

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.08.039

$\gamma\delta$ T 细胞在肿瘤免疫治疗中的研究进展

胡玉婷^{1,2} 党利君¹ 马远方^{2△} 金言^{1△}

(1 中国科学院深圳先进技术研究院 广东 深圳 518055; 2 河南大学医学院免疫学重点实验室 河南 开封 475004)

摘要: 癌症是威胁人类健康最主要的疾病之一,目前临床上主要采用的手术/放化疗联合治疗的疗效有限,因此如何进一步提高肿瘤临床疗效仍是巨大的挑战。免疫细胞过继是肿瘤治疗技术中迅速发展的一种生物治疗技术,通过输入自身或同种"抗肿瘤免疫效应细胞"达到直接杀伤肿瘤或增强机体自身细胞免疫功能的作用。由于 $\gamma\delta$ T 细胞对肿瘤细胞具有强有力的直接细胞毒性,并可与其他免疫细胞协同作用发挥其抗肿瘤活性,因而成为了细胞免疫治疗中新的研究热点。本文主要叙述了 $\gamma\delta$ T 细胞与肿瘤相关的基础研究及临床试验的最新进展。

关键词: $\gamma\delta$ T 细胞;细胞免疫治疗;肿瘤

中图分类号: R730.231 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2015)08-1562-04

Research Progress of $\gamma\delta$ T Cells in Cancer Immunotherapy

HU Yu-ting^{1,2}, DANG Li-jun¹, MA Yuan-fang^{2△}, JIN Yan^{1△}

(1 Shenzhen Institutes of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen, Guangdong, 518055, China;

2 The key laboratory for Immunology, School of Medicine of Henan University, Kaifeng, Henan, 475004, China)

ABSTRACT: Cancer is the major threat to human health. Traditional treatment, which combines surgery with radiotherapy, chemotherapy and other subsidiary treatments, still faces tremendous challenges to enhance the efficacy and lower the possibility of cancer recurrence. Recently immunotherapy offers a promising option for cancer treatment which evokes broad interest. Innate immune cells, in particular $\gamma\delta$ T cells, have become the promising candidates to be adoptively transferred, because of their strong anti-tumor cytotoxicity and synergistic effect with other immune cells. This paper described the new progresses of the $\gamma\delta$ T cells in basic research and clinical trials for cancer treatment.

Key words: $\gamma\delta$ T cell; Immunotherapy; Tumor

Chinese Library Classification (CLC): R730.231 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)08-1562-04

$\gamma\delta$ T 细胞是脊椎动物中保守存在的独特淋巴细胞群体,作为机体防御的第一线对外防御致病原,对内行使免疫监测和维持免疫稳态的功能^[1]。根据 γ 链和 δ 链的不同, $\gamma\delta$ T 细胞可以分为多种亚群;而不同的亚群在不同种属中具有组织分布特异性。在小鼠中 $\gamma\delta$ T 细胞主要定位于皮肤、消化道及生殖道等器官的上皮组织和粘膜组织,占 T 细胞的 50%。在人体上皮组织中分布最多的是 $\gamma\delta 1+T$ 细胞。而人体外周淋巴细胞库中主要表达 V $\gamma 9$ V $\delta 2$ TCR 亚群。该亚群占正常人外周血 CD3⁺T 淋巴细胞总数的 1~10%,在体外和体内都能通过不依赖 MHC 的非肽类磷酸化代谢物激活^[2]。与 B 细胞和 $\alpha\beta$ T 细胞相比, $\gamma\delta$ T 细胞在免疫细胞中所占的比例极少;但其独特之处在于 $\gamma\delta$ T 细胞既具有常规获得性免疫特征(表达 TCR,具有多种效应功能),又兼具先天免疫的快速反应能力^[3]。这使得 $\gamma\delta$ T 细胞在免疫反应的起始阶段就可以及时做出反应。

