

I 型干扰素在抑制肿瘤发生发展中的作用机制

Effect of type I interferon on the inhibition of carcinogenesis and progression as well as its mechanism

李振洋 综述;侯晋 审阅(第二军医大学免疫学研究所暨医学免疫学国家重点实验室,上海 200433)

[摘要] I 型干扰素(interferon, IFN)具有抵御病毒感染和复制的功能,因而在抗病毒免疫应答中发挥关键作用。近年来的研究发现, I 型 IFN 在抑制肿瘤发生发展中也起重要作用,包括对肿瘤细胞的直接抑制作用,以及通过增强抗肿瘤免疫应答进而抑制肿瘤发生发展。此外, I 型 IFN 也是临床肿瘤治疗的重要手段,其对肿瘤放化疗和免疫治疗等均发挥重要的促进作用。同时, I 型 IFN 治疗的敏感性和毒副作用等问题也为 IFN 治疗提出了新的挑战。本文综述了 I 型 IFN 抑制肿瘤发生发展、与抗肿瘤治疗及其面临的挑战等新近研究进展。

[关键词] I 型干扰素;肿瘤;肿瘤免疫;免疫治疗

[中图分类号] R730.54

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2017)01-0083-06

干扰素(interferon, IFN)具有抑制病毒复制和抵御病毒感染的作用,因而在抗病毒天然免疫应答中发挥关键作用。IFN 是一种分泌型细胞因子,根据其受体及下游效应信号的不同可分为 3 类:(1) I 型 IFN,主要包括 IFN- α 、IFN- β 、IFN- ϵ 和 IFN- ω ;(2) II 型 IFN,即 IFN- γ ;(3) III 型 IFN,主要包括 IFN- $\lambda 1$ (IL-29)、IFN- $\lambda 2$ (IL-28a)和 IFN- λ (IL-28b)。I 型 IFN 中,IFN- α 由 IFNA1-IFNA13 基因编码产生,而 IFN- β 由单基因编码产生^[1-2]。I 型 IFN 在抗病毒天然免疫应答中发挥最为关键的作用。在 I 型 IFN 表达过程中,病毒或细菌成分可以激活天然免疫细胞表面或胞内模式识别受体^[3],进而诱导天然免疫细胞表达和分泌 I 型 IFN, I 型 IFN 分泌后与细胞表面的 I 型 IFN 受体结合,其中 I 型 IFN- α/β 受体 1(IFN- α/β receptor 1, IFNAR1)同源二聚体可与 IFN- α 和 IFN- β 结合,但与 IFN- β 的亲合力更强,而 IFNAR1/IFNAR2 异源二聚体受体则可以与各种 I 型 IFN 结合。I 型 IFN 与受体结合后,活化下游 Janus 激酶-信号转导子与转录激活子通路(Janus kinase-signal transducers and activators of transcription, JAK-STAT)效应信号通路,激活胞内一系列 I 型 IFN 诱导基因(IFN-stimulated genes, ISG)表达,进而发挥 I 型 IFN 效应的生物学功能^[4-6]。目前发现, I 型 IFN 在抗病毒和抗肿瘤中均发挥重要的作用。

1 I 型 IFN 抑制肿瘤发生发展

I 型 IFN 可由多种细胞产生,但主要来源于免疫细胞,其与细胞膜上的 IFNR 结合,激活下游信号通路,进而促进 ISG 的表达,直接抑制肿瘤发生发

展;此外, I 型 IFN 还可激活机体免疫系统,进而通过抗肿瘤免疫应答抑制肿瘤进展。

1.1 I 型 IFN 的产生

I 型 IFN 可由多种细胞产生,如巨噬细胞、DC、淋巴细胞、上皮细胞和成纤维细胞等。天然免疫细胞是 I 型 IFN 的重要来源。浆细胞样 DC(plasmacytoid DC, pDC)上的 Toll 样受体 7(Toll-like receptor 7, TLR7)和 TLR9 被病毒 RNA 或 DNA 激活后,可产生大量的 I 型 IFN,是体内 I 型 IFN 的重要来源^[7-8]。髓样 DC(myeloid DC, mDC)也可产生 I 型 IFN,在人源化小鼠模型中,聚肌胞苷酸(polyinosinic-polycytidylic acid, poly I:C)可显著诱导 mDC 产生 IFN- α ^[9]。此外,在天然免疫细胞中,胞内病毒 RNA 识别受体视黄酸基因蛋白 I(retinoic acid-inducible gene protein I, RIG-I)以及黑色素瘤分化相关蛋白 5(melanoma differentiation-associated protein 5, MDA5)活化后,可通过激活下游线粒体抗病毒蛋白(mitochondrial antiviral-signalling protein, MAVS)和 TANK 结合激酶 1(TANK-binding kinase 1, TBK1)进而活化 I 型 IFN 调节因子 3(interferon regulatory factor 3, IRF3),从而诱导 I 型 IFN 的表达和分泌^[10-14]。

