Shimomura M, Yoshikawa T, Zhang R, Uemura Y, Nakatsura T. Vaccination with liposome-coupled glypican-3-derived epitope peptide stimulates cytotoxic T lymphocytes and inhibits GPC3-expressing tumor growth in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 469: 138-143 [PMID: 26616051 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.11.084]
- 42 Sun B, Huang Z, Wang B, Yu Y, Lin S, Luo L, Wang Y, Huang Z. Significance of Glypican-3 (GPC3) Expression in Hepatocellular Cancer Diagnosis. *Med Sci Monit* 2017; 23: 850-855 [PMID: 28207681 DOI: 10.12659/MSM.899198]
- 43 Komori H, Beppu T, Baba H, Nakatsura T, Nishimura Y. [Assessment of serum GPC3 as a tumor marker for hepatocellular carcinoma and malignant melanoma]. *Nihon Rinsho* 2010; 68 Suppl 7: 833-836 [PMID: 20960882]
- 44 Lu YC, Robbins PF. Targeting neoantigens for cancer immunotherapy. *Int Immunol* 2016; 28: 365-370 [PMID: 27208041 DOI: 10.1093/intimm/dxw026]
- 45 Kakimi K, Karasaki T, Matsushita H, Sugie T. Advances in personalized cancer immunotherapy. *Breast Cancer* 2017; 24: 16-24 [PMID: 27000871 DOI: 10.1007/s12282-016-0688-1]
- 46 Matsui M, Kohyama S, Suda T, Yokoyama S, Mori M, Kobayashi A, Taneichi M, Uchida T. A CTL-based liposomal vaccine capable of inducing protection against heterosubtypic influenza viruses in HLA-A*0201 transgenic mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 391: 1494-1499 [PMID: 20060099 DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.12.100]
- 47 Nakatsura T, Kageshita T, Ito S, Wakamatsu K, Monji M, Ikuta Y, Senju S, Ono T, Nishimura Y. Identification of glypican-3 as a novel tumor marker for melanoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 6612-6621 [PMID: 15475451 DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-04-0348]
- 48 Bell M, Schreiner S, Damianov A, Reddy R, Bindereif A. p110, a novel human U6 snRNP protein and U4/U6 snRNP recycling factor. *EMBO J* 2002; 21: 2724-2735 [PMID: 12032085 DOI: 10.1093/emboj/21.11.2724]

- 49 Minami T, Matsueda S, Takedatsu H, Tanaka M, Noguchi M, Uemura H, Itoh K, Harada M. Identification of SART3-derived peptides having the potential to induce cancer-reactive cytotoxic T lymphocytes from prostate cancer patients with HLA-A3 supertype alleles. *Cancer Immunol Immunother* 2007; 56: 689-698 [PMID: 16937115 DOI: 10.1007/s00262-006-0216-9]
- 50 Furugaki K, Cui L, Kunisawa Y, Osada K, Shinkai K, Tanaka M, Kataoka K, Nakano K. Intraperitoneal administration of a tumor-associated antigen SART3, CD40L, and GM-CSF gene-loaded polyplex micelle elicits a vaccine effect in mouse tumor models. *PLoS One* 2014; 9: e101854 [PMID: 25013909 DOI: 10.1371/journal.pone.0101854]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

