深圳先进院揭示调节NK细胞抗肿瘤功能的新型卡控点分子

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/15889.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！

9月15日，中国科学院深圳先进技术研究院合成生物学研究所田志刚课题组的最新研究成果以*TIPE2 is a checkpoint of natural killer cell maturation and antitumor immunity*为题，在线发表*Science Advances*上。该论文报道了TIPE2分子负调控NK细胞的功能成熟与抗肿瘤免疫应答，表明TIPE2是NK细胞的卡控点分子，提示靶向TIPE2或促进基于NK细胞的肿瘤免疫治疗策略。

深圳先进院毕嘉成副研究员和中国科学技术大学孙昊昱副教授为该文的通讯作者，毕嘉成副研究员同时是该文的第一作者。

目前，免疫治疗的快速发展正在改变肿瘤的治疗范式，而并不是所有患者都能从免疫治疗中受益。在应对实体肿瘤等情况下，免疫治疗面临有效性和安全性不足等问题。在合成生物学理念与技术的影响与驱动下，当前的免疫治疗研究正向以工程化操控为主要特征的“合成免疫学”新阶段发展，旨在通过设计与构建新型合成免疫分子、合成免疫细胞等，对免疫应答进行理性操控，从而实现肿瘤等重大疾病的免疫治疗。而“卡控点分子”（Immune Checkpoints，对免疫系统具有重要调节作用的分子）作为合成免疫分子/细胞设计的基本元件，对其开展深入研究，可揭示免疫应答的调控规律，并能提供工程化设计合成免疫分子/细胞的理论依据。因而，“卡控点分子”研究是“合成免疫学”研究的关键切入点。

NK细胞（天然杀伤细胞，Natural Killer cells）是一种固有免疫细胞，通过杀伤靶细胞、诱导靶细胞凋亡或分泌细胞因子来发挥对肿瘤的免疫监视功能。大量研究显示，NK细胞在控制血液系统肿瘤及肿瘤转移中发挥关键作用，且NK细胞在实体肿瘤中的浸润水平也与患者的预后密切相关。NK细胞能识别并杀伤HLA低表达等逃逸T细胞应答的肿瘤细胞类型，且NK细胞对基于T细胞的免疫治疗（如靶向PD-1/PD-L1的“卡控点疗法”）也具有促进作用，此外NK细胞还天然具有作为“通用型”合成免疫细胞疗法底盘细胞的优势。NK细胞在肿瘤免疫治疗研究中具有重要地位。而NK细胞在肿瘤微环境中会受到一系列免疫抑制性细胞、分子等的负向调控，进入功能低下的“免疫耗竭”状态（图1）；为了充分发挥基于NK细胞的免疫治疗策略的优势，需要剖析肿瘤相关NK细胞的功能调节机制。

课题组前期发现，表达在细胞表面的卡控点受体TIGIT（*Hepatology* 2014a,2014b；*Nature Immunology* 2018）和A3AR（*Cellular Molecular Immunology* 2021）在疾病状态如肿瘤、组织损伤与再生等过程中，对NK细胞的功能具有负调控作用。在此基础上，研究考虑到NK细胞在稳态条

件下的成熟过程对于NK细胞最优功能水平的获得至关重要，而科研人员对该过程中的负调控因子了解不多，为了进一步探索NK细胞的潜在卡控点分子，对正常状态下人和小鼠外周NK细胞展开了单细胞转录组分析，结果显示NK细胞在功能成熟过程中存在着对应NK细胞从“不成熟”到“成熟”分化过程的几个亚群，研究发现早前被报道具有介导免疫耐受功能的TIPE2分子伴随着NK细胞的成熟而逐渐表达升高（图2），呈现出与NK细胞成熟相关的表达特征。

研究通过NK细胞特异性缺失TIPE2的小鼠模型发现，NK细胞缺失TIPE2之后成熟亚群的水平升高、且NK细胞在群体水平和单个细胞水平均具有更强的效应功能（图3），表明TIPE2负调控了NK细胞的功能成熟过程。进一步，研究通过肿瘤模型发现，NK细胞缺失TIPE2之后显著抑制了肿瘤细胞在体内的生长，伴随着肿瘤浸润NK细胞水平的增加与功能分子表达水平的提高，表明TIPE2负调控NK细胞的抗肿瘤免疫应答（图4）。研究显示，TIPE2是负调控NK细胞功能成熟与抗肿瘤免疫应答的卡控点分子，靶向TIPE2可能促进基于NK细胞的抗肿瘤免疫治疗策略。

