

食管鳞状细胞癌组织中吞噬和运动蛋白1的表达及临床意义

邓镇生¹, 张展飞², 许静红³, 杨佳丽⁴, 刘振国^{4*}

1. 三亚中心医院(海南省第三人民医院) 心胸外科, 海南 三亚 572000

2. 中山市人民医院 心胸外科, 广东 中山 528403

3. 三亚中心医院(海南省第三人民医院) 麻醉科, 海南 三亚 572000

4. 中山大学附属第一医院 胸外科, 广东 广州 510080

【摘要】 目的 检测食管鳞状细胞癌(简称鳞癌)组织中吞噬和运动蛋白1(ELMO1)的表达情况,并探讨ELMO1与食管鳞癌侵袭转移、临床分期及预后的关系。方法 选取2013年1月至2015年1月广州市中山大学附属第一医院食管癌手术标本86例,应用免疫组织化学和蛋白质印迹法检测食管鳞癌组织中ELMO1的表达情况,并结合肿瘤基因组谱数据库分析ELMO1的表达水平与临床特征、分期及预后的相关性。结果 ELMO1蛋白在食管鳞癌组织中呈现不同程度的高表达。ELMO1的表达水平与pT、pN和TNM分期正相关($P<0.05$),ELMO1表达越高,TNM分期越高。Kaplan-Meier生存曲线分析显示,与ELMO1低表达组比较,ELMO1高表达组患者5年生存更差($P<0.05$)。结论 食管鳞癌中ELMO1表达水平与pT、pN、TNM分期及预后生存相关,ELMO1可作为食管鳞癌预后预测的潜在标志物。

【关键词】 食管鳞癌; 吞噬和运动蛋白1; TNM分期; 预后

Expression and clinical significance of engulfment and cell mobility 1 in esophageal squamous cell carcinoma

Deng Zhensheng¹, Zhang Zhanfei², Xu Jinghong³, Yang Jiali⁴, Liu Zhenguo^{4*}

1. Cardiothoracic Surgery, Sanya Central Hospital, (Hainan Third People's Hospital) Sanya 572000, Hainan, China

2. Cardiothoracic Surgery, Zhongshan People's Hospital, Zhongshan 528403, Guangdong, China

3. Department of Anesthesiology, Sanya Central Hospital, (Hainan Third People's Hospital) Sanya 572000, Hainan, China

4. Thoracic Surgery, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

*Corresponding author: Liu Zhenguo, E-mail: liuzhg2@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Objective To detect the expression of engulfment and cell mobility 1 (ELMO1) in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC), and to investigate the relationship between ELMO1 and lymph node metastasis, clinical stage and survival prognosis of ESCC. **Method** 86 cases of esophageal cancer patients from the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University were enrolled from January 2013 to January 2015. ELMO1 protein expression in ESCC specimens was detected by immunohistochemical (IHC) and Western blot. Based on TCGA database and our data, the relationship between the expression of ELMO1 and the clinical characteristics, staging and prognosis of esophageal cancer were analyzed. **Result** ELMO1 protein was over expressed in esophageal squamous cell carcinoma to varying degrees. The expression level of ELMO1 was significantly correlated with pT, pN and TNM stage ($P<0.05$). Kaplan-Meier survival curve analysis showed that the 5-year survival of patients with high ELMO1 expression in esophageal cancer tissue was

基金项目:海南省自然科学基金(822QN502);广东省自然科学基金(2018A0303130250);三亚市医疗卫生科技创新项目(2019YW29) 中山市社会公益与基础研究项目(2021B1039)

*通信作者:刘振国, liuzhg2@mail.sysu.edu.cn

lower than patients with negative or low ELMO1 expression ($P<0.05$). **Conclusion** The expression level of ELMO1 in ESCC is significantly correlated with pT, pN, TNM stage and prognosis of survival. ELMO1 can be used as a potential prognostic biomarker for patients with ESCC.

