

天然杀伤细胞在肿瘤免疫治疗中的研究进展

方广^{1,2}, 黄韧^{2*}

(1. 广东医科大学, 广东湛江 524045; 2. 广东省实验动物监测所, 广州 510663)

【摘要】 目前, 免疫疗法在许多癌症治疗中显示出显著的疗效。在癌症免疫监视的早期阶段, 天然杀伤细胞在识别和根除肿瘤中发挥关键作用, 可见其在癌症治疗中存在巨大的潜力。本文对目前天然杀伤细胞抗癌作用的研究进程、作用机制以及临床治疗方式进行总结, 已期为未来天然杀伤细胞在肿瘤治疗中的应用或者基础研究提供参考。

【关键词】 肿瘤; 免疫治疗; 天然杀伤细胞; 固有免疫

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2018) 05-0656-06

Doi: 10.3969/j.issn.1005-4847.2018.05.019

Recent research progress on natural killer cells in tumor immunotherapy

FANG Guang^{1,2}, HUANG Ren^{2*}

(1. Pharmacology Department, Guangdong medical university, Zhanjiang, Guangdong 524023, China;

2. Guangdong laboratory animals monitoring institute, Guangdong Key Laboratory of Laboratory

Animal Guangzhou, Guangdong 510663)

Corresponding author: HUANG Ren. E-mail: 1719355127@qq.com

【Abstract】 Immunotherapy has shown significant efficacy in the treatment of many tumors. Natural killer cells play a key role in the identification and eradication of tumors and have great potential for tumor treatment. This paper summarizes the progress of research on natural killer cells as well as their mechanism of action and associated clinical treatments, providing a reference for future applications and basic research on the use of natural killer cells in tumor therapy.

【Keywords】 tumor; immunity; natural killer cell; innate immunity

Conflict of interest statement: We declare that we have no conflict of interest statement.

近年来, 肿瘤治疗领域中, 免疫治疗越来越受到重视, 并且研究成果显著^[1]。众所周知, 免疫系统分为两种, 特异性免疫和非特异性免疫, 又可称为获得性免疫和固有免疫。目前研究主要针对特异性免疫中的后天获得性T细胞展开^[2], 研究发现T细胞是主要的抗肿瘤效应细胞。除此之外, 固有免疫也发挥着重要作用, 尤其是天然杀伤细胞(natural killer cell, NK cell)具有强大的细胞毒性,

在肿瘤先天免疫应答中发挥重要作用, 可以杀死初始肿瘤细胞和减少肿瘤转移, 释放影响固有和获得性免疫应答的可溶性因子^[3-5]。由此可见, NK细胞不仅自身能发挥抗肿瘤作用, 同时还可以联系固有免疫和获得性免疫。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准了可促进T细胞浸润的抗PD-1和抗CTLA-4(anti-PD-1 and anti-CTLA-4)药物制剂, 但有部分报道指出部分NK

【基金项目】 国家自然科学基金(31272389); 广东省科技计划(2017A070702001)。

Funded by National Natural Science Foundation of China (31272389), Science and Technology Planning Project of Guangdong Province, China (2017A070702001).

【作者简介】 方广(1994—), 男, 在读硕士研究生, 主要从事肿瘤免疫研究。Email: 851853780@qq.com

【通信作者】 黄韧, 男, 博士, 研究员, 硕士生导师, 主要从事动物学研究。Email: 1719355127@qq.com

细胞中具有类似于 T 细胞的 PD-1/PDL-1 免疫逃避机制^[6-7]。比如,霍奇金淋巴瘤中的 NK 细胞^[8]。这部分报道指出在免疫检查点阻滞疗法中,NK 细胞是潜在的治疗靶点;并且,优于获得性免疫的是这部分固有免疫特性是先天获得的,不仅可以遗传,而且还可以同种异体间传递;在自身发挥杀瘤作用的同时还参与到获得性免疫的启动和调节。以上种种均表明了 NK 细胞在抗肿瘤的地位不可小觑。

