

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.19.048

HSP90 及其抑制剂对肿瘤免疫反应的影响 *

王燕娟 戚欣 戴佳佳 刘明 李静[△]

(中国海洋大学医药学院海洋药物教育部重点实验室分子药理室 山东 青岛 266003)

摘要: HSP90 作为一种热休克蛋白参与调控蛋白质的正确折叠、装配和水解等多种生理过程,其在肿瘤组织中异常表达与活化,与恶性肿瘤的发生发展密切相关,是肿瘤药物研发的重要靶标,目前已有多个 HSP90 抑制剂进入临床研究。近年来研究发现, HSP90 在调控机体固有性免疫和适应性免疫反应中也发挥着重要的作用,包括抗原呈递、T 细胞、NK 细胞活化和 DC(树突状细胞)的成熟,以及肿瘤微环境的免疫抑制等。抑制 HSP90 导致免疫抑制和免疫激活双重反应,因此, HSP90 在机体免疫中作用复杂,有待人们进一步研究。本文主要综述了 HSP90 及其抑制剂与肿瘤免疫之间的联系,为今后相关研究人员的工作提供参考。

关键词: HSP90; 肿瘤; 免疫

中图分类号: R730.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2017)19-3790-05

The Influences of HSP90 and Its Inhibitors on Tumor Immune Reactions*

WANG Yan-juan, QI Xin, DAI Jia-jia, LIU Ming, LI Jing[△]

(Laboratory of Molecular Pharmacology, Key Laboratory of Marine Drugs, Ministry of Education, School of Medicine and Pharmacy, Ocean University of China, Qingdao, Shandong, 266003, China)

ABSTRACT: HSP90 is one of heat shock proteins (HSPs) involving in various physiological processes with abilities of guiding the normal folding, assembling and hydrolysis of many key proteins. A variety of tumor tissues have abnormal expression and activation of HSP90, which is correlated with tumorigenesis and malignant progression. HSP90 has become an important target for anticancer drug development and there have been some HSP90 inhibitors entered into the clinical research. Recent studies have found that HSP90 has been revealed to play important roles in regulating the innate and adaptive immune responses, including antigen presentation, activation of T lymphocyte cell and NK cell, maturation of dendritic cells, as well as immunosuppression in tumor microenvironment. Inactivation of HSP90 induces both immunosuppression and immunostimulation. Hence, the intricate function of HSP90 in organism immunoregulation is not very clear and further study is needed. Here, the association between the HSP90 and cancer immune surveillance were reviewed, providing a reference for researchers' future study.

Key words: HSP90; Cancer; Immune

Chinese Library Classification(CLC): R730.3 **Document Code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)19-3790-05

前言

热休克蛋白 HSP90(Heat Shock Protein 90)是广泛存在于真核细胞的分子伴侣蛋白之一,调控 200 多种客户蛋白的正确折叠、稳定及活化,涉及信号转导、细胞周期、DNA 修复及翻译调控等多个过程。研究发现其许多客户蛋白与肿瘤发生发展密切相关,包括酪氨酸激酶受体及酪氨酸激酶非受体蛋白、丝氨酸激酶及苏氨酸激酶和转录因子等,如 EGFR(表皮生长因子受体)、Her-2(人类表皮生长因子受体-2)、Cyclin D(周期蛋白 D)、Akt、Raf-1 和 HIF-1 α (缺氧诱导因子)等^[1]。在肿瘤细胞中 HSP90 表达高于正常细胞 2-10 倍,且主要处于活化状态^[2]。因此抑制 HSP90 可多途径、多环节地抑制肿瘤的发生发展,是肿瘤治疗非常有前景的药物靶标。近年来研究发现, HSP90 的许多客户蛋白也与机体免疫反应有关, HSP90 通过直接或间接的

途径影响一些免疫分子的表达、稳定与细胞定位和释放,如膜免疫分子 MHC(主要组织相容性复合体)、CD4、CD8、CD28 和 TCR α/β 以及细胞因子 IFN- γ (干扰素- γ)、TNF- α (肿瘤坏死因子- α)和 IL-17 等,参与机体免疫与应答调节的多个进程,在抗原呈递、淋巴细胞活化和免疫监督等方面发挥着多种作用^[3]。近年来两个免疫检查点抑制剂和 CAR-T(嵌合抗原受体 T 细胞)的令人兴奋的肿瘤治疗使肿瘤免疫重新受到人们关注。作为在肿瘤中高表达和活化,作用底物广泛的 HSP90 对肿瘤免疫会有什么影响,其抑制剂在抑制肿瘤生长同时对肿瘤中免疫细胞应答有什么影响呢?目前这些方面的文献还较少,本文主要综述了近年来 HSP90、HSP90 抑制剂与相关肿瘤免疫研究的一些新进展,以期帮助人们对 HSP90 免疫功能的认识和研究,并更好地应用 HSP90 抑制剂。

