

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.11.003

HPVm16E7 刺激树突状细胞 SOCS1 基因沉默后 对宫颈癌小鼠模型免疫效应的影响 *

左斌生¹ 刘媛瑞¹ 徐建华² 罗宇虹¹ 张战锋^{3Δ}

(1 南方医科大学南方医院检验医学科 广东 广州 510515; 2 广州中医药大学顺德医院肿瘤与分子生物学实验室 广东 佛山 510006; 3 广州中医药大学第一附属医院检验科 广东 广州 510405)

摘要 目的:在宫颈癌细胞 TC-1 的荷瘤小鼠模型中探讨树突状细胞(DCs)的细胞因子信号抑制物 1(SOCS1)基因沉默后对宫颈癌细胞免疫效应的影响。**方法:**构建宫颈癌细胞系 TC-1 的荷瘤小鼠模型,将含有 SOCS1 沉默基因的慢病毒载体感染 DCs 细胞,对荷瘤小鼠进行细胞免疫后监测小鼠体内肿瘤生长、小鼠存活率,并检测小鼠脾细胞对 TC-1 细胞的体外裂解率以及 γ 干扰素 (IFN- γ)、白细胞介素 -12(IL-12)表达等指标。**结果:**DCs SOCS1 基因沉默后可延长小鼠存活期,增强 DCs 对小鼠体内肿瘤生长的抑制作用,增强小鼠脾细胞对 TC-1 细胞的体外裂解率($P<0.05$),增加小鼠血清 IL-12 因子表达($P<0.05$)和小鼠脾细胞 IFN- γ 表达($P<0.05$),但对小鼠脾内效应细胞的数量没有影响($P>0.05$)。**结论:**小鼠体内实验初步证实,DCs SOCS1 基因沉默后可一定程度上增强小鼠体内效应细胞对肿瘤细胞的杀伤效果。

关键词:宫颈癌;树突状细胞;SOCS1;免疫治疗

中图分类号:R-33;R737.33 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)11-2013-05

Effect of HPVm16E7 Stimulated Dendritic Cell SOCS1 Gene Silencing on Immune Effect of Cervical Cancer Mouse Model*

ZUO Bin-sheng¹, LIU Yuan-rui¹, XU Jian-hua², LUO Yu-hong¹, ZHANG Zhan-feng^{2Δ}

(1 Laboratory Medicine, Nanfang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong, 510515, China;

2 Laboratory of Tumor and Molecular Biology, Shunde Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Foshan, Guangdong, 510006, China; 3 Clinical Laboratory, The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong, 510405, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of suppressor of cytokine signaling (SOCS1) gene silencing of dendritic cells (DCs) on the immune effect of cervical cancer cells in the tumor bearing mouse model of cervical cancer cell TC-1. **Methods:** The tumor bearing mouse model of cervical cancer cell line TC-1 was constructed. The lentivirus vector containing SOCS1 silencing gene was infected with DCs cells. After cellular immunization of tumor bearing mouse, the tumor growth and survival rate of mouse were monitored, the cleavage rate of spleen cells to TC-1 cells in vitro and the expression of γ interferon (IFN- γ) and interleukin-12 (IL-12) were detected. **Results:** DCs SOCS1 gene silencing can prolonged the survival of mouse, enhanced the inhibitory effect of DCs on tumor growth in vivo, enhanced the lysis rate of mouse spleen cells to TC-1 cells in vitro ($P<0.05$), increased the expression of IL-12 factor in serum of mouse ($P<0.05$) and IFN- γ expression of mouse spleen cells ($P<0.05$). However, the number of effector cells in spleen of mouse was not affected ($P>0.05$). **Conclusion:** In vivo experiments in mouse show that DCs SOCS1 gene silencing could enhance the killing effect of effector cells on tumor cells in mouse to a certain extent.