1 NK 细胞抗肿瘤研究进程

近期的一项报道指出在行为活跃程度较高的肺癌荷瘤小鼠中,肿瘤生长明显受到抑制,其可能的原因在于活跃程度较高的小鼠具有较高的 NK 细胞杀伤活性^[9]。其实,对于 NK 细胞作为癌症先天效应物的潜力,可以通过将体外扩增和活化的 NK 细胞过继转移于免疫缺陷小鼠中进行研究。人 NK 细胞过继性免疫治疗的小鼠模型可显示 NK 介导对移植人类肿瘤的排斥反应,并且可进一步使用细胞因子如 IL-2 和 IL-15 大大提高了 NK 细胞量及其对肿瘤细胞的细胞毒性作用。这些最初在小鼠体内进行的研究为 20 世纪 80 年代开始的自体 NK 细胞输注治疗奠定了基础^[10]。为了进一步确证 NK 细胞的作用,研究人员开始体外分析 NK 细胞对肿瘤细胞的毒性作用。主要采用检测 NK 细胞活性的间接方式,以及检测 NK 细胞释放物或死亡靶细胞内所吸收或保留物质的直接方式^[11]。目前,这些体外实验已经证实 NK 细胞对不同肿瘤细胞存在不同程度的杀伤作用。如一项研究通过使用具有单一杀伤细胞抑制性受体(killer cell inhibitory receptors, KIR)特异性的 NK 细胞系作用于人类白细胞抗原 I 型(human leukocyte antigen class I, HLA I),结果表明 NK 细胞可杀伤原发性急性髓细胞白血病(acute myeloid leukemia, AML)髓母细胞,这项研究不仅证明了 NK 细胞可以识别原发性 AML 原始细胞,还指示出 KIR 配体失配在肿瘤细胞杀伤中的有益作用^[12]。此外,亦有报道指出 NK 细胞可以介导杀伤一定数量的新鲜分离的人类部分肿瘤细胞,包括胃癌,卵巢癌,结肠癌和肾细胞癌^[13],这部分文献提出了同种异体反应性 NK 细胞针对实体瘤的可能性。而在近几年的研究中,为了提高效率并减少副作用,研究人员往往采用的方式是针对肿瘤抗原,令 NK 细胞表达嵌合抗原受体。比如人源化小鼠中具

靶向性 NK 细胞的临床前评估开展的 B 系急性淋巴细胞白血病的临床试验^[14]。事实上,肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)正在成为实现肿瘤治愈的关键因素,因为目前的治疗方法可以消除肿瘤细胞的大部分,但耐药性 CSC 持续存在会导致肿瘤复发^[15]。而应激诱导抗原的上调以及 NK 细胞的靶向非增殖细胞的能力表明 NK 细胞可以有效地消除 CSC。比如在胰腺癌荷瘤 NSG 小鼠中的研究证明活化转移的 NK 细胞可以减少瘤内 CSC 的数量,进而抑制肿瘤生长^[16-17]。

另一方面,通过建立小动物模型来研究免疫细胞和人类肿瘤之间复杂作用的研究已经非常普遍,这部分的研究亦证实了 NK 细胞的抗肿瘤作用。运用正常免疫活性小鼠品系作为人类肿瘤的宿主一般无法成瘤,这是因为它们对人类肿瘤细胞产生异种免疫应答,导致肿瘤移植失败。针对此种情况,当前已经开发了几种可用于异种肿瘤移植的免疫缺陷小鼠模型,并且因为它们可以提供动物中人类肿瘤的病理生理学信息而引起高度关注。第一种用于异种移植的免疫缺陷小鼠是 T-细胞缺陷的无胸腺裸鼠(Foxn1)^[18],其缺点是因为具备完整的体液获得性免疫系统和高活性的小鼠 NK 细胞,基本丧失了人类正常或恶性造血细胞植入的资格^[19]。继而研发了自发突变小鼠 B. C17-SCID,其可以阻止 T 和 B 细胞的发育,与裸鼠相比可以更易于接受人类实体瘤植入^[20-21]。然而有报道指出该小鼠存在人骨髓细胞低植入现象^[22],认为其可能是因缺乏获得性免疫而产生一种补偿机制,从而增强了 NK 细胞的活性。所以需要更有效的模型。进一步将 C. B17-scid 小鼠的 Prdksacid 突变基因导入 NOD 近交系品系中,所构建的 NOD-scid 小鼠减弱了宿主对肿瘤和造血系统异种植物的排斥反应,并且在先天免疫中存在几种损伤^[23]。尽管 NOD-scid 小鼠支持大量实体瘤和血液恶性肿瘤的生长,但由于剩余的 NK 细胞活性和其他残留的先天免疫功能,部分肿瘤仍无法植入或有效生长^[24-25]。目前在 NOD-scid 小鼠基础上运用基因工程敲除白细胞介素 2 受体(IL2rg) γ 链所构建的 NOD-scid IL2Rg^{null}(NSG),是迄今为止免疫缺陷程度最严重的小鼠。由于 IL2rg 敲除可阻断 IL-15 信号传导途径,导致缺乏功能性 NK 细胞,这是支持各种恶性肿瘤生长的关键特征^[26]。