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81422037, No. 31370864)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 81422037, No. 31370864)

[作者简介] 李振洋(1991-),男,硕士生,主要从事肝癌与免疫炎症的研究, E-mail: lzy910722@126.com

[通信作者] 侯晋(HOU Jin, corresponding author),博士,教授,硕士生导师,主要从事肝癌与免疫炎症的研究, E-mail: houjinsmmu@126.com

1.2 I型IFN效应信号通路的活化抑制肿瘤发生发展

I型IFN表达产生后,可以直接作用于肿瘤细胞,导致肿瘤细胞内IFN效应信号JAK-STAT通路的活化,并诱导肿瘤细胞中一系列ISG的表达,这些诱导表达的ISG承担了IFN的主要生物学效应,并发挥抑制细胞恶性转化和肿瘤进展的作用。目前研究^[15]发现,ISG中IRF7在抑制肿瘤发生发展中发挥重要作用,其表达水平的降低可导致I型IFN产生减少,而I型IFN的减少与人乳腺癌骨转移密切相关,在IRF7缺陷乳腺癌细胞中重新表达IRF7或注射IFN- α 可抑制乳腺癌荷瘤小鼠模型中肿瘤细胞的骨转移。在肠上皮细胞IFNAR1特异性敲除的小鼠模型中,氧化偶氮甲烷/右旋糖酐酸钠(azoxymethane/dextran sodium sulfate, AOM/DSS)诱导的小鼠肠道肿瘤发生显著增加,进一步证明了IFN在结肠癌发生中的抑制作用^[16]。STAT1是I型IFN效应信号通路中重要的信号分子,I型IFN与细胞膜表面受体结合后,导致与IFNAR1相连的蛋白酪氨酸激酶JAK1活化,JAK1的活化又可进一步活化STAT1和STAT2,并结合形成异源二聚体,然后与IRF9结合,入核启动ISG表达。有研究^[17]发现,雌激素受体阳性患者的乳腺癌组织中常不表达STAT1,而STAT1缺陷的小鼠又可自发产生雌激素受体阳性的乳腺肿瘤,可见I型IFN效应信号通路中STAT1的活化对于抑制肿瘤具有重要功能。上述研究结果表明,IFN效应信号通路的活化在抑制肿瘤发生发展中发挥重要作用(图1)。

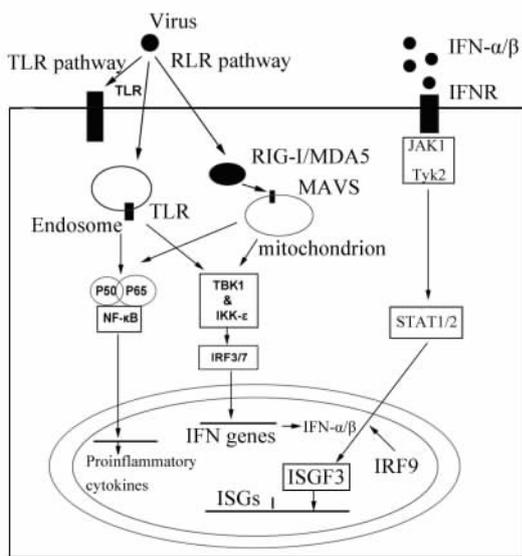


图1 I型IFN的产生及其效应信号通路

1.3 I型IFN通过免疫细胞发挥抗肿瘤作用

I型IFN除了直接作用于肿瘤细胞并发挥其抑制增殖和促进凋亡的功能外,近年来的研究^[18-20]表明,I型IFN还作用于机体免疫系统,通过活化抗肿瘤免疫应答进而抑制肿瘤进展。在IFNAR1或IFNAR2敲除的小鼠中,甲基胆蒎(methylcholanthrene, MCA)诱导的小鼠纤维肉瘤的发生显著增加^[21],但将IFNAR1缺陷小鼠中诱导产生的纤维肉瘤组织转移至野生型小鼠时,肿瘤却不能存活^[22],只有当小鼠体内CD8 α 阳性DC缺失IFNAR1时,移植的肿瘤组织才可以存活^[23]。由此表明,I型IFN在DC促进肿瘤抗原的交叉递呈和活化CTL中发挥重要作用,进而增强抗肿瘤免疫应答。

