

肿瘤-树突状细胞融合疫苗研究进展*

陈晓丹 宋鑫**

(昆明医学院第三附属医院, 云南省肿瘤医院肿瘤生物治疗中心, 昆明 650118)

摘要 树突状细胞(DC)是功能最强的专职抗原呈递细胞, 在抗肿瘤免疫方面发挥着重要的作用. 以 DC 为基础的肿瘤疫苗的研究发展迅速, 其中效果最好的是 DC/ 肿瘤融合细胞疫苗——不仅具有 DC 的抗原呈递功能, 也持续产生内源性抗原肽. DC/ 肿瘤融合细胞疫苗不仅在动物实验中进行了大量的研究, 而且已经进入了 I / II 期临床试验, 结果表明, 融合细胞能有效地诱导肿瘤特异性 T 淋巴细胞反应, 病人也能很好地耐受. 就 DC/ 肿瘤融合疫苗的研究进展进行综述, 并对目前研究中存在的问题作了客观的分析.

关键词 肿瘤免疫治疗, 树突状细胞, 融合, 肿瘤疫苗

学科分类号 R73, R392

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2010.00160

自 1973 年 Steinman 和 Cohn^[1]报道树突状细胞(dendritic cells, DC)以来, 该细胞在医学界已被广泛和深入地研究. DC 细胞是目前所发现的功能最强的专职抗原呈递细胞(antigen presenting cell, APC), 在激活静息 T 细胞来对抗肿瘤细胞方面发挥着重要的作用^[2-3]. 正因为 DC 在免疫应答中举足轻重的地位, DC 抗肿瘤疫苗的研究和应用备受人们的关注.

1 DC 抗肿瘤疫苗

在对肿瘤疫苗的探索中, 研究者们采用了多种策略来研制 DC 疫苗, 以激发抗肿瘤特异性免疫应答. 主要包括负载肿瘤抗原的 DC、肿瘤抗原致敏的 DC 和肿瘤抗原基因转染的 DC 等. Bae 等^[4]用 DC 负载癌胚抗原(CEA)抗原, 结果能诱导 CEA 抗原特异的 T 细胞增殖和细胞毒性 T 淋巴细胞反应(CTL)反应, 并能延长荷瘤小鼠的生存期. 另一些学者认为通过反复冻融、放射线照射或超声波破碎肿瘤细胞获取肿瘤细胞抗原, 然后致敏 DC 更具有实用性. Li 等^[5]用肿瘤细胞裂解物致敏的 DC 治疗胃癌, 结果显示, 疫苗能诱导有效的 CTL 反应, 裂解肿瘤细胞, 并能分泌高水平的干扰素(IFN)- γ . Sas 等^[6]借助重组腺病毒载体将 HER-2/neu 基因导入 DC, 发现 DC 能高表达 HER-2/neu. 疫苗能诱

导强烈的 HER-2/neu 特异 CTL 免疫反应, 并能阻止小鼠乳腺癌的生长. 令人失望的是, 在这些 DC 疫苗的临床应用中, Rosenberg 等^[7]总结了 35 篇肿瘤疫苗的临床应用结果, 其中 198 人接受了 DC 肿瘤免疫治疗, 但是仅有 14 人有客观反应(7.1%). 分析其失败的原因, 主要有以下三方面: 一方面已是确定的特异性肿瘤抗原少, 肿瘤细胞也容易通过抗原变异逃避针对单一抗原表位的免疫作用; 另一方面, 由于提取的肿瘤蛋白在体内易被蛋白质水解酶降解, 诱导的免疫效应不能持久, 难以获得理想的治疗效应; 最后, 基因修饰法制备的肿瘤疫苗, 不仅费时, 而且需要解决诸如提高基因导入效率和基因转移的靶向性等技术难题, 影响因素较多. 由此可以看出, 以上传统的 DC 肿瘤疫苗在临床上的效果并不理想, 这就要求我们去探寻一种新的、更

* 国家教育部新世纪优秀人才支持计划项目(NCET-08-0923), 国家自然科学基金资助项目(30671904), 云南省卫生科技计划项目(2009NS017), 云南省应用基础研究重点项目(2008CC006), 昆明市科技计划重点项目(昆科 07S060202)和云南省中青年学术技术带头人后备人才培养基金(2006 PY01-12).