1 $\gamma\delta$ T 细胞的功能

$\gamma\delta$ T 细胞具有多种生物功能。循环系统中的 V $\delta 2+T$ 细胞

主要参与清除病原微生物如胞内细菌(结核分支杆菌、土拉热杆菌),寄生虫(恶性疟原虫)和病毒(HIV、流感病毒 A)等^[4]。也有证据表明 V $\delta 2+T$ 细胞与 $\alpha\beta$ T 细胞一样能够通过参与过继免疫应答来维持机体内的免疫平衡及免疫调节;此外 V $\delta 2+T$ 细胞也具有类似于 DCs 的专职抗原提呈细胞(APCs)功能^[5]。激活的 $\gamma\delta$ T 细胞能够对抗原进行加工同时提供共刺激信号从而激发自身快速的增殖分化能力和对靶细胞的杀伤作用^[6]。与 $\alpha\beta$ T 细胞一样, $\gamma\delta$ T 细胞可以产生多种细胞因子和趋化因子,并参与诸如细胞毒作用、协同 B 细胞产生抗体等功能。 $\gamma\delta$ T 细胞又有其独特性如抗原识别不需要 MHC 分子提呈,可直接识别蛋白质或肽类抗原尤其是脂蛋白^[6]。一些研究表明, $\gamma\delta$ T 细胞表达的 NKG2D 分子能够通过几个确定的配位体与 MHC-I 分子啮合从而识别抗原。人体中的 MHC-I 类分子分为 MICA 和 MICB 两类,而小鼠中则为 Rae-1 分子。这类分子表达于肿瘤细胞、转化细胞或应激细胞表面。局部定位的 $\gamma\delta$ T 细胞或浸润的 $\gamma\delta$ T 细胞及其他 NKG2D⁺ 淋巴细胞可与这类分子结合从而作用于肿瘤细胞^[7]。脾脏 T 细胞区和淋巴结是外周 APC 递

* 基金项目:国家自然科学基金 31340058;深圳市基础 Research 计划 JCYJ20120617115622211;JCYJ20130402113127506

作者简介:胡玉婷(1987-),女,硕士研究生,研究方向:免疫学,电话:15889593743,E-mail: yt.hu@siat.ac.cn

△通讯作者:金言,电话:0755- 86585216,

E-mail: yan.jin@siat.ac.cn;

马远方,电话:13803786139,E-mail: mayf@henu.edu.cn

(收稿日期:2014-06-22 接受日期:2014-07-20)

呈抗原的部位, $\gamma\delta$ T 细胞在此处的缺乏提示其识别抗原可能不需要专职 APC 的辅助。肝脏在人体免疫调节中处于重要地位, 能够选择性诱导对抗原的免疫性或免疫耐受。成年人肝脏中的淋巴细胞包含许多 $\gamma\delta$ T 细胞, 这些 $\gamma\delta$ T 细胞具有迅速的非抗原特异性细胞毒作用^[8]。

2 $\gamma\delta$ T 细胞对肿瘤细胞的识别

临床研究证明 $\gamma\delta$ T 细胞能够识别并杀伤肿瘤细胞, 但 $\gamma\delta$ T 细胞对肿瘤细胞的识别机制仍没有一致定论。V γ 9V δ 2 T 细胞能够识别自身磷酸化抗原(PAGs), 如肿瘤细胞中积累的异戊烯焦磷酸(isopentenyl pyrophosphate, IPP)和表达于肿瘤细胞表面的 F1-ATPase。 $\gamma\delta$ T 细胞可识别应激诱导分子 MICA、MICB、ULBP 和 RAET1 以及肿瘤表面异位表达的载脂蛋白 A1、Toll 样受体等^[9]。MICA/B 和 ULBPs 表达于不同类型的肿瘤上皮细胞。 $\gamma\delta$ T 细胞通过 NKG2D 受体以类似于 NK 细胞的 MHC 非限制性方式识别肿瘤细胞, 这表明在缺乏人白细胞抗原或肿瘤抗原的情况下 $\gamma\delta$ T 细胞仍具有清除靶细胞的能力^[10]。 $\gamma\delta$ T 细胞是如何到达肿瘤组织的呢? 目前的研究认为 $\gamma\delta$ T 细胞是通过表达趋化因子受体 1 (Chemokine Receptor 1, CCR1)、CXCR3 和 CCR5 等浸润至肿瘤部位。Viey 等人证明从肿瘤浸润的淋巴细胞 (Tumor infiltrating Lymphocytes, TIL) 中提取的 V γ 9V δ 2 T 细胞有更强的肿瘤组织迁移能力。Kenna 等人通过体外实验证明从正常肝组织及肝癌病人肝组织中分离的 $\gamma\delta$ T 细胞具有抗肿瘤细胞毒性。Nicol 等也在临床研究中证实从肝癌患者的肝组织中可以分离得到具有激活效应表型的 $\gamma\delta$ T 细胞, 其能够表达向外周组织归巢的趋化因子受体并且具有靶向性的抗肿瘤细胞毒性^[11]。

