

·新视点·

肿瘤发生受免疫监视么?*

张香月¹⁾ 李志广¹⁾ 秦志海^{1,2)**}⁽¹⁾中国科学院生物物理研究所感染与免疫中心, 北京 100101;⁽²⁾*Institute of Immunology, Free University of Berlin, Berlin 12200, Germany*

人的思想不应屈从于某种教条、某个政党、一时的激情或某种利益, 更不应屈从于某种成见或任何其他因素, 而只能服从于客观事实。一旦屈从于什么, 就意味着思想的消亡。

——亨利·庞加莱

摘要 机体的免疫系统, 尤其是胸腺来源的 T 淋巴细胞是否能够识别并特异地清除体内随机出现的恶变细胞, 对肿瘤的发生行使“免疫监视”, 长期以来一直是免疫学界一个悬而未决的关键问题。近年来, 由于生物技术的迅猛发展, 基因敲除小鼠的问世, 人们发现 T 淋巴细胞及其产物 γ -干扰素等的缺陷可以导致机体对化学致癌物甲基胆蒎 (methylcholanthrene, MCA) 的敏感性增强。这使一度受到冷漠的肿瘤免疫监视理论再度“复兴”, 并孕育出肿瘤的“免疫编辑”假说。然而, 亦有一些科学家认为在甲基胆蒎致癌过程中, 机体反应的靶子很可能是异物甲基胆蒎而不是肿瘤细胞, 要证明肿瘤免疫监视理论, 尚缺乏新的证据。

关键词 肿瘤, 免疫监视, 甲基胆蒎

学科分类号 R392.3, R73

早在 20 世纪初(1909 年), 著名免疫学家 Ehrlich^[1]就曾设想“如果没有免疫系统对肿瘤发生的抑制作用, 肿瘤发生率可能会比现实高得多。”这一设想引发了人们对于机体的免疫系统是否可以控制新生物肿瘤发生这一问题长达近一个世纪的激烈争论。20 世纪 50 年代末到 60 年代初随着人们对于移植免疫、肿瘤免疫以及免疫遗传学知识的积累, Burnet 以及 Thomas 发展和完善了免疫系统应该具有抗肿瘤功能的理论。Burnet 的观点主要来自免疫耐受, 他认为肿瘤的新生抗原将会激发有效的免疫反应并将其清除^[2-4]; Thomas 的观点主要来自于进化论, 他认为复杂的多细胞有机体一定具有与免疫排斥相类似的机制以抵御机体新生的肿瘤赘生物^[5]。随着小鼠肿瘤特异性抗原的发现^[6], 1970 年 Burnet^[7]正式提出了“肿瘤免疫监视”(cancer immunosurveillance)这一理论假说。该理论的核心是“机体胸腺来源的哨兵细胞会持续不断地监视新生的转化细胞。”

“肿瘤免疫监视”理论一经提出, 许多实验就接踵而来以验证它的正确性——即免疫缺陷个体是否对化学致癌物更敏感? 其自发肿瘤的发生率是否会比正常个体明显增高^[8, 9]? 实验模型包括对新生

小鼠实施胸腺切除术^[9-12]和使用抗淋巴细胞血清以及药物^[9]来抑制免疫系统的功能等, 但实验结果并不一致^[9-14]。不过有一点得到大家认同的是, 在免疫缺陷小鼠中, 病毒相关肿瘤及自发性淋巴瘤的发生率会增高, 其原因很可能是免疫无能小鼠与免疫功能正常小鼠相比, 其淋巴系统不能有效地控制病毒感染^[9, 15], 而免疫系统对病毒的免疫监视功能早已为人们所接受。

无胸腺的裸鼠为免疫学家使用遗传学改变的实验动物模型来研究肿瘤和免疫系统的相互关系奠定了基础^[16, 17]。Stutman 等^[18-20]进行了大量的基于裸鼠的动物实验, 其实验结果表明: 自发的和甲基胆蒎诱导的肿瘤, 在裸鼠和同窝对照鼠之间无论在发生率还是在潜伏期上均无明显差异。Rygaard 和 Povlsen^[21, 22]对多达 10 800 只裸鼠进行了长达 3~7 个月的实验观察, 进一步证实了上述结果。

*国家自然科学基金资助项目(30471571), 中国科学院“百人计划”研究项目和德意志研究联合会基金(10-1535-BI 2)资助项目。

**通讯联系人。

Tel: 010-64888435, 64848257, Fax: 010-64848257

E-mail: zhihaiph@yahoo.com

收稿日期: 2005-05-24, 接受日期: 2005-06-30

与此同时, 临床研究结果表明, 原发和继发性免疫缺陷患者(如: 艾滋病患者、为了防止移植排斥反应而使用免疫抑制剂的肾移植患者等)除淋巴网状肿瘤外, 其他常见肿瘤的发生率并无明显增加^[23].

