北京基因组所等揭示肿瘤相关巨噬细胞调控CD8+ Tspan细胞命运新机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/13989.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

肿瘤免疫治疗为癌症患者带来新的治疗手段和希望，在多种肿瘤类型中得到了成功应用。一部分病人可以响应免疫治疗并取得理想的治疗效果，但大部分病人对免疫治疗无法产生响应。其中一个重要原因是其肿瘤微环境中T细胞的功能已经处于不可逆的失调状态。研究表明，肿瘤相关巨噬细胞是诱导T细胞功能失调的主力军之一。作为免疫细胞的一员，巨噬细胞进入肿瘤微环境中后往往受到肿瘤的影响，转变为促进肿瘤生长并抑制T细胞功能的状态，但其调控机制尚不清晰。作为真核细胞中mRNA上丰度最高的修饰
类型，m^6
A修饰可通过影响mRNA的稳定性及翻译效率等过程对细胞功能进行精确调控。但近期的工作也发现，m^6
A修饰系统在多种类型肿瘤中处于失调状
态。那么，m^6A修饰失调是否影响肿瘤相关巨噬细胞的功能，并参与其对T细胞功能的调控呢？

5月20日，中国科学院北京基因组研究所（国家生物信息中心）研究员韩大力课题组联合清华大学免疫研究所研究员徐萌团队，在*Cancer Cell*上，发表题为*The loss of RNA N^6-adenosine methyltransferase Mettl14 in tumor-associated macrophages promotes $CD8^+$ T cell dysfunction and tumor growth*的研究论文，揭示了特定肿瘤相关巨噬细胞亚群通过表观转录组层面调控$CD8^+$
T细胞功能的新机制：m^6A甲基化酶METTL14在$C1q^+$
巨噬细胞中的丧失，导致巨噬细胞中*Ebi3*转录本上m^6
A修饰的降低和EBI3表达量的增加，进而诱导肿瘤浸润的$CD8^+$ T细胞的功能失调。

研究发现，肿瘤相关巨噬细胞中存在一类$C1q^+$
巨噬细胞亚群，通过表面的免
疫调节受体和T细胞相互作用。$C1q^+$巨噬细胞亚群中富集和m^6
A修饰相关的基因（如*Mettl14*）。进一步探究m^6
A修饰在巨噬细胞中的作
用，研究人员发现，在巨噬细胞中特异性敲除*Mettl14*
的小鼠抗肿瘤能力低于野生型小鼠，肿瘤浸润的$CD8^+$
T细胞比例显著
下降。单细胞测序数据表明，与
野生型对照组相比，巨噬细胞中*Mettl14*的缺失可导致免疫微环境中浸润的效应性$CD8^+$
T细胞和耗竭性T
细胞前体细胞显著减少，而活化异