3 $\gamma\delta$ T 细胞对肿瘤细胞的细胞毒作用途径

激活的 $\gamma\delta$ T 细胞可通过多种途径发挥对肿瘤的细胞毒作用。其主要通过分泌穿孔素/颗粒酶、IFN- γ 和 TNF- α 以及上调 Fas 配体 (Fas ligand, FasL) 和 TNF 相关凋亡诱导配体 (TRAIL) 的表达从而清除 Fas+ 和 TRAIL-R+ 肿瘤细胞^[12]。早在 1990 年 Nakata 就发现从外周血分离的 $\gamma\delta$ T 细胞几乎都含有胞浆颗粒和大量的孔道形成蛋白(PEP)。Northernblots 证明 $\gamma\delta$ T 细胞能够持续表达 PFP mRNA。Sayers 等应用 Western blot 证明激活的 $\gamma\delta$ T 细胞可持续表达穿孔素、颗粒酶 A 和颗粒酶 M^[13]。以上研究结果表明由穿孔素/颗粒酶介导的细胞毒作用(即穿孔素在靶细胞膜上形成孔道, 启动渗透性溶解作用促进颗粒酶进入靶细胞, 颗粒酶进而启动凋亡诱导的级联反应, 从而导致靶细胞的凋亡)可能是 $\gamma\delta$ T 细胞杀伤靶细胞的主要途径之一。

研究发现在新鲜分离的 $\gamma\delta$ T 细胞表面 FasL 表达很少($\leq 1.4\%$), 但在体外用结核杆菌(Mtb)刺激培养 $\gamma\delta$ T 细胞 48 小时后, FasL+ $\gamma\delta$ T 细胞增加了 3~5 倍。FasL 在 $\gamma\delta$ T 细胞的表达以及 Fas 在许多靶细胞的表达提示 Fas/FasL 诱导的凋亡可能也是 $\gamma\delta$ T 细胞杀伤靶细胞的一条重要途径。Lin 等也直接证实了 FasL 在小鼠 $\gamma\delta$ IEL 杀伤肿瘤细胞中的作用^[14]。另外 $\gamma\delta$ T 细胞可通过表达 IgG Fc 端的受体 CD16 以促进单克隆抗体对肿瘤细胞的 ADCC (antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)效应以及通过表达 CD137 以诱导 NK 细胞的抗肿瘤细胞毒性^[1,15]。

4 体外激活的 $\gamma\delta$ T 细胞用于肿瘤治疗

目前临床中利用 $\gamma\delta$ T 细胞对癌症进行过继免疫治疗的主要屏障是 $\gamma\delta$ T 细胞在病人外周血中含量较少, 且尚无有效持续可靠的细胞扩增方法。研究报道目前应用最广泛的高效扩增 $\gamma\delta$ T 细胞的方法是利用磷酸化抗原或 anti- $\gamma\delta$ TCR 抗体激活 $\gamma\delta$ T 细胞, 从而实现高效扩增。