【Key words】 Esophageal squamous cell carcinoma; Engulfment and cell mobility 1; TNM staging; Survival prognosis

食管鳞状细胞癌(简称鳞癌)是我国最常见的恶性肿瘤之一^[1]。据中国癌症统计,中国食管癌的发病率和死亡率在各种恶性肿瘤中分别列第3位和第4位^[2]。由于食管癌预后较差,患者术后5年总生存率约为30%,并且约50%的患者在术后2~3年内即发生局部复发或远处转移^[3-4]。尽管经手术方式的改进和放化疗联合等多学科综合治疗,患者的生存获益非常有限。研究发现,食管癌预后与细胞的运动及侵袭行为密切相关^[5-6]。吞噬和运动蛋白1(engulfment and cell mobility 1, ELMO1)属于一类胞内信号通路相关蛋白家族成员,人们发现ELMO1与人信号接头蛋白下游结合分子鸟嘌呤核苷交换因子Dock180蛋白组合成ELMO1/Dock180复合物,进而激活下游的Rac信号通路,在神经胶质瘤、卵巢癌、乳腺癌、食管腺癌等多种恶性肿瘤的侵袭转移过程中发挥重要作用^[7-10]。Dulak等^[10]通过对149例未化疗和放疗的食管腺癌组织进行基因测序分析等,首次提示ELMO1基因突变可能增加食管腺癌细胞的侵袭和转移能力。然而,目前还没有发现ELMO1与食管鳞癌侵袭转移有关联方面的研究进展。因此,本研究首次通过免疫组织化学技术和蛋白质印迹法检测食管鳞癌组织及癌旁组织中ELMO1蛋白的表达情况,并分析ELMO1的表达水平与食管癌的临床病理特征、预后的关系及其意义,以为食管鳞癌治疗的临床实践提供实验基础数据。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2013年1月至2015年1月广州市中山大学附属第一医院食管癌患者手术标本86例。其中,患者年龄40~78(平均60.62)岁;男性65例,女性21例;≤61岁者47例,>61岁者39例;组织学分级G₁15例,G₂49例,G₃22例;TNM分期I~II级者42例,III~IV级者44例;淋巴结转移者45例,无淋巴结转移者41例(表1)。本研究经过中山大学附属第一医院医学伦理委员会审核批准,患者均签署知情同意书。纳入标

准:首次手术经2名病理专家证实为食管鳞癌;具备完整的病历和随访资料。排除标准:术前接受了放疗或化疗、内分泌治疗、靶向治疗及免疫治疗等抗肿瘤治疗;合并其他肿瘤及威胁生命健康的严重疾病。

1.2 实验方法

1.2.1 蛋白质印迹法检测ELMO1的表达 食管鳞癌-80℃储存冰冻组织经研磨后,用放射免疫沉淀法裂解(RIPA)缓冲液[1×PBS,1%乙基苯基聚乙二醇(NP-40),0.5%脱氧胆酸钠(sodium deoxycholate),0.1%十二烷基磺酸钠(SDS)]进行裂解,临用前加入10 mmol/L β-甘油磷酸二钠盐五水合物(β-glycerophosphate),1 mmol/L脱氧胆酸钠(sodium dexycholate),和蛋白酶抑制剂(罗氏Roche,印第安纳波利斯Indianapolis,IN美国)。冰上孵育30 min,超声破碎,4℃下14000转/min离心10 min,留取上清。用布拉德福蛋白定量法(Bradford法)测定蛋白浓度。取20 μg蛋白变性后经过SDS-聚丙烯酰胺(SDS-PAGE)凝胶电泳分离,电转移至硝酸纤维薄膜(NC)上。5%的脱脂奶粉封闭,加入一抗4℃孵育过夜后用含吐温-20的磷酸盐缓冲液(PBST)洗3次,用碘氧化法活化辣根过氧化物酶(HRP)标记的二抗室温孵育1 h, PBST洗2次, PBS洗1次, ECL显影暗室曝光,导出图像,用ImageProPlus软件分析图像中条带的灰度值,目的蛋白条带与内参条带的比值即为目的蛋白的相对表达水平。每个实验均重复3次,取平均值作为实验结果进行统计分析。

1.2.2 免疫组织化学链霉菌抗生物素蛋白——过氧化物酶连续法(SP)法检测ELMO1的表达 将收集的所有组织样本在4%中性甲醛中固定48 h以上,包埋成石蜡切片,切成4 μm厚度的切片;经二甲苯脱蜡1 h,依次在100%、95%、90%、85%、75%梯度乙醇中放置5 min,双蒸水中水化30 min,在0.01 mol/L, pH 6.0枸橼酸钠溶液中高温高压处理3 min进行抗原修复,3%过氧化氢甲醇溶液中室温避光30 min,以灭活内源性过氧化物酶,滴加非免

