



2014年度浙江大学学术进展

大肠癌新型 $\gamma\delta$ T免疫细胞亚群的发现及临床意义

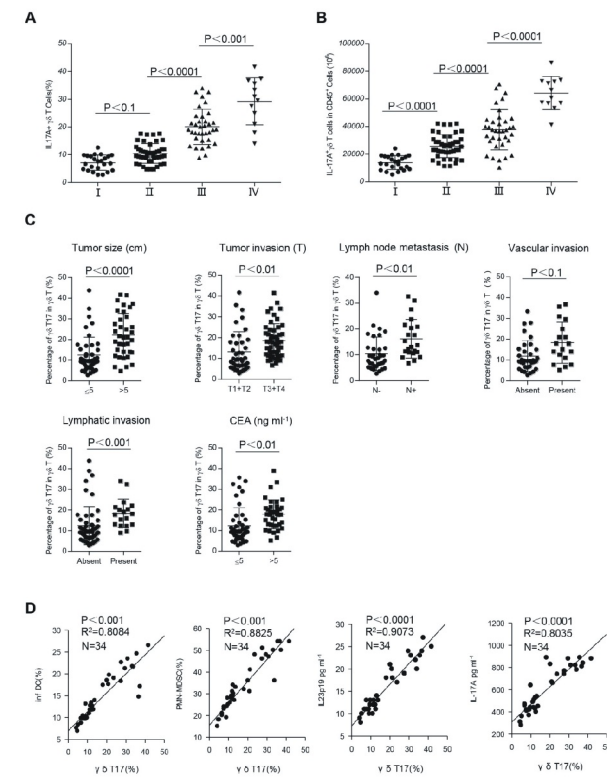
★★★★★ (入选年度十大学术进展)

首次揭示了 $\gamma\delta$ T17与大肠癌不良预后指标相关，并首次证明 $\gamma\delta$ T17是人大肠癌关键炎症因子IL-17的主要来源，阐明了 infDCs/ $\gamma\delta$ T17/PMN-MDSCs炎症免疫调控轴促进大肠癌进展的新机制，研究成果以封面论文发表于Immunity。

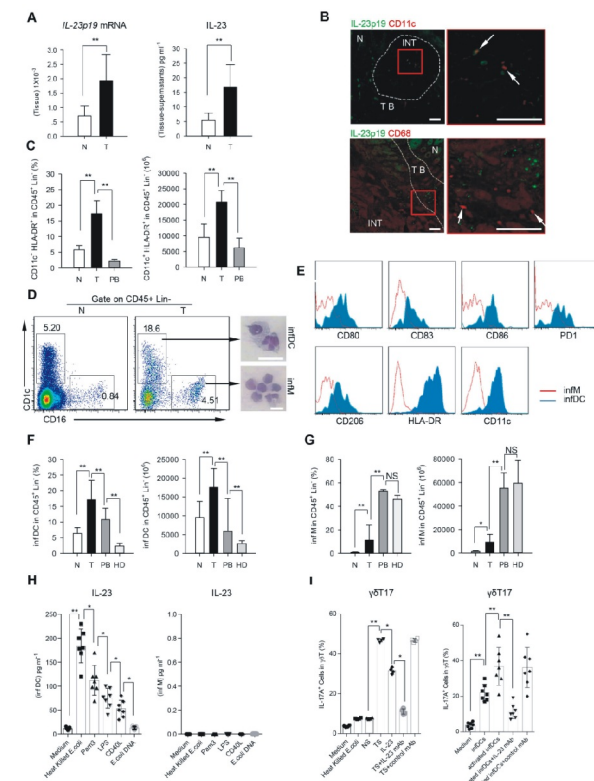
项目负责人：黄建

恶性肿瘤是人类健康的头号杀手，其发生发展与免疫调控失衡密切相关。已有研究表明肿瘤进展的关键机制是免疫抑制微环境的形成和免疫逃逸的发生。因此，阐明肿瘤局部免疫微环境的特征及其关键调控机制可为阻断免疫逃逸进而抑制肿瘤提供新的依据和思路。各类免疫细胞包括 $\gamma\delta$ T细胞及其亚群以及多种细胞因子如IL-17，广泛参与机体免疫应答的调控，但 $\gamma\delta$ T细胞作为连接先天性和获得性免疫的桥梁，有其不受MHC限制等特性并在肠道粘膜免疫监视中发挥重要作用。但 $\gamma\delta$ T细胞及其亚群如何在人类肿瘤包括大肠癌中发挥作用及其临床意义则尚未见报道。

大肠癌发病率及死亡率在恶性肿瘤中位列第三。在我国，其发病率近年来则快速增长，是威胁人类健康的多发重大疾病。



$\gamma\delta$ T17细胞与人大肠癌临床病理不良指标相关



肿瘤浸润infDCs促进 $\gamma\delta$ T17极化

本项目围绕威胁人类健康的多发重大疾病——肿瘤如大肠癌，基于临床肿瘤防治的关键问题和需求，应用原代细胞（肿瘤和免疫细胞）培养、分离和分选等技术和临床病理参数分析，开展临床基础研究，通过确立关键免疫抑制细胞 $\gamma\delta$ T17（IL-17分泌型 $\gamma\delta$ T细胞）产生来指导肿瘤靶向免疫治疗，通过扩增 $\gamma\delta$ T17细胞亚群以开展新的肿瘤免疫过继治疗。

课题组以160例临床大肠癌新鲜组织为研究对象，致力于鉴定、解析人 $\gamma\delta$ T17细胞及其亚群在肿瘤免疫抑制微环境中的作用。主要创新点为1)、首次开展 $\gamma\delta$ T及其亚群在人肿瘤中的研究，发现大肠癌浸润 $\gamma\delta$ T17细胞与患者临床不良预后相关指标如TNM分期晚、肿瘤大、淋巴及血管侵犯等呈正相关，是促进肿瘤进展的因素；2)、证明了 $\gamma\delta$ T17细胞是人大肠癌关键炎症因子IL-17的主要来源，而非人们推测的Th17，提示 $\gamma\delta$ T17细胞可作为大肠癌预后预测及治疗的新靶点；3)、首次建立了肠道上皮屏障破坏—infDC激活分泌IL-23— $\gamma\delta$ T17细胞极化并分泌大量炎症因子—MDSCs聚集的关联性，阐明了以 $\gamma\delta$ T17细胞为核心的infDC/ $\gamma\delta$ T17/MDSCs免疫调控轴发挥肿瘤免疫抑制进而促进肿瘤进展的关键作用及机制。

该研究填补了对 $\gamma\delta$ T17细胞在人类肿瘤中的作用认识的空白，为靶向干预大肠癌免疫抑制关键细胞 $\gamma\delta$ T17从而改造其免疫抑制微环境来防治肿瘤提供了新的依据和思路。

该研究成果以封面论文（国人首次）发表于Cell系列期刊《Immunity》并受邀于《OncoImmunology》发表述评，至今已被SCI国际知名肿瘤和免疫核心期刊他引18次。研究成果于2014年5月20日至30日期间被浙江卫视、光明日报、健康报、新华日报、浙江日报、钱江晚报、杭州日报、生物谷、凤凰在线等媒体公开报道，引起了国内外广泛关注及好评。