利用磷酸化抗原对 $\gamma\delta$ T 细胞进行扩增的方法是基于 $\gamma\delta$ T 细胞的抗肿瘤研究中最常用的方法, 也是抗肿瘤免疫治疗药物开发的重要方向。磷酸化抗原中的异戊烯焦磷酸 (Isopentenyl Pyrophosphate, IPP) 是 V γ 9V δ 2 T 细胞的先天性抗原, 在很多肿瘤细胞内高表达, 其类似物溴醇焦磷酸 (Phosphostim, TM) 被广泛的用于 $\gamma\delta$ T 细胞的体外扩增^[16]。此外, 双磷酸盐 (Nitrogen-containing bisphosphonates, NBPs) 如唑来膦酸 (Zoledronic Acid, ZA)、帕米膦酸二钠等也用于选择性激活 V γ 9V δ 2 T 细胞。Simoni 等合成的一种新磷酸抗原 A6 的激活作用较 ZA 强 100 多倍。体外、体内实验均已证实利用非肽类磷酸抗原体外激活的 V γ 9V δ 2 细胞可抑制多种肿瘤生长。利用该类细胞所进行的肿瘤过继免疫疗法现已完成在晚期肺癌、肾癌、黑色素瘤等 I 期临床研究, 可见该疗法在肿瘤治疗中潜力巨大^[17]。

相对于磷酸抗原体外扩增 $\gamma\delta$ T 细胞的方法, 利用 anti- $\gamma\delta$ TCR 抗体激活并扩增 $\gamma\delta$ T 细胞是另一种有效的扩增方式。利用磷酸抗原刺激 $\gamma\delta$ T 细胞时人体中另一种同样重要的 $\gamma\delta$ T 细胞 V δ 1 细胞扩增受限。V δ 1 主要分布于上皮组织, 参与对抗上皮肿瘤及部分白血病的的作用。Meeh 等人通过体外实验证实从健康捐献者外周血扩增得到 V δ 1 细胞几乎对所有的白血病都有一定的作用。Dokouhaki 等人通过刺激 TCR 可以实现在体外快速并持续扩增 V δ 1 和 V δ 2 两种亚型的 $\gamma\delta$ T 细胞, 而且体内和体外实验均证实它们对多种肿瘤都有强烈的细胞毒作用, 可以作为体外大规模扩增 $\gamma\delta$ T 细胞并用于细胞免疫治疗血液类及上皮肿瘤的有效方法^[18]。

5 δ T 细胞在体外、动物模型及临床中对肿瘤细胞的杀伤作用

5.1 $\gamma\delta$ T 细胞在体外实验中对肿瘤的杀伤作用

目前已报道在各种肿瘤如乳腺癌^[18]、肾癌^[19]、胰腺癌^[20]、结肠癌^[21]、黑色素瘤^[22]等的浸润淋巴细胞中都能够分离到 $\gamma\delta$ T 细胞, 这些细胞不仅能够杀伤自体肿瘤细胞, 还能杀伤异体肿瘤细胞但对正常的细胞无毒性^[16]。大量的研究显示不同肿瘤浸润的 $\gamma\delta$ T 细胞与其类型相关。例如, 从上皮肿瘤中可以分离出 V δ 1T 细胞, 而 V δ 2 T 细胞在抵抗肾细胞癌中有更重要的作用。Choudhary 等人报道 V γ 3V δ 1 在肾细胞癌患者的 TIL 中具有高比例的表达。Olive 和其同事的研究证明, 与患者正常的肾组织相比 TCR V δ 基因在肾癌病变部位显著性高表达, 而与其外周血分离出的 $\gamma\delta$ T 细胞相比从 TIL 分离出的 $\gamma\delta$ T 细胞显示出一定的差异性。这些数据显示, 肿瘤部位的 $\gamma\delta$ TCR 与肿瘤的类型有一定的相关性。Viey 等报道肿瘤浸润的 V γ 9V δ 2T 细胞能够表达 CXCR4 并且与外周血扩增得到的 $\gamma\delta$ T 细胞相比显现出对肿瘤强劲的迁移能力^[11]。Ferrarini 等在肺癌组织中分离出的 $\gamma\delta$ T 细胞能够特异性杀伤层粘连蛋白受体阳性的肺癌细胞。此外, Corvaisier 等从腹水分离到的 V γ 9V δ 2 细胞可杀伤大部分的结肠癌细胞系, 且其杀伤作用依赖于肿瘤细胞 IPP 的

产生以及 ICAM-1 的表达,但对正常的结肠细胞没有作用^[23]。

5.2 $\gamma\delta$ T 细胞在动物模型中对肿瘤的杀伤作用

与体外研究不同,目前 $\gamma\delta$ T 细胞在动物模型中对肿瘤的治疗研究主要通过两种方法:其一是将经磷酸化盐、IL-2 激活的 $\gamma\delta$ T 细胞过继转移至严重联合免疫缺陷(Severest Combined