基于裸鼠的实验结果在当时令人信服, 加上临床上缺乏有力的证据, 肿瘤免疫监视理论一下子被冷漠了数十年. 肿瘤免疫的研究重心也转移到了寻找新的肿瘤特异性抗原、鉴定其细胞和分子生物学基础以及寻求有效的肿瘤免疫治疗方法上.

1 肿瘤免疫监视理论的复兴

近些年来, 多种免疫缺陷型基因敲除小鼠的问世, 为免疫学家重新认识肿瘤发生和免疫应答的相互关系提供了新的研究平台. 几项基于化学致癌物甲基胆蒎(methylcholanthrene, MCA)诱发肿瘤的实验结果重新唤起了人们对肿瘤免疫监视理论的研究热情:

以 C57BL/6 为背景的穿孔素(perforin)基因敲除小鼠和野生型小鼠相比较, 甲基胆蒎诱导的肿瘤发生率有所增加^[24]. 由于穿孔素是杀伤性 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞等进行杀伤时所必需的效应分子^[25], 其缺陷引起肿瘤发生率的增加自然会被理解为肿瘤免疫监视的证据. 然而值得注意的是, 在同一实验中, 作者发现 CD8⁺杀伤性 T 淋巴细胞的缺陷并不影响小鼠对甲基胆蒎诱发肿瘤的敏感性^[24].

缺乏 IFN- γ 受体或者缺乏在其信号传导途径中发挥重要功能的信号转导和转录激活因子 STAT1, 可以使 129/Sv/Ev 小鼠对 MCA 诱发肿瘤的敏感性与野生型小鼠相比明显增高, 成瘤数增多、潜伏期缩短^[26]. 同时, 作者发现抑癌基因 p53 和 IFN- γ 受体基因联合缺陷小鼠与仅有 p53 基因缺陷的小鼠相比自发肿瘤的发生率会增加^[26].

重组激活酶基因 RAG-2 敲除小鼠和野生型小鼠相比较, 甲基胆蒎诱导的肿瘤发生率也有所增加^[27]. 重组激活酶参与双链 DNA 断裂的修复, 其基因的敲除会导致 NKT、T 及 B 淋巴细胞的缺失^[28]. 这一结果被认为是特异性免疫参与免疫监视的有力证据, 而其与 Stutman 等进行的裸鼠实验结果的分歧, 被作者解释为裸鼠尚有部分 T 淋巴细胞功能^[29]. 但是, 若使小鼠同时失去 RAG-2 和 IFN- γ 受体基因, 甲基胆蒎诱导的肿瘤发生率和仅有 IFN- γ 受体单基因缺陷的小鼠相比, 并没有显著性增加, 提示这两条途径可能有重叠^[27]. 在 perforin 和

IFN- γ , 以及两者同时缺失时可以观察到相类似的实验结果^[30]. 换句话说, T 淋巴细胞的作用也可以被解释为 IFN- γ 的一个来源.

也许最为重要的发现是, 老年 RAG-2、IFN- γ 或 IFN- γ 受体基因敲除小鼠比野生型对照小鼠的肿瘤自发率高, 尽管肿瘤的类型主要是胃肠道肿瘤和淋巴瘤^[26, 27, 31]. 作者对这一现象的解释是, 免疫系统正常的小鼠肿瘤发生率和 RAG-2 基因敲除小鼠本来应该是一样的, 只是在前者的肿瘤细胞可能被 T 细胞所识别进而清除掉了^[29].

如将 MCA 诱导的肿瘤细胞注射到野生型小鼠体内, 来源于野生型小鼠的瘤细胞比来源于 RAG-2 基因敲除鼠的瘤细胞生长快. 由此得到的结论是: 在免疫正常的对照鼠体内产生了肿瘤的免疫逃逸株. 因此这些肿瘤细胞免疫原性低, 而致肿瘤能力高^[27].

