

生物医学研究院科研季刊

2018 年第 4 季度

复旦大学生物医学研究院编

2018 年 12 月 30 日

目 录

- 诺奖解读讲座回顾：肿瘤免疫治疗那点事
- 复旦大学生物医学研究院“枫华一作论坛”圆满举行

诺奖解读讲座回顾：肿瘤免疫治疗那点事

2018 年 10 月 17 日晚 6:30，应复旦大学生物医学研究院（IBS）研究生团学联之邀，上海市免疫学研究所李斌研究员做客复旦大学枫林校区，为同学们解读 2018 年诺贝尔生理学或医学奖——肿瘤免疫治疗。何为肿瘤免疫治疗？肿瘤免疫治疗的工作原理是什么？已经取得了哪些阶段性成果？还有哪些挑战？

李斌研究员说我们的身体每时每刻都面临着“内忧外患”。“外患”是指各种外来的病原体，包括细菌、病毒等；而“内忧”则指机体内部产生的有害物质，包括细胞代谢废物、细胞碎片以及叛变的细胞——肿瘤细胞等。我们人体就像是一座城池，面对各种入侵和内乱，大部分情况下安然无恙，这得益于这座城池的三道防线，由皮肤和黏膜组成的第一道防线，由先天免疫组成的第二道防线，这两道防线可以阻隔绝大多数外来的病原体；一旦病原体突破了这两道防线，已兵临城下，我们的机体将启动第三道防线——由 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞为核心的获得性免疫。

而在解决“内忧”方面，尤其是清除肿瘤细胞方面，T 淋巴细胞是主力军。T 淋巴细胞就像在城中巡逻的士兵，一旦发现异常居民，立即采取行动，将叛变扼杀在摇篮中。在机体内，这是通过亿万年的进化，细胞之间形成的一种默契，异常的细胞会释放“我是异常细胞”的信号，T 细胞则能发现并阅读这些信号，启动清除异常细胞的程序，这种进化机制保证了机体的正常运行。

但为何 T 细胞对肿瘤细胞视而不见呢？原来狡猾的肿瘤细胞一方面懂得伪装自己，另一方面，肿瘤细胞可以抑制免疫系统，进而逃避免疫系统的监视和捕

杀，也就是说，肿瘤细胞既可以蒙蔽 T 细胞的“双眼”，又可以降低 T 细胞的“战斗力”。针对肿瘤细胞的这两个特性，科学家们开发了肿瘤免疫治疗，其基本策略是借助自身的免疫系统清除细胞，主要包括细胞治疗和免疫检查点抑制剂。细胞治疗的策略是将肿瘤细胞的特征“告诉”免疫细胞，让免疫细胞精准靶向肿瘤细胞，比如正在如火如荼进行的 CAR-T 治疗，其基本操作是分离肿瘤患者体内的 T 细胞，在体外进行人工改造（使 T 细胞特异性识别肿瘤细胞）并大量扩增，改造后的细胞重新输入体内，从而实现靶向清除肿瘤细胞的目的。免疫检查点是指肿瘤细胞会抑制免疫系统，免疫检查点抑制剂的策略是通过药物解除这种抑制作用，使得免疫细胞正常工作，进而清除肿瘤细胞。