Immunodeficiency, SCID)小鼠体内;其二是直接在 SCID 小鼠体内应用磷酸化盐、IL-2 激活 $\gamma\delta$ T 细胞。利用这两种方法对荷瘤小鼠的过继免疫治疗显示:在淋巴瘤、乳腺癌、恶性黑色素瘤和肺癌等治疗中 $\gamma\delta$ T 细胞能够使荷瘤小鼠的生存时间延长并且有一定的肿瘤抑制效果。

表 1 $\gamma\delta$ T 细胞为基础的动物模型中抗肿瘤免疫治疗

Table 1 $\gamma\delta$ T cells anti-tumor effects in animal models

作者 Author	发表时间 Published time	移植瘤特征 Tumor characteristics	治疗方法 Treatment method	效果 Effect
Benzaid ^[18]	2011	乳腺癌 /NOD-SCID 小鼠 Breast cancer/NOD-SCID mice	过继免疫 Adoptive immunotherapy	肿瘤生长抑制 Inhibition of tumor growth
Dokouhaki ^[16]	2010	黑色素瘤 /SCID 小鼠 Melanoma/ SCID mice	过继免疫 Adoptive immunotherapy	存活期延长 Prolonged survival time of mice
He ^[24]	2010	卵巢癌 /SCID 小鼠 Ovarian cancer/ SCID mice	过继免疫 Adoptive immunotherapy	存活期延长 / 肿瘤抑制 Inhibition of tumor growth/ Prolonged survival time of mice
Kang ^[12]	2009	肺癌 /SCID 小鼠 Lung cancer/ SCID mice	过继免疫 Adoptive immunotherapy	存活期延长 Prolonged survival time of mice
Devaud ^[25]	2009	结肠癌 /Rag ^{-/-} γ c ^{-/-} 小鼠 Colon cancer/Rag ^{-/-} γ c ^{-/-} mice	过继免疫 Adoptive immunotherapy	存活期延长 / 肿瘤抑制 Inhibition of tumor growth/ Prolonged survival time of mice
Liu ^[20]	2008	前列腺癌 / TRAM P 小鼠 Prostate cancer/TRAM P mice	过继免疫 Adoptive immunotherapy	存活期延长 Prolonged survival time of mice

5.3 $\gamma\delta$ T 细胞在临床研究中的抗肿瘤作用

根据在体外及动物实验中取得的结果,现已开展了采用体外激活 V γ 9V δ 2 T 细胞的过继免疫疗法以及在体内激活或两者联合的方法激活 $\gamma\delta$ T 细胞的免疫治疗的临床研究工作。这在肺癌、多发性骨髓瘤、肾癌、前列腺癌等多种晚期肿瘤治疗的

I 期临床研究中已取得了明显效果(表 2)。研究显示利用 $\gamma\delta$ T 细胞以过继免疫的方法治疗癌症,在各类癌症病人中显示了一定的效果,部分患者病情稳定(Stable Disease,SD),部分缓解(Partial Response, PR),还有一例晚期肾癌患者病情完全缓解(Complete Remission, CR)。

表 2 $\gamma\delta$ T 细胞为基础的临床研究中抗肿瘤免疫治疗

Table 2 $\gamma\delta$ T cells anti-tumor effect in clinical studies

作者 Author	发表时间 Published time	患者特征 The patient's symptoms	治疗方法 Treatment method	效果 Effect
Andrea Knight ^[26]	2012	骨髓瘤 Myeloma	过继免疫 Adoptive immunotherapy	PR
Nakajima ^[27]	2010	10 例晚期肺癌 10 patients with lung cancer	过继免疫 Adoptive immunotherapy	6/10SD
Abe ^[28]	2009	6 例多发性骨髓瘤 6 patients with Myeloma	过继免疫 Adoptive immunotherapy	4/6SD
Kobayashi ^[29]	2011	11 例晚期肾癌 11 patients with kidney cancer	过继免疫 Adoptive immunotherapy	1/10 CR, 5/10 SD
Dieli ^[30]	2007	18 例晚期前列腺癌 18 patients with prostate cancer	体内激活 Adoptive immunotherapy	3 PR, 5 SD

Note: Partial Response (PR); Stable Disease (SD); Complete Remission (CR).

