

青科沙龙第65期 | 靶向肿瘤微环境中MHC-I相关的免疫逃避机制

华安生物 2023-09-22 17:59 发表于浙江

收录于合集

#青科沙龙系列直播

34个



靶向肿瘤微环境中MHC-I相关的免疫逃避机制



华安生物

09月26日 20:00 直播

已结束

青科沙龙第65期 | 靶向肿瘤微环境中MHC-I相关的免疫逃避机制

视频号



本期青科沙龙关键词

MHC-I 肿瘤免疫监视

SUSD6 抗原呈递途径



免疫检查点阻断(ICB)免疫疗法在近年来取得了革命性的突破，极大地改变了癌症治疗的格局。抗PD-1/PD-L1疗法，通常称为PD疗法，通过恢复肿瘤特异性T细胞的免疫应答，已在多种癌症类型中展现出持久的临床反应。然而，对于许多肿瘤来说，T细胞浸润以及免疫应答相对较弱，即所谓的“冷肿瘤”现象，导致大部分患者对抗PD疗法无响应或者会出现获得性耐药。造成此类现象的其中一个原因是**肿瘤可以显著降低肿瘤细胞MHC-I抗原呈递，从而影响介导肿瘤杀伤的CD8 T细胞数量以及功能，从而实现免疫逃逸。**

当前领域的主流理论认为促进MHC-I抗原递呈途径的关键基因(比如B2M, TAP1/2, JAK等等)的突变或者缺失是绝大部分肿瘤MHC-I抗原呈递下调的主要原因。但是这些基因的突变频率非常低，基于这些机制的潜在疗法(比如gene therapy)对于肿瘤治疗实用性也不高，所以针对MHC-I抗原递呈途径的策略在肿瘤免疫领域一直没有得到显著的应用。

The screenshot shows the top portion of a research article page from the journal Cell. The header includes the Cell logo and 'Supports open access'. Below that, it indicates the article is from Volume 186, Issue 18, pages 3903-3920, published on August 31, 2023. The title of the article is 'A membrane-associated MHC-I inhibitory axis for cancer immune evasion'. The authors listed are Xufeng Chen, Qiao Lu, Hua Zhou, Michele Pagano, Iannis Aifantis, and Jun Wang. The page also shows a 'Download Full Issue' button, a 'Check for updates' button, and the DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.07.016.

2023年8月8日，纽约大学 (NYU) 格罗斯曼医学院王俊教授、Iannis Aifantis教授作为共同通讯作者在细胞 Cell 上发表题为“A membrane-associated MHC-I inhibitory axis for cancer immune evasion”的研究论文。

该研究基于王教授对肿瘤免疫和病毒免疫长达数十年的经验思考和深刻理解，特别是观察到绝大部分病毒有很多非常有效的分子机制来主动抑制MHC-I抗原递呈，包括一些膜蛋白来直接作用于MHC-I来抑制其功能。**既然病毒有那么多异常有效的抗原递呈负调机制，那肿瘤是否存在类似的普遍机制来介导免疫逃逸？**

1 研究过程

研究方法:

研究人员通过细胞表面肽-MHC-I复合物(pMHC-I complex)引导的急性髓系白血病(AML)细胞全基因CRISPR筛选，系统地鉴定了调节MHC-I抗原呈递的关键正调或负调因子。因为AML细胞起源于可以分化为抗原递呈细胞的髓系免疫细胞，在这些细胞系上发现的抗原递呈机制很有可能普遍存在于其他肿瘤类型。在该筛选过程中，研究人员**验证了多种MHC-I抗原递呈途径正调因子，并首次发现了一种膜相关的MHC-I抑制性途径，其中涉及到三个关键因子，分别是两种膜蛋白SUSD6, TMEM127，以及参与蛋白降解的E3泛素连接酶，WWP2，形成STW抑制轴。**

TMEM127是一种四次跨膜蛋白，与罕见的神经内分泌肿瘤易感相关，也被认为是一种Nedd4家族E3连接酶适配器，可以在沙门氏菌效应蛋白SteD存在下降解MHC II。而SUSD6，则是一种单次跨膜蛋白，在本研究之前没有已知的免疫功能。