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81373323)

作者简介:王燕娟(1990-),女,硕士研究生,主要研究方向:肿瘤药理学,电话:0532-82031981, E-mail: wyjuan3049@163.com

[△] 通讯作者:李静,主要研究方向:分子药理学,电话:0532-82031980, E-mail: ljililac@163.com

(收稿日期:2016-10-14 接受日期:2016-11-02)

1 HSP90 结构

在脊椎动物体内存在有两种不同基因编码的 HSP90 亚型,即诱导型表达的 HSP90 α 和组成型表达的 HSP90 β ,两者之间有高度的同源性(>85%)。另外还有两种同源的 HSP90 亚型,分别是存在于内质网的 GRP94(葡萄糖调节蛋白 94)和存在于线粒体基质内的 TRAP1(肿瘤坏死因子受体相关蛋白)。大部分的 HSP90 以二聚体的形式存在于细胞质,每一个二聚体的单体都包含三个不同的结构区域,即 N-端结构域(NT)、中间结构域(M)、C-端结构域(CT)^[4](图 1)。N-端结构域存在一个被称为 "Bergerat fold" 的 ATP 结合口袋,能够与 ATP/ADP 结合,发挥 ATP 酶的作用,并结合一些辅分子伴侣,如 p50cdc37^[5]。中间结构域是连接 N-端和 C-端结构域的一段高电荷的氨基酸序列,主要和客户蛋白结合,在 HSP90 发挥 ATP 酶活性和分子伴侣功能中具有重要作用。C-端结构域能够发生自体二聚化,同时也结合一些辅分子伴侣。这三个结构域和辅分子伴侣共同形成 HSP90 复合体,有助于增加 HSP90 蛋白的稳定性和对客户蛋白的特异性。

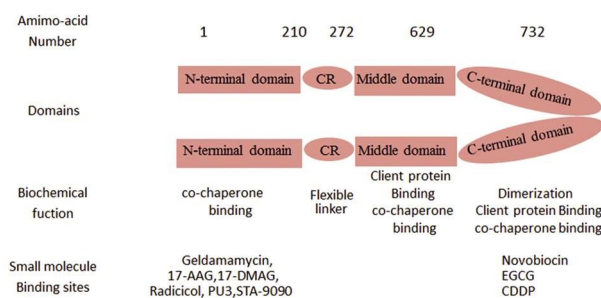


图 1 HSP90 二聚体结构及一些小分子抑制剂的结合位点

Fig.1 Structure of the HSP90 dimer and the locations where various small molecules bind HSP90 (heat-shock protein of 90 kDa)

2 HSP90 在机体免疫中的作用

研究表明,HSP90 在调控机体固有性免疫和适应性免疫反应中发挥着重要的作用,包括抗原呈递、T 细胞和 NK 细胞活化以及 DC 的成熟等,因此 HSP90 在机体的免疫系统中发挥着多种重要作用。

2.1 HSP90 与抗原呈递

HSP90 在多种抗原呈递途径中都发挥着重要的作用,首先,HSP90 参与内源性抗原肽段的 MHC-I 呈递通路。Callahan 和 Kunisawa 等研究发现,HSP90 与 MHC-I/多肽复合体的形成有关。在机体细胞中,内质网中错误折叠的蛋白质或者一些不稳定的蛋白质在胞质中能够被蛋白酶体降解,产生的多肽片段被运输到内质网与 MHC-I 结合,形成 MHC-I/多肽复合体,最终由 CD8⁺T 细胞识别,产生特异性的免疫应答。在这一过程中,HSP90 帮助降解产生的内源性抗原多肽与 MHC-I 分子结合。结合了 HSP90 的抗原多肽与游离的抗原肽相比,与 MHC-I 分子有更高的亲和力。抑制 HSP90 蛋白的活性,会使得抗原肽不能与 MHC-I 结合,产生空载的 MHC-I 分子^[6]。其次,HSP90 参与内源性抗原的 MHC-II 和外源性抗原的 MHC-I 的交叉呈递通路。在经典的抗原呈递通路中,CD4⁺T 细胞主要识别外源

