补体调控肿瘤相关B细胞的双向作用

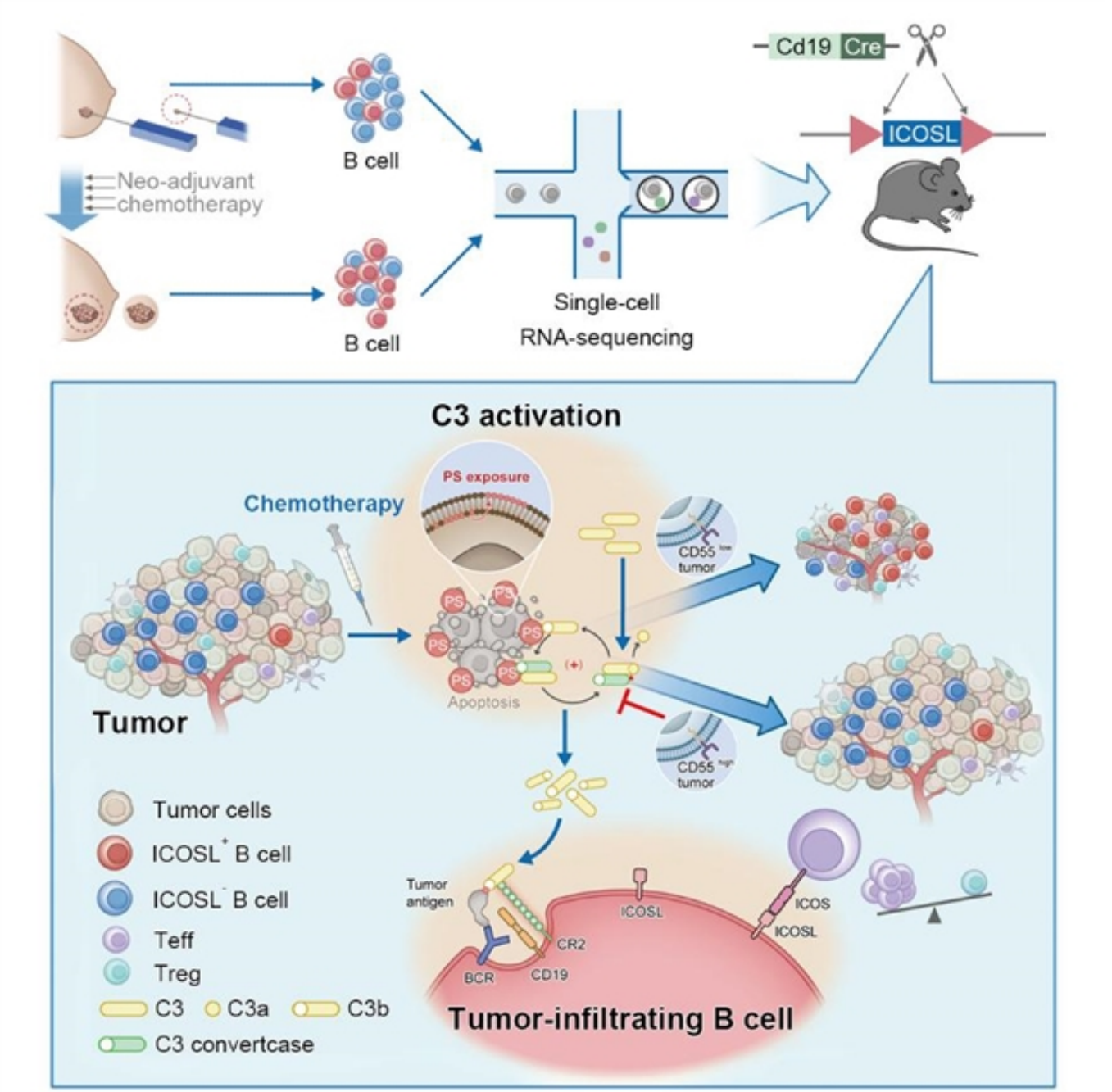
作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/8596.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！