研究工作国家重点研发计划、国家自然科学基金、中科院定量工程生物学重点实验室、深圳合成生物学创新研究院等的支持。

论文链接

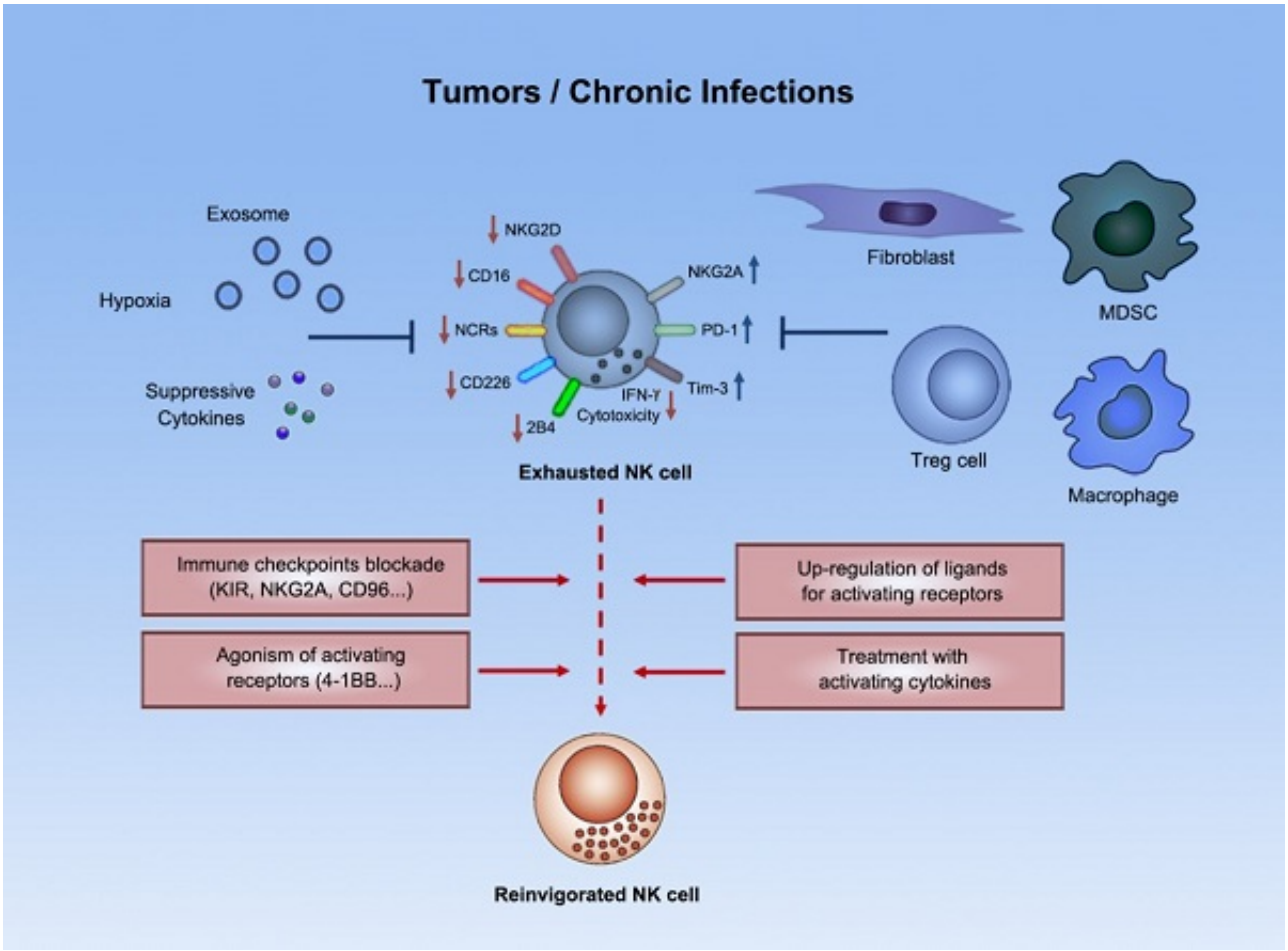


图1.NK细胞在肿瘤微环境中进入功能低下的“免疫耗竭”状态