回顾往昔，肿瘤免疫治疗走过了一段不平凡的历程。

科学家们在研究 T 细胞时，在被激活的 T 细胞表面发现了一种名为细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4, CTLA-4) 的蛋白。1987 年，皮埃尔·格林斯 (Pierre Golstain) 实验室克隆出 CTLA-4 基因，1994 年和 1995 年，杰弗里·布鲁斯通 (Jeffrey A. Bluestone) 和詹姆斯·艾利森 (James P. Allison) 分别报道 CTLA-4 能抑制 T 细胞活化。负负得正，是否能够通过抑制 CTLA-4 来激活 T 细胞呢？1995 年，加拿大著名华人科学家麦德华 (Tak Wah Mak) 团队和美国免疫学家阿琳·夏普 (Arlene Sharpe) 团队报道 CTLA-4 基因敲除小鼠患有严重的自体免疫疾病。自体免疫性疾病是免疫系统过度激活的体现，因此这两个结果进一步证明了 CTLA-4 确实是 T 细胞的负向调控因子。1996 年，艾利森报道 CTLA-4 抗体 (CTLA-4 抗体的作用是与 CTLA 结合，阻断正常的 CTLA-4 通路，进而起到抑制的作用，后文提到的抗体作用机制类似) 可以激活肿瘤免疫并清除小鼠体内的肿瘤。但是由于 CTLA-4 敲除小鼠会产生严重的自身免疫反应，这让制药公司打了退堂鼓。但艾利森却没有放弃，他成功游说了生物公司 Medarex。2000 年，Medarex 制造出了 CTLA-4 单克隆抗体——伊匹单抗 (ipilimumab)。2010 年，伊匹单抗的 III 期临床试验结果公布，对于晚期黑色素瘤病人，伊匹单抗可延长病人存活时间约 3~4 个月。2011 年，美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准伊匹单抗可用于治疗晚期黑色素瘤，这是第一个获批的肿瘤免疫疗法。

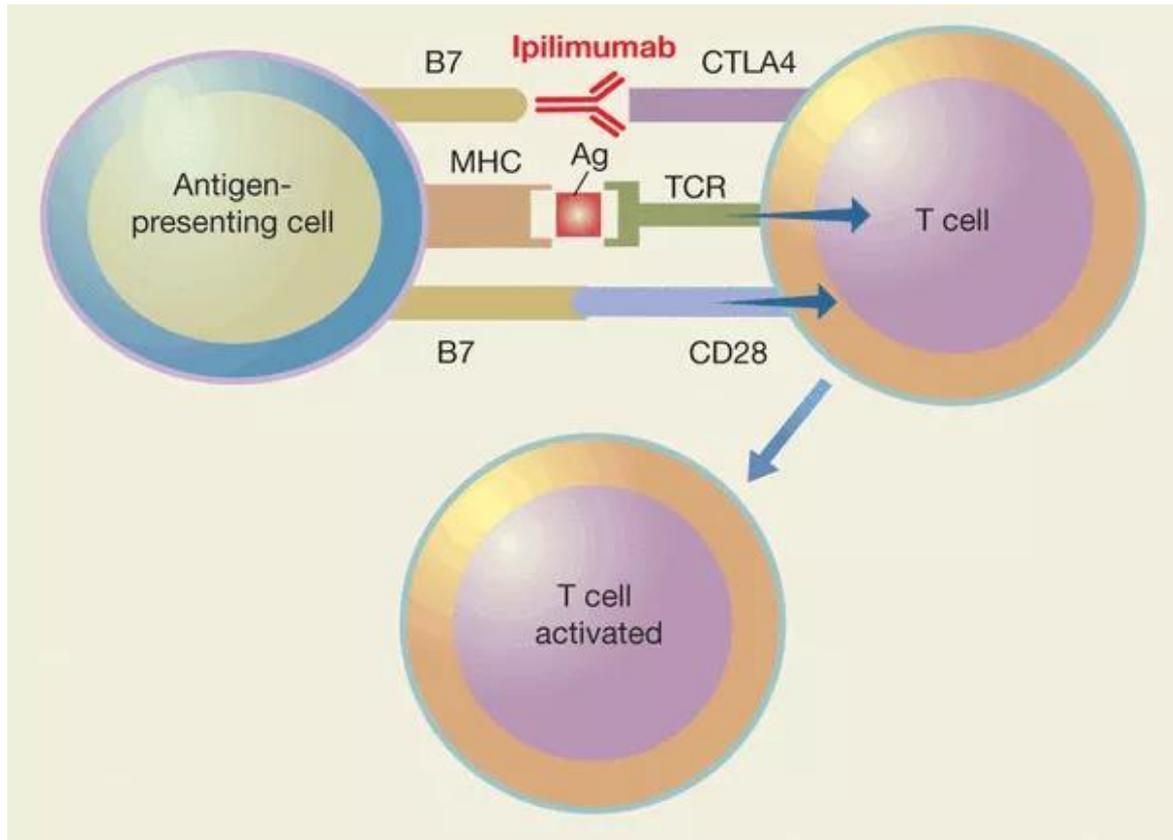


图 1. CTLA-4 抗体的工作机制 (Antigen-presenting cell, 抗原呈递细胞; Ag, 抗原; TCR, T 细胞受体)