2 NK 细胞的抗肿瘤机制

2.1 识别机制

“丧失自我”假说 (“missing-self” hypothesis): 一开始是因为观察到 NK 细胞可以直接作用于主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex class I, MHC I) 缺失的肿瘤^[27]。后来在鼠和人体内实验证实 NK 细胞毒性与靶细胞上 MHC I 类分子表达缺失直接相关^[28-29]。NK 细胞可以通过 KIR、C 型凝集素超家族抑制性受体 (CD94/NKG2A) 和白细胞抑制性受体 (leucocyte inhibitory receptors, LIR) 来区分正常细胞和肿瘤细胞。NK 细胞的这部分受体与正常细胞的 MHC I 类分子结合后可以抑制 NK 细胞的细胞毒性作用, 防止了杀伤正常细胞。而在初生肿瘤中, 肿瘤细胞通常会下调或失去 MHC I 类分子的表达^[30], 进而被 NK 细胞所清除。同时在肿瘤环境中大量的细胞因子和趋化因子也可以激活 NK 细胞, 进而发挥作用^[31]。

2.2 杀瘤机制

NK 细胞可以通过多种机制发挥细胞毒性作用, 其中最重要的是抗体依赖性细胞毒性 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)。在针对实体瘤和血液恶性肿瘤的许多单克隆抗体疗法中, ADCC 发挥了重要的抗肿瘤作用。由 NK 细胞表达的 Fc 受体 (FcγRIII 或 CD16) 与肿瘤表面上的肿瘤相关抗原 (tumor-associated antigen, TAA) 结合^[32], 这一特性因无需预先致敏而有区别于获得性免疫细胞。研究表明 ADCC 参与调控免疫细胞网络和获得性免疫应答的多个过程^[33]。当 NK 细胞与其靶细胞形成免疫突触时, 便会通过穿孔素和颗粒酶介导的细胞凋亡^[34-35]; NK 细胞释放预形成的细胞质颗粒, 其类似于分泌型溶酶体并含有穿孔素和颗粒酶。穿孔素可以破坏蛋白, 穿透靶细胞的细胞膜, 而属于丝氨酸蛋白酶家族的颗粒酶则可以触发细胞凋亡程序。激活后, NK 细胞迅速极化颗粒并将微管组织中心重新定位到与靶细胞突触。颗粒膜随后与质膜融合, 外化并释放细胞毒性颗粒内容物, 引发靶细胞凋亡^[36]。该细胞毒性途径有依赖于肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 受体超家族成员在的靶细胞表达。诱导凋亡的主要是两种 TNF 受体, Fas (CD95) 和 TNF 相关的凋亡诱导配体 (TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)。而在活化的 NK 细胞和细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic

T lymphocytes, CTLs) 中表达 Fas 配体 (FasL) 和 TRAIL 分子, 这些配体结合靶细胞上的死亡受体, 通过半胱天冬酶启动酶促级联反应, 导致凋亡^[37-38]。此外, 活化的 NK 细胞也产生干扰素 IFN-γ 可间接促成靶细胞死亡^[39-40]。原因在于 IFN-γ 是一种 II 型干扰素, 可激活树突细胞和巨噬细胞, 并对获得性免疫应答具有多效性作用^[38]。IFN-γ 有助于激活肿瘤微环境中的固有免疫和获得性免疫细胞, 并产生持续的抗肿瘤免疫应答^[41]。

3 靶向肿瘤的 NK 细胞治疗

3.1 临床 NK 细胞疗法方式

在将 NK 细胞输注进入患者体内之前, 可以通过体外短期暴露将 NK 细胞激活。为了获得临床上足够量的 NK 细胞, 需要它们在体外长期培养扩增。然而, 体外培养扩增可能会导致潜在的表型发生变化, 进而导致其选择性扩增, 降低细胞毒性杀伤作用。但是, 这部分担忧可以通过技术改进来消除, 以获得具有体内抗肿瘤功效的临床相关 NK 细胞。以下几个因素影响 NK 细胞的临床效力: ①NK 细胞的来源: 外周血单核细胞 (peripheral blood mononuclear cells, PBMC)、脐带血 (umbilical cord blood, UCB)、细胞系、人胚胎干细胞 (human embryonic stem cells, HESC) 诱导的多能干细胞 (induced pluripotent stem cells, iPSCs)^[42]; ②用于刺激的细胞因子的类型; ③细胞培养和条件的培养基, 扩增等。

