研究揭示靶向PMN-MDSCs的全新肿瘤免疫治疗靶点

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/24159.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6日，《自然》（*Nature*）在线发表了中国科学院分子细胞科学卓越创新中心赵允研究组与复旦大学罗敏/卢智刚/高海研究组合作完成的研究成果（*CD300ld on neutrophils is required for tumour-driven immune suppression*）。该研究发现了一个全新的、功能高度保守的肿瘤免疫抑制受体CD300ld。CD300ld在PMN-MDSCs上特异性高表达，是调控PMN-MDSCs募集及免疫抑制功能的关键受体。靶向CD300ld能够通过抑制PMN-MDSCs的募集和功能，重塑肿瘤免疫微环境，从而产生广谱抗肿瘤效果。CD300ld靶点显示出很好的安全性、保守性，抗肿瘤有效性、以及与PD1靶点的协同性，有望成为肿瘤免疫治疗新的理想靶点。

以PD-1/PD-L1/CTLA-4等分子为代表的免疫检查点阻断（ICB）疗法是近年来在肿瘤治疗领域中的革命性进展，但相当比例的患者无应答，长期获益比例更低。肿瘤免疫微环境含有大量抑制免疫的髓系细胞群体，在肿瘤发展和治疗耐受中发挥关键作用，是现有免疫治疗的严重阻碍。病理性激活的中性粒细胞（又称多形核髓系来源的抑制细胞，Polymorphonuclear myeloid derived suppressor cells，PMN-MDSCs）是免疫抑制微环境的重要组成细胞，具有强烈抑制淋巴细胞杀伤的作用，通过多种途径参与肿瘤进展并与病人预后显著相关。探寻针对PMN-MDSCs的特异性靶点来调控肿瘤免疫微环境，是当前免疫治疗的焦点和挑战。

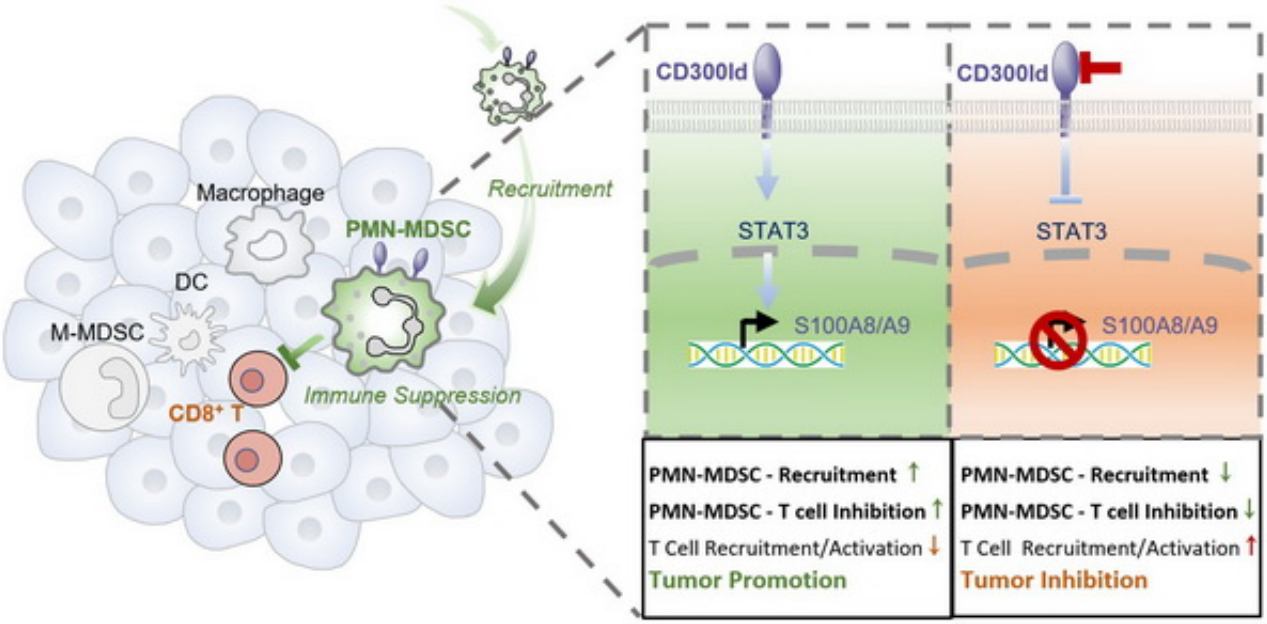
聚焦这一科学问题，研究人员以髓系细胞偏向表达的系列膜蛋白为对象，利用小鼠肿瘤模型进行CRISPR-Cas9体内筛选，发现缺失CD300ld的免疫细胞在肿瘤中缺失最为显著，提示表达CD300ld的细胞可能促进肿瘤发展。CD300ld在中性粒细胞中特异性高表达、并在荷瘤之后表达显著上调。进一步，研究构建CD300ld敲除小鼠，证实CD300ld缺失显著抑制多种继发性及原发性肿瘤模型的发展；同时CD300ld敲除对小鼠的正常发育以及免疫系统发育无显著影响。通过骨髓移植、构建多种条件性敲除小鼠、以及清除体内PMN-MDSCs等多种手段，结果证实CD300ld通过PMN-MDSCs调控肿瘤发展。因而CD300ld作为中性粒细胞/PMN-MDSCs表面标志物，是PMN-MDSCs促进肿瘤发展的关键功能受体。同时， CD300ld缺失导致PMN-MDSCs在肿瘤中的募集大幅降低，同时伴随$CD8^+$ T细胞浸润显著上升。单细胞转录组分析显示，大部分促肿瘤细胞群体在比例及抑制免疫信号通路上明显下调，而抗肿瘤细胞群体在比例及相应信号通路上则显著上升。因此，CD300ld缺失能够重塑肿瘤免疫微环境，将其由免疫抑制状态转为免疫活化状态。这进一步体现出PMN-MDSCs在肿瘤免疫微环境建立上的关键作用。PMN-MDSCs的两个特性是其促进肿瘤进展的关键因素：向肿瘤募集的能力和高度抑制免疫效应细胞的能力。CD300ld同时调控PMN-MDSCs的这两种功能。CD300ld缺失的PMN-MDSCs表现出更弱的迁移能力和向肿瘤中募集的能力；它抑制T细胞增殖的能力显著下降。进一步的分析表明，S100A8/A9是CD300ld下游的关键效应分子。CD300ld通过激活STAT3，上调S100A8/A9的表达，形成

