
中国科大发现靶向组织驻留自然杀伤细胞的肿瘤免疫治疗新策略

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/29721.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！

10月2日，中国科学技术大学生命科学与医学部免疫应答与免疫治疗重点实验室周荣斌、江维、王夏琼团队，在《自然-免疫学》（*Nature Immunology*）上在线发表了题为 *GPR34 is a metabolic immune checkpoint for ILC1-mediated antitumor immunity*

的研究论文。该研究报道了肿瘤来源的脂质代谢物溶血磷脂酰丝氨酸（LysoPS）可通过其受体GPR34抑制ILC1s的抗肿瘤活性，而拮抗GPR34受体可以诱导强效的ILC1s介导的抗肿瘤免疫从而抑制肝癌、结直肠癌等实体肿瘤生长。

近年来，以PD1抗体为代表的肿瘤免疫治疗研究取得了进展并改变了肿瘤的治疗模式，但响应率不高，尤其对肝癌、结直肠癌等效果不佳。因此，亟需发展新的肿瘤免疫治疗策略和靶点。自然杀伤细胞（NK）在肿瘤免疫中发挥重要作用，具有应答快、抑瘤谱广、通用性好、毒性小等特点。然而，由于肿瘤局部独特的微环境，常规NK细胞（cNK）存在进入肿瘤组织难、进入后功能被抑制等问题。除cNK外，肝脏、肠道等组织存在大量的1型固有样淋巴细胞（ILC1s，又称组织驻留NK细胞）。研究发现，ILC1s同时具有促肿瘤和抗肿瘤的活性，但ILC1s与cNK细胞在表型上具有较大的相似性，且缺乏靶向ILC1s的干预手段。因此，ILC1s在肿瘤免疫中的功能尚不明确。

该研究通过构建tdTomato-GPR34报告鼠发现，GPR34在ILC1s上高表达而在cNK细胞上不表达，提示GPR34可以作为新的区分ILC1s和cNK的标志物。同时，研究通过多种不同的皮下瘤和结肠癌肝转移的原位瘤模型发现，GPR34全身基因缺陷或ILC1s条件缺陷均能够增加肿瘤中ILC1s的比例、数目和抗肿瘤活性，并抑制肿瘤生长，表明GPR34通过抑制ILC1s的抗肿瘤活性来促进肿瘤生长。

进一步，该研究探讨了GPR34调控ILC1s介导的抗肿瘤免疫的机制。质谱检测显示，GPR34配体LysoPS在肿瘤间质液积累。体外实验表明，LysoPS以GPR34依赖的方式通过cAMP-PKA-CREB途径抑制ILC1s的活化。研究发现，敲低肿瘤细胞上LysoPS合成酶ABHD16A的表达，可以降低肿瘤间质液中LysoPS的水平并抑制肿瘤的生长。同时，抑制肿瘤中LysoPS的产生可增加肿瘤中ILC1s的数量、比例及抗肿瘤活性。这表明，肿瘤来源的LysoPS通过GPR34抑制ILC1s介导的肿瘤免疫从而促进肿瘤生长。

研究显示，无论是在皮下肿瘤模型还是在肝转移模型中，利用抑制剂阻断GPR34均可抑制肿瘤生长，且GPR34抑制剂与抗TIGIT抗体联合使用可以提高肿瘤治疗的效率。

同时，科研人员剖析LysoPS-GPR34-ILC1s通路在人类癌症中的临床相关性发现，GPR34mRNA在结肠腺癌、头颈癌或肝细胞癌患者肿瘤组织中的ILC1样细胞上高表达而在cNK细胞上表达较低，且ABHD16A和GPR34的表达与癌症患者ILC1s的抗肿瘤活性呈负相关性。

该研究发现肿瘤来源的脂质代谢物LysoPS可通过其受体GPR34抑制ILC1s的抗肿瘤活性，而拮抗GPR34可增强ILC1s的抗肿瘤活性并抑制肿瘤生长。该研究证明靶向ILC1s可以诱导抗肿瘤免疫并抑制肿瘤生长，提示对实体肿瘤靶向组织驻留的免疫细胞或成为潜在策略。同时，该研究发现了危险信号感应受体GPR34是新的代谢免疫检查点。

研究工作得到国家自然科学基金委员会、科学技术部、中国科学院的支持。

[论文链接](#)

中国科大发现靶向组织驻留自然杀伤细胞的肿瘤免疫治疗新策略

研究团队单位：中国科学技术大学

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