

新闻动态

新闻动态

首页 > 新闻动态 > 正文

The Journal of Immunology | 上海市免疫学研究所吴学锋团队阐明树突状细胞耐受调控机制

发布日期: 2023-04-01

科研进展

2023年3月31日, 上海交通大学医学院上海市免疫学研究所吴学锋团队在 *The Journal of Immunology* 在线发表了题为“Tumor Suppressor Adenomatous Polyposis Coli Sustains Dendritic Cell Tolerance through IL-10 in a β -Catenin Dependent Manner”的研究论文, 研究揭示了腺瘤性结肠息肉病蛋白APC通过调控DC中的 β -catenin/IL-10轴介导T细胞分化和功能, 从而影响机体的抗肿瘤能力, 提示靶向DC中的APC- β -catenin轴可能为肿瘤免疫治疗提供有效策略。

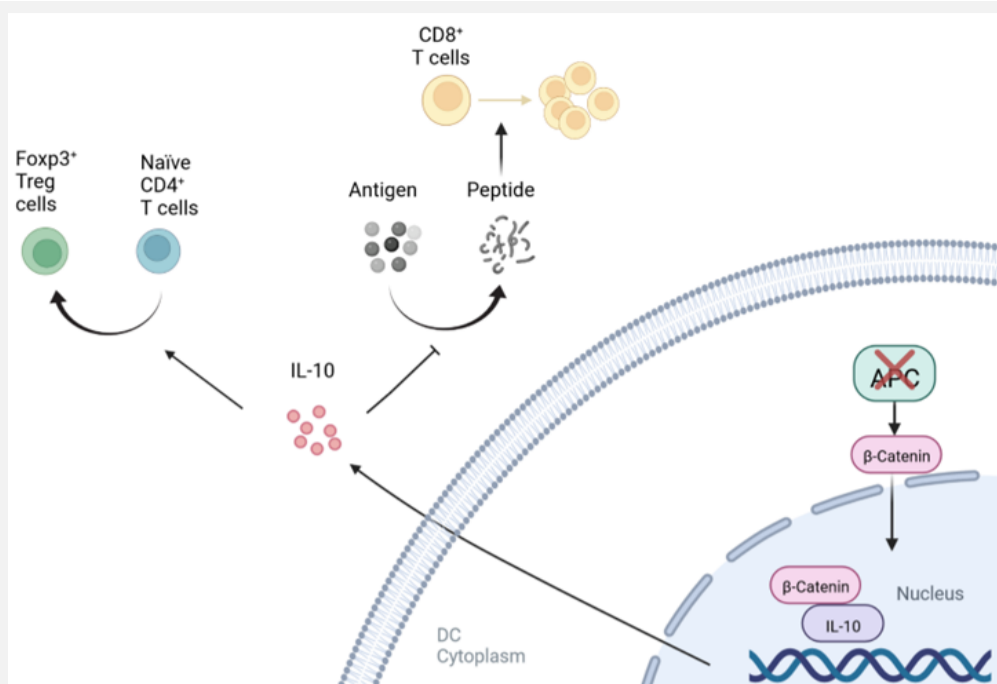
The Journal of Immunology

Tumor Suppressor Adenomatous Polyposis Coli Sustains Dendritic Cell Tolerance through IL-10 in a β -Catenin-Dependent Manner

Wei Cao,¹ Jiamin Liu,¹ Zhenyan Jiang, Yuexiao Tao, Huizi Wang, Jia Li, Jun Ni, and Xuefeng Wu

作为抗原提呈细胞, 树突状细胞 (dendritic cell, DC) 能够高效摄取、加工处理和呈递抗原, 在协调抗肿瘤免疫和维持免疫耐受等方面发挥着关键作用。近年来, 靶向DC的肿瘤免疫疗法应用前景光明, 但提高其疗效亟需阐明DC的耐受机制。肿瘤细胞中高度激活 β -catenin信号通路阻止DC招募、抑制T细胞抗肿瘤免疫反应, 然而DC本身的 β -catenin信号对DC的成熟、激活以及功能等调控报道仍然存在诸多争议。既往研究中DC持续激活 β -catenin是通过敲除其第三号外显子实现, 这一 β -catenin突变体在DC中的功能可能不同于由于 β -catenin上游降解复合物突变引起的累积的 β -catenin。腺瘤性结肠息肉病蛋白 (adenomatous polyposis coli, APC) 是 β -catenin降解复合物的关键组分之一, 通过稳定该复合物的结构促进 β -catenin的磷酸化降解。APC突变常见于结肠癌等, 生物信息学分析显示, 在多种肿瘤浸润DC中均高表达Apc基因, 但其对DC的功能影响未知。研究团队利用DC特异性Apc和 β -catenin敲除小鼠, 进一步揭示了APC- β -catenin轴对DC耐受的调控功能和作用机制。

研究显示, APC特异性缺失不影响静息状态下T细胞的发育和cDC及亚群的稳态, 但导致了CD中 β -catenin大量积累, 同时小鼠抗肿瘤能力显著降低, 并伴随着CD8⁺ T细胞的减少和CD4⁺ Foxp3⁺调节性T (regulatory T, Treg) 细胞的增多。进一步的实验证明, 缺失APC的DC通过高表达 β -catenin来促进IL-10的转录和分泌, 实现了对Treg细胞的强烈诱导和对CD8⁺ T细胞的抑制作用, 最终降低小鼠的抗肿瘤能力。综上, 本研究揭示了APC缺失通过 β -catenin/IL-10轴使DC偏向免疫耐受, 明确了DC细胞中APC- β -catenin轴通过维持调节性T细胞和CD8⁺效应性T细胞的比例实现免疫耐受, 为未来靶向这一信号轴实现对炎症性疾病和肿瘤的细胞治疗提供了理论依据。