乳腺癌骨转移是影响患者长期存活的关键问题。在小鼠乳腺癌模型中的研究^[15]发现,I型IFN治疗可明显减少小鼠乳腺癌脊柱和股骨转移,但对肺转移并无疗效。进一步研究^[15]发现,I型IFN可使小鼠骨髓和外周血中髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)的数量减少,但对乳腺组织、原位肿瘤组织和肺组织中MDSCs的数量并无影响;同时,IFN也可使小鼠骨髓中NK细胞数量明显上升,而对原位肿瘤组织和肺组织中NK细胞数量无影响。此外,有研究^[15]发现,小鼠骨髓中NK细胞较乳腺和肺组织中的NK细胞分化程度较低,因而更易被IFN激活。上述研究结果表明,IFN可通过减少免疫抑制细胞数量,同时增加肿瘤杀伤细胞数量并增强杀伤效应来发挥抑制肿瘤转移的功能。此外,I型IFN还可以抑制Treg的增殖进而调控其所介导的免疫抑制功能。有研究^[24]显示,在乳腺癌患者癌组织中浸润的pDC与循环pDC不同,其在TLR9激动剂刺激下无法表达I型IFN,I型IFN的表达缺失可促进肿瘤微环境中Treg细胞的增殖,而外源性I型IFN可以阻断Treg细胞介导的免疫抑制效应。尽管I型IFN抑制肿瘤微环境中Treg细胞增殖的分子机制尚未阐明,但显然I型IFN在抑制肿瘤微环境所介导的肿瘤免疫逃逸中发挥重要作用。

2 I型IFN与抗肿瘤治疗

2.1 I型IFN的直接抗肿瘤作用

由于IFN在抑制肿瘤发生发展中发挥重要作用,IFN已被用于肿瘤的临床治疗。在肝癌中,IFN- α 在体外和体内均可抑制人肝癌细胞系的增殖并诱导凋亡,同时这一结果在人肝癌裸鼠荷瘤模型SMMC-LTNM中同样得以证实^[25]。此外,研究^[26]发

现,肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)和早幼粒细胞白血病(promyelocytic leukemia, PML)等ISG在IFN- α 诱导的肝癌细胞凋亡中发挥关键作用。在人肝癌IFN治疗临床研究^[27]表明,在低miR-26a的肝癌患者中,IFN- α 治疗能够发挥抗肿瘤作用,并延长肝癌患者的生存期。因此,IFN- α 治疗在改良肿瘤患者预后等方面具有潜在作用和价值。

2.2 I型IFN与化疗

蒽环类化疗药在临床上使用广泛,而在已建立的小鼠荷瘤模型中,用单克隆抗体阻断IFNAR1,蒽环类化疗药对肿瘤的杀伤效力减弱^[26]。实验^[28-29]发现,肿瘤细胞自身表达的IFNAR1在蒽环类化疗药抑制肿瘤进展中具有重要作用。蒽环类化疗药可以促进肿瘤细胞自身RNA对TLR3的激活,进而促进I型IFN的表达,并通过自分泌和旁分泌的方式与肿瘤细胞表面IFN受体结合,进而促进肿瘤细胞中ISG的表达。这些诱导表达的ISG除发挥直接抑制肿瘤细胞增殖的作用外,还包括如趋化因子配体10(C-X-C motif ligand 10, CXCL10)等趋化因子诱导免疫细胞迁移至肿瘤局部,进而发挥清除肿瘤细胞的作用。

环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)是血液系统肿瘤和实体瘤化疗药中应用最为广泛的烷化剂之一,其可在机体内引发包括I型IFN在内的多种细胞因子分泌,并发挥免疫调节作用。有研究^[30]发现,CTX可诱导产生I型IFN,进而促进记忆T细胞的扩增和CD11b⁺髓系细胞的激活,此外I型IFN在促进DC的激活,维持其自稳态、迁移、T细胞致敏及交叉致敏等方面也具有重要作用。联合应用CTX的免疫细胞疗法可有效地抑制肿瘤进展,其诱导产生的I型IFN在此疗法中发挥着一定作用。此研究结果表明,I型IFN在化疗药介导的抗肿瘤效应中具有重要的促进作用。

