

- 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 L-2[J]. *Nat Rev Immunol*, 2004, 4(9): 665-674.
- [18] Ahmadzadeh M, Rosenberg SA. L-2 administration increases CD4<sup>+</sup> CD25 (hi) Foxp3<sup>+</sup> 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] Jego 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] Chiton 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, Enmanouilides 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- 和 TNF- 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- 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- 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。

这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.]