NK 细胞的纯化可以采用在 cGMP 条件下的血清法或 Ficoll 分离处理 PBMC 以进行^[43]。Sukamoto 等^[44]采用了一种独特的方法, 在没有事先纯化外周血的情况下产生大量 NK 细胞, 即用自体血浆, IL-2, OK-432 和 γ-照射的自体 T-细胞 (FN-CH 296 刺激) 培养 PBMC 细胞。在第 21 ~ 22 天, NK 细胞纯度达到 90.96%。免疫磁性耗尽法是纯化和富集 NK 细胞的另一种方法, 涉及耗尽其他淋巴细胞如 T 和 B 细胞和骨髓细胞^[45]。Nguyen 等^[46]报道了造血干细胞 (HSC) 移植后部分 T 细胞耗竭的有益作用, 从而表明 T 细胞在体内刺激 NK 细胞活性中具有积极作用。饲养层细胞和细胞系在 NK 细胞体内扩增中的应用也有报道^[47]。此外, 通过免疫磁性选择直接富集 CD56⁺ 细胞是另一种有用的方法^[45]。通过 CD34⁺ 的分化和扩增从骨髓、外周血或 UCB 中使用 HSC (CD34⁺) 可以成为具有临床相关性抗肿瘤 NK

细胞的另一潜在来源。最近,一项研究表明,与新鲜 CB $CD34^{+}$ 和冷冻 PB $CD34^{+}$ ^[48] 相比,冷冻 CB $CD34^{+}$ 是产生 NK 细胞的最有希望的 HSC 来源。来源于 UCB 的 NK 细胞活性较低,表现出降低的杀伤特性,但可以通过用 IL-2, IL-12 和 IL-15 进行离体处理来刺激^[45]。Knorr 等^[47]报道 NK 细胞的重要来源 HESC 和 iPSC 可降低免疫排斥反应的风险。在这个过程中,HESCs 和 iPSCs 经历两阶段培养方法,通过 SPIN-EB 系统分化成 CD 34^{+} 细胞^[49]。源自人类胚胎干细胞的 NK 细胞具有在体内和体外杀死多种类型的肿瘤的能力。来源于 HESc 和 iPSC 的 NK 细胞能够抑制来自 CEM-GFP 细胞的 HIV-1 NL4-3 感染^[50]。此外,基于小鼠异种移植模型的研究还观察到来源于 PB 和 iPSC 的 NK 细胞具有介导杀死卵巢癌细胞的能力^[51]。在无异种和无血清条件下,产生细胞毒性 NK 细胞,导致临床规模生产向前迈进一步^[47]。

3.2 未来 NK 细胞疗法发展方向

对于现有的抗癌疗法,NK 细胞的细胞系(NK-92,NKL,KYHG-1 和 NKG)是潜在的工具。此外,表达细胞内 IL-2 和细胞表面分子如 CD16,NCR 或嵌合抗原受体的基因修饰 NK 细胞系也被用作产生活化的 NK 细胞的可能工具^[49]。这一思路来源于,近年来,FDA 批准了几例 CAR-T 细胞疗法用于癌症治疗^[52-53]。优于 CAR-T 细胞疗法的是 CAR-NK 细胞疗法,其可以无需预先致敏而以非特异性方式杀死靶细胞,且异体 NK 细胞缺乏引起移植植物抗宿主反应(graft-versus-host disease, GVHD)的潜力^[54]。许多基因修饰的 NK 细胞已被选为临床试验,但所有这些仍处于新生阶段,一些新的潜在策略还处于研究中。此外,为了应对肿瘤微环境,各种免疫抑制疗法也正在开发中。许多方法涉及通过单克隆抗体触发 ADCC,其抗原结合片段(Fab)结合肿瘤细胞,并且恒定区(Fc)结合 NK 细胞表面上的 CD16 配体^[55]。此外,Anti-CD20(Rituximab),Anti-Her-2(Trastuzumab),Anti-CD52(Alemtuzumab)和 Anti-EGFR(Cetuximab)都是利用 ADCC 触发现象的单克隆抗体的几个例子^[56]。