Key words: Cervical cancer; Dendritic cells; SOCS1; Immunotherapy

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R737.33 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)11-2013-05

前言

肿瘤的免疫治疗是一个复杂的过程,理想的免疫治疗是期望免疫细胞只针对肿瘤细胞产生作用,因此使免疫细胞识别肿瘤细胞表面的特异性抗原显得尤为重要^[1-3]。树突状细胞(DCs)

主要功能为抗原递呈,从而使免疫细胞产生靶向性免疫反应^[4-6]。近年来,DCs 逐渐被人们重视,成为免疫治疗研究中重要的研究对象之一,但 DCs 在应用于免疫治疗中仍存在诸多难题,如其在体外的抗原递呈能力不足和对自身肿瘤相关抗原的耐受,均极大限制了其应用^[7]。目前,学者试图对 DCs 某些特定基因

* 基金项目:广东省中医药局科研项目(20222053);广东省教育厅基础研究重大项目(2017KZDXM019);

创新强院青年科研人才培优项目(2015QN08)

作者简介:左斌生(1977-),男,本科,主管技师,研究方向:妇科肿瘤、宫颈癌 HPV 检测及致病的分子机制研究, E-mail: zuobensheng@sina.com

Δ 通讯作者:张战锋(1984-),男,博士,副主任技师,研究方向:妇科肿瘤、宫颈癌 HPV 检测及致病的分子机制研究, E-mail: zhanfenggy@yeah.net

(收稿日期:2021-12-08 接受日期:2021-12-30)

进行靶向改造以弥补其在应用中的不足。细胞因子信号抑制物 1(SOCS1)是机体免疫细胞和诸多细胞因子重要的负性调控蛋白,具有抑制炎症因子的释放、抗体的合成及免疫细胞的增殖和活化等功能^[9]。本课题组前期沉默 DCs SOCS1 基因后在体外探讨了 DCs 与 CIKs 共培养后对 TC-1 细胞的裂解效果,发现 CIKs 在体外对 TC-1 细胞裂解能力增强^[9]。为进一步验证,本实验将以宫颈癌细胞 TC-1 的荷瘤小鼠模型为研究对象,探讨 DCs SOCS1 基因沉默后对其免疫效能的影响。

1 材料与方法

1.1 主要材料

1.1.1 实验动物及实验细胞 SPF 级 C57BL/6 雌性小鼠 9 只(购自南方医科大学实验动物中心); TC-1 宫颈癌细胞系(HPV16 阳性,购自中国科学院上海生科院细胞资源中心)。

1.1.2 主要试剂和仪器 细胞培养所用试剂 DMEM 培养液、抗生素、LDH 释放试验试剂盒(购自美国 GIBCO 公司), γ 干扰素(IFN- γ)酶联免疫斑点实验检测试剂盒、淋巴细胞分离液(购自 Life Technology 公司), IFN- γ 、白细胞介素-12(IL-12)酶联免疫吸附实验(ELISA)检测试剂盒(购自北京方源嘉鸿科技有限公司),0.22 μ m 微孔滤过膜(购自美国 Milipore 公司)。

1.2 方法

1.2.1 TC-1 细胞体外培养和宫颈癌细胞 TC-1 的荷瘤小鼠模型构建及小鼠体内肿瘤实体的病理鉴定 取冻存的 TC-1 细胞进行复苏,加入 PBS 缓冲液冲洗,进行细胞重悬操作后加入 DMEM 培养基,再加入抗生素在孵箱中进行细胞培养,培养条件为 5% CO₂ 浓度,温度 37~38℃。当细胞培养至对数生长期后应用胰酶消化,收集细胞,应用 PBS 缓冲液冲洗后,细胞重悬,调整细胞密度至 7.5×10^7 个/mL 备用。取实验用 SPF 级 C57BL/6 雌性小鼠 9 只,将制备好的 TC-1 细胞悬液 0.2 mL 注射于小鼠背部皮下,约含有 1.5×10^6 个细胞,小鼠常规饲养,喂食、喂水,对小鼠存活状态观察记录,注射部位的皮下成瘤情况每隔 4 天观察一次。小鼠体内肿瘤实体病理鉴定由南方医科大学南方医院病理科按照常规病理标本完成。