在上述结果发表之后, 又有一些科学家对其他类型的免疫缺陷小鼠对甲基胆蒎致癌的敏感性进行了观察. 2002 年, Schreiber 等^[29]根据近年来的实验数据, 在肿瘤免疫监视理论的基础上提出了肿瘤的“免疫编辑(cancer immunoediting)”学说, 即所谓的 3E 学说: 肿瘤发生初期肿瘤细胞被免疫系统的清除(elimination), 之后肿瘤生长与免疫清除的平衡(equilibrium)和后期肿瘤细胞对免疫监视机制的逃逸(escape). 当恶变细胞绕过自身肿瘤抑制机制后会遭遇机体免疫系统的监视, 通过一系列细胞因子以及非特异性和特异性杀伤细胞的作用来清除肿瘤细胞; 在平衡阶段, 清除阶段幸存下来的肿瘤变异细胞经过了机体免疫系统的“雕塑”后具有相对较低的免疫原性, 它们可以和机体的免疫系统长期处于势均力敌的平衡状态; 接下来是逃逸阶段, 在平衡阶段选择下来的肿瘤细胞可以在免疫功能正常的机体中利用一系列逃逸机制冲破阻碍进行性生长, 发展成为临床可见的肿瘤块^[29, 32, 33].

2 对特异性免疫参与肿瘤监视证据的质疑

肿瘤免疫监视理论的核心, 也就是长期以来人们对该理论的争论焦点, 是肿瘤细胞在恶变过程中可能出现的新生抗原是否会被机体的获得性免疫反应机制所识别, 进而引起恶变细胞的免疫清除. 因此, 证明 T 淋巴细胞的参与免疫监视过程中的抗原特异性是复兴肿瘤免疫监视理论的关键. 然而, 近年来的实验结果其实并不能证实这一点, 存在的问题可以归纳为以下几点:

2.1 实验对照的合理性

近年来, 用来证明肿瘤免疫监视理论的大多数实验没有采用同窝小鼠 (littermates) 做对照^[32]. 所分析的多种免疫缺陷型基因敲除小鼠往往是当地饲养的, 而作为对照组的野生型小鼠则是从外地购买的. 前者已适应了当地各类微生物构成的微环境, 而后者则可能对其发生各类生理或病理性反应. 有证据表明, 局部的炎症反应可诱导机体其他组织器官的 IFN- γ 依赖的 MHC 分子表达^[34]. 如将无菌小鼠转移到一个常规的饲养环境中, 其体内 MHC 分子的表达量将会增高, 提示环境改变可能引起体内 IFN- γ 水平的提高^[35]. 即使实验是在特殊的无菌条件下操作完成的, 在食物、空气和水等方面也可能存在着多种的环境差异, 进而影响体内的 IFN- γ 水平. 而这方面因素造成的对实验结果的影响与实验目的无关. 我们最近得到的一些初步实验结果表明, 长期服用广谱抗生素的小鼠其 MCA 诱导肿瘤的发生率 and 对照小鼠相比较有所下降(未发表数据), 其机制尚在研究中.

另外, 在构建基因敲除小鼠过程中由于胚胎干细胞的变化所引发的遗传或表现型性状方面的改变, 同种小鼠在不同环境下长期饲养造成的基因漂移(drift)^[36]等因素都是未知的而且难以排除. 事实上, 同中求异是任何科学实验务必遵守的最基本法则, 而使用同窝小鼠做对照也许是分析各类免疫缺陷型基因敲除小鼠对化学物致癌敏感性的唯一选择. 值得一提的是, 目前被很多人否定了的在 20 世纪 70 年代 Stutman 进行的裸鼠实验中, 则严格地采用了同窝小鼠做对比^[18-20]. 众所周知, 裸鼠体内尽管存在一些非胸腺来源的淋巴细胞, 但是其特异性免疫系统的缺陷还是不可否认的.

2.2 关键性结果的分歧

或许是由于对照小鼠的选择不同, MCA 应用方法的不同, 或各地实验室微环境的不同等多方面差异, 近年来用于证明肿瘤免疫监视理论的一些关键性实验结果因实验室而不尽相同. 举例如下.

T 细胞是否参与, 有无特异性: 事实上, 与 Schreiber 实验室结果不一致的除了 Stutman 的裸鼠实验以外, Engel 等^[37]在几年前曾采用 SCID 小鼠来分析机体对 MCA 的敏感性, 也未发现 T 和 B 淋巴细胞的缺陷会影响 MCA 肿瘤的发生率和潜伏期的长短. 我们用 RAG1 基因敲除小鼠的实验表明, 和 RAG1^{+/+}小鼠相比, RAG1^{-/-}小鼠对 MCA 的敏感性略有增加^[38]. 为了研究 T 细胞是否特异地参与了对