4 结语与展望

理想的 NK 细胞可成为安全的、已有的且易于产生足够量的过继性细胞治疗产品。目前许多团队正在探索从外周血单核细胞、脐带血和胚胎干细

胞提取 NK 细胞的方法。为了增加 NK 细胞对肿瘤的毒性作用,有团队已经尝试了将以 NK 细胞为基础的免疫疗法与各种有效细胞因子相组合,运用 CAR 转导和基因编辑的方法改变它们的抗原特异性,提高 NK 细胞在传输过程的持续性和提高其细胞毒性。对于 NK 细胞在肿瘤治疗中的实际应用,有必要深入了解其基础生理学,以便良好控制 NK 细胞活性。平行于临床上 NK 细胞库的开发,同时也需要进行比较性临床试验。未来需要进行基于 NK 细胞产品的多中心临床试验,以评估其数据的有效性。很快,NK 细胞治疗可能会成为治疗人类癌症的最有前景的工具之一。

参 考 文 献(References)

- [1] Song Q, Zhang CD, Wu XH. Therapeutic cancer vaccines: From initial findings to prospects [J]. Immunol lett, 2018, 196:11 – 21.
- [2] Sasidharan Nair V, Elkord E. Immune checkpoint inhibitors in cancer therapy: a focus on T-regulatory cells [J]. Immunol Cell Biol, 2018, 96(1):21 – 33.
- [3] Stojanovic A, Cerwenka A. Natural killer cells and solid tumors [J]. J Innate Immun, 2011, 3(4):355 – 364.
- [4] Vitale M, Cantoni C, Pietra G, et al. Effect of tumor cells and tumor microenvironment on NK-cell function [J]. Eur J Immunol, 2014, 44(6):1582 – 1592.
- [5] Pietra G, Vitale C, Pende D, et al. Human natural killer cells: news in the therapy of solid tumors and high-risk leukemias [J]. Cancer Immunol Immunother, 2016; 65(4):465 – 476.
- [6] Norris S, Coleman A, Kuri-Cervantes L, et al. PD-1 expression on natural killer cells and CD8(+) T cells during chronic HIV-1 infection [J]. Viral Immunol, 2012, 25(4):329 – 332.
- [7] Alvarez IB, Pasquinelli V, Jurado JO, et al. Role played by the programmed death-1-programmed death ligand pathway during innate immunity against mycobacterium tuberculosis [J]. J Infect Dis, 2010, 202(4):524 – 532.
- [8] Vari F, Arpon D, Keane C, et al. Immune evasion via PD-1/PD-L1 on NK-cells and monocyte/macrophages is more prominent in Hodgkin lymphoma than DLBCL [J]. Blood, 2018, 131(16):1809 – 1819.
- [9] 臧福才, 刘明月, 刘敏, et al. 不同行为特征肺癌小鼠血管内皮生长因子表达及 NK 细胞的活性差异研究 [J]. 中国医药导报, 2018, 15(15):18 – 21.
Zang FC, Liu MY, Liu M, et al. Study on the differences of the expression of vascular endothelial growth factor and the activity of NK cells in lung cancer mice with different behavior characteristics [J]. Chin Med Herald, 2018, (15):18 – 21.
- [10] Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, et al. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer [J]. N Engl J Med, 1985, 313(23):1485 – 1492.