** 通讯联系人.

Tel: 0871-8100739, E-mail: songxin68@yahoo.com.cn

收稿日期: 2010-03-29, 接受日期: 2010-05-24

有效的 DC 肿瘤疫苗。

在这种形势下, DC/肿瘤融合细胞疫苗的出现成为肿瘤免疫治疗研究的热点。因为融合细胞既表达肿瘤的所有抗原成分,又具有 DC 特殊的抗原提呈能力,换句话说,融合细胞能呈递肿瘤细胞所有的抗原。到目前为止,肿瘤细胞特异性抗原仍未得到明确的鉴定,用 DC 融合细胞呈递全肿瘤细胞被认为是一种简单而有效的抗肿瘤方法。融合细胞可以通过被称为“生物胶水”的 PEG 化学方法^[8]或是使用电融合仪^[9]获得。Gottfried 等^[10]报道在融合率方面,电融合比 PEG 融合率高 4~8 个百分点并推荐电融合仪的使用。肿瘤细胞在融合前一般都要经过射线照射或是丝裂霉素 -C 处理,所得到的 DC/融合细胞疫苗是没有增殖危险的。Yasuda 等^[11]在小鼠结肠癌模型中,融合疫苗比裂解物或是肽制成的 DC 疫苗更能刺激肿瘤特异性 T 细胞的增生,并刺激机体产生更高水平的 IFN- γ ,有效地缩小肿瘤的体积。Guo 等^[8]在尤文氏肉瘤中也得到了相同的结论。Goddard 等^[12]在慢性淋巴细胞性白血病研究中,对融合细胞、DC 负载凋亡肿瘤细胞和肿瘤细胞裂解物致敏的 DC 这三者进行比较,发现融合细胞具有最强的诱导细胞毒 T 淋巴细胞作用,而肿瘤细胞裂解物致敏的 DC 激发 T 细胞的能力最小。由此可以认为,DC/肿瘤融合细胞在刺激抗肿瘤免疫方面比其他 DC 疫苗更有效。

2 DC/肿瘤融合疫苗

2.1 动物实验

研究者用 DC/肿瘤融合细胞疫苗在不同的动物模型上进行了抗肿瘤实验。Koido 等^[13]报道 DC 和大肠癌细胞融合后能高表达 MHC- I / II 类分子,共刺激分子 CD80, CD86 和癌胚抗原(CEA),并激活 T 细胞分泌高水平的 IFN- γ 。在小鼠肝癌模型中,皮下注射两次 5×10^5 融合细胞,能激发 CD8⁺T 淋巴细胞介导的 CTL 反应并阻止肿瘤生长^[9]。Savai 等^[14]研究结果表明,融合疫苗能显著阻止弱免疫原性的小鼠路易斯肺癌细胞(LLC)的生长,部分肿块缩小了 50%并减少了肺转移的数量。其进一步的研究发现,凋亡前的标志 Fas、caspase-8 和 caspase-3 都上调,因此认为融合细胞能促进肿瘤的凋亡^[15]。Tamai 等^[16]在乳腺癌细胞模型中发现融合细胞能使肺部转移灶旁的 T 细胞增加,并显著延长了荷瘤小鼠的生存期。Quéant 等^[17]先给小鼠接种骨髓瘤细胞株(Sp2/0),后再通过皮下分别注射

融合细胞、灭活的 Sp2/0 和 PBS。28 天后, PBS 组全都成瘤、Sp2/0 组成瘤率为 93.33% (14/15)、融合细胞组成瘤率为 73.33% (11/15)。在另一个很有趣的实验中, Ko 等^[18]转变了以往的思路,他们用 SVR EC(其功能与肿瘤血管发生的内皮细胞相似)与 DC 融合,结果能引出 EC- 特异 CD4⁺ 和 CD8⁺T 细胞反应,能有效地阻止肿瘤血管的发生。以上的动物实验证实,肿瘤与 DC 的融合细胞同时具有 DC 和表达肿瘤抗原的特性,并能诱导特异淋巴瘤毒 T 淋巴细胞反应,进而保护小鼠免受肿瘤细胞攻击和限制已发生的肿瘤扩散。

