中国科大揭示NLRP3炎症小体活化和髓系细胞控制肿瘤化疗敏感性的关键机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/9448.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！

5月4日，中国科学技术大学生医部、基础医学院、中国科学院天然免疫与慢性疾病重点实验室和合肥微尺度物质科学国家研究中心周荣斌、江维研究组，附属第一医院潘跃银研究组和复旦大学柳素玲研究组合作在《自然-细胞生物学》（*Nature Cell Biology*）上在线发表题为*Myeloid PTEN promotes chemotherapy-induced NLRP3 inflammasome activation and antitumor immunity*
的长篇研究论文，发现髓系细胞中PTEN蛋白能够促进NLRP3炎症小体活化，并增强化疗反应性。

化疗是目前治疗肿瘤最常用的手段之一，但是一些肿瘤患者对化疗药物并不敏感。除了受肿瘤细胞自身因素的影响外，越来越多的研究表明免疫微环境对肿瘤的化疗效果同样具有重要作用。过去的研究表明蒽醌类化疗药物能够诱导肿瘤细胞发生免疫原性细胞死亡，释放大量免疫原性物质如HMGB1和ATP，诱导NLRP3炎症小体活化和IL-1β和IL-18等细胞因子产生，从而促进肿瘤微环境中免疫细胞浸润并提高化疗诱导的抗肿瘤免疫。尽管肿瘤微环境中NLRP3炎症小体活化对化疗效果的发挥至关重要，但是在肿瘤微环境中决定NLRP3炎症小体活化的因素还不清楚。

PTEN蛋白是机体中重要的肿瘤抑制子，具有脂质磷酸酶和蛋白磷酸酶双重磷脂酶活性。已有的研究表明肿瘤细胞中PTEN蛋白通过其脂质磷酸酶活性逆转PI3K-AKT-mTOR信号活化，抑制细胞增殖和肿瘤生长。在肿瘤治疗过程中，肿瘤细胞中的PTEN蛋白缺失导致PI3K-AKT信号通路过度活化，引起肿瘤治疗抵抗。尽管肿瘤细胞中的PTEN蛋白在肿瘤发生发展和肿瘤治疗中的功能研究较为清楚，但是PTEN在免疫微环境中的作用和机制尚不清楚。

为了探究髓系细胞中的PTEN蛋白是否影响肿瘤的治疗效果，研究者首先对髓系细胞中PTEN条件性基因缺陷小鼠进行皮下荷瘤，并利用能够诱导肿瘤细胞发生免疫源性细胞死亡的化疗药物进行治疗。结果显示当PTEN缺陷后，化疗药物对肿瘤的治疗效果显著降低。对小鼠肿瘤组织和腹股沟淋巴结中抗肿瘤免疫相
关指标进行检测，发现PTEN缺陷小鼠中$CD8^+$T细胞浸润显著降低，IFN-γ的分泌也明显减少。与此同时，肿瘤免疫微环境中炎症小体活化相关指标caspase-1剪切，IL-1β和IL-18分泌也显著减少。这些结果表明PTEN可能通过促进免疫微环境中炎症小体活化提高机体抗肿瘤免疫。

接下来研究者在细胞水平探究PTEN对炎症小体活化的影响。通过利用shRNA敲低和PTEN缺陷细胞进行炎症小体活化实验，研究者发现PTEN能够特异性促进NLRP3炎症小体活化，而不影响AIM2和NLRC4炎症小体活化。机制上，PTEN能够直接结合NLRP3，通过其蛋白磷酸酶功能介导N

