

新闻动态

新闻动态

首页 > 新闻动态 > 正文

上海市免疫学研究所王锋团队PNAS发文揭示双歧杆菌在免疫检查点抑制条件下对肠道Treg细胞代谢和功能

调节机制

发布日期: 2020-10-20

上海市免疫学研究所王锋团队PNAS发文揭示双歧杆菌在免疫检查点抑制条件下对肠道Treg细胞代谢和功能

能调节机制

发布日期: 2020-10-20

RESEARCH ARTICLE

***Bifidobacterium* alters the gut microbiota and modulates the functional metabolism of T regulatory cells in the context of immune checkpoint blockade**

Shan Sun, Lingjie Luo, Wenhua Liang, Qian Yin, Jing Guo, Anthony M. Rush, Zhibao Lv, Qiming Liang, Michael A. Fischbach, Justin L. Sonnenburg, Dylan Dodd, Mark M. Davis, and Feng Wang

PNAS first published October 19, 2020; <https://doi.org/10.1073/pnas.1921223117>

近日，上海交通大学医学院上海市免疫学研究所王锋课题组在国际著名期刊Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS) 在线发表了题为“*Bifidobacterium* alters the gut microbiota and modulates the metabolism of Treg cells in the context of immune checkpoint blockade”的研究论文。该研究发现双歧杆菌在免疫检查点CTLA-4阻断条件下可以优化共生菌群的组成，并增强肠道调节性T细胞 (Treg) 的功能与代谢，从而缓解抗CTLA-4抗体诱导的肠道炎症。

免疫检查点阻断作为有效的肿瘤免疫治疗手段，近年在临床应用上取得突破性进展。但针对CTLA-4和PD-1等免疫检查点的阻断抗体在提升抗肿瘤效力的同时，也打破了免疫耐受平衡，并由此引起危及患者生命的免疫相关副作用 (immune related adverse events, irAEs)。王锋课题组利用小鼠肠炎动物模型研究肠道共生菌群在其中的作用。课题组之前的研究发现双歧杆菌 (*Bifidobacterium*) 这一类革兰氏阳性肠道益生菌可以在CTLA-4阻断条件下显著缓解肠炎，同时不影响免疫检查点阻断抗体发挥抗肿瘤效力 (PNAS, 2018)。本研究深入探索双歧杆菌在免疫检查点阻断条件下的作用机制。

研究团队通过菌群16S rRNA测序发现双歧杆菌可以改变小鼠肠道整体共生菌的组成。采用Treg细胞缺失小鼠与野生型对照小鼠进行免疫检查点阻断条件下的双歧杆菌处理，研究团队发现在Treg细胞缺失条件下，双歧杆菌介导的小鼠肠道菌群的变化显著不同于野生型小鼠。进一步比较菌群发现双歧杆菌处理的野生型小鼠中，特定益生菌 (乳酸杆菌) 的含量呈现显著增长，而Treg细胞缺失小鼠中双歧杆菌无法定殖和增加其他益生菌含量 (图1)。由此揭示肠道免疫状态决定双歧杆菌与其他共生菌的传递关系，最终贡献于肠道稳态维持。