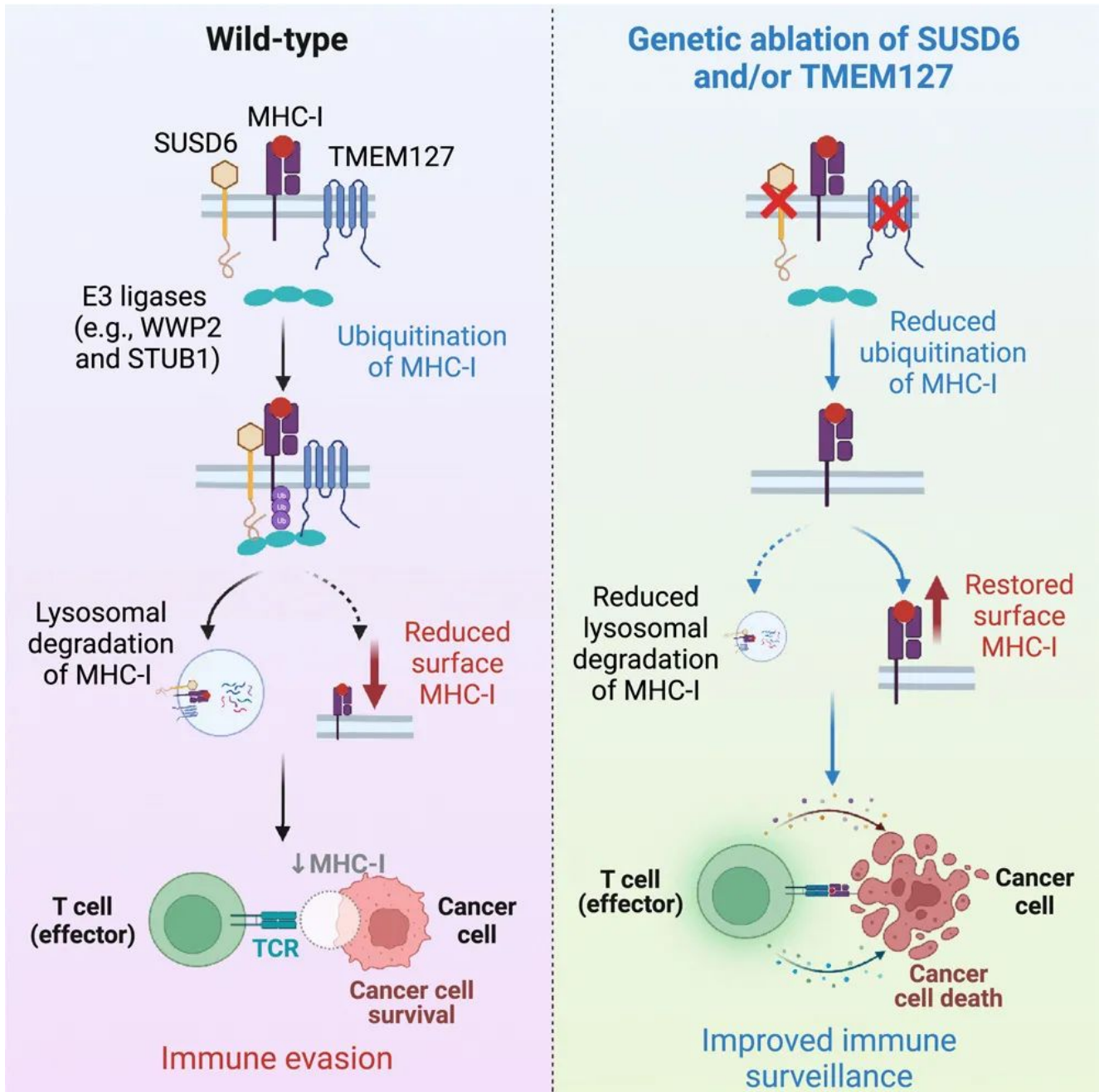
实验结果：

①当SUSD6缺失时，MHC-I的细胞膜表面表达会得到增强，这进而促进了急性髓系白血病(AML)和实体肿瘤中T细胞介导的免疫监视。在小鼠AML模型中，SUSD6的缺失显著延缓了白血病的进展，并延长了动物的生存期，而且这种抗肿瘤活性主要依赖于CD8+ T细胞。另外，在多种实体肿瘤细胞系中，SUSD6的敲除同样显示出类似的免疫调节作用。此外，生物信息学分析表明SUSD6在多种肿瘤，特别是冷肿瘤(胰腺癌，脑瘤等等)中高表达，并且其表达程度与癌症病人生存率成负相关的关系。SUSD6的表达与肿瘤微环境的T细胞激活特征也呈现负相关，暗示着**SUSD6是一个具有临床价值的新型免疫调节分子**。