性抗原肽。研究表明,其也可以交叉识别机体的内源性抗原肽,其机制可能是内源性抗原肽通过巨自噬和分子伴侣介导的自噬进入了内体和溶酶体中^[7]。在人类 B 淋巴母细胞中,HSP90 α/β 能够选择性地识别内源性抗原 GAD(肽谷氨酸脱羧酶)和 OVA(卵白蛋白),并与他们直接相互作用,通过分子伴侣介导的自噬,使其进入内体并通过 MHC-II 途径呈递给 CD4⁺T 细胞^[8]。也有研究发现,在外源性抗原的交叉呈递中,DCs 作为专职性的抗原提呈细胞能够摄取胞外抗原,HSP90 能够帮助内化的胞外抗原从内体转移到胞质中。HSP90 在内体中与胞外抗原底物结合,发挥胞质转位因子的作用,将其从内体"拉到"胞质中,进而引起多聚泛素化蛋白酶体降解而与 MHC-I 结合^[9]。这些研究表明,HSP90 在介导抗原呈递过程中主要发挥伴侣的作用,通过参与抗原在胞质和内体之间的双向穿梭,调控了 MHC-I 和 MHC-II 介导的抗原交叉呈递通路。但是,HSP90 参与抗原呈递需要其他分子伴侣 (GRP94、HSP70 和钙网蛋白等)的协同作用^[9],这其中的机制还需要进一步的研究。在肿瘤细胞中,胞质 HSP90 α/β 及其内质网家族成员 GRP94 能够与蛋白酶体途径降解的肿瘤相关抗原肽结合,形成 MHC-I/多肽复合体。这在诱导肿瘤抗原特异性 CTL(细胞毒性淋巴细胞)细胞的产生中发挥着重要作用^[9],这一研究也为从肿瘤细胞中纯化 HSP-抗原肽制备疫苗提供了理论基础^[10]。此外,HSP90 也参与肿瘤细胞中内源性抗原的 MHC-II 交叉呈递通路,与专职性抗原提呈细胞中不同,这种呈递不是通过自噬来介导的^[7]。NY-ESO-1 是癌-睾丸抗原家族中的重要一员,在多种肿瘤组织中广泛表达,但在正常组织中几乎不表达。有报道 NY-ESO-1 能够通过蛋白酶体降解成小分子多肽,这些多肽被胞质中 HSP90 α/β 选择性地结合后以一种不依赖于自噬的方式转移到内体或者溶酶体中,在这个含有酸性蛋白酶的小室中,HSP90-多肽与 MHC-II 结合,最终将多肽呈递给 CD4⁺T 细胞,从而促进 CD4⁺T 细胞对肿瘤的直接识别,此过程中如果抑制自噬并不影响抗原的呈递。但是另一个肿瘤相关抗原,黑色素素抗原 gp100 的呈递则不需要 HSP90 的参与^[11]。综上所述,HSP90 在 MHC-I/II 介导的抗原呈递以及交叉呈递过程中识别抗原具有选择性,这种选择性的机制还需要进一步的研究。

2.2 HSP90 与免疫细胞活化

HSP90 参与 T 淋巴细胞的活化、细胞因子分泌,并与 T 淋巴细胞的增殖和功能活性密切相关,这主要与 HSP90 的几个客户蛋白有关,如 Lck、Raf 和 NF- κ B。研究表明,T 淋巴细胞活化除了需要 CD3/TCR 提供第一信号外,还需要 CD28 受体提供协同刺激信号,从而激活其下游 MAPK 信号通路,促进 IL-2 的表达和分泌。HSP90 参与了 MAPK 信号通路中关键分子的正确构象形成,如 Lck 和 Raf^[12]。CD4⁺T 淋巴细胞中 IFN- γ , TNF- α 和 IL-17 的表达和分泌还与转录因子 NF- κ B 的活性密切相关,NF- κ B 作为 HSP90 的客户蛋白之一,在 T 淋巴细胞增殖和促炎因子 IFN- γ 和 IL-17 的转录过程中发挥着重要作用^[13]。由于 T 淋巴细胞的活化和增殖是多种信号通路共同参与调节的,而 HSP90 的客户蛋白又涉及到机体生理活动的方方面面,所以 HSP90 在其中的作用还远不止如此。