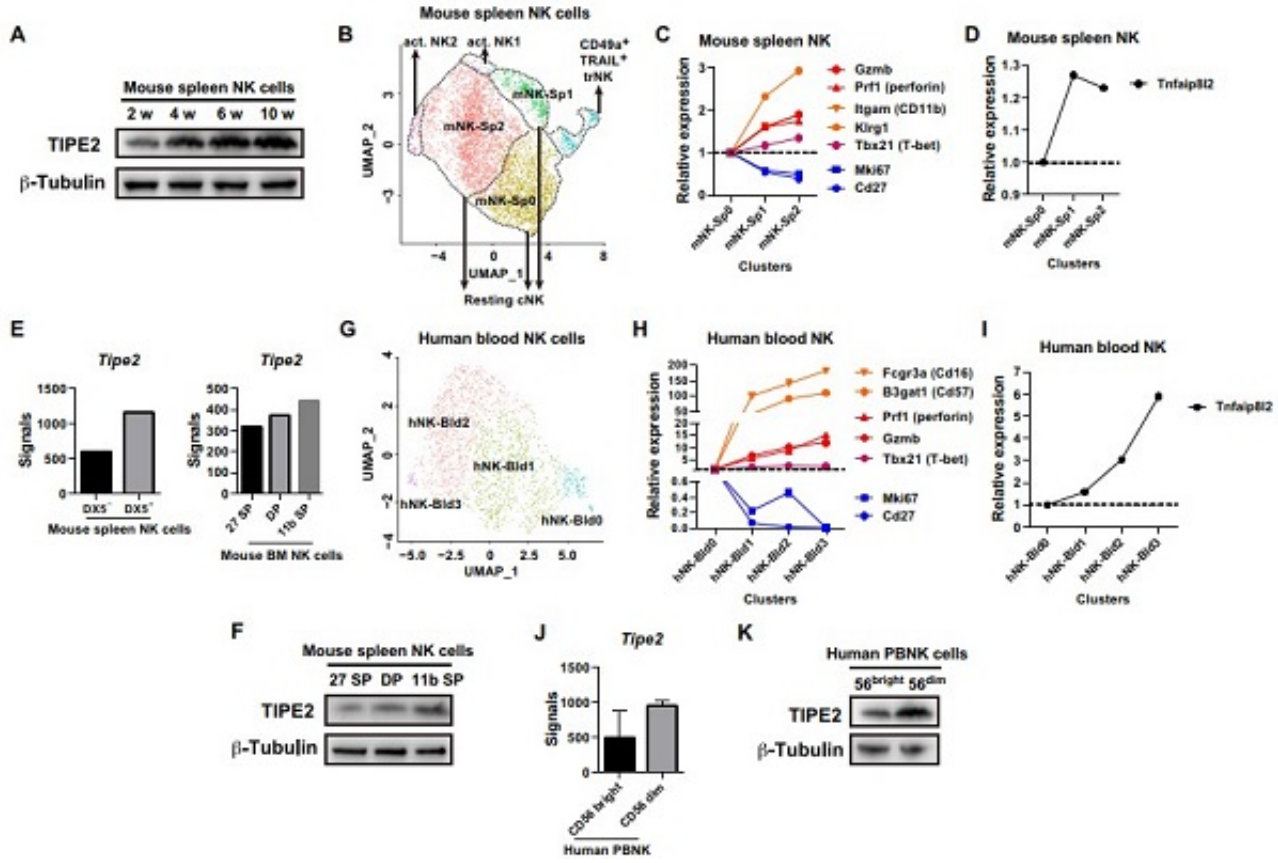


图2.TIPE2的表达水平与NK细胞的功能成熟相关

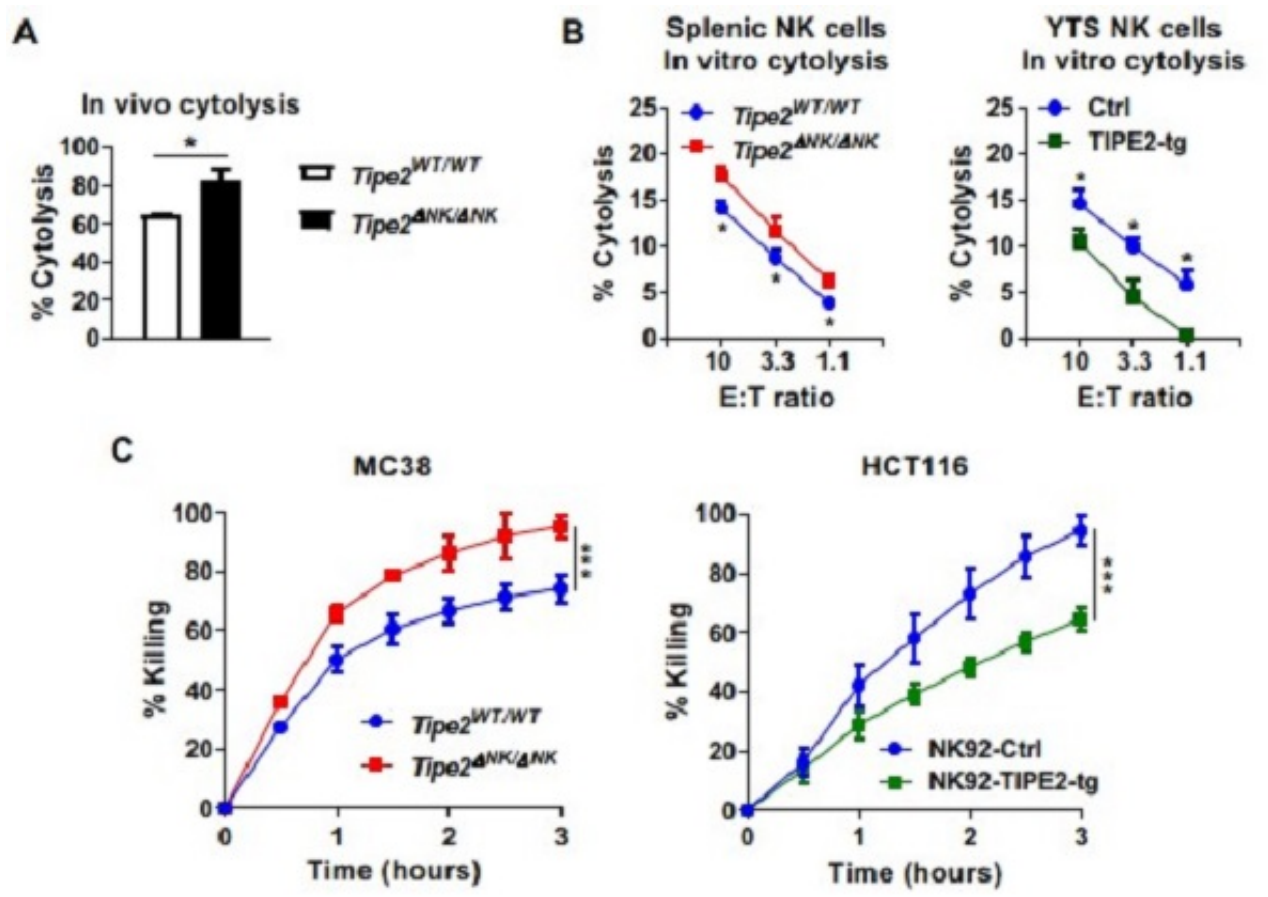


图3.TIPE2负调控NK细胞的效应功能