MCA 肿瘤发生的监控, 我们将 P14 和 OT1 等特异的 T 细胞受体转基因小鼠交配到 RAG1^{-/-}小鼠背景上, 使其子代小鼠只具有一种已知抗原特异性的 T 细胞, 而没有任何潜在的针对其他(肿瘤)抗原起反应的 T 细胞. P14 小鼠的 T 细胞(CD8⁺)能特异地识别 LCMV 来源受 H-2D^b 限制的糖蛋白 gp33, 而 OT1 小鼠的 CD8⁺T 细胞可以特异地识别 H-2K^b 限制的 OVA 来源的肽段 SIINFEKL. 在 MCA 肿瘤诱导实验中我们发现, 单一抗原特异性 T 细胞的存在(如 P14⁺/RAG1^{-/-}或 OT1⁺/RAG1^{-/-})就可增强小鼠对 MCA 致癌作用的抵抗. 提示 T 细胞对 MCA 诱导肿瘤的抑制作用不存在 T 细胞受体的限制, 很可能是非特异的(未发表数据).

杀伤机制是否参与: 我们在研究杀伤因子穿孔素的缺陷对甲基胆蒽致癌率的影响时发现, 穿孔素缺陷组和对照组在肿瘤发生的潜伏期和发生频率上均无显著差别, 无论是采用不同剂量的 MCA, 还是采取不同的注射方法都不影响实验结果^[38]. 而这一点与 Smyth^[24, 31, 39]的实验结果明显不同. 此外, 我们的实验表明, 当 FasL、TNF-R1 以及 TNF-R2 等基因缺陷时, 小鼠的 MCA 肿瘤诱发率亦无明显增加(未发表数据).

免疫缺陷对 P53 缺失性肿瘤的影响: 为分析 IFN- γ 缺陷对 P53 缺失性肿瘤发生的影响, 我们将 IFN- γ R 基因敲除鼠与抑癌基因 P53 基因敲除鼠进行了交配. 对肿瘤形成的观察结果表明: IFN- γ R^{+/+}/P53^{-/-}与 IFN- γ R^{-/-}/P53^{-/-}相比, 肿瘤发生的潜伏期和频率均完全相同. 为了延长肿瘤发生的潜伏期, 提高比较的敏感性, 我们又对 IFN- γ R^{+/+}/P53^{+/+}和 IFN- γ R^{-/-}/P53^{+/+}小鼠进行了比较, 在这两组之间同样未发现任何差别^[40]. 在相似的实验里, Schreiber 等只研究了 P53^{-/-}小鼠的肿瘤形成, 发现 IFN- γ R 的缺陷可使该小鼠的自发肿瘤有所增加, 肿瘤类型也有所不同^[26].

免疫缺陷对自发肿瘤的影响: Schreiber 及其同事报道, 老年 RAG-2^{-/-}小鼠的自发肿瘤与野生型对照小鼠相比较明显增多, 主要是肠道肿瘤及个别肺腺癌^[27]. 而 IFN- γ 和穿孔素基因敲除小鼠的自发淋巴瘤也明显增加, 尚有少部分患肺部肿瘤^[39]. 然而, 这些实验都未能排除隐性感染对结果的干扰. 我们知道, 关键性免疫因子的缺陷很可能导致机体对某些病原微生物的敏感性增强, 而隐性感染造成的慢性炎症与肿瘤的形成有关^[41]. 值得注意的是, 最近有报道指出 IFN- γ 缺陷小鼠自发肿瘤形

成可以被广谱抗生素所抑制^[42],而在没有螺旋菌(helicobacter)感染的情况下老年 RAG-2^{-/-}小鼠也不会出现肠道肿瘤^[43].

2.3 肿瘤移植实验模型的局限性

用于复兴肿瘤免疫监视理论的大多数结果是建立在甲基胆蒎诱导肿瘤和一些移植肿瘤实验模型上.然而在这两种不同的模型中,抗肿瘤免疫机制很可能是不同的^[44].前者,T淋巴细胞是否参与及如何参与尚不清楚,而后者更加接近于移植瘤被排斥的免疫机制,即依赖于抗原特异的、主要组织相容性复合体限制的 $\alpha\beta^+$ T淋巴细胞^[41, 44, 45].正如我们所观察到的,机体对于移植肿瘤的抑制和对MCA诱导肿瘤的抵抗是由不同的机制介导的,它们彼此间很难互相解释.在MCA诱发肿瘤过程中,保护性反应的靶点是化学致癌物,而不是肿瘤.无论如何,用肿瘤移植实验来解释机体抵御MCA致癌作用的保护性机制是不合适的,除非我们能够证明在MCA注射初期的宿主体内肿瘤形成了,随后又被激活的T淋巴细胞特异地清除了.但是这种设想似乎是不可能的,因为在注射了MCA的小鼠体内生长良好的肿瘤如果被分离出来,再移植到同一只小鼠上,它们会被排斥掉^[46].