2.3 I型IFN与放疗

传统观点认为,局部射线照射可引起致死性的DNA损伤,从而对肿瘤细胞产生直接杀伤作用。但近年来研究表明,对肿瘤部位的射线照射可活化肿瘤内部T细胞并增强T细胞对肿瘤的杀伤功能,而I型IFN在其中发挥重要作用。有研究^[31]发现,在小鼠B16细胞荷瘤模型中,局部照射肿瘤可促进I型IFN的表达,进而促进肿瘤浸润DC的交叉递呈,促进T细胞活化,而这种活化效应在IFNAR缺陷的小鼠中消失,并且缺失IFNAR之后,局部射线照射对肿瘤的杀伤效应也极大减弱。在小鼠结直肠癌荷

瘤模型中,也可观察到同样现象,局部射线疗法依赖于I型IFN和抗肿瘤免疫应答发挥抑癌作用。研究^[32-33]发现,经射线照射坏死的肿瘤细胞所释放的DNA可被DC内cGAMP合成酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)结合和识别,并可产生cGAMP,后者与STING结合后可激活IRF3,进而诱导产生I型IFN, I型IFN通过自分泌或旁分泌的方式激活DC的IFN效应信号通路,继而促进DC的交叉递呈,使T细胞致敏进而发挥抗肿瘤效应。

2.4 I型IFN与新型抗肿瘤治疗

应用靶向药物精准杀伤肿瘤细胞或靶向作用于免疫细胞进而间接杀伤肿瘤细胞是目前主要的新型抗肿瘤疗法。曲妥珠单抗是人HER2的单克隆抗体,其对HER2阳性的乳腺癌和胃癌患者疗效显著。HER2下游信号通路可激活包括磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B, PI-3K/AKT)、促分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)以及NF- κ B等信号通路促进肿瘤生长。以往研究认为曲妥珠单抗通过阻断HER2的信号通路抑制肿瘤,同时也可以激活Fc受体进而通过细胞毒作用杀伤肿瘤细胞。

新近研究^[34]发现,在小鼠乳腺癌模型中,曲妥珠单抗可激活NK细胞,并可通过MyD88依赖的TLR信号通路促进I型IFN的表达,进而活化CD8⁺T细胞发挥抗肿瘤作用,而IFNAR1的单克隆抗体可以抑制HER2单抗对肿瘤的治疗作用,说明I型IFN在曲妥珠单抗治疗乳腺癌中发挥重要的促进作用。

索拉菲尼(sorafenib)是一种多激酶抑制剂,其可抑制VEGFR、PDGFR以及Raf激酶,可用于治疗肾癌、肝癌和甲状腺癌。索拉菲尼的临床应用可明显提高肾癌转移患者的无进展生存期和总体生存期,但也存在完全缓解率低、毒副作用、耐药以及耐药后反弹等缺陷。临床试验^[35-36]发现,较联合使用两种靶向药物,联用I型IFN治疗转移性肾癌的疗效更明显,而I型IFN在其中可能发挥重要作用。目前认为,一方面,I型IFN可发挥抗血管生成作用;另一方面,I型IFN可发挥免疫调节功能。在小鼠模型中,研究者^[35-36]发现I型IFN可增强CTL和NK细胞的活性,而索拉菲尼没有此作用。

细胞程序性死亡配体1(programmed cell death ligand 1, PD-L1)是一种免疫负向调节分子,其与受体PD1结合可传递抑制性信号,进而抑制CD8⁺T细胞的增殖,从而促使肿瘤发生免疫逃逸,因而PD-L1单抗在增强抗肿瘤免疫应答中具有重要作用。

尽管有研究^[37]发现, IFN- γ 可以诱导肿瘤细胞产生和表达 PD-L1, 但 I 型 IFN 是否也可以直接影响肿瘤细胞表面 PD-L1 的产生与表达, 目前的研究不足, 结果仍不明确。而在小鼠黑色素瘤模型中, 相比于单用 PD-L1 单抗治疗, 联用偶联 EGFR 单抗的 IFN- β 后, 肿瘤杀伤性 T 细胞反应和肿瘤治疗疗效均得到明显提升, 由此推断 I 型 IFN 在 PD-L1 单抗治疗肿瘤中可能发挥协同作用, 但具体作用和机制如何, 仍有待于进一步研究^[37]。