②SUSD6的敲除并不影响MHC-I的转录和翻译，但显著增强细胞的MHC-I总量。因此，作者猜测SUSD6参与调节MHC-I的降解。实验结果证明，SUSD6推动了细胞表面MHC-I进入溶酶体降解，但不影响MHC-I的胞内贮存和再循环。进一步研究表明，SUSD6和TMEM127两个膜分子可以同时与MHC-I直接相互作用，并且共同招募E3泛素连接酶WWP2从而形成一个四元复合物。**WWP2在SUSD6和TMEM127存在的情况下介导了MHC-I泛素化以及溶酶体降解，从而降低了MHC-I的表面表达。**

③SUSD6/TMEM127/WWP2 (STW) 基因可以作为根据其表达特征作为生物标记物来预测病人的存活率。另外，通过敲除四元复合物中另一个重要分子，TMEM127，发现得到的现象与敲除SUSD6类似，从而揭示了**靶向复合物其他分子来调节肿瘤MHC-I抗原呈递的可能性**。

2 研究结论



SUSD6/TMEM127/WWP2复合物对于调节MHC-I抗原呈递的作用机制

本研究通过细胞表面肽-MHC-I引导的CRISPR筛选系统，鉴定了调节MHC-I途径的关键因子，揭示了SUSD6和TMEM127介导MHC-I降解的新机制。SUSD6的缺失能增强MHC-I表面表达，从而促进肿瘤免疫监视。这些发现有助于我们深入了解肿瘤免疫冷肿瘤现象，并为提高免疫疗法的治疗效果提供了潜在理论和靶点。未来，可以进一步探索这些调节因子在临床应用中的潜在价值，为个体化的癌症免疫治疗提供新思路和策略。

[原文链接](#)

A membrane-associated MHC-I inhibitory axis for cancer immune evasion: Cell

直播 分享

纽约大学格罗斯曼医学院王俊教授、Iannis Aifantis 教授为论文的通讯作者，陈旭峰博士、鲁峤博士为共同第一作者。

近期以来，抗原递呈途径的研究一直是科研的热门方向，在调研了一线科研工作者的需求后，[华安生物](#)联系并邀请到了本文的**第一作者**：[耶鲁大学博士](#)、[纽约大学博士后鲁峤](#)对本项研究进行分享。



青科沙龙 | 第65期

靶向肿瘤微环境中MHC-I 相关的免疫逃避机制

主讲嘉宾：鲁峤

耶鲁大学博士、纽约大学博士后



主讲嘉宾

鲁峤，本科毕业于南京大学和美国石溪大学（双学位）。博士毕业于耶鲁大学，师从抗原呈递界泰斗Peter Cresswell教授，从事抗原交叉呈递（Antigen cross-presentation）方向的研究。现于纽约大学王俊教授课题组从事博士后研究，致力于利用多种筛选方法寻找免疫治疗新靶点，并深入理解疾病微环境中的细胞间以及细胞与微环境间的相互作用和分子细胞学机制。鲁博士以第一或者共同第一作者在Cell, Immunity, Nature Communications, Nano Letters杂志发表多篇高质量论文，并获得美国癌症研究机构（Cancer Research Institute）的博士后基金支持。鲁博士现担任Cancer Insight和Biosensors and Biomedical Materials编委，并担任多个学术期刊的审稿人。另外，其还曾担任康涅狄格美中医药协会（

SAPA-CT) 公共关系部长和科学委员会部长。

联系方式: qiao.lu@nyulangone.org

主办平台:

华安生物、深究科学、生物世界

直播时间:

2023.09.26 20:00-21:00



扫描二维码观看直播

嘉 宾 + 介 绍

鲁峤，本科毕业于南京大学和美国石溪大学（双学位）。博士毕业于耶鲁大学，师从抗原呈递界泰斗Peter Cresswell教授，从事抗原交叉呈递（Antigen cross-presentation）方向的研究。现于纽约大学王俊教授课题组从事博士后研究，致力于利用多种筛选方法寻找免疫治疗新靶点，并深入理解疾病微环境中的细胞间以及细胞与微环境间的相互作用和分子细胞学机制。鲁博士以第一或者共同第一作者在Cell, Immunity, Nature Communications, Nano Letters杂志发表多篇高质量论文，并获得美国癌症研究机构（Cancer Research Institute）的博士后基金支持。鲁博士现担任Cancer Insight和Biosensors and Biomedical Materials编委，并担任多个学术期刊的审稿人。另外，其还曾担任康涅狄格美中医药协会（SAPA-CT）公共关系部长和科学委员会部长。

1 嘉宾信息

耶鲁大学博士、纽约大学博士后——鲁峤
联系方式——qiao.lu@nyulangone.org

2 主办平台

华安生物、深究科学、生物世界

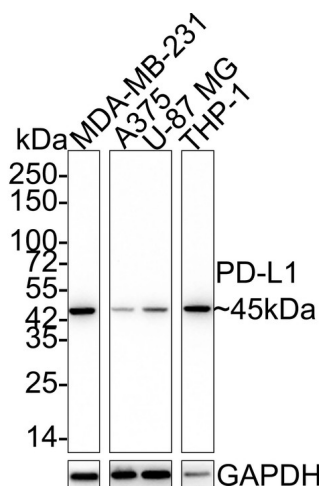
3 直播时间

2023年09月26日 20:00-21:00

产 品  推 荐

Anti-PD-L1 Recombinant Rabbit Monoclonal Antibody [JJ08-95]

重组兔单抗 | 货号: ET1701-41



Western blot analysis of PD-L1 on different lysates with Rabbit anti-PD-L1 antibody (ET1701-41) at 1/5,000 dilution.

Lane 1: MDA-MB-231 cell lysate

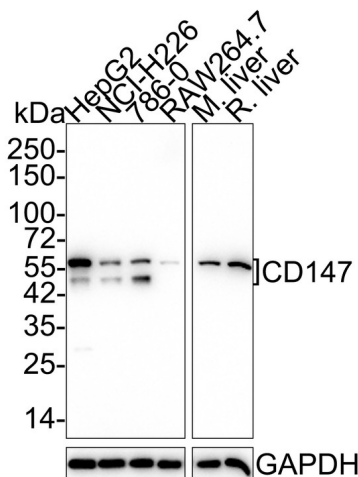
Lane 2: A375 cell lysate

Lane 3: U-87 MG cell lysate

Lane 4: THP-1 cell lysate

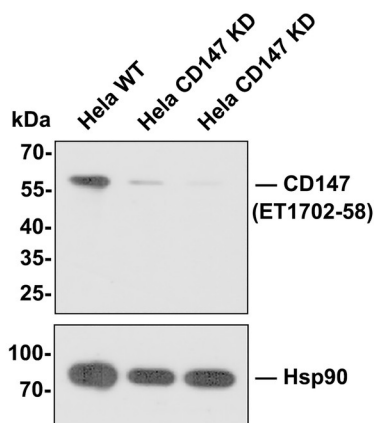
Anti-CD147 Recombinant Rabbit Monoclonal Antibody [JF1-045]

重组兔单抗 | 货号: ET1702-58



Western blot analysis of CD147 on different lysates with Rabbit anti-CD147 antibody (ET1702-58) at 1/5,000 dilution.