- [11] Zimmermann SY, Esser R, Rohrbach E, et al. A novel four-colour flow cytometric assay to determine natural killer cell or T-cell-mediated cellular cytotoxicity against leukaemic cells in peripheral or bone marrow specimens containing greater than 20% of normal cells [J]. *J Immunol Methods*, 2005, 296(1 - 2):63 - 76.
- [12] Diermayr S, Himmelreich H, Durovic B, et al. NKG2D ligand expression in AML increases in response to HDAC inhibitor valproic acid and contributes to allorecognition by NK-cell lines with single KIR-HLA class I specificities [J]. *Blood*, 2008; 111(3):1428 - 1436.
- [13] Re F, Staudacher C, Zamai L, et al. Killer cell Ig-like receptors ligand-mismatched, alloreactive natural killer cells lyse primary solid tumors [J]. *Cancer*, 2006; 107(3):640 - 648.
- [14] Glienke W, Esser R, Priesner C, et al. Advantages and applications of CAR-expressing natural killer cells [J]. *Front Pharmacol*, 2015; 6:21.
- [15] Valent P. Cancer stem cell definitions and terminology: the devil is in the details [J]. *Nat Rev Cancer*, 2012; 12(11):767 - 775.
- [16] Ames E, Canter RJ, Grossenbacher SK, et al. NK cells preferentially target tumor cells with a cancer stem cell phenotype [J]. *J Immunol*, 2015, 195(8):4010 - 4019.
- [17] Dionne LK, Driver ER, Wang XJ. Head and neck cancer stem cells: From identification to tumor immune network [J]. *J Dent Res*, 2015, 94(11):1524 - 1531.
- [18] Bosma GC, Custer RP, Bosma MJ. A severe combined immunodeficiency mutation in the mouse [J]. *Nature*, 1983; 301(5900):527 - 530.
- [19] Nomura T, Watanabe T, Habu S. Humanized mice. Preface [J]. *Curr Top Microbiol Immunol* 2008; 324:v-vi.
- [20] Phillips RA, Jewett MA, Gallie BL. Growth of human tumors in immune-deficient SCID mice and nude mice [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 1989;152:259 - 63.
- [21] 魏泓. 人类肿瘤免疫缺陷动物体内转移模型研究进展 [J]. *中国实验动物学报*, 1994, (2):121 - 125.
Wei H. Research progress on metastasis human tumor model in immunodeficient animals [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 1994, (2):121 - 125.
- [22] Lapidot T, Pflumio F, Doedens M, et al. Cytokine stimulation of multilineage hematopoiesis from immature human cells engrafted in SCID mice [J]. *Science*, 1992, 255(5048):1137 - 1141.
- [23] Kataoka S, Satoh J, Fujiya H, et al. Immunologic aspects of the nonobese diabetic (NOD) mouse. Abnormalities of cellular immunity [J]. *Diabetes*, 1983, 32(3):247 - 253.
- [24] Greiner DL, Hesselton RA, Shultz LD. SCID mouse models of human stem cell engraftment [J]. *Stem cells*, 1998, 16(3):166 - 177.
- [25] Shultz LD, Schweitzer PA, Christianson SW, et al. Multiple defects in innate and adaptive immunologic function in NOD/LtSz-scid mice [J]. *J Immunol*, 1995, 154(1):180 - 191.
- [26] Shultz LD, Brehm MA, Garcia-Martinez JV, et al. Humanized mice for immune system investigation: progress, promise and challenges [J]. *Nat Rev Immunol*, 2012, 12(11):786 - 798.
- [27] Karre K, Ljunggren HG, Piontek G, et al. Selective rejection of H-2-deficient lymphoma variants suggests alternative immune defence strategy. 1986 [J]. *J Immunol*, 2005, 174(11):6566 - 6569.
- [28] Karlhofer FM, Ribaldo RK, Yokoyama WM. MHC Class I alloantigen specificity of Ly-49 + IL-2-activated natural killer cells. *Nature* 358: 66 - 70, 1992 [J]. *J Immunol*, 2006, 177(9):5761 - 5765.
- [29] Ljunggren HG, Karre K. In search of the 'missing self': MHC molecules and NK cell recognition [J]. *Immunol Today*, 1990, 11(7):237 - 244.
- [30] Wu J, Lanier LL. Natural killer cells and cancer [J]. *Adv Cancer Res*, 2003, 90(7):127 - 156.
- [31] Moretta L, Bottino C, Pende D, et al. Human natural killer cells: Molecular mechanisms controlling NK cell activation and tumor cell lysis [J]. *Immunol Letters*, 2005, 100(1):7 - 13.
- [32] Muntasell A, Ochoa MC, Cordeiro L, et al. Targeting NK-cell checkpoints for cancer immunotherapy [J]. *Current Opin Immunol*, 2017, 45:73 - 81.
- [33] Ochoa MC, Minute L, Rodriguez I, et al. Antibody-dependent cell cytotoxicity: immunotherapy strategies enhancing effector NK cells [J]. *Immunol Cell Biol*, 2017, 95(4):347 - 355.
- [34] Allen M, Bailey C, Cahatol I, et al. Mechanisms of control of mycobacterium tuberculosis by NK cells: Role of glutathione [J]. *Front Immunol*, 2015, 6:508.
- [35] Shevtsov M, Multhoff G. Immunological and translational aspects of NK cell-based antitumor immunotherapies [J]. *Front Immunol*, 2016, 7:492.
- [36] Arias M, Martinez-Lostao L, Santiago L, et al. The untold story of granzymes in oncoimmunology: Novel opportunities with old acquaintances [J]. *Trends Cancer*, 2017, 3(6):407 - 422.
- [37] Guillerey C, Huntington ND, Smyth MJ. Targeting natural killer cells in cancer immunotherapy [J]. *Nat Immunol*, 2016; 17(9):1025 - 1036.
- [38] Lanier LL. Up on the tightrope: natural killer cell activation and inhibition [J]. *Nat Immunol*, 2008, 9(5):495 - 502.
- [39] Andoniou CE, Coudert JD, Degli-Esposti MA. Killers and beyond: NK-cell-mediated control of immune responses [J]. *Eur J Immunol*, 2008, 38(11):2938 - 2942.
- [40] Kozłowska AK, Kaur K, Topchyan P, et al. Novel strategies to target cancer stem cells by NK cells; studies in humanized mice [J]. *Front Bioscience (Landmark Ed)*, 2017, 22:370 - 384.
- [41] Lo Presti E, Dieli F, Meraviglia S. Tumor-Infiltrating gammadelta T lymphocytes: pathogenic role, clinical significance, and differential programming in the tumor microenvironment [J]. *Front Immunol*, 2014; 5:607.
- [42] Cheng M, Chen Y, Xiao W, et al. NK cell-based immunotherapy for malignant diseases [J]. *Cell Mol Immunol*, 2013, 10(3):230 - 252.
- [43] Koehl U, Kalberer C, Spanholtz J, et al. Advances in clinical