2.4 结论的夸张倾向

我们认为迄今还缺乏新的有力证据来证明T淋巴细胞介导的特异性免疫反应和化学致癌物诱导的或自发的肿瘤形成有关.在大多数实验里所采用的模型都是在肌内或皮下注射MCA诱导肿瘤的发生.而在研究自发肿瘤时,又不能排除慢性炎症和微环境对实验结果的影响.临床上,原发和继发性免疫缺陷病人除淋巴网状肿瘤外,其他肿瘤的发生率并无明显增加.而增加了发病率的肿瘤大多和病毒,如EBV、HBV和HPV等感染有关.免疫系统对病毒感染的控制以及对表达病毒抗原的肿瘤细胞的特异性杀伤,都可以起到对肿瘤的免疫监视效应^[44].但是,获得性免疫反应是否能够将绝大多数并不携带有病毒抗原的肿瘤细胞特异地识别并清除掉,还是一个亟待回答的问题.

3 异物反应是机体抵抗MCA诱发肿瘤的有效机制

我们在最近的十几年里,采用MCA诱导肿瘤发生这一实验模型,对多种免疫细胞、淋巴因子和杀伤机制相关的基因敲除小鼠进行了研究(表1).发现IFN- γ 系统虽然在机体控制MCA诱导肿瘤的

发生过程中起着关键性作用,但与自发肿瘤以及p53缺失性肿瘤的形成无关^[40].当采用二甲基苯并蒎(DMBA)和12-O-十四烷酰佛波醇-13-乙酯(TPA)在小鼠表皮进行慢性二步致癌时,我们发现,IFN- γ 的缺陷不仅不增加反而可以减少乳头状瘤的发生(未发表数据).这表明IFN- γ 有可能和TNF相类似,在炎症反应过程中有促炎作用^[47],而炎症对肿瘤发生的促进作用是众所周知的^[48].

Table 1 Methylcholanthrene induced tumorigenesis in different immunodeficient mice

表1 免疫细胞或免疫功能(淋巴因子,杀伤机制)缺陷对MCA诱发小鼠成纤维细胞肉瘤的影响

小鼠	缺陷	甲基胆蒎致癌性*
IFN γ ^{-/-}	IFN γ	增高
IFN γ R ^{-/-}	IFN γ receptor	增高
IL4 ^{-/-}	IL4	轻微降低
IL5 ^{-/-}	IL5	无差异
IL6 ^{-/-}	IL6	无差异
IL10 ^{-/-}	IL10	无差异
Pfp ^{-/-}	Perforin	无差异
FasL ^{-/-}	Fas ligand	无差异
TNFR1 ^{-/-}	TNF receptor 1	无差异
TNFR2 ^{-/-}	TNF receptor 2	无差异
TNFR1/2 ^{-/-}	TNF receptor 1/2	无差异
Nude	T cells	无差异
SCID	T/B cells	轻微增高
μ MT ^{-/-}	B cells	轻微降低
Rag1 ^{-/-}	T/B cells	轻微增高

*在各类免疫缺陷小鼠与同窝对照小鼠的肌肉内或皮下注射MCA后,观察肿瘤的发生. IFN- γ , IFN- γ R和Rag1的缺乏使小鼠对MCA致癌作用更敏感,而IL-4和B细胞的缺乏则降低小鼠对MCA的敏感性.

为了阐明机体抵抗MCA诱发肿瘤的机制,搞清在MCA注射部位的局部反应,我们进行了一系列免疫组化分析^[40].在MCA注入肌肉内或皮下的初期,我们发现MCA首先引起组织损伤,之后诱发了一系列以非特异性免疫反应为主导的组织修复过程.在反应过程中,MCA被周围的纤维组织所包被,不能继续对其周围的组织细胞发挥致突变作用.而在IFN- γ 或IFN- γ 受体缺陷小鼠体内,异物反应明显减弱,MCA的扩散得不到限制,这可能和该类小鼠对MCA的致癌作用比对照小鼠更为敏感有关^[40].另外,这种MCA被纤维包膜所包被的异物反应产物在小鼠体内可以长期存在,而不诱发

肿瘤的形成. 最近我们发现, 如采用局部注射胶原蛋白酶的方法来破坏这种包被 MCA 的纤维包膜, 会重新诱导肿瘤的发生(未发表数据). 因此, 针对化学致癌物的异物反应很可能是机体抗肿瘤发生的第一道重要防线(图 1).