3 I 型 IFN 治疗肿瘤所面临的挑战

3.1 I 型 IFN 治疗的敏感性

虽然 I 型 IFN 在血液系统肿瘤的治疗中取得了较为理想的结果, 但在实体瘤治疗中, 仅有部分患者对 I 型 IFN 治疗有较好的敏感性, 而部分患者对 IFN 治疗无明显疗效。因此, 寻求 IFN 疗效预判的分子标志物, 从而筛选出 IFN 治疗敏感型肿瘤患者并进行相应治疗, 在肿瘤个体化和精准治疗中具有重要意义。

在 I 型 IFN 治疗肝癌的临床研究中, 目前发现肝癌组织中 miR-26a 低表达的患者对 IFN- α 疗效较好, 而 miR-26a 高表达者对 IFN- α 治疗无效, 并据此提出肝癌组织中 miR-26a 能够作为 IFN- α 治疗疗效预判的生物标志物, 但 miR-26a 调控 IFN- α 疗效的机制目前尚不清楚^[27]。此外, 新近研究^[25]发现, 肝癌组织中 RIG-I 表达较高的患者对于 IFN- α 治疗敏感, 而 RIG-I 表达较低者 IFN- α 治疗无效, 并且 RIG-I 能够通过增强 STAT1 的磷酸化活化进而参与 IFN- α 效应信号通路的活化。因此, 肝癌组织中 RIG-I 的表达也能够作为 IFN- α 疗效预判的生物标志物。虽然, 目前发现了这些能够预测 IFN 疗效的生物标志物, 但仍然缺乏依据这些生物标志物开展的前瞻性临床研究, 这些生物标志物的进一步确证将为 IFN 的精准治疗带来新的曙光。

3.2 I 型 IFN 的免疫抑制和毒副作用

尽管 IFN 具有抗病毒、抗肿瘤和免疫调节等多方面功效, 但 I 型 IFN 全身应用可导致骨髓抑制, 引起患者白细胞和血小板降低, 进而可能引起出血、感染甚至免疫抑制等效应, 同时也存在着如发热、寒战、头痛、肌痛和乏力等流感样症状, 以及食欲减退、失眠、焦虑、抑郁和肝脏毒性等毒副作用^[38-41], 这些毒副作用在一定程度上影响了 IFN 的临床应用。因此, IFN 局部或靶向作用于肿瘤微环境已成为目前 IFN 治疗研究的重要方向。

一种方式是将 I 型 IFN 与单克隆抗体融合, 使

之能靶向作用于肿瘤或免疫细胞。在荷瘤小鼠动物模型中, 这种免疫治疗方式已显示出较好的抗肿瘤效应^[42-43], 如西妥昔单抗(cetuximab)可用于治疗 EGFR 阳性的肿瘤, 将 IFN- β 与西妥昔单抗融合后, 可以在小鼠荷瘤模型中发挥抑制西妥昔单抗耐药肿瘤生长的作用^[37]。此外, 通过对细胞进行改造, 使其表达 I 型 IFN, 可实现抗肿瘤作用或促进免疫效应细胞对肿瘤的杀伤。在肝癌细胞的体外实验和荷瘤小鼠体内实验中, 经过基因编辑可表达 IFN- α 的 NK 细胞提升了其细胞毒性作用。

IFN- α 在临床上常用于治疗肾癌, 但全身应用的毒副作用以及敏感性成为其制约因素, 目前研究^[44-49]发现, 通过阳离子多层脂质体将 I 型 IFN 基因导入肾癌细胞内, 进而增加 IFN 的产生, 可增强其敏感性, 并降低其毒副作用, 为克服临床应用 I 型 IFN 所存在的问题提供了新的思路。此外, 通过病毒载体也可以将 I 型 IFN 基因导入肿瘤细胞, 这些方式都可以较好地避免了 IFN 全身应用而导致的毒副作用, 并具有较强的临床应用前景。

4 结 语

I 型 IFN 既可直接作用于肿瘤细胞进而抑制其增殖, 又可通过活化免疫系统发挥抗肿瘤效应。肿瘤细胞或 DC 等免疫细胞表达分泌 I 型 IFN 后, 以自分泌和旁分泌的方式与 IFNAR 结合, 进而激活 I 型 IFN 效应信号通路, 引发一系列 ISG 的表达, 从而发挥抗肿瘤作用。但是, I 型 IFN 效应信号通路的调控机制, 以及 I 型 IFN 对肿瘤微环境中各个免疫细胞亚群的具体作用和机制, 目前仍有待进一步研究。此外, 肿瘤 IFN 免疫治疗中, 寻求其疗效预判的分子标志物并进而增强 IFN 疗效, 以及如何与肿瘤传统治疗和新型免疫治疗相配合, 依然是肿瘤免疫治疗研究领域的重要科学问题。IFN 免疫治疗的进一步完善和成熟, 必将为肿瘤综合治疗带来新的希望。