6 总结

利用 $\gamma\delta$ T 细胞对肿瘤进行过继免疫治疗的疗法已经在临床 I 期获得一定成效。其最大的优点在于容易从外周血扩增得到且对抗感染和抗肿瘤有重要作用。但由于 IPP 在肿瘤细胞中的广泛存在使 $\gamma\delta$ T 细胞对磷酸抗原反应性较弱,所以利用 $\gamma\delta$

T 细胞对肿瘤的过继免疫治疗这一疗法一方面需筛选更有效的磷酸抗原以及更优良的 $\gamma\delta$ T 细胞扩增培养方案,另一方面需与放疗、化疗及手术疗法联合以获得更为有效和安全的治疗效果。

参考文献(References)

[1] Girardi M. Immunosurveillance and Immunoregulation by $\gamma\delta$ T Cells

- [J]. *Journal of Investigative Dermatology*, 2006, 126: 25-31
- [2] Casetti R, Martino A, Sacchi A, et al. Do human gamma delta T cells respond to M tuberculosis protein antigens? [J]. *Blood*, 2008, 112: 4776-4777
- [3] Qin G, Liu Y P, Zheng J, et al. Type 1 Responses of Human V gamma 9V delta 2 T Cells to Influenza A Viruses [J]. *Journal of Virology*, 2011, 85: 10109-10116
- [4] Himoudi N, Morgenstern D A, Yan M Y, et al. Human gamma delta T Lymphocytes Are Licensed for Professional Antigen Presentation by Interaction with Opsonized Target Cells [J]. *Journal of Immunology*, 2012, 188: 1708-1716
- [5] Meuter S, Eber M, Moser B. Prolonged antigen survival and cytosolic export in cross-presenting human gamma delta T cells[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2010, 107: 8730-8735
- [6] Witherden D A, Havran W L. Molecular aspects of epithelial gamma delta T cell regulation[J]. *Trends in Immunology*, 2011, 32: 265-271
- [7] Hayday A C. gamma delta T Cells and the Lymphoid Stress-Surveillance Response[J]. *Immunity*, 2009, 31: 184-196
- [8] Ferri S, Longhi M S, De Molo C, et al. A Multifaceted Imbalance of T Cells with Regulatory Function Characterizes Type 1 Autoimmune Hepatitis[J]. *Hepatology*, 2010, 52: 999-1007
- [9] Caccamo N, Dieli F, Meraviglia S, et al. A gamma delta T Cell Modulation in Anticancer Treatment [J]. *Current Cancer Drug Targets*, 2010, 10: 27-36
- [10] Xiang D, Sharma V R, Freter C E, et al. Anti-Tumor Monoclonal Antibodies in Conjunction with beta-Glucans: A Novel Anti-Cancer Immunotherapy [J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2012, 19: 4298-4305
- [11] Nicol A J, Tokuyama H, Mattarollo S R, et al. Clinical evaluation of autologous gamma delta T cell-based immunotherapy for metastatic solid tumours[J]. *British Journal of Cancer*, 2011, 105: 778-786
- [12] Marquez-Medina D, Salla-Fortuny J, Salud-Salvia A. Role of gamma-delta T-cells in cancer: another opening door to immunotherapy[J]. *Clinical & Translational Oncology*, 2012, 14: 891-895
- [13] Gertner-Dardenne J, Castellano R, Mamessier E, et al. Human V gamma 9V delta 2 T Cells Specifically Recognize and Kill Acute Myeloid Leukemic Blasts[J]. *Journal of Immunology*, 2012, 188: 4701-4708
- [14] D'Asaro M, La Mendola C, Di Liberto D, et al. V gamma 9V gamma 2 T Lymphocytes Efficiently Recognize and Kill Zoledronate-Sensitized, Imatinib-Sensitive, and Imatinib-Resistant Chronic Myelogenous Leukemia Cells[J]. *Journal of Immunology*, 2010, 184: 3260-3268
- [15] Tokuyama H, Hagi T, Mattarollo S R, et al. V gamma 9V delta 2 T cell cytotoxicity against tumor cells is enhanced by monoclonal antibody drugs-Rituximab and trastuzumab [J]. *International Journal of Cancer*, 2011, 129: 2761-2761
- [16] Dokouhaki P, Han M, Joe B, et al. Adoptive immunotherapy of cancer using ex vivo expanded human gamma delta T cells: A new approach[J]. *Cancer Letters*, 2010, 297: 126-136