众所周知,要想引发 T 细胞免疫反应,双信号是必须具备的: APC 上的 MHC I / II 类分子(信号 1)识别抗原后递呈给 T 细胞,同时需要共刺激分子 CD80(B7-1)和 CD86(B7-2)(信号 2)的参与^[19]。最近有实验证明,需要附加的第三信号(如 IL-12 等)作为免疫佐剂来增强抗肿瘤免疫, T 细胞才能发挥最大的杀伤肿瘤细胞的功能^[20]。IL-12 被认为是辅助树突状细胞激发强烈抗肿瘤免疫反应的关键性细胞因子,能刺激 T 细胞产生大量的 INF- γ ^[21]。Lee 等^[22]在小鼠扁平细胞癌(SCC)中,用 DC/肿瘤融合细胞疫苗联合 IL-12 治疗能显著抑制肿瘤生长,并使肿瘤体积缩小,显著延长小鼠生存时间。Shi 等^[23]用表达 pcDNA-IL-12 的质粒转染到 J558 骨髓瘤细胞中,而后再和骨髓来源的 DC 融合, DC/J558/IL-12 cells 融合细胞能分泌大量的 IL-12,引发强烈的 CTL 反应。IL-12 的辅助效果也在小鼠乳腺癌模型中得到了证实^[24]。以上研究证实, DC 疫苗还需要通过 IL-12 来全面激活抗肿瘤的信号系统,增强机体特异性抗肿瘤的作用。

2.2 临床试验

在动物实验中, DC/肿瘤融合细胞疫苗具有显著的抗肿瘤作用,这进一步激发了研究者极大的热情去探索其在肿瘤患者身上的治疗效果。在临床 I / II 期试验中,据报道用融合细胞治疗的病种有转移性肾细胞癌^[25-27]、转移性黑色素瘤^[27-31]、恶性脑瘤^[32]、神经胶质瘤^[33]和转移性乳腺癌^[34](表 1)。

从表 1 可以看出,许多晚期肿瘤患者用融合疫苗治疗后,产生了有效的抗肿瘤免疫效应。Zhou 等^[25]报道 10 个进展的肾癌患者接受疫苗治疗后,其中 6 个人的病情稳定(SD)持续了 1.5 年。Brubuto 等^[27]在用融合细胞治疗 22 个转移肾细胞癌病人中,有 3 个病人达到部分缓解(PR)(有一位病人生存了 21 个月), 14 位患者病情稳定(SD),稳定期平均为

13个月; Avigan等^[34]的研究结果更令人振奋,在转移性乳腺癌病人中,一位患者胸壁8 cm × 6 cm的肿块几乎完全消退。另外一位患者肾上腺肿块缩小了50%,肺上的包块缩小了44%。在恶性黑色素瘤4个独立的试验中,转移性皮肤黑色素瘤有3人达到完全缓解(CR)^[27-31]。Trefzer等^[31]研究中,17例Ⅲ/Ⅳ期黑色素瘤患者接受了融合细胞疫苗治疗后,14例患者在注射部位出现细胞免疫反应征象,8例患者有临床疗效,1例达CR,1例达PR,6例SD,平均存活28个月;另外9例患者存活5~22个月,平均存活时间为12.5个月,较Ⅳ期黑色素瘤患者平均存活时间(从诊断到死亡8个月)明显延长。Kikuchi等^[33]报道在神经胶质瘤的患者接受了IL-12联合疫苗的治疗后,15例病人中,有4例病

人肿瘤体积消退都在50%以上。在临床上没有观察到融合细胞疫苗严重的副作用,仅有报道在注射部位有时会出现发红、肿胀和疼痛,轻度发热等,大部分症状在治疗一周后缓解。大多临床试验都要通过检测T细胞增殖反应和INF- γ 的分泌水平来检测DC疫苗激发机体抗肿瘤免疫效应的强度。融合细胞在体外能诱导肿瘤特异性T细胞的增殖,发挥强烈的细胞毒性T淋巴细胞反应(CTL),同时引发机体分泌大量的INF- γ 。有趣的是,Berger等^[35]对14例肿瘤患者进行分析,无论有临床反应还是没有临床反应的患者中,DC融合疫苗都能诱导肿瘤特异性T细胞反应。这说明DC疫苗引起的免疫学反应和临床疗效存在不一致性,这可能与肿瘤免疫逃逸机制有关。

表1 1 DC-肿瘤融合疫苗治疗恶性肿瘤的I/II期临床实验结果

Table 1 Clinical responses of Phase I/II study of tumor-DC hybrid vaccines in malignant neoplasms