HSP90 还参与 T 细胞表面关键抗原 CD3、CD4 和 CD8,协同刺激分子 CD28、CD40L 及 TCR α/β 受体等的表达^[14]。此外,

HSP90 参与 DC 功能和表型的调控,可能是 HSP90 影响了对 DC 功能发挥至关重要的细胞表面协同刺激分子 CD80、CD86、成熟分子 CD83 及 MHC 分子的正确表达^[15]。而且,HSP90 也参与 NK 细胞上活化受体 CD94,NKp30,NKp44,NKp46,KARp50.3 和 KIRp70 等的表达^[14]。目前 HSP90 影响这些免疫细胞表面分子表达的作用机制还不甚明了,可能其直接参与了这些分子 mRNA 的转录或者蛋白表达后的折叠,使他们维持正确的构象或者促进细胞表面定位。

3 HSP90 抑制剂对抗肿瘤免疫的影响

由于 HSP90 的客户蛋白参与了肿瘤发生发展过程的多个方面,比如永生化、畸变存活、代谢、基因组不稳定性及侵袭等,所以 HSP90 抑制剂在抗肿瘤方面发挥着显著作用^[16,17]。目前研究较多的 HSP90 抑制剂主要有 N-端抑制剂(GA(格尔德霉素)、17-AAG 和 17-DMAG 等)和 C-端抑制剂(Novobiocin(新生霉素)、CDDP(顺铂)和 EGCG(多酚儿茶素)等),这些抑制剂对机体的免疫影响也有较多报道。

由于 HSP90 与抗原提呈与免疫细胞活化有关,因此,HSP90 抑制剂可能会导致一些免疫抑制的发生。如 HSP90 抑制剂 GA 能够减少 DC 细胞表面协同刺激分子和成熟相关分子的表达,从而导致 DC 细胞介导的抗原摄取、处理和呈递受到抑制^[15]。除此之外,抑制 HSP90 也会导致免疫效应 T 细胞和 NK 细胞的活化减少^[14],这些研究为临床上治疗炎症自身免疫疾病提供了理论依据。因此,在抗肿瘤方面,抑制 HSP90 导致的免疫抑制可能会影响 HSP90 抑制剂更好的发挥抗肿瘤效应。

但是,也有很多研究报道了 HSP90 抑制剂在促进肿瘤免疫方面发挥的作用。许多异常表达的肿瘤抗原 HSP90 的客户蛋白。HSP90 抑制剂能够增加肿瘤抗原的呈递,因为它能够促进错误折叠的 HSP90 肿瘤抗原聚集,这些蛋白被蛋白酶体降解成多肽片段并与 MHC-I 分子结合,增强了 MHC-I/多肽在肿瘤细胞表面的表达。HSP90 N-端抑制剂 GA,与靶向客户蛋白 p185neu 和 MET 原癌基因的 DNA 疫苗联合使用,能够增强 CTL 对肿瘤细胞的杀伤^[18]。另一个苯胺类 N-端抑制剂 17-DMAG 也能够增强肿瘤抗原的呈递。在体外,使用 17-DMAG 处理 EphA2⁺ 的肿瘤细胞系能够增加低亲和力的 EphA2 特异性的 CD8⁺T 细胞对肿瘤的识别。研究表明,17-DMAG 能够促进客户蛋白 EphA2 通过蛋白酶体降解,产生的多肽依赖于 MHC-I 抗原呈递机制,最终被 CD8⁺T 细胞识别^[19]。在动物体内研究中,使用 EphA2 抗体和 17-DMAG 结合治疗能够进一步地增强 EphA2 特异性的 CD8⁺T 细胞对肿瘤以及肿瘤相关的血管内皮细胞的识别^[20]。HSP90 抑制剂和抗原来源的疫苗分别单独治疗都达不到理想的抗肿瘤效应^[21,22],因此,这些研究结果提示两者联合使用有可能提供优于单独疗法的临床效应,为临床上肿瘤治疗提供了一种新方法。另外,采用 GA 处理卵巢癌 SKOV3.A2,发现在处理 20 h 后能够增强 HER2/neu369-377 抗原肽的呈递。研究表明,这是由于 GA 处理后合成的一种不稳定的 HER2/neu,是 CTL 抗原表位的主要来源,从而增强了 CTL 对肿瘤细胞的识别^[23]。但是 Callahan 等研究报道,HSP90 N-端抑制剂 Radicicol,GA 以及 17-DMAG 处理细胞,能够影响 HSP90 与降解产生的多肽片段结合,导致

细胞表面 MHC-I/多肽复合体表达减少^[13]。这与 HSP90 抑制剂能够增强肿瘤抗原呈递的报道有所不一致,这种矛盾性可能是两者使用的 HSP90 抑制剂的浓度不同造成的。在 Callahan 等的研究中,HSP90 抑制剂的浓度远远高于(16-50 倍)后者的研究。HSP90 抑制剂浓度过高可能会影响肿瘤细胞抗原呈递或者 T 细胞识别所需的整合素分子/粘附分子的表达。