1.2.2 DCs 免疫的肿瘤治疗 未成熟的 DCs 经 50 MOI 的 ad-shRNA-cSOCS1 或 ad-shRNA-SOCS1 感染后脉冲 HPV16E7 蛋白(25 μ g/mL),然后用 LPS (0.5 μ g/mL)刺激 24 小时来制备成熟的 DCs。9 只 C57BL/6 小鼠肿瘤体积达到约 0.125 mm³ (约饲养 10 天)时分为 DCs 组、DCs+ ad-shRNA-cSOCS1 组和 DCs+ ad-shRNA-SOCS1 组,分别用经 HPV16E7 刺激的 DCs、DCs+ ad-shRNA-cSOCS1 和 DCs+ ad-shRNA-SOCS1 经尾部静脉注射入体内进行免疫。肿瘤体积观察记录 32 天,每 4 天记录小鼠一次体内肿瘤体积变化,对小鼠存活情况连续观察 10 周。

1.2.3 裂解能力分析 DCs 免疫小鼠 2 周之后取出小鼠脾脏,在直立 T25 组织培养瓶培养脾细胞,培养过程中用含 HPV HPV16E7(1 μ g/mL)的 CTL 培养基刺激。脾细胞单独培养 7 天后,将 TC-1 细胞按照脾细胞/TC-1 靶细胞比例依次按 10:1、50:1、100:1 加入脾细胞中,进行混合培养。1 周后收集脾细胞,效应细胞对靶细胞的杀伤作用采用 LDH 释放反应进行检测。

1.2.4 脾细胞 IFN- γ 和血清 IL-12 表达检测 按照 1.2.3 中的

处理方法,1 周后对脾细胞中的 IFN- γ 进行 ELISA 分析。摘除眼球法收集小鼠全血,3000 rpm/min 离心 5 min 分离血清,ELISA 检测 IL-12 表达。

1.2.5 酶联免疫斑点试验检测 IFN- γ 从 DCs、DCs+ ad-shRNA-cSOCS1 和 DCs+ ad-shRNA-SOCS1 组分离出的脾细胞在直立 T25 组织培养瓶中含 1 μ g/mL 的 HPV16E7 的 CTL 培养基刺激培养 7 天,调整细胞浓度为 3×10^6 个/mL,充分混匀后每个反应孔加入 100 μ L,盖上盖板放入 37℃,5%CO₂ 孵箱培养 20 小时,弃去孔内液体,每孔加入洗涤液 200 μ L,摇床上缓慢洗涤 5 次,每次 30 秒,洗涤后每孔加入 100 μ L 酶标液,室温孵育 1 小时,弃去孔内液体,洗涤 5 次,每孔加入 100 μ L 显色液,室温避光静置 30 分钟左右,待斑点生长到合适大小即可终止反应,干燥后进行斑点计数。

1.3 统计学方法

采用 SPSS28.0 软件进行统计学分析,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,多组数据比较应用单因素方差分析,两组数据比较应用 t 检验,计数资料以[n(%)]表示,以 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 植瘤小鼠体内分离肿块组织病理鉴定

将从小鼠背部取出的肿块组织经甲醛固定后送病理科做病理检查,病理结果显示分离出的肿块细胞有典型的肿瘤细胞形态特征。见图 1A-B。

2.2 不同 DCs 疫苗对小鼠体内肿瘤生长的抑制效果

DCs 组和 DCs+ad-shRNA-cSOCS1 组对小鼠体内肿瘤生长抑制效果相似,DCs+ad-shRNA-SOCS1 组肿瘤体积在免疫后的第 12 天左右开始明显小于其它两组($P < 0.05$)。见图 2。

2.3 不同 DCs 疫苗对小鼠存活率的影响

DCs 组在第 5 周和第 6 周分别死亡 1 只,在第 9 周全部死亡;DCs+ad-shRNA-cSOCS1 组小鼠在第 6 周死亡 2 只,剩余 1 只,在第 10 周仍然存活;DCs+ad-shRNA-SOCS1 组则在第 8 周出现 1 只死亡,剩余 2 只,在第 10 周仍然存活,DCs+ad-shRNA-SOCS1 组小鼠第 10 周的存活率为 66.67%,高于 DCs+ad-shRNA-cSOCS1 组的 33.33%和 DCs 组的 0.00%。