[参 考 文 献]

- [1] TRINCHIERI G. Type I interferon: friend or foe? [J]. J Exp Med, 2010, 207 (10): 2053-2063. DOI: 10. 1084/jem. 20101664.
- [2] KAUR S, PLATANIAS L C. IFN- β -specific signaling via a unique IFNAR1 interaction [J]. Nat Immunol, 2013, 14(9): 884-885. DOI: 10. 1038/ni. 2686.
- [3] KAWAI T, AKIRA S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors [J]. Nat Immunol, 2010, 11(5): 373-384. DOI: 10. 1038/ni. 1863.

- [4] HERVAS-STUBBS S, PEREZ-GRACIA J L, ROUZAUT A, et al. Direct effects of type I interferons on cells of the immune system [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(9): 2619-2627. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1114.
- [5] de WEERD N A, VIVIAN J P, NGUYEN T K, et al. Structural basis of a unique interferon- β signaling axis mediated via the receptor IFNAR1 [J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(9): 901-907. DOI: 10.1038/ni.2667.
- [6] MCNAB F, MAYER-BARBER K, SHER A, et al. Type I interferons in infectious disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(2): 87-103. DOI: 10.1038/nri3787.
- [7] REIZIS B, BUNIN A, GHOSH H S, et al. Plasmacytoid dendritic cells: recent progress and open questions [J/OL]. *Annu Rev Immunol*, 2011, 29: 163-183 [2016-07-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4160806/>. DOI: 10.1146/annurev-immunol-031210-101345.
- [8] SWIECKI M, COLONNA M. The multifaceted biology of plasmacytoid dendritic cells [J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(8): 471-485. DOI: 10.1038/nri3865.
- [9] MEIXLSPERGER S, LEUNG C S, RÄMER P C, et al. CD141⁺ dendritic cells produce prominent amounts of IFN- α after dsRNA recognition and can be targeted via DEC-205 in humanized mice [J]. *Blood*, 2013, 121(25): 5034-5044. DOI: 10.1182/blood-2012-12-473413.
- [10] WOO S R, FUERTES M B, CORRALES L, et al. STING-dependent cytosolic DNA sensing mediates innate immune recognition of immunogenic tumors [J]. *Immunity*, 2014, 41(5): 830-842. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.10.017.
- [11] RONGVAUX A, JACKSON R, HARMAN C C, et al. Apoptotic caspases prevent the induction of type I interferons by mitochondrial DNA [J]. *Cell*, 2014, 159(7): 1563-1577. DOI: 10.1016/j.cell.2014.11.037.
- [12] WHITE M J, MCARTHUR K, METCALF D, et al. Apoptotic caspases suppress mtDNA-induced STING-mediated type I IFN production [J]. *Cell*, 2014, 159(7): 1549-1562. DOI: 10.1016/j.cell.2014.11.036.
- [13] GALLUZZI L, KEPP O, KROEMER G. Mitochondria: master regulators of danger signaling [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(12): 780-788. DOI: 10.1038/nrm3479.
- [14] OSHIUMI H, KOUWAKI T, SEYA T. Accessory factors of cytoplasmic viral RNA sensors required for antiviral innate immune response [J]. *Front Immunol*, 2016, 7:200. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00200. eCollection 2016.
- [15] BIDWELL B N, SLANEY C Y, WITHANA N P, et al. Silencing of Irf7 pathways in breast cancer cells promotes bone metastasis through immune escape [J]. *Nat Med*, 2012, 18(8): 1224-1231. DOI: 10.1038/nm.2830.
- [16] TSCHURTSCHENTHALER M, WANG J, FRICKE C, et al. Type I interferon signalling in the intestinal epithelium affects Paneth cells, microbial ecology and epithelial regeneration [J]. *Gut*, 2014, 63(12): 1921-1931. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305863.