- [17] Maniar A, Zhang X Y, Lin W, et al. Human gamma delta T lymphocytes induce robust NK cell-mediated antitumor cytotoxicity through CD137 engagement[J]. *Blood*, 2010, 116: 1726-1733
- [18] Benzaid I, Monkkenen H, Clezardin P. Effects of Zoledronic Acid and Denosumab on Human V gamma 9V delta 2 T-cell-Mediated Cell Death of RANK-Expressing Breast Cancer Cells[J]. *European Journal of Cancer*, 2011, 47: S117-S117
- [19] Lang J M, Kaikobad M R, Wallace M, et al. Pilot trial of interleukin-2 and zoledronic acid to augment gamma delta T cells as treatment for patients with refractory renal cell carcinoma [J]. *Cancer Immunology Immunotherapy*, 2011, 60: 1447-1460
- [20] Liu Z Y, Guo B, Lopez R D. Expression of intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 or ICAM-2 is critical in determining sensitivity of pancreatic cancer cells to cytotoxicity by human gamma delta-T cells: Implications in the design of gamma delta-T-cell-based immunotherapies for pancreatic cancer [J]. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2009, 24: 900-911
- [21] Cabillie F, Toutirais O, Lavoue V, et al. Aminobisphosphonate-pretreated dendritic cells trigger successful V gamma 9V delta 2 T cell amplification for immunotherapy in advanced cancer patients[J]. *Cancer Immunology Immunotherapy*, 2010, 59: 1611-1619
- [22] Kunzmann V, Smetak M, Kimmel B, et al. Tumor-promoting versus tumor-antagonizing roles of gammadelta T cells in cancer immunotherapy: results from a prospective phase I/II trial [J]. *Journal of Immunotherapy*, 2012, 35: 205-213
- [23] Yoshida Y, Nakajima J, Wada H. gamma delta T-cell immunotherapy for lung cancer[J]. *Surgery Today*, 2011, 41: 606-611
- [24] He X J, Chen H, Wu D, et al. Tandem-epitope peptide: A novel stimulator for gamma delta T cells in tumor immunotherapy [J]. *Cancer Letters*, 2010, 288: 86-93
- [25] Devaud C, Bilhere E, Loizon S, et al. Antitumor activity of gammadelta T cells reactive against cytomegalovirus-infected cells in a mouse xenograft tumor model [J]. *Cancer Research*, 2009, 69: 3971-3978
- [26] Andrea knight, Stephen mackinnon, Markw. Human Vdelta1 gamma-delta T cells exert potent specific cytotoxicity against primary multiple myeloma cells[J]. *Cytotherapy*, 2012, 14: 1110-1118
- [27] Nakajima J, Murakawa T, Fukami T, et al. A phase I study of adoptive immunotherapy for recurrent non-small-cell lung cancer patients with autologous gammadelta T cells [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010, 37: 1191-1197
- [28] Abe Y, Muto M, Nieda M, et al. Clinical and immunological evaluation of zoledronate-activated V gamma 9 gamma delta T-cell-based immunotherapy for patients with multiple myeloma [J]. *Experimental Hematology*, 2009, 37: 956-968
- [29] Kobayashi H, Tanaka Y, Yagi J, et al. Phase I/II study of adoptive transfer of gamma delta T cells in combination with zoledronic acid and IL-2 to patients with advanced renal cell carcinoma [J]. *Cancer Immunology Immunotherapy*, 2011, 60: 1075-1084
- [30] Dieli F, Vermijlen D, Fulfaro F, et al. Targeting human gamma delta T cells with zoledronate and interleukin-2 for immunotherapy of hormone-refractory prostate cancer [J]. *Cancer Research*, 2007, 67: 7450-7457