2.4 LDH 释放反应

LDH 释放反应检测脾细胞体外对 TC-1 细胞的裂解情况。脾细胞/TC-1 细胞比例为 50:1、100:1 时,相比 DCs 组和 DCs+ad-shRNA-cSOCS1 组,DCs+ ad-shRNA-SOCS1 组处理的脾细胞诱导针对 TC-1 细胞的裂解率最高($P < 0.05$)。见图 3。

2.5 IFN- γ 和 IL-12 表达的 ELISA 分析

当脾细胞/TC-1 细胞比例分别为 50:1、100:1 时,DCs+ad-shRNA-SOCS1 组的 IFN- γ 表达则明显高于其他两组($P < 0.05$)。见图 4。血清中的 IL-12 表达在 DCs+ad-shRNA-SOCS1 组明显升高,高于其他两组($P < 0.05$),而 DCs 和 DCs+ad-shRNA-cSOCS1 组间无明显差异($P > 0.05$)。见图 5。

2.6 IFN- γ 表达的酶联免疫斑点试验分析

IFN- γ 的酶联免疫斑点试验用于测定免疫不同 DC 疫苗小鼠产生的抗 HPV16 E7 的特异性脾细胞数量。DCs 组、DCs+ad-shRNA-cSOCS1 组及 DCs+ad-shRNA-SOCS1 所产生的特异性脾细胞数量相似($P > 0.05$)。见图 6。

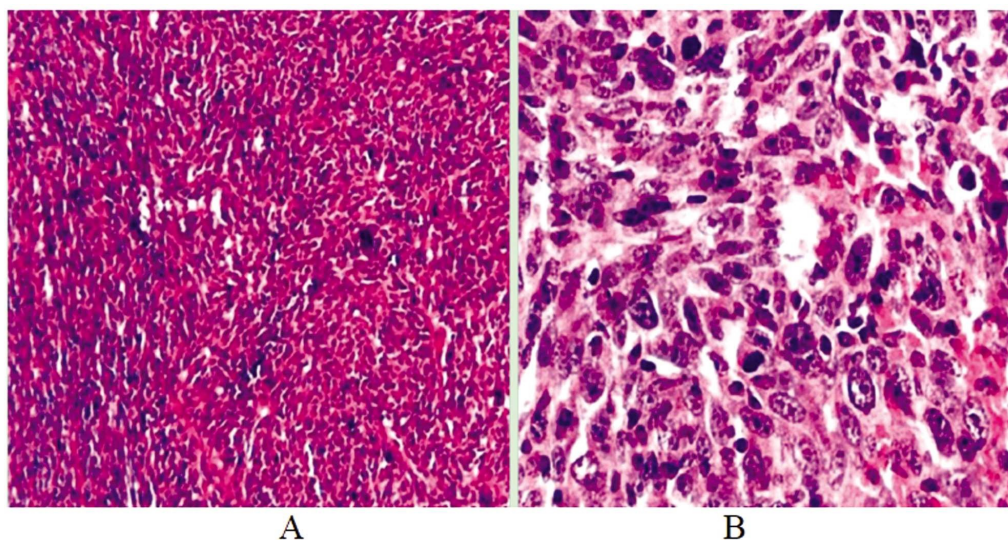


图1 TC-1 细胞植瘤小鼠体内肿块组织病理鉴定

Fig.1 Histopathological identification of tumor tissue in TC-1 cell transplanted mouse

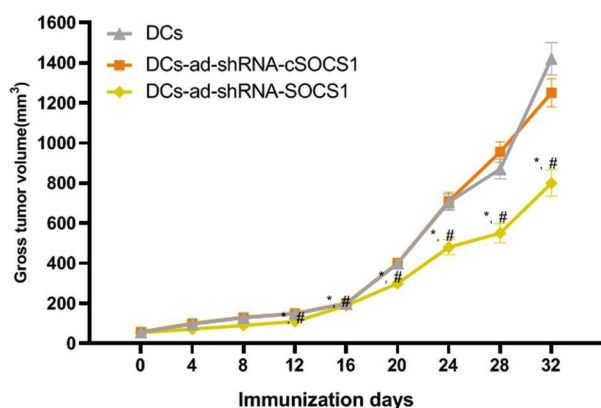
Note: A: hematoxylin eosin staining, $\times 100$. B: Hematoxylin eosin staining, $\times 400$.

