

教师团队 > 生命科学学院 > 周挺博士

周挺博士 Ting Zhou, Ph.D.

生命科学学院

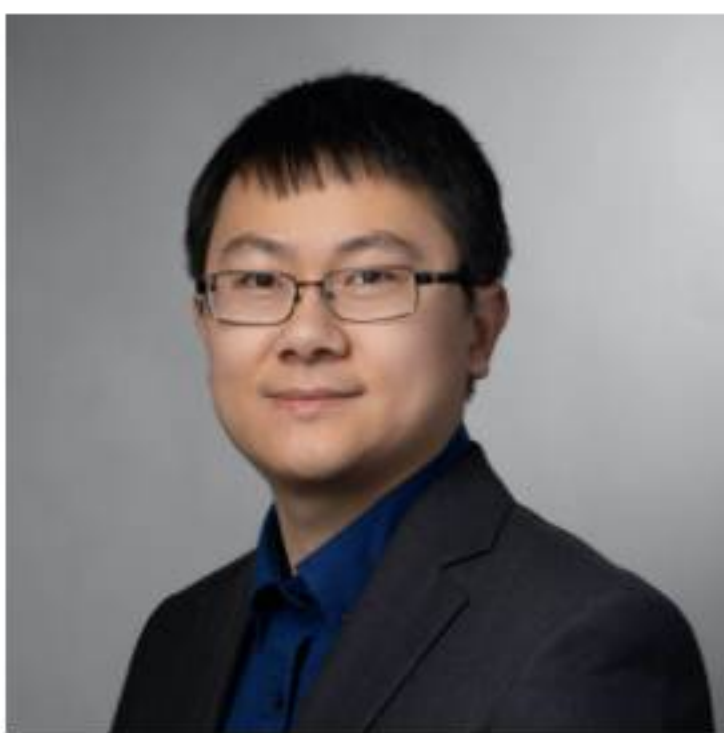
生物学

肿瘤免疫与免疫治疗实验室

联系

邮箱: zhouting@westlake.edu.cn

网站: https://zhouting.lab.westlake.edu.cn



个人简介

周挺, 2006年本科毕业于中国农业大学, 2014年博士毕业于中国科学院生物物理研究所。2014年至2016年在耶鲁大学分子细胞发育生物学系进行博士后训练, 研究丙肝病毒强致病菌株的分子机理。2016年11月转入耶鲁大学医学院免疫学系, 研究细胞因子在肿瘤微环境中的生物学功能以及开发全新靶点的细胞因子肿瘤免疫治疗药物。曾先后获得耶鲁癌症中心优秀研究奖和IOYIF优秀博士后研究奖。2021年入职西湖大学任研究员, 研究方向为肿瘤免疫治疗。

学术成果

共刺激和共抑制分子机制的发现以及免疫检查点抑制剂在临床应用上的巨大成功, 是肿瘤免疫治疗领域一个划时代的成就。未来怎样提升其疗效并应用到更广的病人身上和更多的肿瘤类别仍然是有待解决的问题。正常的体细胞由于各种物理、化学和生理上的因素造成的遗传物质变化导致肿瘤生成的过程中, 其紊乱的血管结构、代谢产物、缺氧环境、细胞外基质以及主动或被动诱导的细胞表面抑制分子等方面营造了一个高度免疫抑制性的微环境致使免疫细胞识别和杀伤肿瘤细胞功能失效。如何通过免疫调节剂来调整肿瘤微环境中各种细胞的互作(免疫细胞—肿瘤细胞, 免疫细胞—免疫细胞等), 重塑(reinvigorate)免疫细胞的功能从而跨越免疫抑制屏障并清除肿瘤细胞是肿瘤免疫治疗的主要内容。细胞因子作为一种小的、可溶性的信号蛋白, 自其被发现之日起, 便以其快速和高效的促进免疫细胞增殖和激活免疫细胞效应功能被应用于抗病毒和抗肿瘤研究。正因如此, 细胞因子成为了历史上首个被FDA批准的肿瘤免疫治疗药物: IFN α -2a (Roferon-A) 和IFN α -2b (Intron-A) 在1986年被批准用于多种淋巴瘤, 高剂量IL-2 (Proleukin) 在1992和1998年被批准用于转移性黑色素瘤和肾癌。遗憾的是, 彼时至今, 仍未有新的细胞因子治疗获批。细胞因子的问题在于, 其功能上的多能性(Pleiotropism)、冗余性(Redundancy)、不同的产生来源(Resource)和作用终端(Destination), 以及其作用的多种方式(Autocrine, Paracrine & Endocrine), 编织了一张复杂的细胞因子网络。同时, 细胞因子的高效性让自然进化了严格的负调控机制, 大大削弱了其生物学功能。这些因素导致细胞因子治疗容易产生各种副反应, 药物耐受度低和高毒性, 使得天然的细胞因子并不适合作为可以利用的药物靶点。