疫血清室温封闭 1 h, 弃去血清, 滴加一抗工作液 (ELMO1 5 fg/ml, FOXK1 稀释比为 1:100), 4 °C 孵育过夜, PBS 冲洗 3 次, 每次 5 min, 二抗 37 °C 孵育 30 min, PBS 冲洗 3 次, 每次 5 min, DAB 显色后充分冲洗, 苏木精复染, 常规梯度乙醇 75%、85%、90%、95%、100% 逐级脱水, 透明干燥后中性树脂封片。在高倍显微镜下随机选取 10 个视野, 每个视野计数 100 个细胞。细胞内出现棕黄色颗粒为阳性细胞, 根据染色程度计分: 无阳性着色为 0 分, 浅棕黄色为 1 分, 棕黄色为 2 分, 深棕黄色为 3 分; 根据阳性细胞所占比例计分: 无阳性细胞为 0 分, <25% 为 1 分, 25%~50% 为 2 分, 50%~75% 为 3 分, 75% 以上为 4 分。按染色程度和阳性细胞所占比例联合判定, 二者之和 ≤ 3 分为低表达, >3 分为高表达。

1.2.3 生存随访 由专业随访人员采用电话及门诊的方式进行定时随访, 随访时间为手术后 1~60 个月, 直至患者死亡或者随访时间截止。

1.2.4 统计学分析 用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析。数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 配对 *t* 检验比较两组间的差异, 采用 χ^2 检验比较 ELMO1 在食管鳞癌组织中及癌旁组织中的阳性表达率及与临床参数的关系。Kaplan-Meier 生存曲线法统计 ELMO1 高表达及低表达食管鳞癌患者 5 年总生存率, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ELMO1 在食管鳞癌组织中的表达 在 86 例食管鳞癌组织中, 免疫组织化学检测结果显示, ELMO1 在食管癌组织中呈现不同程度的阳性表达, 且主要定位于细胞质和细胞膜中(图 1A)。根据免疫组织化学染色评分, 将患者分为 ELMO1 高表达组和 ELMO1 低表达组, 例数分别为 52 例 (60.46%) 和 34 例 (39.54%)。蛋白质印迹法检测发现, 食管鳞癌新鲜冰冻组织中 ELMO1 蛋白呈现不同程度的阳性表达(图 1B)。

2.2 食管鳞癌组织中 ELMO1 的表达与临床特征的相关性分析 结合临床数据分析, ELMO1 低表达组和高表达组患者年龄、性别、组织学分级、食管癌浸润深度 (pT)、淋巴结转移 (pN) 及 TNM 分期等临床特征上差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (表 1)。采取单因素检验分析, ELMO1 在食管癌组织中的表达水平与 pT、pN 和 TNM 分期相关 ($P < 0.05$)。ELMO1 高表达与 pT (95%CI: 1.03~2.91, $P = 0.04$)、pN (95%CI: 1.22~2.12, $P = 0.01$) 和 TNM (95%CI: 1.25~3.07, $P = 0.03$) 呈正相关。多因素检验分析, ELMO1 高表达和 TNM (95%CI: 1.22~3.16, $P = 0.01$) 呈正相关, 高表达组与低表达组之间存在差异有统计学意义 (95%CI: 1.14~4.04, $P = 0.02$), 即 ELMO1 表达越高, TNM 分期越高(表 2)。

