
《自然》重磅：振奋人心！CAR-T治疗实体瘤迎来重大突破，科学家找到了让T细胞在肿瘤组织中定殖的方法

作者：writer 来源：本站

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/741.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！

2018年6月2日讯，今年对于癌症免疫治疗领域来说，无疑是非常重要的一年。多个CAR-T疗法的相继获批上市，为许多之前无药可治的晚期血液肿瘤患者，带来了治疗甚至治愈的希望。

然而，相比于在血液肿瘤治疗邻域研究过程中的顺风顺水，CAR-T在实体瘤治疗邻域的研究可谓是举步维艰，收效甚微(1)。而其中，CAR-T治疗实体瘤效果不好很重要的一个原因就是，回输进患者体内的T细胞很难在肿瘤组织定殖，发挥其强大的免疫功能。

而现在，科学家终于找到了解决的办法。

近日，来自美国加利福尼亚大学圣地亚哥分校的Ananda W.

Goldrath教授与来自斯克里普斯的Matthew E. Pipkin教授合作，终于发现了驱动T细胞离开淋巴组织聚集在外周以及肿瘤组织中的关键—Runx3蛋白。这种蛋白质会对T细胞的基因进行重编程，促使T细胞内与组织驻留相关基因的大量表达。同时研究人员还在小鼠体内证明，增加这一基因的表达，可以显著增强过继性T细胞在实体瘤中的聚集增强治疗效果。这一发现发表在全球顶级期刊《自然》杂志上(2)。

大家都知道，在面对感染或是肿瘤生长时，我们机体的T细胞会在脾脏以及淋巴结内迅速繁殖，并获得杀死病原体以及癌细胞的能力。同时要消灭组织中的癌细胞和病原体，杀伤性T细胞还要迁移并定植到相应组织发挥作用。然而，人们一直以来都没有弄清楚，长期游走于淋巴血液循环中的杀伤性T细胞如何学会离开自己的家园定殖在肺部、肠道、皮肤、或实体瘤组织内的。不过虽然寻找驱使T细胞离开淋巴系统定殖到感染部位以及实体瘤组织的因子一直被认为是一项艰巨的挑战。但找到这一因子无疑对于癌症的免疫治疗至关重要。毕竟，不能在肿瘤组织中定殖的T细胞就是一堆咸鱼，免疫治疗都扶不起来。

正在和癌细胞对抗的T细胞 那么，Goldrath教授是如何找到这一关键因子的呢？此前的研究已经表明，作为机体免疫防御重要部分的记忆性T细胞，主要分为三类，一类称为循环记忆T细胞主要存在于淋巴血液循环，另一类称为组织常驻记忆T细胞，主要驻扎在机体外周各个组织内，最后一类在二者之间来回转换称为效应记忆T细胞(3)。同时，人们还发现，循环记忆T细胞与定殖在组织中的组织常驻记忆T细胞的基因表达有着显著的差别(4)。

显然，驱动组织常驻记忆T细胞一系列基因变化最上游的信号，就是研究人员要找的驱动因子。

为了寻找这一因子，研究人员可谓是煞费苦心。首先，他们采用了之前已经确定的研究组织常驻记忆T细胞的小鼠模型。通过对小鼠脾脏内的杀伤性T细胞用P14基因标记，然后利用淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒感染小鼠肠道，并对P14T细胞进行跟踪。结果不出所料，病毒感染后，这些P14T细胞主要分为两类，一类会游走于淋巴血液循环之间，而另一类会进入小肠粘膜抗击病毒，并分化出组织常驻记忆性T细胞留在小肠粘膜内。

随后通过对小肠粘膜内的P14记忆T细胞和淋巴血液循环中的P14记忆T细胞进行转录组分析发现，它们的基因表达都有显著的差别，表现为，相比于淋巴血液循环中的记忆性T细胞，在组织常驻记忆性T细胞内与组织定殖相关的基因大量表达，例如CD103，CD69。不仅如此，通过对二者的前体细胞进行染色体开放性测序分析发现，二者的前体T细胞也是完全不同的。

同时，研究人员还联合了由染色体开放性测序分析，转录组分析，PageRank算法的电脑筛选以及体内基于小分子干扰RNA的功能丧失筛选两种方法，来确定组织常驻记忆T细胞中介导组织定殖相关基因表达的上游信号。通过电脑筛选，研究人员确定了一些目前已知的调节组织常驻记忆T细胞分化的转录因子，例如Blimp1，Nr4a1，Eomes，T-bet等等，以及许多之前并不知道在对于组织常驻记忆T细胞分化有什么影响的转录因子，例如Nr4a3以及Runx3。

而联合功能筛选后，研究人员最终确定了Runx3是决定组织常驻记忆T细胞命运的关键因子。表现为，在小鼠体内，当研究人员使用RNAi抑制组织常驻记忆T细胞Runx3基因的表达可以使定植在小肠粘膜内的T细胞离开组织，回到血液循环。不仅如此，研究人员之后还对小鼠所有外周组织中的记忆性T细胞(包括皮肤，粘膜，肾脏，肺等)进行转录组分析，发现，相比于淋巴血液循环组织中T细胞Runx3的低表达，定殖在这些组织内的记忆性T细胞Runx3表达显著提高，同时其与组织驻留相关的基因表达也显著增加。同时，研究人员还确定了Runx3的一部分基因调控网络。除此之外，此前的研究还表明，肿瘤组织浸润杀伤性T细胞与组织驻留记忆T细胞的基因表达有很强的相似性(6)。

为此研究人员特地从小鼠黑色素瘤组织以及人体乳腺癌组织中提取了杀伤性T细胞进行转录组分析，发现肿瘤浸润T淋巴细胞的组织驻留相关基因表达也全都是由Runx3驱动的。最后，在黑色素瘤小鼠模型内，研究人员还证明了，使用过继性T细胞治疗时，抑制Runx3基因的表达可以显著抑制T细胞在肿瘤组织的聚集，肿瘤生长速度显著加快，而促进Runx3基因的表达，则可以显著促进T细胞在肿瘤组织聚集，抑制肿瘤生长。

同时，这一过程并没有影响T细胞向肿瘤组织迁移。这进一步证明Runx3是通过促进T细胞定植，而不是召唤更多的T细胞来发挥作用的。抑制Runx3基因表达，显著抑制T细胞在肿瘤组织聚集(左)，促进Runx3表达则显著增加T细胞在肿瘤组织聚集(右)TIL代表肿瘤浸润T细胞 这一发现，对于免疫治疗领域来说无疑是非常重要的。由于CAR-T提取的主要是患者淋巴血液循环中的T细胞，Runx3低表达无法在肿瘤组织聚集，这一发现显然可以解释为什么CAR-T对实体瘤效果不好，同时这无疑也意味着Runx3将成为CAR-T治疗实体瘤的一个好搭档。正如本文通讯Pipkin教授表示，未来我们或将使用Runx3重新编程将要进行过继性转移的T细胞，以帮助它们聚集在实体瘤内。

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

本文版权归作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://iikx.com)转发