事实上, 无论缺乏哪一种能产生 IFN- γ 的细胞, $\alpha\beta^+$ T 细胞、 $\gamma\delta^+$ T 细胞, 自然杀伤性细胞 (NK) 或者是自然杀伤性 T 细胞 (NKT) 等, 小鼠都

可能出现对 MCA 致癌敏感性的增加^[3]. 这是因为在这些小鼠体内 IFN- γ 的减少引起异物反应的障碍所致. 需要强调的是, 我们目前的结果并不能排除其他抗肿瘤发生机制的存在, 如 IFN- γ 是否也会像 IL-12 一样对 DNA 的修复发挥促进作用, 进而减少肿瘤的发生^[49]. 至于 T 淋巴细胞是否可以通过对肿瘤抗原的特异性识别并加以清除来参与肿瘤的免疫监视, 尚有待于进一步研究 (图 1).

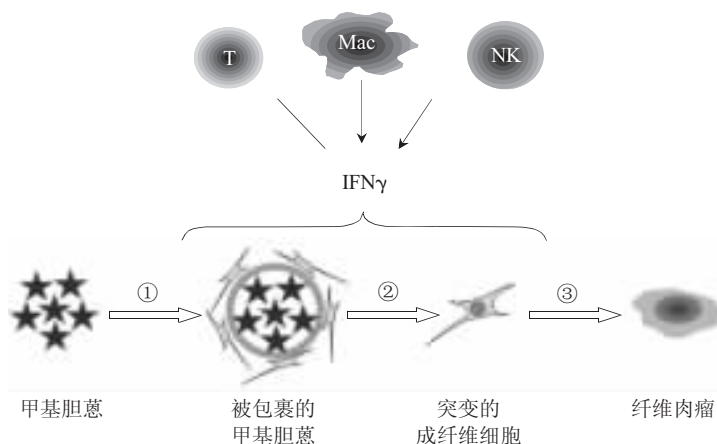


Fig. 1 Potential mechanisms of IFN γ mediated inhibition of chemical carcinogenesis

图 1 IFN- γ 抗甲基胆蒎诱发肿瘤的潜在机制

①促进机体对化学致癌物的异物反应, 导致 MCA 被纤维包膜所包被; ②促进 DNA 修复, 减少成纤维细胞的突变; ③增强肿瘤免疫监视功能, 清除转化细胞.

4 总 结

生物实验技术的每一重大进展都将无疑地推动人们对一些免疫学基本问题的深入研究. 目前对肿瘤免疫监视理论的研究手段还局限于观察 MCA 对一些免疫细胞或免疫分子基因敲除小鼠的肿瘤诱导上, 还有个别实验涉及到对一些小鼠的自发肿瘤的分析. 除 IFN- γ 系统在皮下或肌肉内注射 MCA 诱发肿瘤的模型上有明显的抗肿瘤作用外, 其他很多实验结果尚有待于重复. 因此, 我们认为要证明肿瘤免疫监视理论, 即 T 淋巴细胞能够特异地识别并清除恶变的肿瘤细胞尚缺乏新的实验证据.

参 考 文 献

- 1 Ehrlich P. Über den jetzigen Stand der Karzinomforschung. Ned Tijdschr Geneesk, 1909, 5: 273
- 2 Burnet F M. Cancer; a biological approach. I. The processes of control. Br Med J, 1957, 6 (5022):779~786

- 3 Burnet F M. Immunological factors in the process of carcinogenesis. Br Med Bull, 1964, 20: 154~158
- 4 Burnet F M. Immunological surveillance in neoplasia. Transplant Rev, 1971, 7, 3~25
- 5 Thomas L. Cellular and Humoral. In: Lawrence H S ed. Aspects of the Hypersensitive States Discussion. New York: Hoeber-Harper, 1959. 529~532
- 6 Old L J, Boyse E A. Immunology of Experimental Tumors. Annu Rev Med, 1964, 15: 167~186
- 7 Burnet F M. The concept of immunological surveillance. Prog Exp Tumor Res, 1970, 13: 1~27
- 8 Kaplan H S. Role of immunologic disturbance in human oncogenesis: some facts and fancies. Br J Cancer, 1971, 25 (4): 620~634
- 9 Stutman O. Immunodepression and malignancy. Adv Cancer Res, 1975, 22: 261~422
- 10 Grant G A, Miller J F. Effect of neonatal thymectomy on the induction of sarcomata in C57BL mice. Nature, 1965, 205 (976): 1124~1125
- 11 Nishizuka Y, Nakakuki K, Usui M. Enhancing effect of thymectomy