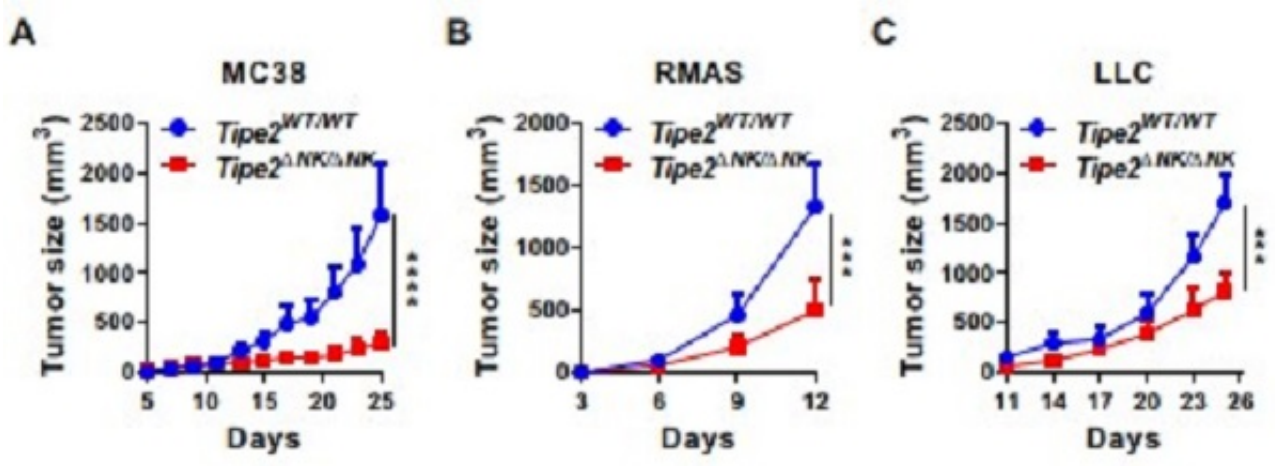


图4.TIPE2负调控NK细胞的抗肿瘤免疫应答

研究团队单位：深圳先进技术研究院

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