

成果名称：	细胞因子IL-37通过肿瘤浸润NK细胞抑制肝癌的研究
登记日期：	2021-06-29
完成单位：	中山大学肿瘤防治中心
完成人员：	赵靖靖,翁德胜,潘求忠,唐艳,张晓菲,陈昶洸,周子琦
研究起止日期：	2017-01-01至2019-12-31
主要应用行业：	卫生和社会工作
社会经济目标：	卫生事业发展
评价单位：	广东省科学技术厅
评价日期：	2021-05-08
成果简介：	在本研究项目中，我们研究IL-37对于NK细胞、DC细胞以及中性粒细胞的免疫功能影响，并通过小鼠实验研究IL-37抑制小鼠肿瘤生长的作用，深入了解IL-37的抗肿瘤作用及机制。我们通过体外趋化实验检测过表达IL-37肝癌细胞的培养上清对NK细胞、DC细胞以及中性粒细胞趋化作用的影响，发现IL-37不能直接募集免疫细胞，而是通过刺激肝癌细胞分泌更多的CXCL9、CXCL10、CCL3和CCL20等趋化因子，募集更多的NK细胞、DC细胞，并且IL-37可以使肝癌细胞分泌的CXCL2、CXCL3、CXCL7和CXCL8降低从而减少了对促进肿瘤作用的中性粒细胞的募集，从而发挥抗肿瘤作用。进一步研究发现IL-37间接使DC表达成熟分子CD86、MHC II比例显著升高并且能诱导更强的抗肿瘤活性的CTL。IL-37间接使NK细胞表面活化标志升高、促进NK细胞分泌更多的杀伤肿瘤的细胞因子及相关细胞毒介质从而增强NK细胞的杀伤活性。同样过表达IL-37可使中性粒细胞向抑制肿瘤作用的N1型转变。最后小鼠体内实验发现过表达IL-37能募集NK细胞、DC细胞进入肿瘤部位、抑制CD15+中性粒细胞归巢从而发挥抑制肝癌的作用。 在省科技计划基金资助下，参与培养了3名博士研究生，已发表了6篇SCI收录的论文，均标注基金资助及项目批准号。 发表论文： (1) Zhou ZQ#, Zhao JJ#, Pan QZ#, Chen CL, Liu Y, Tang Y, Zhu Q, Weng DS*, Xia JC*. PD-L1 expression is a predictive biomarker for CIK cell-based immunotherapy in postoperative patients with breast cancer. J Immunother Cancer. 2019;7:228. (2) Liu Y#, Zhao JJ#, Zhou ZQ, Pan QZ, Zhu Q, Tang Y, Xia JC*, Weng DS*. IL-37 induces anti-tumor immunity by indirectly promoting dendritic cell recruitment and activation in hepatocellular carcinoma. Cancer Manag Res. 2019;11:6691-6702 (3) Zhou ZQ#, Zhao JJ#, Chen CL, Liu Y, Zeng JX, Wu ZR, Tang Y, Zhu Q, Weng DS*, Xia JC*. HUS1 checkpoint clamp component (HUS1) is a potential tumor suppressor in primary hepatocellular carcinoma. Mol Carcinog. 2019;58(1):76-87. (4) Zhao JJ#, Zhou ZQ#, Wang P#, Chen CL, Liu Y, Pan QZ, Zhu Q, Tang Y, Weng DS, Xia JC*. Orchestration of immune checkpoints in tumor immune contexture and their prognostic significance in esophageal squamous cell carcinoma. Cancer Manag Res. 2018;10:6457-6468. (5) Zhao JJ#, Zhou S#, Chen CL#, Zhang HX, Zhou ZQ, Wu ZR, Liu Y, Pan QZ, Zhu Q, Tang Y, Xia JC*, Weng DS*. Clinical Effect of Adjuvant Cytokine-Induced Killer Cells Immunotherapy in Patients with Stage II-IVB Nasopharyngeal Carcinoma after Chemoradiotherapy: A propensity score analysis. J Cancer. 2018;9(22):4204-4214. (6) Zhao JJ#, Mai C#, Weng DS, Chen CL, Zhou ZQ, Liu Y, Zhou ZW, Wang P*. Reduced