HSP90 抑制剂也能够通过调控某些蛋白的转录而间接增强抗肿瘤免疫^[24]。研究表明,多种 HSP90 抑制剂包括结合在 N-端的抑制剂 17-AAG,及其衍生物 17-AEP,CCT018159 和 PU-H71,结合 p50cdc37 位点的 Gedunin 和 Celastrol 以及结合在 C-端的 Novobiocin,都能够增加不同黑色素瘤和人胶质瘤细胞系中肿瘤相关抗原的表达,包括分化抗原(Melan-A/MART-1,gp100 和 TRP2)和 MHC-I 型分子。这些抗原表达的增加提高了 T 细胞对胶质瘤分化抗原的特异性识别,同时 MHC-I 分子的增加也为这些肿瘤抗原的呈递提供了便利,从而活化 T 细胞使其对肿瘤细胞产生特异性杀伤。这一研究为 HSP90 抑制剂运用于临床上提高黑色素瘤患者机体免疫能力提供了理论基础。Gameiro 和 Jackaman 等研究也表明,HSP90 C-端抑制剂 CDDP 能够上调 H1703 和 A549 肺癌细胞系和 DC 细胞中 MHC-I 分子的表达,进而提高 CTL 识别肿瘤细胞的能力^[25,26]。这之前报道的 HSP90 抑制剂直接影响 HSP90 客户蛋白的降解导致肿瘤抗原呈递增加不同,这些增加的分化抗原并非 HSP90 客户蛋白,并且研究发现这些蛋白的 mRNA 水平也升高,这可能是由于 HSP90 影响了具有调控转录作用的客户蛋白而间接引起这些抗原转录水平的增加,但是具体机制还需进一步的研究。

HSP90 抑制剂也能通过调节其他客户蛋白对抗肿瘤免疫起到促进作用。在肿瘤微环境中客户蛋白 Stat3 的过度活化会导致抑制性细胞亚群,如 Treg(调节性 T 细胞)和 MDSCs(髓系抑制性细胞)等增加,显著抑制免疫细胞应答,使得肿瘤细胞易于逃逸免疫系统的监督。研究表明,绿茶中的 EGCG 是结合在 HSP90 C 端的抑制剂,其在微摩尔水平即能够抑制 Stat3 信号通路的活化,减少免疫抑制和肿瘤细胞逃逸,从而增强抗肿瘤免疫介导的细胞毒性^[27]。在成神经细胞瘤中,EGCG 通过抑制 MDSCs 和 Treg 的产生,增强了免疫功能完善的小鼠 NK 细胞和 CD4⁺/CD8⁺T 细胞介导的免疫杀伤效应^[28]。同时有研究发现,EGCG 在体内能够增强小鼠抗 WEHI-3 白血病免疫反应,其原因是由于 CD3⁺T 细胞和 CD19⁺B 细胞的比例增加,巨噬细胞的吞噬作用和 NK 细胞的杀伤增强导致的^[29]。Rao 等的研究中也发现 HSP90 的 N-端抑制剂 17-DMAG 也能够减少肿瘤微环境中抑制性种群 MDSC 和 Treg,并促进 CXCL10 的局部产生^[19]。同时,17-AAG 等 N-端抑制剂通常会导致辅分子伴侣 HSP70 的上调^[30]。研究表明,HSP70 在抗肿瘤免疫中发挥着趋化因子样的作用,可以募集免疫细胞,包括 CD3⁺/CD4⁺和 CD8⁺/GrB⁺的淋巴细胞^[31]。

此外,HSP90 抑制剂也能够增强 NK 细胞介导的细胞毒性。在霍奇金氏淋巴瘤和多发性骨髓瘤中,有研究发现 HSP90 抑制剂 17-AAG,Radicicol 和 BIIB021 能够诱导 NK 细胞活化受体 NKG2D 的配体 MICA/B(MHC-I 类链相关 A 和 B)mRNA 水平的增加以及在肿瘤细胞表面表达的上调,其机制可能