肿瘤类型	融合疫苗				治疗人数	临床反应				参考文献
	DC	肿瘤	融合方法	融合率		CR	PR	MR	SD	
肾细胞癌	异体	自体	PEG	35.1%~41%	10		1		6	[25]
肾细胞癌	异体	自体	电融合	20.0%	24		2		8	[26]
肾细胞癌	异体	自体	电融合	15%~30%	22		3		14	[27]
恶性黑色素瘤					11				8	
恶性黑色素瘤	自体	自体	PEG	5.0%~15%	10	1		1	1	[28]
恶性黑色素瘤	异体	自体	电融合	/	17	1	1		6	[29]
恶性黑色素瘤	异体	自体	电融合	7.0%~13%	11			1		[30]
恶性黑色素瘤	异体	自体	电融合	5.0%~20.0%	17	1	1		6	[31]
恶性脑瘤	自体	自体	PEG	20.0%	12		3	1	3	[32]
神经胶质瘤	自体	自体	PEG	66.2%	15		4	1	2	[33]
乳腺癌/肾癌	自体	自体	PEG	18.0%~71%	29	1	1		6	[34]

2.3 自身和异源DC-肿瘤融合细胞疫苗

在最近的研究中,有学者比较自身DC疫苗和异源DC疫苗的疗效,令人惊奇的是,他们发现异源DC疫苗比自身DC疫苗取得了更好的治疗效果。Yasuda等^[36]采用Balb/c(H-2d)小鼠的CT26CL25结肠癌细胞株和同基因的DC(Balb/c)、同种异基因C57BL/6(H-2b)小鼠的DC、半同种异源B6D2F1(H-2b/d)小鼠的DC分别融合,预先用三种融合疫苗免疫小鼠,再接种肿瘤,结果用半同种异源或同种异基因DC/肿瘤融合细胞能诱导完全反应,小鼠几乎都没有肿瘤形成,而用同基因的融合疫苗只有部分反应(75%的抗肿瘤反应),并同时证明了半同种异源或同种异基因融合疫苗激活NK细胞的能力强于同基因DC/T肿瘤融合细胞。作者因此认为

在临床应用中,从健康者来源的DC融合疫苗(半同种异源的DC)可能比患者自身DC融合疫苗能引出更强的抗肿瘤免疫反应。Suzuki等^[37]的研究也表明用异源的DC/肿瘤融合细胞治疗效果优于自身的DC/肿瘤融合细胞。但是,在另一项研究中,Märten等^[38]认为两者在细胞毒T细胞激活上没有明显的区别。总之,不管是自身或是异源DC的融合细胞疫苗都能激发抗肿瘤效应,但异源DC融合疫苗效果反而更好。然而,异源DC融合疫苗引发抗肿瘤反应这是违背免疫反应原则的,原则上要求APC细胞上的MHC分子和反应的T细胞之间要有同源性^[39]。换句话说,异源DC的融合细胞不能刺激肿瘤特异CD4⁺T淋巴细胞反应,因为缺乏相匹配的HLA-II类分子和对宿主T细胞的反应。而

且, 来自异源的 DC 带有与肿瘤病人不同的 MHC 分子, 输入患者体内, 很有可能发生免疫排斥反应, 但结果显示并没有发生. 这些结果的确令人很迷惑, 对于上面不合惯例的结果有两个可能的解释: 一种说法认为在肿瘤微环境中存在导致 DC 功能缺陷的因素^[40]. Vasir 等^[41]在骨髓瘤患者中证实异源 DC 融合细胞促进 DC 的成熟并增强其递呈抗原的能力. Neves 等^[42]用异源 DC 的融合疫苗能修复在转移性肿瘤病人中 DC 的功能, 并能诱导了大量的 IFN- γ 的分泌. 另外一种解释是可能在自身和异源 DC 的融合细胞的反应上有不同的机制, 但这还有待进一步研究.