补体调控肿瘤相关B细胞的双向作用。 B细胞是肿瘤微环境的重要组成部分。既往多项重要研究发现，B细胞具有促进肿瘤发生发展的作用。但近期，越来越多的证据表明B细胞在抗肿瘤免疫的产生中有着至关重要的作用。有临床研究发现针对B细胞的利妥昔单抗在实体瘤患者中没有显著疗效；另外，有大型队列研究结果显示B细胞浸润和免疫治疗的效果呈正相关。这一系列的研究提示，肿瘤相关B细胞很可能存在表型和功能的异质性。

近日，中山大学苏士成团队揭示了化疗后三级淋巴样结构中一群ICOSL+
B细胞对抗肿瘤免疫产生起到关键作用。该成果于近日发表于《细胞》杂志上。



研究人员首先分别收集了乳腺癌患者接受新辅助化疗前后的肿瘤组织标本，从中分离出B细胞进行单细胞测序，分析结果显示，在化疗前占很大比例的表达IL-10的B细胞，在化疗后显著减少，取而代之的是一群以ICOSL+ CR2high IL-10- CD20+ CD38+ CD27+ IgA- IgD-为特征的B细胞。以上结果提示治疗效果好的患者化疗后的肿瘤浸润B细胞发生了表型转换。

研究人员进一步对数百例患者新辅助化疗前后的肿瘤组织切片进行了分析。采用全视野数字化切片扫描系统和自动化分析软件，研究人员发现在新辅助化疗后的肿瘤组织中，ICOSL+B细胞的数目与患者的化疗疗效、长期生存时间正相关。在对B细胞定位分析中研究人员还发现，这群ICOSL+B细胞倾向于定位在化疗后肿瘤局部形成的三级淋巴样结构中，并且与T细胞直接接触。由此可见，ICOSL+B细胞是化疗后抗肿瘤免疫过程的重要参与者，可以作为判断化疗诱导的抗肿瘤免疫反应、患者疗效及预后的重要指标。

为了探索这群B细胞的功能和产生机制，研究人员利用cas9技术，通过重组酶系统（Cre-loxP）分别建立了特异性敲除B细胞表达ICOSL和CR2的条件基因敲除小鼠。借助条件基因敲除小鼠及体外细胞共培养模型，研究人员发现肿瘤细胞在化疗药处理后，细胞膜上的磷脂酰丝氨酸（Phosphatidylserine， PS）出现外翻，导致补体C3活化进而通过补体受体CR2激活B细胞，使得B细胞表达ICOSL。ICOSL+B细胞通过ICOSL-
ICOS共刺激T细胞，激活T细胞的肿瘤杀伤功能，从而促进抗肿瘤免疫。

研究人员还发现，并非所有的乳腺癌细胞系都能够在体外共培养体系中诱导ICOSL+B细胞产生。应用细胞系在线数据库，研究人员对肿瘤表达的各类补体调节蛋白进行筛选，最后发现这一现象与细胞系表达CD55的高低相关。CD55是一种表达在细胞膜上的补体调节蛋白，能够抑制补体C3系统的活化。在乳腺癌患者中，肿瘤组织CD55的表达量与ICOSL+B细胞的数目呈负相关，靶向CD55能促进化疗后ICOSL+B细胞和抗肿瘤免疫的产生。

综上所述，该研究发现化疗后乳腺癌中出现了一个新的B细胞亚群，它们通过ICOSL激活T细胞相关的抗肿瘤免疫；该群细胞的产生机制是化疗后肿瘤细胞免疫原性死亡引发的补体信号活化；补体调节蛋白CD55在肿瘤中的表达，决定了化疗后B细胞在不同肿瘤中相反的作用。（来源：科学网）

相关论文信息：https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.015

作者：苏士成等 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转发