- [17] CHAN S R, RICKERT C G, VERMI W, et al. Dysregulated STAT1-SOCS1 control of JAK2 promotes mammary luminal progenitor cell survival and drives ER α ⁺ tumorigenesis [J]. *Cell Death Differ*, 2014, 21(2): 234-246. DOI: 10.1038/cdd.2013.116.
- [18] MAEDA S, WADA H, NAITO Y, et al. Interferon- α acts on the S/G2/M phases to induce apoptosis in the G1 phase of an IFNAR2 expressing hepatocellular carcinoma cell line [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(34): 23786-23795. DOI: 10.1074/jbc.M114.551879.
- [19] MULLALLY A, BRUEDIGAM C, POVEROMO L, et al. Depletion of Jak2V617F myeloproliferative neoplasm-propagating stem cells by interferon- α in a murine model of polycythemia vera [J]. *Blood*, 2013, 121(18): 3692-3702. DOI: 10.1182/blood-2012-05-432989.
- [20] YANG Y, SHAFFER A L, EMRE N C, et al. Exploiting synthetic lethality for the therapy of ABC diffuse large B cell lymphoma [J]. *Cancer Cell*, 2012, 21(6): 723-737. DOI: 10.1016/j.ccr.2012.05.024.
- [21] SWANN J B, HAYAKAWA Y, ZERFAFA N, et al. Type I IFN contributes to NK cell homeostasis, activation, and antitumor function [J]. *J Immunol*, 2007, 178(12): 7540-7549. DOI: 10.4049/jimmunol.178.12.7540.
- [22] DUNN G P, BRUCE A T, SHEEHAN K C, et al. A critical function for type I interferons in cancer immunoeediting [J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(7): 722-729. DOI: 10.1038/ni1213.
- [23] DIAMOND M S, KINDER M, MATSUSHITA H, et al. Type I interferon is selectively required by dendritic cells for immune rejection of tumors [J]. *J Exp Med*, 2011, 208(10): 1989-2003. DOI: 10.1084/jem.20101158.
- [24] SISIRAK V, FAGET J, GOBERT M, et al. Impaired IFN- α production by plasmacytoid dendritic cells favors regulatory T cell expansion that may contribute to breast cancer progression [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(20): 5188-5197. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3468.
- [25] HOU J, ZHOU Y, ZHENG Y, et al. Hepatic RIG-I predicts survival and interferon- α therapeutic response in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(1): 49-63. DOI: 10.1016/j.ccr.2013.11.011.
- [26] HERZER K, HOFMANN T G, TEUFEL A, et al. IFN- α -induced apoptosis in hepatocellular carcinoma involves promyelocytic leukemia protein and TRAIL independently of p53 [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(3): 855-862. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2831.
- [27] JI J, SHI J, BUDHU A, et al. MicroRNA expression, survival, and response to interferon in liver cancer [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(15): 1437-1447. DOI: 10.1056/NEJMoa0901282.
- [28] SISTIGU A, YAMAZAKI T, VACCHELLI E, et al. Cancer cell-autonomous contribution of type I interferon signaling to the efficacy of chemotherapy [J]. *Nat Med*, 2014, 20(11): 1301-1309. DOI: 10.1038/nm.3708.
- [29] YANG H, YAMAZAKI T, PIETROCOLA F, et al. STAT3 inhibition enhances the therapeutic efficacy of immunogenic chemotherapy by stimulating type I interferon production by cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(18): 3812-3822. DOI: 10.1158/0008-

