



免疫疗法利器！Nature：重编调控性T细胞亚群促进肿瘤免疫反应

发布时间：2019-05-20 10:00:54 分享到：

新型抗PD-1免疫检查点阻断疗法能够协助免疫系统识别和杀死肿瘤细胞，已被美国食品药品监督管理局（FDA）批准用于治疗某些癌症。然而，使用该疗法的结果却令人喜忧参半。虽然治疗在一部分患者中取得了良好收效，但不能使全部患者受益。

此前，《Science》杂志上发表的一篇研究揭秘了PD-1疗效差异背后的机制，而5月15日《Nature》在线发布的另一篇文章则以肿瘤相关炎症反应为出发点，探究如何提高抗肿瘤免疫反应。

肿瘤细胞通过建立“高端堡垒”——实体瘤来避免免疫系统的追杀。在实体瘤微环境中，T细胞在肿瘤抗原的刺激下增殖分化为效应T细胞亚群，发挥一定的免疫作用。然而，另一类T细胞亚群-Treg细胞（调控T细胞）却会负向调节机体免疫反应，抑制免疫反应过度。当科学家们绞尽脑汁唤醒T细胞发挥作用的时候，Treg细胞反而扮演一个“捣乱者”的角色。于是一直以来，科学家们都在想着要如何干掉Treg细胞来消除这种免疫抑制，然而却一直没有办法。于是乎，科学家们脑洞大开：既然Treg细胞“干不掉”，为何不想想怎么把它利用起来呢？

美国麻省总医院免疫与炎症疾病中心的研究人员通过对Treg细胞重新编程，创造了一种局部炎症性自身免疫反应，从而提高抗肿瘤免疫应答，相关研究发表在《Nature》杂志上。



Letter | Published: 15 May 2019

Targeting the CBM complex causes T_{reg} cells to prime tumours for immune checkpoint therapy

Mauro Di Pilato , Edward Y. Kim, Bruno L. Cadilha, Jasper N. Prüßmann, Mazen N. Nasrallah, Davide Seruggia, Shariq M. Usmani, Sandra Misale, Valentina Zappulli, Esteban Carrizosa, Vinidhra Mani, Matteo Ligorio, Ross D. Warner, Benjamin D. Medoff, Francesco Marangoni, Alexandra-Chloe Villani & Thorsten R. Mempel

Nature (2019) | [Download Citation](#) ↓

该研究资深作者、MGH-CIID医学博士Thorsten Mempel解释到：“免疫疗法往往需要肿瘤组织炎症反应的预存在。但由于缺乏这一反应，免疫疗法（如PD-1免疫检查点阻断）对许多肿瘤不起作用。我们的研究表明，重编程的Treg细胞恰恰填补了这一空缺，提供了炎症反应。小鼠模型研究证实，对肿瘤浸润性Treg细胞的重新编程，促进其分泌炎症性细胞因子，使先前无反应的肿瘤对PD-1阻断变得高度敏感。”

MGH研究的重点是CBM复合物—免疫细胞内的一种大型蛋白复合物，有助于调节免疫活化、增殖和功能。已有研究表明，CBM复合物在淋巴细胞中发挥关键作用，删除CARMA1（形成CBM复合物的三种关键蛋白中的一种）会降低效应T细胞的功能。为此，研究小组探究了CARMA1缺失对Treg细胞是否有影响。

小鼠肿瘤模型实验表明，通过靶向删除Treg细胞中编码CBM复合物的基因—CARMA1的一个或两个拷贝，或者使用抑制MALT1（复合物的另一种成分）的药物，能够选择性地调节Treg在肿瘤中的功能，避免因系统性Treg缺失导致自身免疫性疾病的风险。

尽管CBM靶向删除会引起肿瘤组织炎症反应，增加细胞毒性CD8 T细胞和NK细胞浸润，但它只是降低了黑色素瘤和结肠癌小鼠模型的肿瘤生长速度。毕竟，这些免疫细胞的活性仍然受到免疫检查点蛋白PD-1的抑制。然而，用抗体阻断PD-1的活性可以消除因抗CBM治疗而发炎的肿瘤，也就提高了抗肿瘤免疫反应。

Mempel解释说：“Treg细胞更倾向于‘自我反应’，这意味着它们对我们‘自身’的组织抗原做出反应。通过重新编程肿瘤组织中的Treg细胞，我们创建了一个局部炎症性自身免疫反应，来启动肿瘤的免疫治疗。所以，我们可以把Treg细胞作为一种武器，利用它们的自我反应性来治疗癌症，而不是试图摆脱它。”



来源：生物探索

[联系我们](#) | [人才招聘](#)

© 版权所有 中国实验动物学会 京ICP备14047746号 京公网安备11010502026480

地址：北京市朝阳区潘家园南里5号（100021） 电话：010 - 67776816 传真：010 - 67781534 E-mail: calas@cast.org.cn

技术支持：山东瘦课网教育科技股份有限公司

[| 站长统计](#)