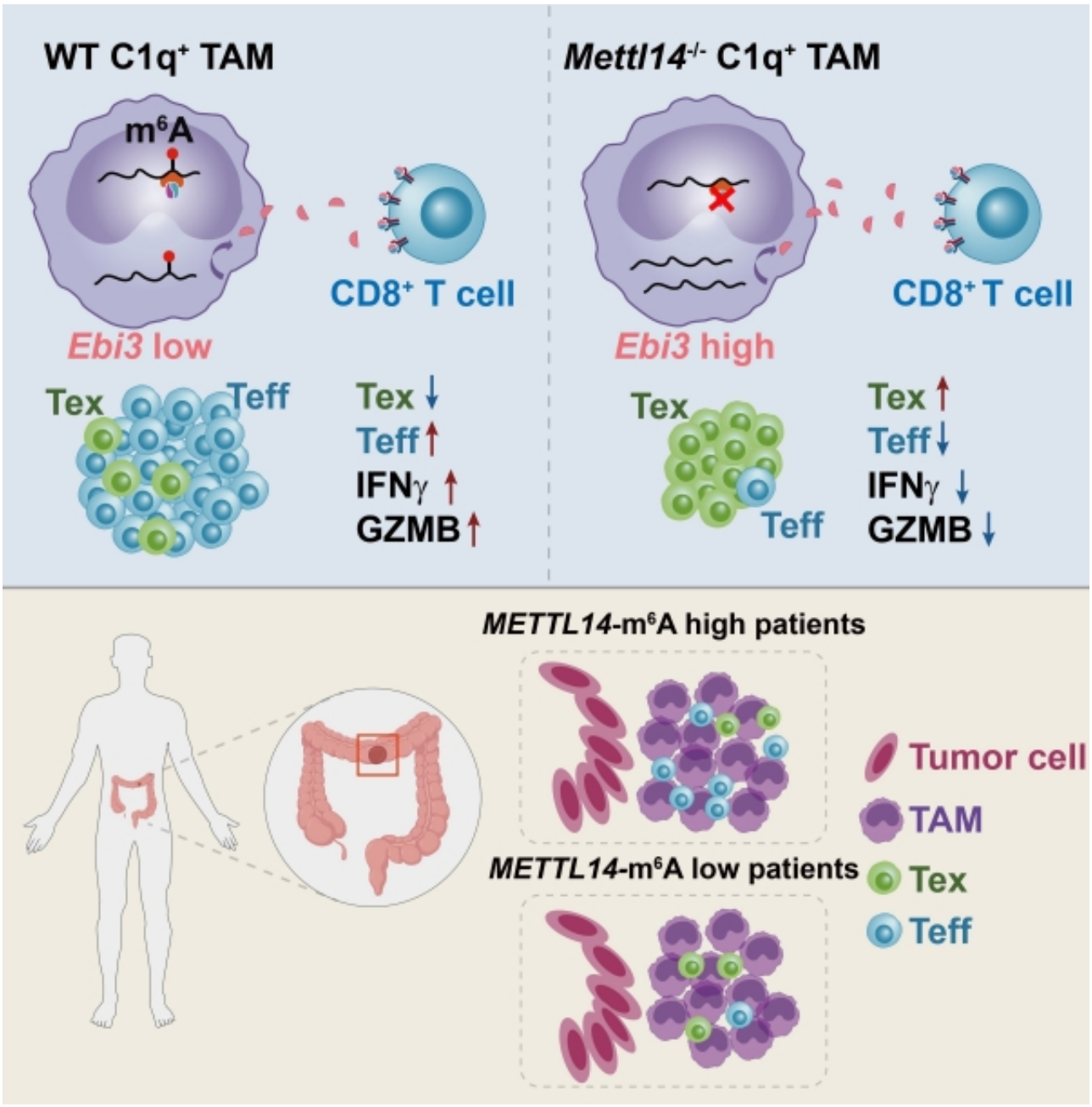
常且功能失调的中间态$CD8^+$
T细胞显著增多。功能验证进一步说明，巨噬细胞中*Mettl14*的缺失导致$CD8^+$
T细胞的杀伤性功能下
降，并且上调表达共抑制性受体。这些结果说明，*Mettl14*缺失的巨噬细胞打破了$CD8^+$
T细胞分化的平衡，即抑制效应性$CD8^+$ T细胞的活化而促使$CD8^+$ T细胞功能失调。

通过整合分析野生型和*Mettl14*缺失的肿瘤相关巨噬细胞的m^6A-seq和RNA-seq数据，发现*Ebi3*
mRNA上的m^6A修饰水平在*Mettl14*缺失的巨噬细胞中显著降低，*Ebi3*
mRNA水平和蛋白表达水平显著提
高。EBI3中和抗体通过挽救*Mettl14*条件性敲除小鼠中$CD8^+$
T细胞的杀伤性功能，显著提高其抗
肿瘤能力。结果表明，*Mettl14*缺失的巨噬细胞通过提高EBI3的表达量诱导$CD8^+$ T细胞功能失调。
为了探究上述结论是否适用于病人肿瘤样本，研究人员首先使用多色免疫组织化学染色技术，发
现结肠癌病人的肿瘤样本中巨噬细胞与$CD8^+$
T细胞的临近位置关系。此外，肿瘤基质中METTL14的表达量与m^6A修饰水平及$CD8^+$
T细胞的浸润呈正相关关系。肿瘤基质的m^6A修饰水平高的病人与m^6
A修饰水平低的病人相比，肿瘤基质中浸润的$CD8^+$ T细胞效应性功能更好。

综上，该研究报道了肿瘤相关巨噬细胞中RNA
m^6A修饰的失调导致EBI3表达量的上调，促使$CD8^+$
T细胞功能失调的新机制。研究表明，m^6
A修饰在表观转录层面调控巨噬细胞的免疫调节功能，强调了巨噬细胞功能可塑性可通过表观转
录动态变化实现精准调控。
研究人员提出，靶向Mettl14下游抑制$CD8^+$
T细胞功能的分子（如EBI3），有望恢复$CD8^+$ T细胞功能并提高现有PD-1/PD-
L1阻断抗体疗法的响应率。

韩大力和徐萌为论文的共同通讯作者，清华大学博士生董丽辉、北京基因组所博士生陈传远和张
亚伟为论文的共同第一作者。北京基因组所博士后常人葆、博士生梁广豪和清华大学博士生郭霈
锦、刘弋、李亦林和孙梦雪参与了研究工作。北京大学肿瘤医院教授沈琳团队、北京大学研究员
刘君、中科院生态环境研究中心研究员汪海林和博士赖玮毅、芝加哥大学Urszula
Dougherty和Marc B. Bissonnette对论文做出贡献。

论文链接



肿瘤相关巨噬细胞m^{6}A修饰酶Mettl14的降低将上调Ebi3 mRNA的稳定性，提高EBI3的分泌释放并进一步致使CD8$^+$ T cells的功能失调，最终促进肿瘤生长

研究团队单位：北京基因组研究所

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发