周挺博士在博士后期间的工作重点是寻找影响肿瘤浸润T淋巴细胞功能的新的细胞因子靶点, 主要学术成果如下: 1) 建立系统性的细胞因子筛选方法, 首次发现IL-18BP在肿瘤微环境中对IL-18抗肿瘤功能有重要抑制作用, 并通过定向进化和酵母展示将野生型IL-18改造成治疗效果突出的新型突变体, 便之前临床实验失败的IL-18靶点呈现新的希望(2020, Nature); 2) 积极推动IL-18转化研究, 包括全球专利申请(主要发明人, 2019), 新药申请(IND, 2020)以及一期临床试验(Phase I, 2021); 3) 研究和改造VEGF-C使其增强脑膜淋巴管中肿瘤抗原递呈效率, 促进CD8+ T细胞快速迁移和浸润肿瘤, 并在小鼠脑瘤模型(GBM)中提高脑瘤存活率(*In preparation*)。

实验室方向将继续以细胞因子(广义的细胞因子, 包括细胞因子, 趋化因子, 生长因子以及其他可溶性调节蛋白)为切入点, 去研究免疫过度抑制(肿瘤)和过度激活(自身免疫病和炎症疾病)的新机制和治疗手段。具体方向包括但不限于: 1) 以定向进化和酵母展示作为起始的基础研究工具来建立部分激动剂(Partial agonist)模型, 包括受体偏好型和亲和力偏好型等, 系统性的将细胞因子的每条具体的信号通路从复杂的网络中剖析出来; 2) 基于以上发现, 结合小鼠模型、病人样本和单细胞转录组学分析, 筛选出对于肿瘤和自身免疫病中各种先天和后天免疫细胞有重要功能的新型细胞因子治疗靶点, 推进其临床转化。在后免疫检查点抑制剂时代, 细胞因子因其免疫激活特性能够促使各类免疫细胞跨越肿瘤微环境中的免疫抑制壁垒, 结合定向进化蛋白质改造去除其不利功能, 并在处理好剂量(Dose)、给药日程(Schedule)、给药位点(Site-of-action), 生物标记物(biomarker)以及病人筛选等问题后, 无论是作为单药还是佐剂, 都将是最值得期待的免疫治疗方向之一。