3 展 望

DC/ 肿瘤融合细胞疫苗, 是应用现代生物技术增强机体的抗癌能力, 从而抑制或消除肿瘤. 其在控制肿瘤的增殖、延缓肿瘤的复发转移以及提高患者的生活质量等方面具有独特的优势. 对于肿瘤病人, DC/ 肿瘤融合细胞疫苗被认为是一种非常有前途的免疫治疗手段. 在动物实验和临床试验中, DC/ 肿瘤的融合细胞疫苗能同时发挥 DC 免疫学功能和持续产生肿瘤抗原, 引发 T 细胞免疫反应, 起到了抗肿瘤和保护机体的作用. DC/ 肿瘤疫苗还可以有效地选择靶细胞——肿瘤细胞, 这就能把治疗的相关毒副作用降到最低, 临床 I / II 期试验证实肿瘤患者能很好地耐受. 虽然融合细胞疫苗取得了一定的效果, 但目前尚存在一些问题: a. 用于临床治疗的 DC 疫苗标准化, 包括疫苗制备的质量控制、如何提纯 DC/ 肿瘤融合细胞、确定最佳体内应用剂量、途径、时间、与其他佐剂联合应用等. b. 对于生物治疗的疗效评估, 目前全球还没有统一的标准, 应尽快建立合理的评价标准. c. DC 在肿瘤环境中会导致功能缺陷, 可以通过用异体(健康自愿者)诱导产生的 DC 来代替功能缺陷的 DC, 从而产生更好抗癌效果的融合疫苗. 但是, 这在理论上是很有可能诱发排斥反应, 对患者产生潜在的危险. 这些问题都值得进一步探讨. 相信随着科学技术的发展和科研人员的继续努力, DC- 肿瘤融合细胞疫苗必将成为肿瘤治疗的一种新的有效方法.

参 考 文 献

- [1] Steinman R M, Cohn Z A. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution. *J Exp Med*, 1973, **137**(5): 1142-1162
- [2] Sender L Y, Gibbert K, Suezer Y, *et al.* CD40 ligand-triggered human dendritic cells mount interleukin-23 responses that are further enhanced by danger signals. *Mol Immunol*, 2010, **47**(6): 1255-1261
- [3] Villablanca E J, Raccosta L, Zhou D, *et al.* Tumor-mediated liver X receptor-alpha activation inhibits CC chemokine receptor-7 expression on dendritic cells and dampens antitumor responses. *Nat Med*, 2010, **16**(1): 98-105
- [4] Bae M Y, Cho N H, Seong S Y. Protective anti-tumour immune responses by murine dendritic cells pulsed with recombinant Tat-carcinoembryonic antigen derived from *Escherichia coli*. *Clin Exp Immunol*, 2009, **157**(1): 128-138
- [5] Li Y L, Wu Y G, Wang Y Q, *et al.* Bone marrow-derived dendritic cells pulsed with tumor lysates induce anti-tumor immunity against gastric cancer *ex vivo*. *World J Gastroenterol*, 2008, **14**(46): 7127-7132
- [6] Sas S, Chan T, Sami A, *et al.* Vaccination of fiber-modified adenovirus-transfected dendritic cells to express HER-2/neu stimulates efficient HER-2/neu-specific humoral and CTL responses and reduces breast carcinogenesis in transgenic mice. *Cancer Gene Ther*, 2008, **15**(10): 655-666
- [7] Rosenberg S A, Yang J C, Restifo N P. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat Med*, 2004, **10**(9): 909-915
- [8] Guo W, Guo Y, Tang S, *et al.* Dendritic cell-Ewing's sarcoma cell hybrids enhance antitumor immunity. *Clin Orthop Relat Res*, 2008, **466**(9): 2176-2183
- [9] Zhang H, Zheng S S, Jiang G P, *et al.* Antitumor effect of immunization with fusion of dendritic cells and hepatocellular carcinoma cells in mice. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2004, **3**(2): 235-240
- [10] Gottfried E, Krieg R, Eichelberg C, *et al.* Characterization of cells prepared by dendritic cell-tumor cell fusion. *Cancer Immunol*, 2002, **2**: 15
- [11] Yasuda T, Kamigaki T, Nakamura T, *et al.* Dendritic cell-tumor cell hybrids enhance the induction of cytotoxic T lymphocytes against murine colon cancer: a comparative analysis of antigen loading methods for the vaccination of immunotherapeutic dendritic cells. *Oncol Rep*, 2006, **16**(6): 1317-1324
- [12] Goddard R V, Prentice A G, Copplestone J A, *et al.* *In vitro* dendritic cell-induced T cell responses to B cell chronic lymphocytic leukaemia enhanced by IL-15 and dendritic cell-B-CLL electrofusion hybrids. *Clin Exp Immunol*, 2003, **131**(1): 82-89
- [13] Koido S, Hara E, Homma S, *et al.* Synergistic induction of antigen-specific CTL by fusions of TLR-stimulated dendritic cells and heat-stressed tumor cells. *J Immunol*, 2007, **179**(7): 4874-4883
- [14] Savai R, Schermuly R T, Schneider M, *et al.* Hybrid-primed lymphocytes and hybrid vaccination prevent tumor growth of lewis lung carcinoma in mice. *J Immunother*, 2006, **29**(2): 175-187
- [15] Savai R, Schermuly R T, Pullamsetti S S, *et al.* A combination hybrid-based vaccination/adoptive cellular therapy to prevent tumor growth by involvement of T cells. *Cancer Res*, 2007, **67**(11): 5443-