是由于 HSP90 抑制剂活化转录因子 HSF-1(热休克因子 -1)造成的。因此,HSP90 抑制剂能够增强 NK 细胞对肿瘤细胞的杀伤^[32,33]。

HSP90 抑制剂介导的抗肿瘤免疫还与免疫检查点阻碍有关。目前研究较多的免疫检查点主要有 PD-1(程序性死亡因子 -1)和 CTLA-4(细胞毒淋巴相关抗原 -4)两种。PD-1 主要表达于活化的 T 细胞表面。当 T 细胞活化时表达上调,通过与肿瘤细胞表面高表达的 PD-L1 配体结合,诱导肿瘤抗原特异性 T 细胞的凋亡和免疫无能^[34]。有研究表明,肿瘤中 EGFR 活化和免疫抑制信号 PD-1/PD-L1 的表达上调有关。在 EGFR 突变导致的肺癌中,PD-L1 的表达上调,而肿瘤细胞中突变的 EGFR 依赖于分子伴侣 HSP90 来形成稳定的构象和功能。HSP90 抑制剂 17-DMAG 和 17-AAG 能够导致 EGFR 的不稳定,最终被降解,从而减少 PD-L1 的生成^[35,36]。肿瘤中一些其他的 HSP90 客户蛋白也会诱导 PD-L1 的表达,如淋巴瘤激酶 ALK,缺氧诱导因子 HIF-1 α 和 JAK2^[37,38]。因此在临床上 HSP90 抑制有可能作为一种补偿策略与免疫检查点阻碍联合来增加机体抗肿瘤免疫。CTLA-4 在 T 细胞表面表达,与其配体 B7-1/B7-2 结合后,在 T 细胞活化的早期阶段发挥抑制作用,导致肿瘤细胞免疫逃逸,研究表明,HSP90 C-端抑制剂 CCDP 与抗 CTLA-4 的抗体联合应用,能够使间皮细胞瘤内 CD3⁺T 淋巴细胞浸润增多^[39]。此外,CCDP 和抗 PD-1 抗体联合应用,也能够进一步增强 CCDP 的抗卵巢癌效应^[34]。

4 结论与展望

本文首次关注了 HSP90 及其抑制剂在肿瘤免疫反应中的一些作用。综上所述,HSP90 参与了固有性和适应性免疫应答,参与了多种免疫细胞的活化和细胞因子释放,并影响肿瘤抗原的 MHC-I 和 MHC-II 途径的呈递。HSP90 抑制剂可通过依赖于和非依赖于客户蛋白的机制来增强免疫系统对肿瘤的监督和识别,当然不同的细胞系中 HSP90 抑制剂发挥的作用不尽相同,一些相互矛盾的报道仍需要进一步研究,这也说明 HSP90 参与免疫反应的复杂性。目前对于 HSP90 在抗肿瘤免疫方面的研究主要集中在两方面,一是从肿瘤组织中提取的 HSP90 抗原肽疫苗;二是 HSP90 抑制剂与其他抗肿瘤免疫疗法联合应用,这两者都能够发挥抗肿瘤免疫作用。但是 HSP90 抗原肽只能从癌症病人体内提取,其来源有限,而且目前肿瘤特异的抗原肽鉴定也不完善,使抗原肽疫苗的应用受到了限制。因而进一步深入理解 HSP90 及其抑制剂在免疫中的作用,对于开发 HSP90 抑制剂与其他抗肿瘤免疫疗法联合应用治疗癌症具有重要意义。

参考文献(References)