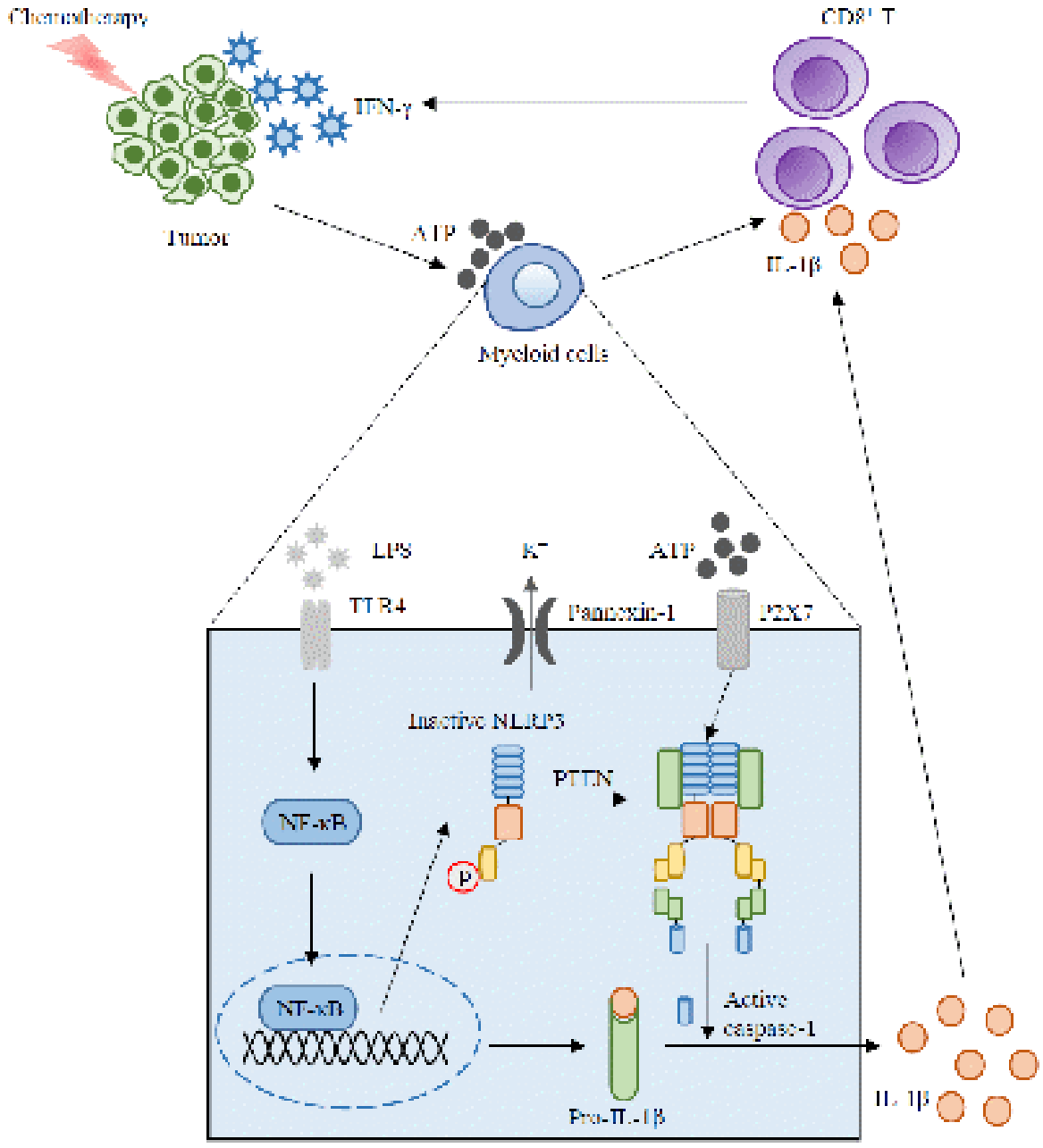
LRP3酪氨酸32位点（鼠源为酪氨酸30位点）发生去磷酸化修饰，进而促进NLRP3炎症小体组装活化。此外，作者还构建了能够特异性识别NLRP3酪氨酸30位点磷酸化的抗体以及NLRP3酪氨酸30位点组成型磷酸化的knock-in小鼠*Nlrp3*$^{Y30E/Y30E}$，进一步确定了PTEN通过诱导NLRP3酪氨酸32位点去磷酸化促进NLRP3炎症小体活化。

为了明确髓系细胞PTEN促进化疗诱导的抗肿瘤免疫依赖于NLRP3炎症小体，研究者在PTEN条件缺陷鼠中回补细胞因子IL-1β和IL-18，发现回补细胞因子后能够显著提高化疗药物对PTEN条件缺陷鼠的治疗作用，表明PTEN通过促进免疫微环境中NLRP3炎症小体活化提高机体抗肿瘤免疫。在肿瘤临床样本中，研究者也发现髓系细胞中的PTEN与肿瘤患者对化疗药物的敏感性呈现正相关关系。

总之，该研究创新性体现在：1）发现肿瘤抑制因子PTEN在NLRP3炎症小体活化中发挥关键作用；2）揭示髓系细胞PTEN可以通过控制NLRP3炎症小体活化从而决定化疗敏感性；3）提示髓系细胞PTEN的表达可以作为一种预测化疗敏感性的生物标记物。

中国科大生医部和基础医学院博士黄亿为该论文第一作者，周荣斌、江维、潘跃银和柳素玲为共同通讯作者。该项工作得到复旦大学丁琛课题组、邵志敏课题组，安徽医科大学蔡永萍课题组，苏州系统医学研究所马瑜婷课题组和中国科大张华凤课题组、金腾川课题组、王朝课题组和白丽课题组及科技部、基金委、中科院、安徽省和中国科大的大力支持。

论文链接



中国科大揭示NLRP3炎症小体活化和髓系细胞控制肿瘤化疗敏感性的关键机制

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