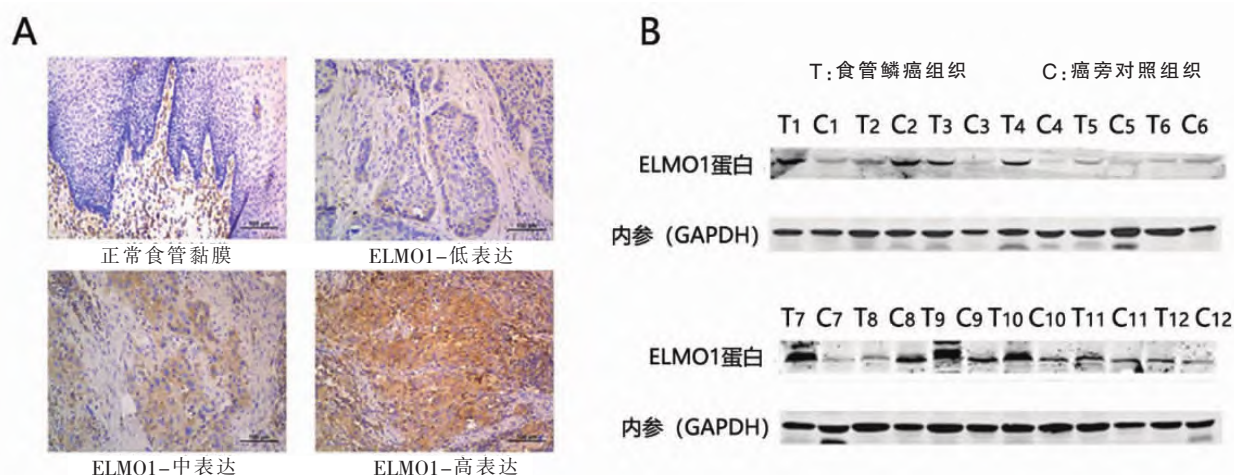


图 1 ELMO1 在食管鳞癌组织中的表达情况

注: A, 免疫组织化学染色, 高倍显微镜 100 \times ELMO1 分别在正常黏膜组织和不同程度食管鳞癌组织中的细胞染色情况; B, 蛋白质印迹法, 食管鳞癌新鲜冰冻组织中 ELMO1 蛋白呈现不同程度的阳性表达 ($n = 12$)。

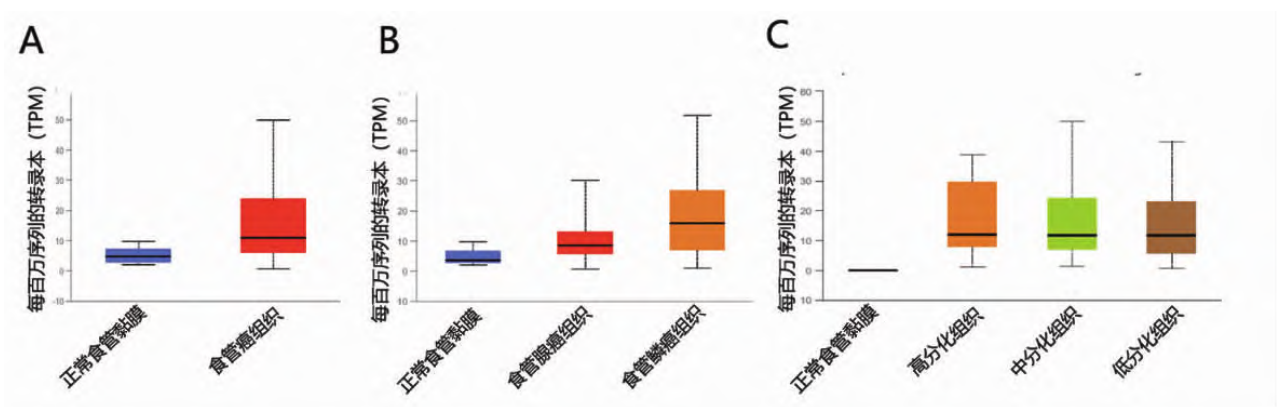
表 1 ELMO1 在食管鳞癌组织中的表达水平与临床特征之间的关系 [例(%)]

临床特征	ELMO1 低表达组(n=34)	ELMO1 高表达组(n=52)	P 值
年龄			0.85
≤60 岁	19 (22.09)	28 (32.56)	
>60 岁	15 (17.44)	24 (27.91)	
性别			0.72
男	25 (29.07)	40 (46.51)	
女	9 (10.47)	12 (13.95)	
组织分型			0.17
G ₁	7 (8.14)	8 (9.30)	
G ₂	22 (25.58)	27 (31.40)	
G ₃	5 (5.81)	17 (19.77)	
肿瘤浸润深度(pT)			0.73
T ₁ 期	1 (1.16)	3 (3.49)	
T ₂ 期	9 (10.47)	9 (10.47)	
T ₃ 期	22 (25.58)	37 (43.02)	
T ₄ 期	2 (2.33)	3 (3.49)	
淋巴结转移(pN)			0.98
N ₀ 期	17 (19.77)	24 (27.91)	
N ₁ 期	10 (11.63)	16 (18.60)	
N ₂ 期	5 (5.81)	9 (10.47)	
N ₃ 期	2 (2.33)	3 (3.49)	
TNM 分期			0.97
I 期	4 (4.65)	5 (5.81)	
II 期	13 (15.12)	20 (23.26)	
III 期	16 (18.60)	25 (29.07)	
IV 期	1 (1.16)	2 (2.33)	

