

上海科技报

(/index.html)

www.shkjb.com

首页 (/index.html) / 综合新闻 (list.html?id=812)

仁济医院狄文和邓刘福团队联合研究揭示肿瘤免疫治疗新型机制和临床治疗新策略

2020年07月08日

作者：陶婷婷

近期, 上海交通大学医学院附属仁济医院基础临床协同研究中心狄文教授团队和邓刘福研究员团队在国际转化医学领域著名期刊《科学转化医学》(Science Translational Medicine, IF=17.6) 在线发表题为“cGAS-STING-mediated DNA sensing maintains CD8+ T cell stemness and promotes antitumor T cell therapy”的研究论文。该研究揭示了免疫 T 细胞的“干性”促进抗肿瘤效应的作用机制, 为增强临床免疫治疗效果提供新型策略。

CANCER

cGAS-STING–mediated DNA sensing maintains CD8⁺ T cell stemness and promotes antitumor T cell therapy**Wenwen Li^{1*}, Lu Lu^{1*}, Juanjuan Lu², Xinran Wang³, Chao Yang², Jingsi Jin², Lingling Wu², Xiaochuan Hong², Fanlin Li⁴, Dongqing Cao², Yuanqin Yang², Meng Wu², Bing Su², Jinke Cheng⁵, Xuanming Yang^{4†}, Wen Di^{3†}, Liufu Deng^{1†}**

Although cGAS-STING–mediated DNA sensing in tumor cells or phagocytes is central for launching antitumor immunity, the role of intrinsic cGAS-STING activation in T cells remains unknown. Here, we observed that peripheral blood CD8⁺ T cells from patients with cancer showed remarkably compromised expression of the cGAS-STING cascade. We demonstrated that the cGAS-STING cascade in adoptively transferred CD8⁺ T cells was essential for antitumor immune responses in the context of T cell therapy in mice. Mechanistically, cell-autonomous cGAS and STING promoted the maintenance of stem cell–like CD8⁺ T cells, in part, by regulating the transcription factor TCF1 expression. Moreover, autocrine cGAS-STING–mediated type I interferon signaling augmented stem cell–like CD8⁺ T cell differentiation program mainly by restraining Akt activity. In addition, genomic DNA was selectively enriched in the cytosol of mouse CD8⁺ T cells upon in vitro and in vivo stimulation. STING agonism enhanced the formation of stem-like central memory CD8⁺ T cells from patients with cancer and potentiated antitumor responses of CAR-T cell therapy in a xenograft model. These findings advance our understanding of inherent cGAS-STING activation in T cells and provide insight into the development of improved T cell therapy by harnessing the cGAS-STING pathway for cancer immunotherapy.

Copyright © 2020
The Authors, some
rights reserved;
exclusive licensee
American Association
for the Advancement
of Science. No claim
to original U.S.
Government Works

免疫治疗是当前肿瘤治疗领域的热点，基于T细胞的免疫治疗在根除实体瘤方面遇到了多重挑战。以自我更新、扩增和多能性为特征的干性T细胞对于免疫治疗实现持久的抗肿瘤效应至关重要。该联合研究发现：在妇科肿瘤卵巢癌、宫颈癌和子宫内膜癌患者中cGAS-STING对于干性CD8⁺ T细胞有着重要意义。cGAS-STING 通路是启动抗肿瘤天然免疫应答的重要途径，有望成为使肿瘤由“冷”转“热”的新一代免疫治疗靶点。研究团队应用肿瘤模型、遗传学、药理学工具等证明cGAS-STING和I型干扰素增强干细胞样CD8⁺ T免疫细胞的分化。STING激动剂可以促进健康人群和癌症患者外周血T细胞分化，而且更令人激动的是可以显著提高CAR-T免疫治疗实体肿瘤的疗效。该研究从免疫治疗面临的临床问题出发，揭示了cGAS-STING信号通过维持CD8⁺ T细胞的“干性”提高免疫治疗效果，为临床设计新型T细胞免疫疗法提供了崭新作用靶点。

近年来，临床肿瘤免疫治疗已经取得突破性进展，在许多肿瘤中的疗效优于或者取代传统的化疗，越来越多的肿瘤患者包括妇科卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌等从免疫治疗中获益，该联合研究开创了肿瘤免疫治疗临床应用的崭新方向，将有助于进一步改善妇科肿瘤患者的预后，提高生存率甚至达到治愈的效果。

上海交通大学医学院基础临床协同研究中心是仁济医院临床学科和基础医学院交叉融合开放性研究平台，以推动临床学科建设为目的，以基础研究与临床相结合为特色，围绕解决重大临床问题开展研究工作，开展针对临床医学问题的原创性研究。该研究还得到上海市免疫学研究所公共平台、上海市妇科肿瘤重点实验室的支持。文章通讯作者为上海交通大学医学院附属仁济医院妇产科狄文教授和基础医学院邓刘福研究员以及上海交通大学杨选明研究员。

文章链接：<https://stm.sciencemag.org/content/12/549/eaay9013>

编辑：liuchun 审核：liuchun

证件信息：沪ICP备10219502号 (<https://beian.miit.gov.cn>)

 沪公网安备 31010102006630号 (<http://www.beian.gov.cn/portal/registerSystemInfo?recordcode=31010102006630>)

中国互联网举报中心 (<https://www.12377.cn/>)

Copyright © 2009-2022

上海科技报社版权所有

上海科荧多媒体发展有限公司技术支持



([//bszs.conac.cn/sitename?method=show&id=5480BDAB3ADF3E3BE053012819ACCD59](http://bszs.conac.cn/sitename?method=show&id=5480BDAB3ADF3E3BE053012819ACCD59))