- 5453
- [16] Tamai H, Watanabe S, Zheng R, *et al.* Effective treatment of spontaneous metastases derived from a poorly immunogenic murine mammary carcinoma by combined dendritic-tumor hybrid vaccination and adoptive transfer of sensitized T cells. *Clin Immunol*, 2008, **127**(1): 66-77
- [17] Quéant S, Sarde C O, Gobert M G, *et al.* Antitumor response against myeloma cells by immunization with mouse syngenic dendritoma. *Hybridoma (Larchmt)*, 2005, **24**(4): 182-188
- [18] Ko E, Luo W, Peng L, *et al.* Mouse dendritic-endothelial cell hybrids and 4-1BB costimulation elicit antitumor effects mediated by broad antiangiogenic immunity. *Cancer Res*, 2007, **67**(16): 7875-7884
- [19] Janeway C A Jr, Bottomly K. Signals and signs for lymphocyte responses. *Cell*, 1994, **76**(2): 275-285
- [20] Mescher M F, Curtsinger J M, Agarwal P, *et al.* Signals required for programming effector and memory development by CD8⁺ T cells. *Immunol Rev*, 2006, **211**: 81-92
- [21] Giermasz A S, Urban J A, Nakamura Y, *et al.* Type-1 polarized dendritic cells primed for high IL-12 production show enhanced activity as cancer vaccines. *Cancer Immunol Immunother*, 2009, **58**(8): 1329
- [22] Lee W T, Tamai H, Cohen P, *et al.* Immunotherapy of established murine squamous cell carcinoma using fused dendritic-tumor cell hybrids. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2008, **134**(6): 608-613
- [23] Shi M, Su L, Hao S, *et al.* Fusion hybrid of dendritic cells and engineered tumor cells expressing interleukin-12 induces type 1 immune responses against tumor. *Tumori*, 2005, **91**(6): 531-538
- [24] Vasir B, Wu Z, Crawford K, *et al.* Fusions of dendritic cells with breast carcinoma stimulate the expansion of regulatory T cells while concomitant exposure to IL-12, CpG oligodeoxynucleotides, and anti-CD3/CD28 promotes the expansion of activated tumor reactive cells. *J Immunol*, 2008, **181**(1): 808-821
- [25] Zhou J, Weng D, Zhou F, *et al.* Patient-derived renal cell carcinoma cells fused with allogeneic dendritic cells elicit anti-tumor activity: *in vitro* results and clinical responses. *Cancer Immunol Immunother*, 2009, **58**(10): 1587-1597
- [26] Avigan D E, Vasir B, George D J, *et al.* Phase I / II study of vaccination with electrofused allogeneic dendritic cells/autologous tumor-derived cells in patients with stage IV renal cell carcinoma. *J Immunother*, 2007, **30**(7): 749-761
- [27] Barbuto J A, Ensina L F, Neves A R, *et al.* Dendritic cell-tumor cell hybrid vaccination for metastatic cancer. *Cancer Immunol Immunother*, 2004, **53**(12): 1111-1118
- [28] Wei Y, Sticca R P, Holmes L M, *et al.* Dendritoma vaccination combined with low dose interleukin-2 in metastatic melanoma patients induced immunological and clinical responses. *Int J Oncol*, 2006, **28**(3): 585-593
- [29] Trefzer U, Herberth G, Wohlan K, *et al.* Tumour-dendritic hybrid cell vaccination for the treatment of patients with malignant melanoma: immunological effects and clinical results. *Vaccine*, 2005, **23**(17-18): 2367-2373
- [30] Haenssle H A, Krause S W, Emmert S, *et al.* Hybrid cell vaccination in metastatic melanoma: clinical and immunologic results of a phase I / II study. *J Immunother*, 2004, **27**(2): 147-155
- [31] Trefzer U, Herberth G, Wohlan K, *et al.* Vaccination with hybrids of tumor and dendritic cells induces tumor-specific T-cell and clinical responses in melanoma stage III and IV patients. *Int J Cancer*, 2004, **110**(5): 730-740
- [32] Homma S, Kikuchi T, Ishiji N, *et al.* Cancer immunotherapy by fusions of dendritic and tumour cells and rh-IL-12. *Eur J Clin Invest*, 2005, **35**(4): 279-286
- [33] Kikuchi T, Akasaki Y, Abe T, *et al.* Vaccination of glioma patients with fusions of dendritic and glioma cells and recombinant human interleukin 12. *J Immunother*, 2004, **27**(6): 452-459
- [34] Avigan D, Vasir B, Gong J, *et al.* Fusion cell vaccination of patients with metastatic breast and renal cancer induces immunological and clinical responses. *Clin Cancer Res*, 2004, **10**(14): 4699-4708
- [35] Berger T G, Haendle I, Schrama D, *et al.* Circulation and homing of melanoma-reactive T cells to both cutaneous and visceral metastases after vaccination with monocyte-derived dendritic cells. *Int J Cancer*, 2004, **111**(2): 229-237
- [36] Yasuda T, Kamigaki T, Kawasaki K, *et al.* Superior anti-tumor protection and therapeutic efficacy of vaccination with allogeneic and semiallogeneic dendritic cell/tumor cell fusion hybrids for murine colon adenocarcinoma. *Cancer Immunol Immunother*, 2007, **56**(7): 1025-1036
- [37] Suzuki T, Fukuhara T, Tanaka M, *et al.* Vaccination of dendritic cells loaded with interleukin-12-secreting cancer cells augments *in vivo* antitumor immunity: characteristics of syngeneic and allogeneic antigen-presenting cell cancer hybrid cells. *Clin Cancer Res*, 2005, **11**(1): 58-66
- [38] Mårten A, Renoth S, Heinicke T, *et al.* Allogeneic dendritic cells fused with tumor cells: preclinical results and outcome of a clinical phase I/II trial in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Hum Gene Ther*, 2003, **14**(5): 483-494
- [39] Tanaka Y, Koido S, Ohana M, *et al.* Induction of impaired antitumor immunity by fusion of MHC class II-deficient dendritic cells with tumor cells. *J Immunol*, 2005, **174**(3): 1274-1280
- [40] Bennaceur K, Chapman J, Brikci-Nigassa L, *et al.* Dendritic cells dysfunction in tumour environment. *Cancer Lett*, 2008, **272**(2): 186-196
- [41] Vasir B, Borges V, Wu Z, *et al.* Fusion of dendritic cells with multiple myeloma cells results in maturation and enhanced antigen presentation. *Br J Haematol*, 2005, **129**(5): 687-700
- [42] Neves A R, Ensina L F, Anselmo L B, *et al.* Dendritic cells derived from metastatic cancer patients vaccinated with allogeneic dendritic cell-autologous tumor cell hybrids express more CD86 and induce higher levels of interferon-gamma in mixed lymphocyte reactions. *Cancer Immunol Immunother*, 2005, **54**(1): 61-66