- [1] Miyata Y, Nakamoto H, Neckers L. The therapeutic target HSP90 and cancer hallmarks[J]. *Curr Pharm Design*, 2013, 19(3): 347-365
- [2] Whitesell L, Lin NU. HSP90 as a platform for the assembly of more effective cancer chemotherapy[J]. *BBA-Mol Cell Res*, 2012, 1823(3): 756-766
- [3] Echeverria PC, Bernthaler A, Dupuis P, et al. An interaction network predicted from public data as a discovery tool: application to the HSP90 molecular chaperone machine [J]. *PLoS One*, 2011, 6(10): e26044
- [4] Butler LM, Ferraldeschi R, Armstrong HK, et al. Maximizing the Therapeutic Potential of HSP90 Inhibitors[J]. *Mol Cancer Res*, 2015, 13(11): 1445-1451
- [5] Smith JR, De Billy E, Hobbs S, et al. Restricting direct interaction of CDC37 with HSP90 does not compromise chaperoning of client proteins[J]. *Oncogene*, 2015, 34(1): 15-26
- [6] Callahan MK, Garg M, Srivastava PK. Heat-shock protein 90 associates with N-terminal extended peptides and is required for direct and indirect antigen presentation[J]. *PNAS*, 2008, 105(5): 1662-1667
- [7] Tsuji T, Matsuzaki J, Caballero O, et al. Heat shock protein 90-mediated peptide-selective presentation of cytosolic tumor antigen for direct recognition of tumors by CD4⁺T cells [J]. *J Immunol*, 2012, 188(8): 3851-3858
- [8] Houlihan JL, Metzler JJ, Blum JS. HSP90 α and HSP90 β isoforms selectively modulate MHC class II antigen presentation in B cells[J]. *J Immunol*, 2009, 182(12): 7451-7458
- [9] Imai T, Kato Y, Kajiura C, et al. Heat shock protein 90(HSP90)contributes to cytosolic translocation of extracellular antigen for cross-presentation by dendritic cells [J]. *PNAS*, 2011, 108 (39): 16363-16368
- [10] Strbo N, Garcia-Soto A, Schreiber TH, et al. Secreted heat shock protein gp96-Ig: next-generation vaccines for cancer and infectious diseases[J]. *Immunol Res*, 2013, 57(1-3): 311-325
- [11] Lepage S, Lapointe R. Melanosomal targeting sequences from gp100 are essential for MHC class II-restricted endogenous epitope presentation and mobilization to endosomal compartments [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(4): 2423-2432
- [12] Schnaider T, Somogyi J, Csermely P, et al. The HSP90-specific inhibitor, geldanamycin, blocks CD28-mediated activation of human T lymphocytes[J]. *Life Sci*, 1998, 63(11): 949-954
- [13] Tukaj S, Zillikens D, Kasperkiewicz M. Inhibitory effects of heat shock protein 90 blockade on proinflammatory human Th1 and Th17 cell subpopulations[J]. *J Inflamm-Lond*, 2014, 11(10): 1-6
- [14] Bae J, Munshi A, Li C, et al. Heat shock protein 90 is critical for regulation of phenotype and functional activity of human T lymphocytes and NK cells[J]. *J Immunol*, 2013, 190(3): 1360-1371
- [15] Bae J, Mitsiades C, Tai YT, et al. Phenotypic and Functional Effects of Heat Shock Protein 90 Inhibition on Dendritic Cell [J]. *J Immunol*, 2007, 178(12): 7730-7737
- [16] Tatokoro M, Koga F, Yoshida S, et al. Heat shock protein 90 targeting therapy: State of the art and future perspective [J]. *Excli J*, 2015, 14: 48-58
- [17] Jhaveri K, Modi S. HSP90 inhibitors for cancer therapy and overcoming drug resistance[J]. *Adv Pharmacol*, 2012, 65: 471-517
- [18] Lin CC, Tu CF, Yen MC, et al. Inhibitor of heat-shock protein 90 enhances the antitumor effect of DNA vaccine targeting clients of heat-shock protein[J]. *Mol Ther*, 2007, 15(2): 404-410
- [19] Kawabe M, Mandic M, Taylor JL, et al. Heat shock protein 90 inhibitor 17-dimethylaminoethylamino-17-demethoxygeldanamycin enhances EphA2⁺ tumor cell recognition by specific CD8⁺T cells [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(17): 6995-7003
- [20] Rao A, Taylor JL, Chi-Sabins N, et al. Combination therapy with