研究模式图：DC中APC的缺失导致β-catenin的积累，通过促进IL-10的转录与分泌实现对Treg细胞的诱导和对CD⁸⁺ T细胞的抑制，促使机体产生免疫抑制的表型。

上海市免疫学研究所2020级硕士生操玮同学和课题组技术员刘佳敏助理实验师是本研究论文的第一作者，上海交通大学医学院上海市免疫学研究所吴学锋研究员、倪珺副研究员为共同通讯作者。本研究得到国家重点研发计划、国家自然科学基金、上海市科委等项目资助。

►► 通讯作者简介



吴学锋，研究员，博士生导师，炎症和肿瘤课题组组长，入选国家级海外高层次青年人才计划。南开大学本科、硕士，2008年获美国宾州州立大学免疫学博士学位，先后在德州大学M.D.安德森癌症中心及加州大学圣地亚哥分校接受免疫学和肿瘤生物学方向的博士后训练，并曾以Senior Scientist身份在美国知名药企 (Ionis Pharmaceuticals) 从事免疫癌症新药研发工作。

课题组研究方向

依托上海交通大学医学院上海市免疫学研究所（地址：上海市黄浦区重庆南路280号），课题组立足基础、致力转化、联合临床，应用免疫学、生物化学、分子和细胞生物学、模式小鼠及临床前研究等手段研究免疫细胞代谢及肿瘤免疫调控机制及其应用前景。近三年以通讯/共同通讯作者发表的研究论文如下：1. 揭示巨噬细胞和树突状细胞免疫代谢调控机制 (*European Journal of Immunology*, 2022; *Journal of Immunology*, 2021 & 2023; *Theranostics*, 2021)；2. 阐明应激反应对T细胞和调节性T细胞代谢稳态和抗肿瘤免疫力的调控机理 (*Cell Reports*, 2022; *Nature Communications*, 2021)。（详情请见：<http://sii.shsmu.edu.cn>，点击“科学研究”下“课题组长”链接）。

热烈欢迎热爱科学探索的有志青年联系应聘博士后岗位等事宜。电子邮箱：xuefengwu@shsmu.edu.cn

课题组近三年发表文章列表：

1. Cao W, # Liu J, # Jiang Z, Tao Y, Wang H, Li J, Ni J, * and Wu X*. Tumor suppressor Adenomatous Polyposis Coli sustains dendritic cell tolerance through IL-10 in a β-catenin dependent manner. *Journal of Immunology*. 2023;2023 Mar 31: j12300046. doi: 10.4049/jimmunol.2300046. PMID: 37000474
2. Xiang H, Tao Y, Jiang Z, Huang X, Wang H, Cao W, Li J, Ding R, Shen M, Feng R, Li L, Guan C, Liu J, Ni J, Chen L, Wang Z, Ye Y, Zhong Q, Liu J, * Zou Q, * Wu X*. Vps33B controls Treg cell suppressive function through inhibiting lysosomal nutrient sensing complex-mediated mTORC1 activation. *Cell Rep*. 2022 Jun 14; 39(11):110943. doi: 10.1016/j.celrep.2022.110943. PMID: 35705052
3. Wang D#, Yuan T#, Liu J#, Wen Z, Shen Y, Tang J, Wang Z*, Wu X*. ATG16L2 inhibits NLRP3 inflammasome activation through promoting ATG5-12-16L1 complex assembly and autophagy. *Eur J Immunol*. 2022 Apr 15. doi: 10.1002/eji.202149764. PMID: 35426127
4. Kim MC#, Borchering N#, Ahmed KK#, Voigt AP#, Vishwakarma A, Kolb R, Kluz PN, Pandey G, De U, Drashansky T, Helm EY, Zhang X, Gibson-Corley KN, Klesney-Tait J, Zhu Y, Lu J, Lu J, Huang X, Xiang H, Cheng J, Wang D, Wang Z, Tang J, Hu J, Wang Z, Liu H, Li M, Zhuang H, Avram D, Zhou D, Bacher R, Zheng SG, Wu X*, Zakharia Y*, Zhang W*. CD177 modulates the function and homeostasis of tumor-infiltrating regulatory T cells. *Nat Commun*. 2021; 12(1):5764. PMID: 34599187
5. Ni J, Guan C, Liu H, Huang X, Yue J, Xiang H, Jiang Z, Tao Y, Cao W, Liu J, Wang Z, Wang Y*, Wu X*. Ubc13 promotes K63-linked poly-ubiquitination of NLRP3 to activate inflammasome. *Journal of Immunology*. 2021; 2021 Jun 14: 27000474. doi: 10.1093/immunol/kiaa000. PMID: 33600474

Immunology 2021; 206(10):2376-2385. PMID: 33893171

6. Guan C, Huang X, Yue J, Xiang H, Shaheen S, Jiang Z, Tao Y, Tu J, Liu Z, Yao Y, Yang W, Hou Z, Liu J, Yang XD, Zou Q, Su B, Liu Z, Ni J*, Cheng J*, Wu X*. SIRT3-mediated deacetylation of NLRC4 promotes inflammasome activation. Theranostics 2021; 11(8):3981-3995. PMID: 33664876

版权所有：2015年上海交通大学医学院 上海市免疫学研究所 电话：021-63846383 传真：021-63846383

 沪公网安备 31009102000053号 沪ICP备18007527号-1 邮箱：sii@sjtu.edu.cn



===快速通道=== ▾



===友情链接=== ▾