

---

# 癌症免疫大数据引擎揭示基于分泌蛋白的新免疫疗法

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/35300.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！*

癌症免疫大数据引擎揭示基于分泌蛋白的新免疫疗法。春色欲来时，先散满天风雪——近千年前的古诗，道破变革需大环境铺垫的真理。如今，这一哲理在癌症免疫治疗领域再次应验。美国国家卫生研究院 (NIH)/美国国家癌症研究所 (NCI) 姜鹏实验室，联合香港大学关新元实验室、药明生物吴健生团队，通过自主研发的癌症免疫大数据平台CIDE (<https://cide.ccr.cancer.gov>)，首次系统解析了人体中1900余种编码分泌蛋白的基因在肿瘤免疫微环境中的调控作用。同时，该CIDE平台也可用于探究其余所有基因与免疫治疗预后之间的关系。依托体内外模型，本研究进一步发现，酰氧酰基水解酶 (AOAH) 能特异性清除免疫抑制性卵磷脂及其氧化产物，犹如“化雪春风”般解除肿瘤免疫抑制，显著增强T细胞受体识别弱抗原的能力并保护树突状细胞的抗原递呈和共刺激功能。该研究同时鉴定出CR1L、COLQ和ADAMTS7等潜在新调控因子和靶点，为实体瘤免疫治疗开辟全新路径。

相关成果以加长版形式发表于《细胞》，NCI博士后龚兰奇为第一作者，香港大学博士后罗洁为共同一作，NIH研究助理杨滢雪 (Emily) 为第二作者。

当前，仅20%-30%的实体瘤患者对免疫治疗产生响应，这一困境提示肿瘤微环境中必然存在尚未被充分认知的关键免疫抑制机制。除已广受关注的免疫检查点外，肿瘤中还存在大量调控免疫应答命运的分泌因子。据保守估计，人类基因组中约有1,903个基因编码分泌蛋白，但文献挖掘显示其中61%从未在癌症研究中被表征。而且，现有免疫学研究高度集中于约100种已知细胞因子/趋化因子，而占分泌蛋白总量95%的暗物质领域仍待探索。

工欲善其事，必先利其器。为系统探索这一科研无人区，NCI历时数年整合了全球实体瘤免疫治疗临床试验产生的多维度组学数据，并开发了癌症免疫数据引擎 (CIDE, <https://cide.ccr.cancer.gov>)。该平台目前整合了90套高质量组学数据集，涵盖17种实体瘤类型的8,575例肿瘤分子特征谱，具备三大核心功能：

1. 交互式可视化查询系统
2. 多组学关联分析 (基因组/转录组/蛋白组/基因筛选谱)
3. 免疫治疗响应预测模型

基于CIDE平台，研究团队集中分析了分泌蛋白在肿瘤中的功能并实现了三重突破：(1) 验证性

---

：准确预测了已知分泌蛋白的免疫调控作用，证实平台可靠性；（2）发现性：首次鉴定出AOAH、CR1L、COLQ和ADAMTS7等新型免疫调控因子；（3）创新性：通过文献计量分析揭示，这些分泌蛋白在既往研究中均未被报道具有直接调控癌症相关通路的功能。

为验证CIDE平台的预测准确性，研究团队构建了四种基因（AOAH、CR1L、COLQ和ADAMTS7）的肿瘤过表达小鼠模型，并系统评估了其对免疫检查点抑制剂（ICB）治疗响应的影响。体内实验结果显示：AOAH、CR1L、COLQ过表达使ICB疗效显著提升。ADAMTS7过表达导致ICB失效。这些结果与CIDE预测高度一致（准确率100%），首次在体内证实了这些分泌蛋白对ICB疗效的调控作用。

随后，研究团队深入探索了酰氧酰基水解酶AOAH作为免疫疗法的可能性和生化机理。首先AOAH蛋白的肿瘤注射可以显著降低多种小鼠模型肿瘤的生长和提高ICB效果。然后，在T细胞或者树突状细胞中引入AOAH增强表达可以显著提高小鼠模型中细胞疗法的作用。AOAH经典的作用是水解革兰氏阴性菌脂多糖（LPS）来保护机体在抗击细菌感染过程导致的全身炎症破坏。在小鼠模型中，AOAH还可以及时清除LPS避免结肠炎和LPS诱导炎症导致的结肠癌。但在CIDE多癌症组计算模型分析中，和随后的小鼠模型与体外共培养实验中，研究组均没有引入或者探测到LPS。所以AOAH的促进肿瘤免疫功能肯定另有原因。

在机制研究的攻坚阶段，团队一度陷入僵局。历经无数次失败尝试后，项目负责人姜鹏老师在圣诞节前偶然观察到女儿幼儿园的剪纸作品——孩子们手拉手的造型与磷脂分子结构（亲水头部是孩子们的笑脸+疏水尾部‘双腿垂落’+一排娃们手牵手）惊人相似，由此提出假设：AOAH的酯酶结构域具有更广泛的磷脂水解能力。

基于这一灵感，团队通过非靶向性质谱脂质组学分析T细胞受体激活的模型中AOAH消除的脂类，发现了AOAH会高度特异性的消除四烯酸卵磷脂。随后研究团队发现四烯酸卵磷脂和它的氧化物会高度抑制T细胞受体激活和破坏树突状细胞抗原递呈的功能。T细胞激活的过程中因为启动了氧化磷酸化过程会产生大量的活性氧，而活性氧会快速氧化四烯酸基团，产生会破坏细胞的氧化卵磷脂。之前的研究报道过肿瘤患者的血液中氧化四烯酸卵磷脂含量高于健康人群。并且四烯酸卵磷脂是体内常见的磷脂类型。

综上所述，本工作揭示了免疫抑制性磷脂就好比肿瘤微环境中的漫天风雪，冻住了免疫系统激活。AOAH就好比化雪春风，为治疗的春暖花开铺垫好了环境。与此同时，不局限于分泌蛋白研究，CIDE通用大数据平台可以帮助癌症研究工作者们分析涉及到与免疫治疗相关基因各种项目和问题。

本文在此特地表扬两位年轻才俊龚兰奇博士和罗洁博士在课题设计、体内外实验、数据分析和文章撰写与修改中的匠心独运和所付出的巨大努力。同时也感谢关新元教授的从头至尾的鼎力赞助。在此还感谢本项目的合作者，包括NCI吴船团队、Grégoire Altan-Bonnet团队、和药明生物吴健生博士领导的蛋白工程部门。目前龚兰奇博士已完成在美博士后训练，在香港大学医学院任职研究助理教授。（来源：科学网）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.07.004>

作者：姜鹏等 来源：《细胞》

---

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](http://www.iikx.com)转发