表 2 ELMO1 低表达组和高表达组之间进行单因素和多因素分析

变量	单因素分析			多因素分析		
	HR	95% CI	P 值	HR	95% CI	P 值
年龄	1.27	0.72~2.22	0.41	1.27	0.72~2.26	0.41
性别	1.663	0.81~3.43	0.17	1.60	0.76~3.36	0.22
组织分化	1.06	0.69~1.62	0.80	0.90	0.57~1.40	0.63
肿瘤浸润深度	1.72	1.03~2.91	0.04	-	-	-
淋巴结转移	1.61	1.22~2.12	0.01	-	-	-
TNM 分期	1.96	1.25~3.07	0.03	1.96	1.22~3.16	0.01
ELMO1 表达	2.12	1.14~3.92	0.02	2.14	1.14~4.04	0.02

2.3 肿瘤基因组图谱(the cancer genome atlas,TCGA)数据库中 ELMO1 在食管癌组织中的表达情况从 TCGA 数据库中下载食管癌的转录组数据(数据格式为 Fpkm)以及对应的临床信息,基于 TCGA 数据,分析 ELMO1 在食管癌中的表达情况,结果显示:相对于正常食管黏膜组织(n=11),食管鳞癌(n=95)和食管腺癌组织(n=89)均呈现不同程度的 ELMO1 表达升高,且食管鳞癌升高趋势更明显(图 2A 和B)。根据食管鳞癌组织分化程度不同分为 G₁组、G₂组、G₃组),结果显示:不同分化程度的食管癌 ELMO1 表达水平均较正常组织组明显升高,但是三组食管鳞癌之间 ELMO1 表达水平差异无统计学意义(图2C)。

**图 2** ELMO1 在 TCGA 数据库食管鳞癌组织中的表达情况分析

2.4 食管鳞癌组织中 ELMO1 表达水平对患者生存预后的影响 通过对 86 例患者术后进行长期生存随访,并对 ELMO1 表达水平与食管癌患者术后生存的相关性进行单因素和多因素分析。Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示:ELMO1 高表达组

患者的 5 年生存率低于 ELMO1 低表达组($P<0.05$) (图 3),两组的中位生存时间分别为 36.2 和 64.8 个月,结果提示 ELMO1 的异常高表达是食管鳞癌不良预后的危险因素。