图2 不同组小鼠体内肿瘤体积变化

Fig. 2 Changes of tumor volume in different groups of mouse

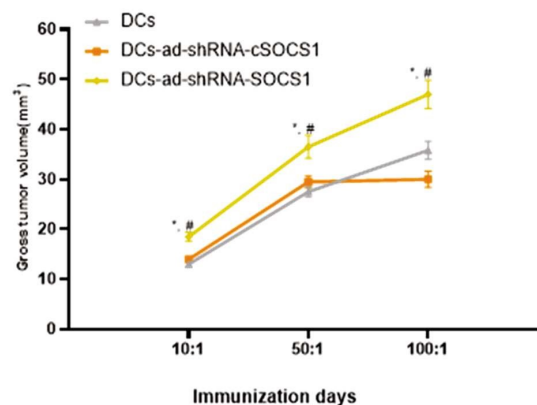
Note: compared with DCs group, $*P<0.05$. Compared with DCs+ad-shRNA-cSOCS1 group, $^{\#}P<0.05$.

图3 不同组小鼠脾细胞体外对 TC-1 细胞的裂解率

Fig.3 Lysis rate of TC-1 cells by splenocytes of different groups of mouse in vitro

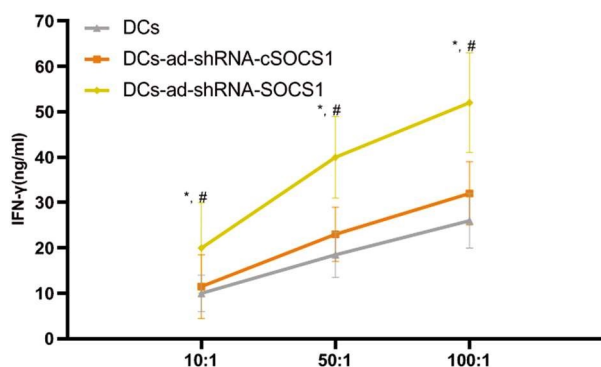
Note: compared with DCs group, $*P<0.05$. Compared with DCs+ad-shRNA-cSOCS1 group, $^{\#}P<0.05$.

图4 不同组小鼠脾细胞 IFN-γ 表达

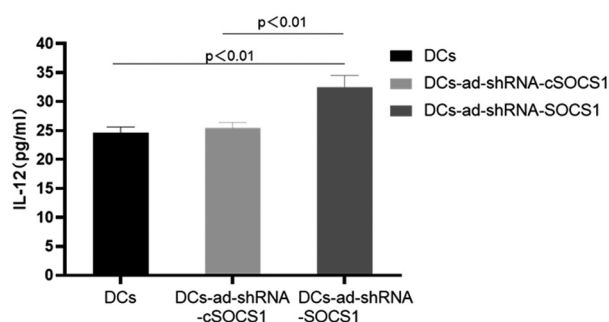
Fig. 4 The expression of IFN- γ of splenocytes in different groups of mouseNote: compared with DCs group, $*P<0.05$. Compared with DCs+ad-shRNA-cSOCS1 group, $^{\#}P<0.05$.