- on hepatotumorigenesis in Swiss mice following neonatal injection of 20-methylcholanthrene. *Nature*, 1965, **205**: 1236~1238
- 12 Trainin N, Linker-Israeli M, Small M, *et al.* Enhancement of lung adenoma formation by neonatal thymectomy in mice treated with 7, 12-dimethylbenz(a)anthracene or urethan. *Int J Cancer*, 1967, **2**: 326~336
 - 13 Burstein N A, Law L W. Neonatal thymectomy and non-viral mammary tumours in mice. *Nature*, 1971, **231**: 450~452
 - 14 Sanford B H, Kohn H I, Daly J J, *et al.* Long-term spontaneous tumor incidence in neonatally thymectomized mice. *J Immunol*, 1973, **110**: 1437~1439
 - 15 Klein G. Immunological surveillance against neoplasia. *Harvey Lect*, 1973, (69): 71~102
 - 16 Flanagan S P. 'Nude', a new hairless gene with pleiotropic effects in the mouse. *Genet Res*, 1966, **8** (3): 295~309
 - 17 Pantelouris E M. Absence of thymus in a mouse mutant. *Nature*, 1968, **217** (126): 370~371
 - 18 Stutman O. In *Proceedings of the International Workshop on Nude Mice*, Vol 1. In: Rygaard J, Poulsen C eds. Gustav Fischer: Stuttgart, 1973. 257~264
 - 19 Stutman O. Tumor development after 3-methylcholanthrene in immunologically deficient athymic-nude mice. *Science*, 1974, **183** (124): 534~536
 - 20 Stutman O. Chemical carcinogenesis in nude mice: comparison between nude mice from homozygous and heterozygous matings and effect of age and carcinogen dose. *J Natl Cancer Inst*, 1979, **2** (2): 353~358
 - 21 Rygaard J, Povlsen C O. The mouse mutant nude does not develop spontaneous tumours. An argument against immunological surveillance. *Acta Pathol Microbiol Scand.[B] Microbiol Immunol*, 1974, **82**: 99~106
 - 22 Rygaard J, Povlsen C O. Is immunological surveillance not a cell-mediated immune function?. *Transplantation*, 1974, **17**: 135~136
 - 23 Schreiber H. Tumor immunology. In: Paul W E ed. *Fundamental Immunology*. 3rd. New York: Raven Press, 1993. 1143~1178
 - 24 van den Broek M E, Kagi D, Ossendorp F, *et al.* Decreased tumor surveillance in perforin-deficient mice. *J Exp Med*, 1996, **184**(5): 1781~1790
 - 25 Russell J H, Ley T J. Lymphocyte-mediated cytotoxicity. *Annu Rev Immunol*, 2002, **20**: 323~370
 - 26 Kaplan D H, Shankaran V, Dighe A S, *et al.* Demonstration of an interferon gamma-dependent tumor surveillance system in immunocompetent mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, **95**(13): 7556~7561
 - 27 Shankaran V, Ikeda H, Bruce A T, *et al.* IFN γ and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. *Nature*, 2001, **410** (6832): 1107~1111
 - 28 Shinkai Y, Rathbun G, Lam K P, *et al.* RAG-2-deficient mice lack mature lymphocytes owing to inability to initiate V(D)J rearrangement. *Cell*, 1992, **68** (5): 855~867
 - 29 Dunn G P, Bruce A T, Ikeda H, *et al.* Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol*, 2002, **3**(11): 991~998
 - 30 Street S E, Cretney E, Smyth M J. Perforin and interferon- γ activities independently control tumor initiation, growth, and metastasis. *Blood*, 2001, **97** (1): 192~197
 - 31 Street S E, Trapani J A, MacGregor D, *et al.* Suppression of lymphoma and epithelial malignancies effected by interferon γ . *J Exp Med*, 2002, **196** (1): 129~134
 - 32 Dunn G P, Old L J, Schreiber R D. The three Es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol*, 2004, **22**: 329~360
 - 33 Dunn G P, Old L J, Schreiber R D. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity*, 2004, **21** (2): 137~148
 - 34 Halloran P F, Autenried P, Ramassar V, *et al.* Local T cell responses induce widespread MHC expression. Evidence that IFN- γ induces its own expression in remote sites. *J Immunol*, 1992, **148** (12): 3837~3846
 - 35 Cockfield S M, Urmson J, Pleasants J R, *et al.* The regulation of expression of MHC products in mice. Factors determining the level of expression in kidneys of normal mice. *J Immunol*, 1990, **144** (8): 2967~2974
 - 36 Humpherys D, Eggan K, Akutsu H, *et al.* Epigenetic instability in ES cells and cloned mice. *Science*, 2001, **293** (5527): 95~97
 - 37 Engel A M, Svane I M, Rygaard J, *et al.* MCA sarcomas induced in scid mice are more immunogenic than MCA sarcomas induced in congenic, immunocompetent mice. *Scand J Immunol*, 1997, **45**: 463~470
 - 38 Qin Z, Blankenstein T. A cancer immunosurveillance controversy. *Nat Immunol*, 2004, **5** (1): 3~4; author reply 4~5
 - 39 Smyth M J, Thia K Y, Street S E, *et al.* Differential tumor surveillance by natural killer (NK) and NKT cells. *J Exp Med*, 2000, **191** (4): 661~668
 - 40 Qin Z, Kim H J, Hemme J, *et al.* Inhibition of methylcholanthrene-induced carcinogenesis by an interferon gamma receptor-dependent foreign body reaction. *J Exp Med*, 2002, **195** (11): 1479~1490
 - 41 Schreiber H. Tumor Immunology. In: Paul W E ed. *Fundamental Immunology*. 5th. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins. ed. 2003, 1557~1592
 - 42 Enzler T, Gillessen S, Manis J P, *et al.* Deficiencies of GM-CSF and interferon gamma link inflammation and cancer. *J Exp Med*, 2003, **197** (9): 1213~1219
 - 43 Erdman S E, Pouthahidis T, Tomczak M, *et al.* CD4⁺ CD25⁺ regulatory T lymphocytes inhibit microbially induced colon cancer in Rag2-deficient mice. *Am J Pathol*, 2003, **162** (2): 691~702
 - 44 Blankenstein T, Qin Z. The role of IFN- γ in tumor transplantation immunity and inhibition of chemical carcinogenesis. *Curr Opin Immunol*, 2003, **15** (2): 148~154
 - 45 Qin Z, Blankenstein T. CD4⁺ T cell-mediated tumor rejection involves inhibition of angiogenesis that is dependent on IFN gamma receptor expression by nonhematopoietic cells. *Immunity*, 2000, **12** (6): 677~686