- HSP90 inhibitor 17-DMAG reconditions the tumor microenvironment to improve recruitment of therapeutic T cells [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(13): 3196-3206
- [21] Zhao X, Bose A, Komita H, et al. Intratumoral IL-12 gene therapy results in the crosspriming of Tc1 cells reactive against tumor-associated stromal antigens[J]. *Mol Ther*, 2011, 19(4): 805-814
- [22] Pacey S, Wilson RH, Walton M, et al. A phase I study of the heat shock protein 90 inhibitor alvespimycin (17-DMAG) given intravenously to patients with advanced solid tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(6): 1561-1570
- [23] Castilleja A, Ward NE, Catherine A. Accelerated HER-2 degradation enhances ovarian tumor recognition by CTL. Implications for tumor immunogenicity [J]. *Mol and Cell Biochem*, 2001, 217 (1-2): 21-33
- [24] Haggerty TJ, Dunn IS, Rose LB, et al. Heat shock protein-90 inhibitors enhance antigen expression on melanomas and increase T cell recognition of tumor cells[J]. *PloS One*, 2014, 9(12): e114506
- [25] Gameiro SR, Caballero JA, Hodge JW. Defining the molecular signature of chemotherapy-mediated lung tumor phenotype modulation and increased susceptibility to T-cell killing[J]. *Cancer Biother Radio*, 2012, 27(1): 23-35
- [26] Jackaman C, Majewski D, Fox SA, et al. Chemotherapy broadens the range of tumor antigens seen by cytotoxic CD8⁺T cells in vivo [J]. *Cancer Immunol Immun*, 2012, 61(12): 2343-2356
- [27] Wang Y, Ren X, Deng C, et al. Mechanism of the inhibition of the STAT3 signaling pathway by EGCG [J]. *Oncol Rep*, 2013, 30(6): 2691-2696
- [28] Santilli G, Piotrowska I, Cantilena S, et al. Polyphenol E enhances the antitumor immune response in neuroblastoma by inactivating myeloid suppressor cells[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(5): 1116-1125
- [29] Huang AC, Cheng HY, Lin TS, et al. Epigallocatechin gallate (EGCG), influences a murine WEHI-3 leukemia model in vivo through enhancing phagocytosis of macrophages and populations of T-and B-cells[J]. *In Vivo*, 2013, 27(5): 627-634
- [30] Neckers L, Workman P. HSP90 molecular chaperone inhibitors: are we there yet?[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(1): 64-76
- [31] Dodd K, Nance S, Quezada M, et al. Tumor-derived inducible heat-shock protein 70 (HSP70) is an essential component of anti-tumor immunity[J]. *Oncogene*, 2015, 34(10): 1312-1322
- [32] Böll B, Eltaib F, Reiners KS, et al. Heat shock protein 90 inhibitor BIIB021 (CNF2024) depletes NF- κ B and sensitizes Hodgkin's lymphoma cells for natural killer cell-mediated cytotoxicity[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(16): 5108-5116
- [33] Fionda C, Soriani A, Malgarini G, et al. Heat shock protein-90 inhibitors increase MHC class I-related chain A and B ligand expression on multiple myeloma cells and their ability to trigger NK cell degranulation[J]. *J Immunol*, 2009, 183(7): 4385-4394
- [34] Wei H, Zhao L, Li W, et al. Combinatorial PD-1 blockade and CD137 activation has therapeutic efficacy in murine cancer models and synergizes with cisplatin[J]. *PloS One*, 2013, 8(12): e84927
- [35] Akbay EA, Koyama S, Carretero J, et al. Activation of the PD-1 pathway contributes to immune escape in EGFR-driven lung tumors[J]. *Cancer Discov*, 2013, 3(12): 1355-1363
- [36] Shimamura T, Perera SA, Foley KP, et al. Ganetespib (STA-9090), a nongeldanamycin HSP90 inhibitor, has potent antitumor activity in in vitro and in vivo models of non-small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(18): 4973-4985
- [37] Concha-Benavente F, Ferris RL. IFN γ -induced PD-L1 expression is JAK2 but not JAK1 dependent and its inhibition enhances NK-cetuximab mediated ADCC of HNSCC cells[J]. *Cancer*, 2015, 51(5): e33
- [38] Noman MZ, Desantis G, Janji B, et al. PD-L1 is a novel direct target of HIF-1 α , and its blockade under hypoxia enhanced MDSC-mediated T cell activation[J]. *J Exp Med*, 2014, 211(5): 781-790
- [39] Wu L, Yun Z, Tagawa T, et al. CTLA-4 blockade expands infiltrating T cells and inhibits cancer cell repopulation during the intervals of chemotherapy in murine mesothelioma[J]. *Mol Cancer Ther*, 2012, 11 (8): 1809-1819
- (上接第 3797 页)
- [25] Zhao SJ, Zhu YN, Shen XC, et al. Chinese family with atypical granular corneal dystrophy type I caused by the typical R555W mutation in TGFBI[J]. *Int J Ophthalmol*, 2013, 6(4): 458-462
- [26] Courtney DG, Atkinson SD, Moore JE, et al. Development of Allele-Specific Gene-Silencing siRNAs for TGFBI Arg124Cys in Lattice Corneal Dystrophy Type I [J]. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 2014, 55(2): 977-985
- [27] Klatt AR, Nitsche DP, Kobbe B, et al. Molecular structure, processing, and tissue distribution of matrilin-4 [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276: 17267-17275
- [28] Torricelli AA, Singh V, Santhiago MR, et al. The Corneal Epithelial Basement Membrane: Structure, Function, and Disease [J]. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 2013, 54(9): 6390-6400
- [29] Szalai E, Felszeghy S, Hegyi Z, et al. Fibrillin-2, tenascin-C, matrilin-2, and matrilin-4 are strongly expressed in the epithelium of human granular and lattice type I corneal dystrophies *Mol Vis* [J]. *MOL VIS*, 2012, 18: 1927-1936
- [30] Mao HD. Clinical observation about Vitapex and light curing Calcium Hydroxide used in direct pulp capping [J]. *Heilongjiang Medicine Journal*, 2015, 28(6): 1211-1213