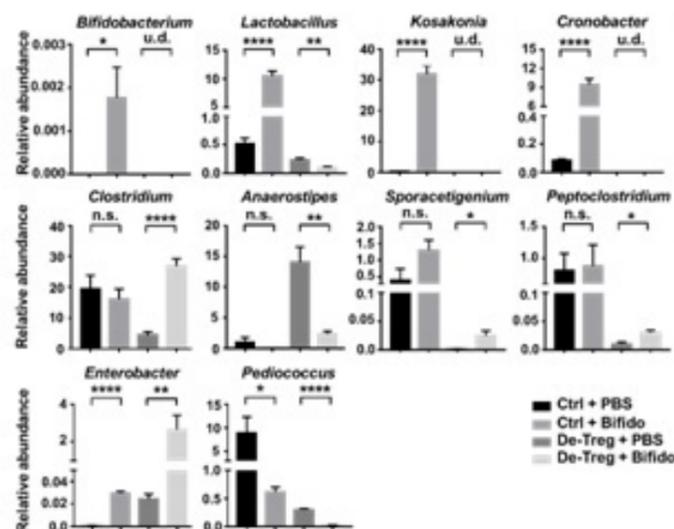


图1. Treg参与双歧杆菌介导的肠道共生菌群重构

深入研究发现双歧杆菌介导的菌群变化通过IL-10和IL-22信号通路影响CTLA-4阻断条件下的肠道免疫稳态调节。共生菌群的优化显著增强肠道Treg细胞的免疫抑制功能和线粒体代谢途径，由此缓解免疫检查点阻断引起的肠道炎症（图2）。

此项工作揭示在CTLA-4免疫检查点阻断条件下双歧杆菌通过共生菌群对肠道Treg细胞功能的增强作用。双歧杆菌显著降低免疫检查点阻断肿瘤免疫治疗的副作用，并增强多种免疫检查点抗体联合治疗效果的特征，将有助于优化相关临床免疫治疗方案，为利用益生菌改善肠道菌群结构，提升肿瘤免疫治疗的综合效果奠定了坚实的理论基础。

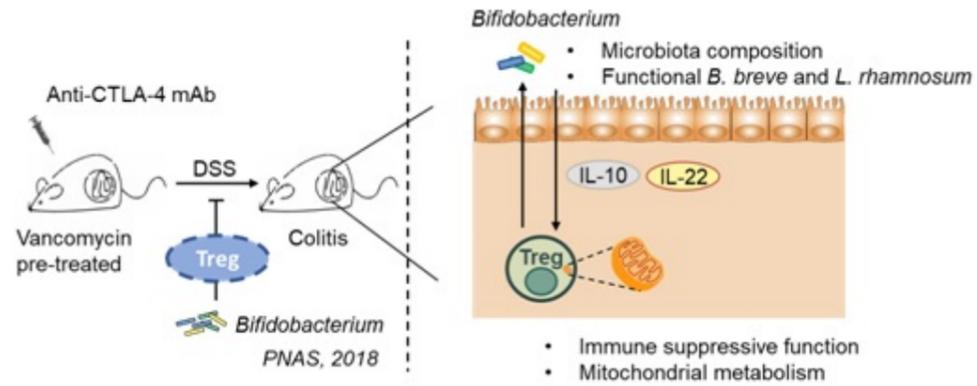


图2. 双歧杆菌调节CTLA-4阻断条件下肠炎的作用机制示意图

该研究受到国家自然科学基金、国家重点研发计划、上海高校特聘教授、上海市浦江人才、上海市青年拔尖人才和上海市科委基础研究项目的资助，该研究还得到上海市免疫学研究所公共平台、上海交通大学基础医学院和儿童医院基础-临床研究中心、癌基因与相关基因国家重点实验室的支持。文章共同第一作者为硕士研究生孙山，助理研究员罗凌杰和博士研究生梁文华。通讯作者为上海交通大学医学院上海市免疫学研究所王锋研究员和斯坦福大学医学院Mark Davis教授。同时，该研究还获得了斯坦福大学Micheal Fischbach教授和Justin Sonnenburg教授等国内外多位合作者的大力支持。

论文链接：<https://doi.org/10.1073/pnas.1921223117>

王锋研究员及课题组简介：

王锋，研究员，博士生导师。2010年博士毕业于北京生命科学研究所，2010-2016年美国斯坦福大学博士后，长期从事T细胞抗原识别及功能相关研究工作。2016年11月加入上海交通大学医学院上海市免疫学研究所，担任免疫细胞信号与代谢课题组长（PI）。入选上海高校特聘教授、上海市浦江人才、上海市青年拔尖人才。近5年以第一 / 通讯作者身份在Nature Immunology (2016)、PNAS (2018, 2020)、Journal of Neuroinflammation (2019), Clinical & Translational Immunology (2020), BMC Biology (2020) 等国际学术期刊发表多篇论文。

撰稿：孙山

编辑：冯昀皎

审核：方丽娟