CD300ld-STAT3-S100A8/A9轴，从而调控PMN-MDSCs的募集与免疫抑制功能。该工作探究了在肿瘤形成之后再去阻断CD300ld是否仍具有抗肿瘤效果。结果显示，在肿瘤已建成后，利用药物条件性敲除CD300ld仍能够显著抑制肿瘤发展；进一步通过注射CD300ld胞外区蛋白来竞争性抑制CD300ld，也能够显著抑制各种继发性和原发性肿瘤的进展。阻断CD300ld与PD-1抗体产生更好的联合治疗效果。因此，阻断CD300ld体现出很好的抗肿瘤治疗潜力，并与现有ICB治疗能够产生显著协同。为探讨人CD300ld的同功性，该研究分析了TCGA数据库以及多例不同类型肿瘤的病人样本。结果显示：CD300ld在人中性粒细胞/PMN-MDSCs上特异性高表达；在多种癌种中，CD300LD的表达显著高于癌旁以及正常组织，并与中性粒细胞的浸润以及病人预后显著相关。该团队构建了CD300LD人源化小鼠，证明了人鼠CD300ld功能同源，且竞争性抑制人CD300LD也呈现出显著抗肿瘤效果。

综上，该研究发现了PMN-MDSCs表面的关键功能受体CD300ld，在肿瘤免疫抑制中发挥重要作用。CD300ld通过STAT3-S100A8/A9轴同时调控PMN-MDSCs的募集及其T细胞抑制功能，从而促进免疫抑制微环境的建立和肿瘤的进展。阻断CD300ld通过减少PMN-MDSCs的募集并降低其免疫抑制功能，重塑免疫微环境由免疫抑制状态转为活化状态，从而产生广谱抗肿瘤效果。

研究工作得到国家重点研发计划、国家自然科学基金、上海市科学技术委员会等的资助，并获得分子细胞卓越中心细胞分析技术平台和动物实验技术平台的支持。

论文链接



研究揭示靶向PMN-MDSCs的全新肿瘤免疫治疗靶点

研究团队单位：分子细胞科学卓越创新中心

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