Progress in Tumor-Dendritic Cell Hybrid Vaccines*

CHEN Xiao-Dan, SONG Xin**

(The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Yunnan Cancer Hospital, Kunming 650118)

Abstract Dendritic cells (DCs) are the most potent professional APCs and play an important role in cancer immune response. With the rapid development of DC-based cancer vaccines, tumor-DC hybrids are the most effective ones — they could present antigens and keep on producing endogenous antigens. The tumor-DC hybrids are currently being evaluated in many animal and clinical trials, available published data showed that hybrids could induce tumor specific T lymphocyte response and be well-tolerated in patients. The progress of tumor-DC hybrids, as well as some issues was discussed.

Key words cancer immunotherapy, dendritic cells, fusion, neoplasm vaccines

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2010.00160

*This work was supported by grants from New Century Excellent Talent Supporting Project of Ministry of Education of China (NCET-08-0923), The National Natural Science Foundation of China (30671904), Yunnan Provincial Technology Project of Health (2009NS017), Yunnan Provincial Key Program for Applied Basic Research (2008CC006), The Key Program of Science and Technology Project of Kunming(07S060202) and Culture Program for Reserve Talents of Middle-Young Aged Academic and Technology Leader of Yunnan Province of China(2006PY01-12).

**Corresponding author.

Tel: 86-871-8100739, E-mail: songxin68@yahoo.com.cn

Received: March 29, 2010 Accepted: May 24, 2010