5472. CAN-15-1122.
- [30] SCHIAVONI G, SISTIGU A, VALENTINI M, et al. Cyclophosphamide synergizes with type I interferons through systemic dendritic cell reactivation and induction of immunogenic tumor apoptosis[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(3): 768-778. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2788.
- [31] BURNETTE B C, LIANG H, LEE Y, et al. The efficacy of radiotherapy relies upon induction of type I interferon-dependent innate and adaptive immunity[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(7): 2488-2496. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2820.
- [32] DENG L, LIANG H, XU M, et al. STING-dependent cytosolic DNA sensing promotes radiation-induced type I interferon dependent antitumor immunity in immunogenic tumors[J]. *Immunity*, 2014, 41(5): 843-852. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.10.019.
- [33] ZHANG Y, YERUVA L, MARINOV A, et al. The DNA sensor, cyclic GMP-AMP synthase, is essential for induction of IFN- β during Chlamydia trachomatis infection[J]. *J Immunol*, 2014, 193(5): 2394-2404. DOI: 10.4049/jimmunol.1302718.
- [34] STAGG J, LOI S, DIVISEKERA U, et al. Anti-ErbB-2 mAb therapy requires type I and II interferons and synergizes with anti-PD-1 or anti-CD137 mAb therapy[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(17): 7142-7147. DOI: 10.1073/pnas.1016569108.
- [35] ETO M, KAWANO Y, HIRAO Y, et al. Phase II clinical trial of sorafenib plus interferon-alpha treatment for patients with metastatic renal cell carcinoma in Japan[J/OL]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 667[2016-07-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4600287/>. DOI: 10.1186/s12885-015-1675-1.
- [36] TAKEUCHI A, ETO M, TATSUGAMI K, et al. Mechanism of synergistic antitumor effect of sorafenib and interferon- α on treatment of renal cell carcinoma[J]. *J Urol*, 2010, 184(6): 2549-2556. DOI: 10.1016/j.juro.2010.07.033.
- [37] YANG X, ZHANG X, FU M L, et al. Targeting the tumor microenvironment with interferon- β bridges innate and adaptive immune responses[J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(1): 37-48. DOI: 10.1016/j.ccr.2013.12.004.
- [38] LOTRICH F E. Major depression during interferon- α treatment: vulnerability and prevention[J]. *Dialogues Clin Neurosci*, 2009, 11(4): 417-425. PMID: 20135899.
- [39] KREUTZER K, BONNEKOH B, FRANKE I, et al. Sarcoidosis, myasthenia gravis and anterior ischaemic optic neuropathy: severe side effects of adjuvant interferon- α therapy in malignant melanoma? [J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2004, 2(8): 689-694. PMID: 16279234.
- [40] ASLAM H, QADEER R, KASHIF S M, et al. Unique side effects of interferon[J]. *J Pak Med Assoc*, 2015, 65(8): 895-897. PMID: 26228341.
- [41] MAAN R, VAN DER MEER A J, HANSEN B E, et al. Risk of infections during interferon-based treatment in patients with chronic hepatitis C virus infection and advanced hepatic fibrosis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30(6): 1057-1064. DOI: 10.1111/jgh.12929.
- [42] GARCIN G, PAUL F, STAUFENBIEL M, et al. High efficiency cell-specific targeting of cytokine activity[J/OL]. *Nat Commun*, 2014, 5: 3016[2016-07-16]. <http://www.nature.com/articles/ncomms4016>. DOI: 10.1038/ncomms4016.
- [43] GALLUZZI L, VACCHELLI E, BRAVO-SAN PEDRO J M, et al. Classification of current anticancer immunotherapies [J/OL]. *Oncotarget*, 2014, 5(24): 12472-12508[2016-07-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4350348/>. DOI: 10.18632/oncotarget.2998.
- [44] JIANG W, ZHANG C, TIAN Z, et al. hIFN- α gene modification augments human natural killer cell line anti-human hepatocellular carcinoma function[J]. *Gene Ther*, 2013, 20(11): 1062-1069. DOI: 10.1038/gt.2013.31.
- [45] HASHIMOTO H, UEDA R, NARUMI K, et al. Type I IFN gene delivery suppresses regulatory T cells within tumors[J]. *Cancer Gene Ther*, 2014, 21(12): 532-541. DOI: 10.1038/cgt.2014.60.
- [46] GUNGOR B, YAGCI F C, TINCER G, et al. CpG ODN nanorings induce IFN α from plasmacytoid dendritic cells and demonstrate potent vaccine adjuvant activity[J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(235): 235ra61. DOI: 10.1126/scitranslmed.3007909.
- [47] ARANDA F, VACCHELLI E, OBRIST F, et al. Trial watch: Toll-like receptor agonists in oncological indications [J/OL]. *Oncology*, 2014, 3: e29179[2016-07-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4091055/>. DOI: 10.4161/onci.29179.
- [48] AIDA K, MIYAKAWA R, SUZUKI K, et al. Suppression of Tregs by anti-glucocorticoid induced TNF receptor antibody enhances the antitumor immunity of interferon- α gene therapy for pancreatic cancer[J]. *Cancer Sci*, 2014, 105(2): 159-167. DOI: 10.1111/cas.12332.
- [49] TAKAHA N, NAKANISHI H, KIMURA Y, et al. Significant induction of apoptosis in renal cell carcinoma cells transfected with cationic multilamellar liposomes containing the human interferon- β gene through activation of the intracellular type I interferon signal pathway[J]. *Int J Oncol*, 2012, 40(5): 1441-1446. DOI: 10.3892/ijo.2012.1377.

[收稿日期] 2016 - 07 - 18

[修回日期] 2016 - 10 - 19

[本文编辑] 党瑞山

欢迎访问《中国肿瘤生物治疗杂志》网站 www.biother.org