图5 不同组小鼠血清中 IL-12 表达

Fig. 5 Expression of IL-12 in serum of mouse in different groups

3 讨论

恶性肿瘤细胞可使人体免疫系统功能下降,从而逃避免疫

系统对其的杀伤作用^[10-12]。肿瘤的免疫治疗能够重新启动并维持体内的免疫循环功能,发挥机体的抗肿瘤免疫反应来清除肿瘤细胞^[13-15]。DCs 是目前已知的功能最强的抗原呈递细胞,DCs 表面抗原的表达和多种炎症因子的分泌可有效促进 Th 细胞等多种效应细胞的增殖和活化^[16-18],通过其抗原呈递功能可以迅

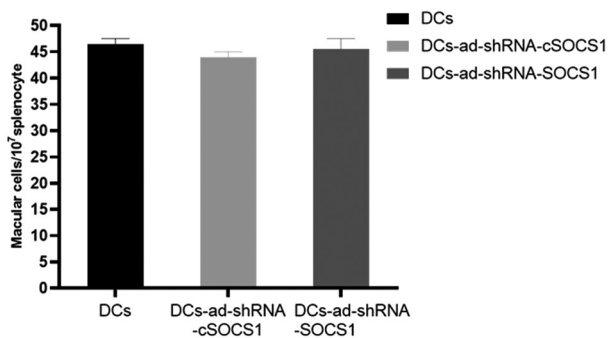


图6 不同组小鼠产生的抗 HPV16 E7 的脾细胞数量

Fig. 6 Number of anti HPV16 E7 splenocytes produced by different groups of mouse

速激活 CD4⁺/CD8⁺、细胞毒性 T 淋巴细胞等,并使机体分泌多种细胞因子,起到免疫调节的作用,在肿瘤免疫治疗中发挥重要作用^[19-21]。SOCS1 基因是诸多细胞因子以及免疫细胞的负性调控蛋白^[22-24],研究表明,SOCS1 可以负性调节大量的炎症因子,其中大部分炎症因子是通过 DCs 表面抗原来表达^[25-27]。因此,对 SOCS1 的敲低来促进以 DCs 为基础诱导的特异性 T 和 B 细胞反应可能在肿瘤免疫治疗中发挥重要的作用^[28,29]。刘媛瑞^[30]等人的研究发现,DC 细胞内 SOCS1 基因沉默并经过 LPS 刺激后,细胞因子 IL-6、IL-12、TNF- α 以及表面抗原 CD40、CD83、CD80、CD86 和 MHC-I 的表达水平均明显升高,而将 SOCS1 沉默后的 DC 和 CIK 共培养,结果显示 CIK 对 TC-1 的裂解能力明显增强,并证实了 SOCS1 基因的敲除能够增强 DC 细胞的免疫效能。

本实验将 SOCS1 基因敲除的 DCs 输入宫颈癌细胞系 TC-1 荷瘤小鼠体内,以进一步探讨 DCs SOCS1 基因沉默后对其免疫效能的影响。本实验中通过含有 SOCS1 沉默基因的慢病毒体外感染 DCs,并用 HPV16mE7 蛋白进行刺激后尾静脉回输宫颈癌细胞系 TC-1 荷瘤小鼠体内,免疫两周后取小鼠脾脏细胞进行 LDH 释放反应检测,以确定脾细胞体外对 TC-1 细胞的裂解情况。相比 DCs 组和 DCs+ad-shRNA-cSOCS1 组,DCs+ad-shRNA-SOCS1 组处理的脾细胞诱导的针对 TC-1 细胞的裂解率最高,结果说明 DCs SOCS1 基因沉默后在体内亦能增强效应细胞对宫颈癌细胞的杀伤效果,刘媛瑞^[30]等人的研究结果与本研究结果相符,进一步证实了 DCs SOCS1 基因沉默后可以发挥免疫治疗的作用。本实验连续 32 天观察荷瘤小鼠免疫后肿瘤体积变化,发现从免疫后第 12 天左右 DCs+ad-shRNA-SOCS1 组肿瘤体积明显小于其它两组;连续 10 周观察小鼠存活情况,DCs 组和 DCs+ad-shRNA-cSOCS1 组小鼠分别在第 5 周和第 6 周出现小鼠死亡,DCs+ad-shRNA-SOCS1 组小鼠在第 8 周才出现死亡,明显延长小鼠存活期。结果初步提示,DCs SOCS1 基因沉默后对肿瘤生长延缓和生存期延长均具有一定效果。