Lane 1: HepG2 cell lysate (15 µg/Lane)
 Lane 2: NCI-H226 cell lysate (15 µg/Lane)
 Lane 3: 786-0 cell lysate (15 µg/Lane)
 Lane 4: RAW264.7 cell lysate (15 µg/Lane)
 Lane 5: Mouse liver tissue lysate (20 µg/Lane)
 Lane 6: Rat liver tissue lysate (20 µg/Lane)

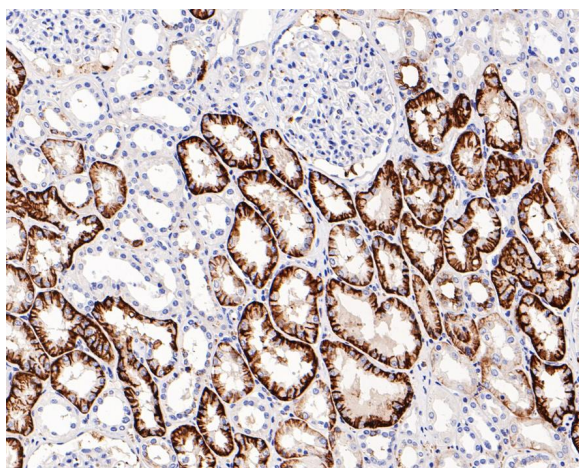


Western blot analysis of CD147 with anti-CD147 antibody [JF1-045] (ET1702-58) at 1:500 dilution.

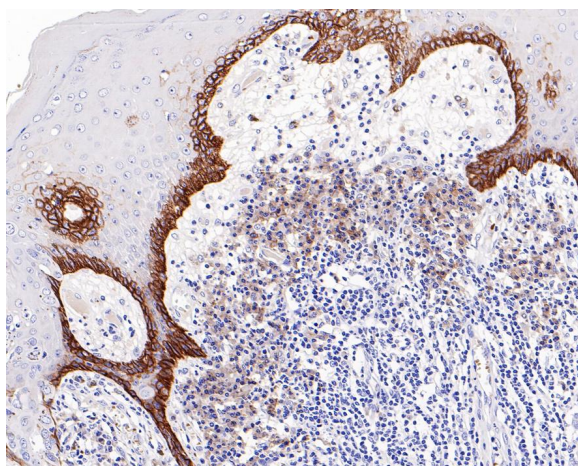
Lane 1: Wild-type Hela whole cell lysate (10 µg).
 Lane 2/3: CD147 knockdown Hela whole cell lysate (10 µg).

Anti-CD98 Mouse Monoclonal Antibody [A9D7]

小鼠单抗 | 货号: HA601125



Immunohistochemical analysis of paraffin-embedded human kidney tissue with Mouse anti-CD98 antibody (HA601125) at 1/1,000 dilution.



Immunohistochemical analysis of paraffin-embedded human skin tissue with Mouse anti-CD98 antibody (HA601125) at 1/1,000 dilution.

参考文章:

1.Chen X, Lu Q, Zhou H, Liu J, Nadorp B, Lasry A, Sun Z, Lai B, Rona G, Zhang J, Cammer M, Wang K, Al-Santli W, Ciantra Z, Guo Q, You J, Sengupta D, Boukhris A, Zhang H, Liu C, Cresswell P, Dahia PLM, Pagano M, Aifantis I, Wang J. A membrane-associated MHC-I inhibitory axis for cancer immune evasion. *Cell*. 2023 Aug 31;186(18):3903-3920.e21. doi: 10.1016/j.cell.2023.07.016. Epub 2023 Aug 8. PMID: 37557169.

END

杭州华安生物技术有限公司(HUABIO) 成立于2007年, 是抗体、蛋白质和ELISA试剂盒的优秀制造商。公司总部位于浙江杭州, 致力于为全球科学研究的科学家、体外诊断公司以及药物发现的工业客户提供最高品质的产品和技术服务。

公司的目录产品包括重组兔单抗、小鼠单抗、兔多抗、羊驼抗体、荧光直标抗体、二抗、细胞因子/蛋白、ADC药品小分子检测抗体、Elisa Kit等, 产品质量得到了全球顶尖科学家们的高度认可。多名博士组成的科学家团队专攻抗体结构改造及深加工, 拥有一系列有自主专利保护的技术和流程。公司通过了ISO9001和ISO13485质量体系认证, 既保证了科学的严谨性, 又有效地控制了项目周期和成本。

更多信息请访问HUABIO中文官网: www.huabio.cn。

收录于合集 #青科沙龙系列直播 34

上一篇

青科沙龙第64期 | 蛋白纤维酶HSPA8抑制程序性细胞坏死

下一篇

青科沙龙第66期 | 天然的心理韧性机制-解脱感