- 46 Klein G, Sjogren H O, Klein E, *et al.* Demonstration of resistance against methylcholanthrene-induced sarcomas in the primary autochthonous host. *Cancer Res*, 1960, **20**: 1561~1572
- 47 Moore R J, Owens D M, Stamp G, *et al.* Mice deficient in tumor necrosis factor- α are resistant to skin carcinogenesis. *Nat Med*. 1999, **5** (7): 828~831. Erratum in: *Nat Med*, 1999, **5** (9): 1087
- 48 Philip M, Rowley D A, Schreiber H. Inflammation as a tumor promoter in cancer induction. *Semin Cancer Biol*, 2004, **14** (6): 433~439
- 49 Schwarz A, Stander S, Berneburg M, *et al.* Interleukin-12 suppresses ultraviolet radiation-induced apoptosis by inducing DNA repair. *Nat Cell Biol*, 2002, **4** (1): 26~31

Cancer Immunosurveillance or Not?*

ZHANG Xiang-Yue¹⁾, LI Zhi-Guang¹⁾, QIN Zhi-Hai^{1,2)**}

¹⁾*Institute of Biophysics, The Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;*

²⁾*Institute of Immunology, Free University of Berlin, Berlin 12200, Germany)*

Abstract For a long time, it has been an intriguing but unresolved question whether the immune system, especially thymus derived T lymphocytes, can recognize and eliminate randomly occurring neoplastic cells, known as “Immunosurveillance”. With the development of biology and transgenic technology, scientists have in recent years found that deficiency of either IFN- γ or T cells in knockout mice increases their sensitivity to methylcholanthrene-induced tumorigenesis. This has been hailed as the “Renaissance” of cancer immunosurveillance in the field of immunology. Nevertheless, different views have also been raised claiming that there is still no new evidence for the specific immune response-mediated surveillance against cancer cells. A brief review of the different opinions on this topic is given.

Key words cancer, immunosurveillance, methylcholanthrene

*This work was supported by grants from The National Natural Sciences Foundation of China (30471571), The Program of “One Hundred Talented People” of The Chinese Academy of Sciences and the Deutsche Forschungsgemeinschaft(10-1535-BI 2).

**Corresponding author . Tel: 86-10-64888435, 64848257, Fax: 86-10-64848251, E-mail: zhihaiph@yahoo.com

Received: May 24, 2005 Accepted: June 30 2005