本研究结果提示 DCs+ad-shRNA-SOCS1 组血清中的 IL-12 表达水平明显升高,随着脾细胞/TC-1 细胞比例增加(50:1、100:1),DCs+ad-shRNA-SOCS1 组的 IFN- γ 表达则明显高于其他两组。从细胞因子水平反映 DCs SOCS1 基因沉默后在小鼠体内能够增强效应细胞的免疫效能。然而,在对免疫不同

DCs 疫苗小鼠产生的抗 HPV16 E7 的特异性脾细胞数量研究中,本研究发现 DCs 组、DCs+ad-shRNA-cSOCS1 组及 DCs+ad-shRNA-SOCS1 所产生的特异性脾细胞数量相似,结合 IL-12 和 IFN- γ 的 ELISA 结果,提示 DCs SOCS1 基因沉默后可能主要影响效应细胞的免疫功能而不是其数量。

综上,本研究在小鼠体内初步探讨了对 DCs 进行特定基因干预以增强其免疫效能的可能性。综合以上实验结果,研究表明 DCs SOCS1 基因沉默后能够延缓肿瘤生长和延长小鼠生存期,并且能够更好激活小鼠体内效应细胞的免疫效能,在后续的研究中将加大小鼠模型例数,并且尝试在体外与 CIKs 共培养后再对小鼠模型进行免疫,以进一步探讨细胞免疫方法在宫颈癌治疗中应用的可能。

参考文献(References)

- [1] Suri M, Soni N, Okpaleke N, et al. A Deep Dive Into the Newest Avenues of Immunotherapy for Pediatric Osteosarcoma: A Systematic Review[J]. Cureus, 2021, 13(9): e18349
- [2] Zhu YC, Elsheikha HM, Wang JH, et al. Synergy between Toxoplasma gondii type I δ GRA17 immunotherapy and PD-L1 checkpoint inhibition triggers the regression of targeted and distal tumors [J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(11): e002970
- [3] Dhandapani H, Jayakumar H, Seetharaman A, et al. Dendritic cells matured with recombinant human sperm associated antigen 9 (rhSPAG9) induce CD4⁺, CD8⁺T cells and activate NK cells: a potential candidate molecule for immunotherapy in cervical cancer[J]. Cancer Cell Int, 2021, 21(1): 473
- [4] 杨啸天, 朱梓轩, 秦鸿雁, 等. 树突状细胞的细胞外囊泡在抗原呈递和肿瘤免疫治疗中的作用研究进展[J]. 国际免疫学杂志, 2020, 43(4): 406-412
- [5] Giri B, Sharma P, Jain T, et al. Hsp70 modulates immune response in pancreatic cancer through dendritic cells[J]. Oncoimmunology, 2021, 10(1): 1976952
- [6] Ahluwalia P, Ahluwalia M, Mondal AK, et al. Natural Killer Cells and Dendritic Cells: Expanding Clinical Relevance in the Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Tumor Microenvironment[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(16): 4037
- [7] 武立华. 基因修饰的树突状细胞应用于肿瘤免疫治疗的研究进展[J]. 癌变·畸变·突变, 2011, 23(1): 75-77
- [8] Keating N, Nicholson SE. SOCS-mediated immunomodulation of natural killer cells[J]. Cytokine. 2019, 118(1): 64-70
- [9] Yu CF, Peng WM, Schlee M, et al. SOCS1 and SOCS3 Target IRF7 Degradation To Suppress TLR7-Mediated Type I IFN Production of Human Plasmacytoid Dendritic Cells [J]. J Immunol, 2018, 200(12): 4024-4035
- [10] Ma K, Chen X, Liu W, et al. ANXA2 is correlated with the molecular features and clinical prognosis of glioma, and acts as a potential marker of immunosuppression[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 20839
- [11] 杨春, 倪博雄, 郭伦华, 等. MDSCs 在恶性肿瘤中的生物学作用及其研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(17): 3393-3396
- [12] Wang QW, Sun LH, Zhang Y, et al. MET overexpression contributes to STAT4-PD-L1 signaling activation associated with tumor-associated, macrophages-mediated immunosuppression in primary glioblastomas[J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(10): e002451