代表论文

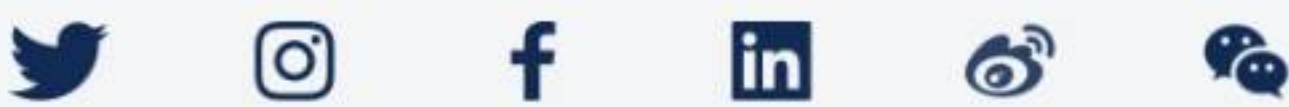
- Zhou, T.***, Damsky, W.*, Weizman, O. E.*, McGeary, M. K., Hartmann, K. P., Rosen, C. E., Fischer, S., Jackson, R., Flavell, R. A., Wang, J., Sanmamed, M. F., Bosenberg, M. W., & Ring, A. M. (2020). IL-18BP is a secreted immune checkpoint and barrier to IL-18 immunotherapy. Nature, 583(7817), 609–614. * Equal contribution. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2422-6>
- Zhou, T.***, Su, T. T.*, Mudianto, T., & Wang, J. (2020). Immune asynchrony in COVID-19 pathogenesis and potential immunotherapies. The Journal of experimental medicine, 217(10), e20200674. * Equal contribution. <https://doi.org/10.1084/jem.20200674>
- Jarret, A., Jackson, R., Duizer, C., Healy, M. E., Zhao, J., Rone, J. M., Bielecki, P., Sefik, E., Roulis, M., Rice, T., Sivanathan, K. N., **Zhou, T.**, Solis, A. G., Honcharova-Biletska, H., Vélez, K., Hartner, S., Low, J. S., Qu, R., de Zoete, M. R., Palm, N. W., ... Flavell, R. A. (2020). Enteric Nervous System-Derived IL-18 Orchestrates Mucosal Barrier Immunity. Cell, 180(4), 813–814. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.004>
- Wang, J., Sanmamed, M. F., Datar, I., Su, T. T., Ji, L., Sun, J., Chen, L., Chen, Y., Zhu, G., Yin, W., Zheng, L., **Zhou, T.**, Badri, T., Yao, S., Zhu, S., Boto, A., Sznol, M., Melero, I., Vignali, D., Schalper, K., ... Chen, L. (2019). Fibrinogen-like Protein 1 Is a Major Immune Inhibitory Ligand of LAG-3. Cell, 176(1-2), 334–347.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.11.010>
- Du, W., Dong, Q., Zhang, Z., Liu, B., **Zhou, T.**, Xu, R. M., Wang, H., Zhu, B., & Li, Y. (2019). Stella protein facilitates DNA demethylation by disrupting the chromatin association of the RING finger-type E3 ubiquitin ligase UHRF1. The Journal of biological chemistry, 294(22), 8907–8917. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.008008>
- Zhou, T.**, Ren, X., Adams, R. L., & Pyle, A. M. (2017). NS3 from Hepatitis C Virus Strain JFH-1 Is an Unusually Robust Helicase That Is Primed To Bind and Unwind Viral RNA. Journal of virology, 92(1), e01253-17. <https://doi.org/10.1128/JVI.01253-17>
- Zhou, T.**, Xiong, J., Wang, M., Yang, N., Wong, J., Zhu, B., & Xu, R. M. (2014). Structural basis for hydroxymethylcytosine recognition by the SRA domain of UHRF2. Molecular cell, 54(5), 879–886. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.04.003>

联系方式

Email: zhouting@westlake.edu.cn

本实验室旨在创立多元化的环境, 让对科学着迷的同学接受扎实的多学科科研训练, 研究重要的免疫学问题, 向前推进一点人类的认知; 让对工业界感兴趣的同学参与科研转化, 接触产业链的上下游; 让并没有想清楚的同学接受以事实为依据、以批判性态度和结构化思考问题的科学思维熏陶。在这里你不会被塑造, 只会帮你挖掘自己的特质并将其打磨。实验室已经开始招收博士研究生, 并长期招聘博士后、助理研究员和科研助理。期待优秀的你的加入, 期待一段难忘的旅程。

关注西湖大学



招生咨询

博士生招生
短期项目

人才招聘

岗位信息
教师团队

联系我们

捐赠通道
媒体接洽

云谷校区

浙江省杭州市西湖区
墩余路600号
邮编: 310030
电话: 0571-88111600
邮箱: office@westlake.edu.cn

云栖校区

浙江省杭州市西湖区
石龙山街18号
邮编: 310024
电话: 0571-86886859
邮箱: office@westlake.edu.cn

浙ICP备18025489号
浙公网安备33010602007514号
Copyright © Westlake University. All Rights Reserved