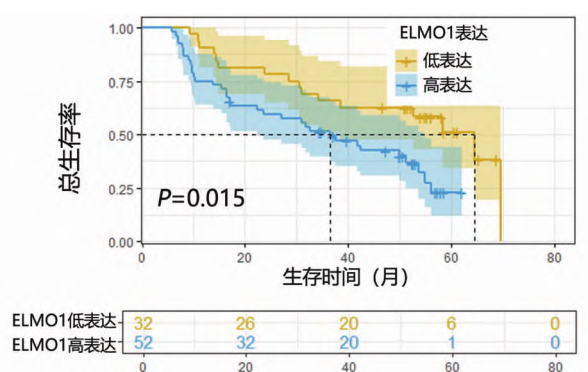


图3 ELMO1高表达组和低表达组患者的Kaplan-Meier生存曲线分析

3 讨论

食管癌是世界范围内具有高发病率和 high 病死率的恶性肿瘤之一。不同于西方人群以食管腺癌为主,食管鳞癌在中国且占食管癌的95%以上,其高侵袭性和易转移性严重影响了患者预后^[1]。近年来,一系列肿瘤细胞分子作用靶点及抗肿瘤靶向药物被陆续发现和开发应用,在肺癌、乳腺癌等多种人类恶性肿瘤中取得了显著的且不亚于放化疗的临床治疗效果。Xie等^[5]研究发现 Ezrin 广泛表达于食管鳞癌细胞的胞核、胞浆和胞膜,与食管鳞癌的侵袭转移呈正相关;利用 RNAi 干扰 Ezrin 的表达能够明显抑制食管鳞癌的侵袭转移,并且发现 Ezrin 可能通过 TGF- β /MAPK 通路发挥作用^[8]。Aurora-A 激酶被发现在食管鳞癌组织中高表达,过表达 Aurora-A 能够促进食管鳞癌细胞的运动及侵袭,增加基质金属蛋白激酶 2 的活性和表达, Aurora-A 的功能可能与 p38MAPK 和 AKT 信号通路相关^[6]。mTOR 蛋白是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,它参与肿瘤的发生发展和侵袭转移等。在食管癌的研究中发现肿瘤坏死因子 α 能够激活 mTOR 通路,增加 mTOR 磷酸化,促进食管鳞癌的侵袭和转移^[11]。尽管目前人们已经发现多种分子和信号通路与食管鳞癌的侵袭转移相关,但未能成为治疗靶点。因此,研究食管鳞癌发生发展相关分子和基因的变化,寻找食管鳞癌潜在治疗靶点和评估预后分子,对改善食管鳞癌患者生存率具有重要意义。

ELMO 蛋白是哺乳动物细胞吞噬和细胞迁移过程中发挥重要作用的关键蛋白之一^[12-13]。其中,作为 ELMO 主要蛋白家族成员之一的 ELMO1,被

认为在人类恶性胶质瘤细胞、卵巢癌、乳腺癌、肝癌、食管腺癌等多种恶性肿瘤的侵袭转移进程中发挥重要作用^[7-10]。Jarzynka 等^[7]发现 ELMO1 在恶性神经胶质瘤中高表达,其表达量与恶性神经胶质瘤的转移侵袭能力呈正相关;沉默 ELMO1 和 Dock180 后,胶质瘤细胞的侵袭能力显著降低;机制研究表明 ELMO1 和 Dock180 作为 Rac1 的上游激活剂,在肿瘤侵袭中发挥重要作用。在卵巢癌侵袭转移机制的研究中,Wang 等^[8,14]发现 ELMO1 和 Dock180 通过协同构成 ELMO1/Dock180/Rac1 三聚体复合物的形式激活 Rac1,进而调控丝状肌动蛋白的极化并增强细胞片状伪足的形成,促进卵巢癌细胞的侵袭转移。在乳腺癌中,ELMO1 在肿瘤组织中高表达,在小鼠体内建立的 ELMO1 肺转移模型也表明 ELMO1 的表达下调后乳腺癌肺转移能力受到限制^[15]。然而,迄今为止关于 ELMO1 在食管鳞癌的作用及其调控食管鳞癌的侵袭和转移方面的研究尚未见报道。

本研究采用不同技术检测了 ELMO1 蛋白在食管鳞癌组织中的表达和分布情况,结果显示:ELMO1 蛋白呈现不同程度阳性表达,其主要定位于细胞质和细胞膜中,且随着食管病理分期进展 ELMO1 表达亦升高。临床资料进一步分析发现 ELMO1 的表达水平与患者的性别、年龄及分化程度无明显相关性,但与肿瘤浸润深度、淋巴结转移、远处转移及 TNM 分期显著相关。Dulak 等^[10]研究发现的 ELMO1 在食管腺癌中高表达,且与肿瘤 TNM 分期及淋巴结转移显著相关,结合本研究结果,提示 ELMO1 在食管鳞癌和食管腺癌中可能具有相似的表达趋势。进一步的生存分析结果显示 ELMO1 高表达者 5 年生存率较低,提示 ELMO1 高表达可能参与并促进了食管鳞癌的发生发展,可能成为食管鳞癌患者不良预后的潜在指标。但 ELMO1 促进食管鳞癌细胞侵袭和转移的具体作用机制尚不清楚,后续我们将利用人体食管鳞癌组织、食管鳞癌细胞株和动物模型等进一步探讨 ELMO1 对食管癌侵袭、转移、增殖和凋亡能力的影响及其作用机制。

综上所述,本研究结果表明 ELMO1 在食管鳞癌呈现不同程度的高表达,且 ELMO1 表达越高,患者预后越差,提示 ELMO1 可能发挥促癌的功能,促进食管鳞癌的发生发展。ELMO1 有可能作为食管鳞癌患者预测预后及治疗的潜在靶点。