- NK cell studies: Donor selection, manufacturing and quality control [J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(4):e1115178.
- [44] Sakamoto N, Ishikawa T, Kokura S, et al. Phase I clinical trial of autologous NK cell therapy using novel expansion method in patients with advanced digestive cancer [J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 277.
- [45] Dahlberg CI, Sarhan D, Chrobok M, et al. Natural killer cell-based therapies targeting cancer: possible strategies to gain and sustain anti-tumor activity [J]. *Front Immunol*, 2015, 6:605.
- [46] Nguyen S, Kuentz M, Vernant JP, et al. Involvement of mature donor T cells in the NK cell reconstitution after haploidentical hematopoietic stem-cell transplantation [J]. *Leukemia*, 2008, 22(2):344–352.
- [47] Knorr DA, Ni Z, Hermanson D, et al. Clinical-scale derivation of natural killer cells from human pluripotent stem cells for cancer therapy [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2013, 2(4):274–283.
- [48] Luevano M, Domogala A, Blundell M, et al. Frozen cord blood hematopoietic stem cells differentiate into higher numbers of functional natural killer cells in vitro than mobilized hematopoietic stem cells or freshly isolated cord blood hematopoietic stem cells [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1):e87086.
- [49] Knorr DA, Bachanova V, Verneris MR, et al. Clinical utility of natural killer cells in cancer therapy and transplantation [J]. *Semin Immunol*, 2014, 26(2):161–172.
- [50] Ni Z, Knorr DA, Clouser CL, et al. Human pluripotent stem cells produce natural killer cells that mediate anti-HIV-1 activity by utilizing diverse cellular mechanisms [J]. *J Virol*, 2011, 85(1):43–50.
- [51] Hermanson DL, Bendzick L, Pribyl L, et al. Induced pluripotent stem cell-derived natural killer cells for treatment of ovarian cancer [J]. *Stem cells*, 2016, 34(1):93–101.
- [52] First-ever CAR T-cell therapy approved in U S [J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(10):OF1.
- [53] Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-Cell therapy in refractory large B-Cell lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(26):2531–2544.
- [54] Simonetta F, Alvarez M, Negrin RS. Natural killer cells in graft-versus-host-disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *Front Immunol*, 2017, 8:465.
- [55] Tsirigotis P, Economopoulos T. Monoclonal antibodies in the treatment of lymphoid malignancies [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2008, 108(3–5):267–271.
- [56] Weiner LM, Surana R, Wang S. Monoclonal antibodies: versatile platforms for cancer immunotherapy [J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(5):317–327.

[收稿日期] 2018–07–02