- [13] Aldea M, Benitez JC, Chaput N, et al. New Immunotherapy Combinations Enter the Battlefield of Malignant Mesothelioma [J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(11): 2674-2676
- [14] Walsh RJ, Tan DSP. The Role of Immunotherapy in the Treatment of Advanced Cervical Cancer: Current Status and Future Perspectives[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(19): 4523
- [15] Liu L, Shi W, Xiao X, et al. BCG immunotherapy inhibits cancer progression by promoting the M1 macrophage differentiation of THP 1 cells via the Rb/E2F1 pathway in cervical carcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2021, 46(5): 245
- [16] Vollmann EH, Rattay K, Barreiro O, et al. Specialized transendothelial dendritic cells mediate thymic T-cell selection against blood-borne macromolecules [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 6230
- [17] Suga Y, Nagatomo I, Kinehara Y, et al. IL-33 Induces Sema4A Expression in Dendritic Cells and Exerts Antitumor Immunity [J]. *J Immunol*, 2021, 207(5): 1456-1467
- [18] Vogt A, Sadeghlar F, Ayub TH, et al. Alpha-Fetoprotein- and CD40Ligand-Expressing Dendritic Cells for Immunotherapy of Hepatocellular Carcinoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(13): 3375
- [19] Shui Y, Hu X, Hirano H, et al. β -glucan from *Aureobasidium pullulans* augments the anti-tumor immune responses through activated tumor-associated dendritic cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 101(Pt A): 10826
- [20] Liu L, Liu Y, Xia Y, et al. Synergistic killing effects of PD-L1-CAR T cells and colorectal cancer stem cell-dendritic cell vaccine-sensitized T cells in ALDH1-positive colorectal cancer stem cells[J]. *J Cancer*, 2021, 12(22): 6629-6639
- [21] 许斌, 湛亮, 宋启斌, 等. 树突状细胞在肿瘤免疫和免疫治疗中的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(14): 2543-2547
- [22] Lee PY, Platt CD, Weeks S, et al. Immune dysregulation and multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in individuals with haploinsufficiency of SOCS1 [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146(5): 1194-1200.e1
- [23] Lopez de Lapuente A, Pinto-Medel MJ, Astobiza I, et al. Cell-specific effects in different immune subsets associated with SOCS1 genotypes in multiple sclerosis[J]. *Mult Scler*, 2015, 21(12): 1498-512
- [24] Nakagawa S, Serada S, Kakubari R, et al. Intratumoral Delivery of an Adenoviral Vector Carrying the SOCS-1 Gene Enhances T-Cell-Mediated Antitumor Immunity By Suppressing PD-L1[J]. *Mol Cancer Ther*, 2018, 17(9): 1941-1950
- [25] Chen Q, Mang G, Wu J, et al. Circular RNA circSnx5 Controls Immunogenicity of Dendritic Cells through the miR-544/SOCS1 Axis and PU.1 Activity Regulation[J]. *Mol Ther*, 2020, 28(11): 2503-2518
- [26] Jiang Q, Wang X, Qian M, et al. Effects of epidermal growth factor receptor fusion protein on the cytotoxic activity of SOCS1-silenced dendritic cells in vitro[J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(3): 1306-1312
- [27] Alice AF, Kramer G, Bambina S, et al. Amplifying IFN- γ Signaling in Dendritic Cells by CD11c-Specific Loss of SOCS1 Increases Innate Immunity to Infection while Decreasing Adaptive Immunity [J]. *J Immunol*, 2018, 200(1): 177-185
- [28] Yuan Y, Li GY, Ji M, et al. Suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS1) silencing and Hep-2 sensitizing dendritic cell vaccine in laryngocarcinoma immunotherapy [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(13): 5958-5966
- [29] 郑相如, 袁媛, 刘茂茂, 等. SOCS1 调控树突状细胞、T 细胞的机制及在相关疾病中的研究进展 [J]. *医学综述*, 2017, 23 (23): 4616-4621
- [30] 刘媛瑞, 徐建华, 张战锋. DCs SOCS1 基因沉默后体外对宫颈癌细胞免疫效应的影响[J]. *现代妇产科进展*, 2020, 29(7): 517-521