参考文献

- [1] CHEN WQ, ZHENG RS, BAADE PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115–132.
- [2] CHEN WQ, ZHENG RS, ZHANG SW, et al. The incidences and mortalities of major cancers in China, 2010 [J]. *Chin J Cancer*, 2014, 33(8): 402–405.
- [3] CHEN G, WANG Z, LIU XY, et al. Recurrence pattern of squamous cell carcinoma in the middle thoracic esophagus after modified Ivor–Lewis esophagectomy [J]. *World J Surg*, 2007, 31(5): 1107–1114.
- [4] DRESNER SM, GRIFFIN SM. Pattern of recurrence following radical oesophagectomy with two–field lymphadenectomy [J]. *Br J Surg*, 2000, 87(10): 1426–1433.
- [5] XIE JJ, XU LY, XIE YM, et al. Roles of ezrin in the growth and invasiveness of esophageal squamous carcinoma cells [J]. *Int J Cancer*, 2009, 124(11): 2549–2558.
- [6] WANG XX, LU N, NIU B, et al. Overexpression of Aurora–A enhances invasion and matrix metalloproteinase–2 expression in esophageal squamous cell carcinoma cells [J]. *Mol Cancer Res*, 2012, 10(5): 588–596.
- [7] JARZYŃKA M, HU B, HUI KM, et al. ELMO1 and Dock180, a bipartite Rac1 guanine nucleotide exchange factor, promote human glioma cell invasion [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(15): 7203–7211.
- [8] WANG H, LINGHU H, WANG J, et al. The role of Crk/Dock180/Rac1 pathway in the malignant behavior of human ovarian cancer cell SKOV3 [J]. *Tumour Biol*, 2010, 31(1): 59–67.
- [9] LI H, YANG L, FU H, et al. Association between Galphai2 and ELMO1/Dock180 connects chemokine signalling with Rac activation and metastasis [J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 1706.
- [10] DULAK AM, STOJANOV P, PENG SY, et al. Exome and whole –genome sequencing of esophageal adenocarcinoma identifies recurrent driver events and mutational complexity [J]. *Nat Genet*, 2013, 45(5): 478–486.
- [11] SEOK–HYUNG K, GIA CC, YOUNG HJ, et al. Clinicopathologic significance and function of mammalian target of rapamycin activation in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Hum Pathol*, 2013, 44(2): 226–236.
- [12] LU M, RAVICHANDRAN KS. Dock180–ELMO cooperation in Rac activation [J]. *Methods Enzymol*. 2006, 406: 388–402.
- [13] GUMIENNY TL, BRUGNERA E, TOSELLO–TRAMPONT AC, et al. CED–12/ELMO, a novel member of the CrkII/Dock180/Rac pathway, is required for phagocytosis and cell migration [J]. *Cell*, 2001, 107(1): 27–41.
- [14] WANG J, DAI JM, CHE YL, et al. Elmo1 helps dock180 to regulate Rac1 activity and cell migration of ovarian cancer [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2014, 24(5): 844–850.
- [15] LI H, YANG L, FU H, et al. Association between Gxi2 and ELMO1/Dock180 connects chemokine signalling with Rac activation and metastasis [J]. *Nat Commun*, 2013, 4:1706.

· 外文文献速览 ·

通过线粒体凋亡途径可增强基于 NK 细胞的免疫疗法的效果

越来越多的研究者对基于自然杀伤(NK)细胞的癌症免疫治疗感兴趣,但大多数试验中NK细胞疗法的疗效依然有限,因此亟需增强NK细胞杀伤力的策略。目前的研究发现线粒体凋亡途径在NK细胞的有效杀伤中必不可少。NK细胞可以启动癌细胞的线粒体凋亡状态,而线粒体的准备状态也会影响癌细胞对NK介导的杀伤的敏感性。该研究报道了一种NK细胞联合抗肿瘤药物BH3模拟物(BH3 mimetics)的治疗策略,可增强NK细胞介导的抗肿瘤作用。预先激活的NK细胞可获得对BH3模拟物(BCL-2、MCL-1和BCL-XL抑制剂)的抗性,BH3模拟物与NK细胞联合使用可在体外协同杀伤癌细胞,在体内抑制肿瘤生长。研究者可以通过对癌细胞BH3的分析来预测此联合疗法中理想的BH3模拟物以精确地增强NK细胞免疫疗法的效果,此策略可能也适用于基于T细胞的免疫疗法。

来源: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.03.030>

作者: PAN RQ, RYAN J, PAN D, 等

译者: 宁维