
生物物理所揭示调控肝癌微环境T细胞免疫耐受新机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/9866.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！

肝癌是我国第二大致死癌症，乙肝病毒感染等病毒性肝炎和非酒精性脂肪肝炎等是肝癌的主要诱因。虽然肿瘤免疫检查点治疗在临床上的应用越来越广，但相比于其他癌症，肝癌形成强大的免疫耐受微环境使得肝癌患者长期处于免疫低应答状态，容易形成对肿瘤免疫治疗的抵抗性。因此，研究如何打破肝癌的免疫耐受，促进T细胞介导的抗肿瘤免疫应答有着重要的临床意义。

6月1日，肝病领域期刊Hepatology

发表了中国科学院生物物理研究所杨鹏远课题组题为Targeting Histone Deacetylase 6 Reprograms Interleukin-17-Producing Helper T Cell Pathogenicity and Facilitates Immunotherapies for Hepatocellular Carcinoma

的研究成果，揭示了靶

向抑制组蛋白去乙酰化酶HDAC6能够特异性

触发 T_H

17细胞的效应功能，增强机体抗肝癌免疫应答，为肝癌患者的免疫治疗提供了新的思路和策略。

该工作入选2020年Hepatology 第6期封面论文。

T_H

17细

胞是一

群能够分泌IL-1

7A/F细胞因子、表达趋化因子

受体CCR6和转录因子ROR γ t的 $CD4^+$

T_H

17细胞在过继转移治疗相关疾

病中有着潜在的转化价值。但同时 T_H 17细胞也具有可塑性，其能够在低水平TGF- β 1诱导的情况下分化为“致病性”的 T_H 17细胞，在高浓度TGF-

β 1会使其

转分化为Tr1抑制性T

细胞。由于肝癌微环境显著上调TGF-

β 1表达，促使 T_H

17细胞的免疫效

应功能受到抑制，甚至可能变成肝癌的“帮凶”。因此，研究T_H17细胞的免疫效应机制对肝癌的临床治疗有着重要的科学意义。

研究人员通过小鼠荷瘤实验发现，敲除肝癌细胞系中HDAC6基因不影响肝癌体内成瘤，但HDAC6敲除小鼠显著抑制肝癌皮下成瘤，这提示HDAC6主要通过免疫微环境来影响肝癌的进程。进一步实验证实，HDAC6敲除能够特异地诱导T_H17细胞的分化及功能，并促进过继转移CD8⁺ T细胞的效应功能和肝癌清除能力。由于肝癌微环境能够形成强大的免疫耐受系统使得免疫检查点疗效受到极大的阻碍，研究人员发现靶向抑制HDAC6的T_H17细胞能够很好地促进T细胞在肝癌中的浸润，并促进肝癌组织对anti-PD1抗体治疗的反应性。在分子机制上，胞浆定位的HDAC6直接对转录因子FoxO1赖氨酸K242位点进行去乙酰化修饰来维持FoxO1的入核及蛋白的稳定性。核转位的FoxO1能够直接功能上抑制T_H17细胞转录因子ROR γ t的活性，从而抑制T_H17细胞的分化及效应功能。并且研究人员通过人源的T_H17细胞证实了HDAC6-FoxO1信号调控机制在进化上是保守的。这些结果证明，在肝癌进程中HDAC6是连接免疫微环境和肝癌发生的重要调控因子，为肝癌肿瘤微环境的研究提供了新思路。

该工作由中科院生物物理所、清华大学生命科学学院、杜克大学和南京大学鼓楼医院多家单位合作完成。生物物理所感染与免疫重点实验室研究员杨鹏远为论文的通讯作者，杨鹏远课题组博士研究生邱伟楠为论文的第一作者。该研究得到科技部、国家自然科学基金委和中科院的经费支持。深圳大学朱卫国课题组、厦门大学陈兰芬课题组、纪念斯隆-凯特琳癌症中心李明课题组、杜克大学教授李启靖、生物物理所研究员王盛典和杨福全、生物物理所感染与免疫科研平台提供了帮助。

[文章链接](#)

HEPATOLOGY

JOURNAL OF THE AMERICAN ASSOCIATION
FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES



Targeting HDAC6 enables T_H17 -mediated immunotherapy

IN THIS ISSUE:

Treating the cause: Integrated treatment of
AUD for patients with chronic liver disease

The truth about qFIBS: An automated technique
for quantitative evaluation of NASH

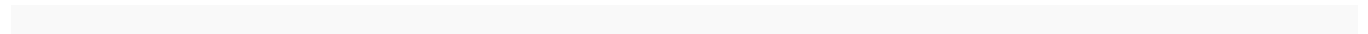
Reviewing nonhospice palliative care for ESLD

VOLUME 71 | JUNE 2020

期刊封面：“特洛伊木马故事”，肝癌微环境（寓意城墙）具有极强的免疫抑制性。研究人员发现通过靶向HDAC6释放辅助性 T_H17 细胞效应功能，能够打破并重塑肝癌免疫耐受微环境，促进杀伤性 $CD8^+$ T细胞浸润肿瘤并触发机体抗肝癌免疫应答。

机制示意图：HDAC6通过对FoxO1蛋白的去乙酰化修饰促进FoxO1蛋白的核转位及蛋白稳定性从而抑制T_H17细胞转录因子ROR γ t的活性。靶向抑制HDAC6能够重编程T_H17细胞的免疫效应功能，促发机体的抗肿瘤能力及肝癌对anti-PD1抗体的反应，从而达到抑制肝癌进程的效果。

研究团队单位：生物物理研究所



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](https://www.iikx.com)转发