图片来源: <http://www.nzmu.co.nz/anti-ctla-4-inhibitors>

除了 CTLA-4, T 细胞发挥其免疫功能还跟其表面另一个关键的蛋白 PD-1 紧密相关。1992 年, 本庶佑团队首次在 T 细胞中发现并克隆了 PD-1。该基因在凋亡细胞中表达, 因此得名程序凋亡蛋白 (Programmed cell death 1)。本庶佑进一步研究发现 PD-1 敲除的小鼠自身免疫性疾病比较微弱, 这提示 PD-1 是类似于 CTLA-4 的免疫负向调控因子。但 PD-1 如何发挥作用呢? 这就需要鉴定 PD-1 与哪些因子相互作用。1999 年, 华人科学家陈列平首次克隆了 B7-H1 基因, 并发现 B7-H1 可以诱导 T 细胞死亡。2000 年, 本庶佑鉴定了 PD-1 的配体 PD-L1 (而 PD-L1 正是此前陈列平教授鉴定的 B7-H1), 并发现 PD-1 和 PD-L1 的结合可导致免疫抑制。2002 年, 陈列平首次报道了 PD-L1 在多种肿瘤细胞中高表达, 而且肿瘤细胞中过表达的 PD-L1 可以抑制 T 细胞的功能, 并发现在小鼠中, PD-L1 抗体可抑制肿瘤生长。

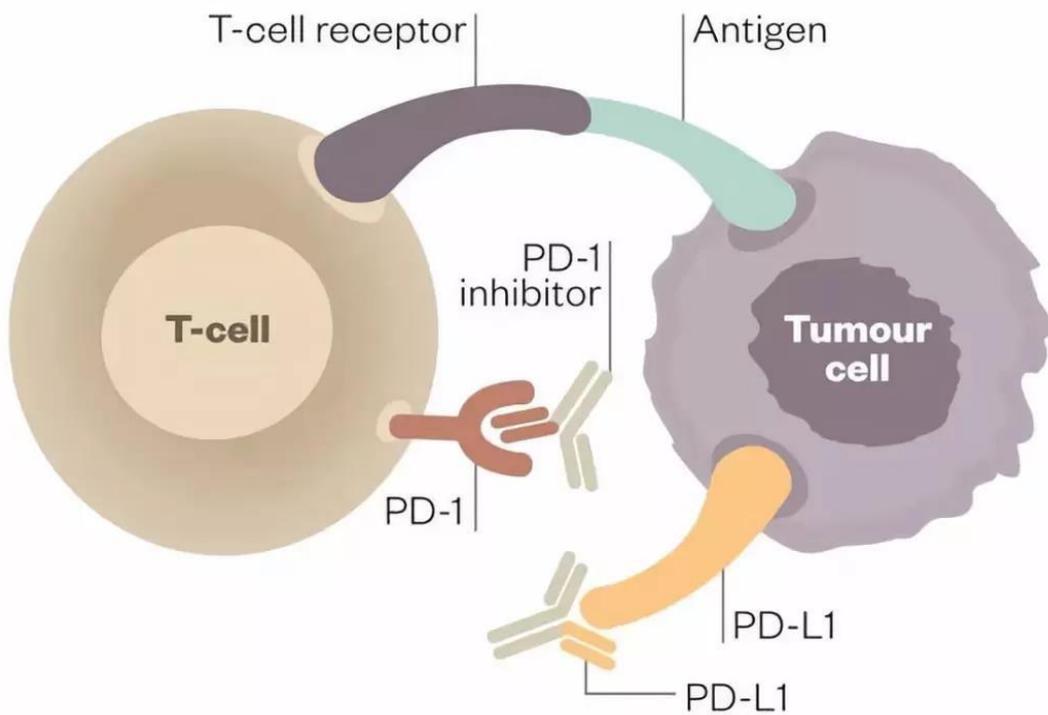


图 2. PD-1 抗体和 PD-L1 抗体的工作机制

图片来源:

<https://labiotech.eu/medical/hiv-treatment-repurposed-drug-france/>

至此，整个故事基本上串联起来：肿瘤细胞高表达 PD-L1，PD-L1 与 T 细胞表面的 PD-1 结合，进而抑制了 T 细胞的功能。因此，只需要阻断 PD-L1 和 PD-1 的结合，就可以解除肿瘤细胞对免疫细胞的抑制作用，使得 T 细胞可以正常杀伤肿瘤细胞。本庶佑带领团队与制药公司开展合作；2014 年 PD1 抑制剂纳武单抗 OPDIVO (Nivolumab) 在日本获批，用于转移黑色素瘤和转移鳞状非小细胞肺癌。相比于 CTLA-4 单抗，纳武单抗的副作用小，因此被寄予厚望。



图 3. 詹姆斯·艾利森 (James P. Allison) 和本庶佑 (Tasuku Honjo)

图片来源:

<https://www.icr.ac.uk/blogs/science-talk-the-icr-blog/page-details/nobel-prize-for-medicine-2018-the-early-research-that-led-to-revolutionary-cancer-immunotherapy>

肿瘤免疫治疗是人类对抗肿瘤征程上的一座里程碑。2018 年诺贝尔生理学或医学奖颁发给了美国免疫学家詹姆斯·艾利森 (James P. Allison) 和日本免疫学家本庶佑 (Tasuku Honjo)。获奖理由为他们通过抑制负向免疫调控, 发现了新的癌症治疗方法。而值得一提的是, 2017 年“复旦——中植科学奖”同样授予了上述两位科学家。

诺奖已经落下帷幕, 科学的征程却从来不会停止。首先, 目前获批的肿瘤免疫治疗药物只适用于特定的几种肿瘤, 如何扩大药物的适用范围, 开发更多的新药, 让更多肿瘤患者受益; 其次, 目前的治疗方案或多或少具有副作用, 如何进一步降低副作用, 提高患者的生存期和生活质量; 最后, 我们真的已经研究透彻肿瘤是什么, 肿瘤怎么发生发展, 怎么转移和复发吗? 路漫漫其修远兮, 上下求索之。

复旦大学生物医学研究院“枫华一作论坛”圆满举行

11月20日，由复旦大学生物医学研究院（IBS）主办的“枫华一作论坛”在枫林校区明道楼二楼报告厅圆满举行。本次“枫华一作论坛”邀请了近期在国际顶级学术刊物上发表论文的七名第一作者们莅临现场，一同分享实验室最新的突破性进展，交流了在学术科研过程中的心路历程。同时我们特别邀请到中科院生物物理所生物大分子国家重点实验室课题组组长朱冰教授和德国国家癌症中心（DKFZ）终身研究员、DKFZ国际科学奖获得者刘海坤教授，为大家带来精彩的专家讲座。在此特别鸣谢 BioArt 协办本次论坛。

论坛伊始，复旦大学生物医学研究院副院长徐彦辉老师致欢迎辞，表达了对几位优秀青年学者的高度认可与殷切期望。



复旦大学生物医学研究院副院长徐彦辉老师致辞

随后，复旦大学生物医学研究院团学联主席段昆龙介绍了本次论坛的整体情况。本次论坛在去年一作论坛的基础上进行了升级，除了邀请更多优秀的青年一作以外，还特别邀请了两位在学界知名的PI与大家进行交流。此次论坛收到

了校内同学及来自中科院等十多家机构的科研人员的广泛报名，参会人数 400 余人。



复旦大学生物医学研究院团学联主席段昆龙介绍论坛基本情况论坛现场

本次论坛分为学术报告和嘉宾访谈。学术报告环节由 BioArt 主编丁广进博士（上午）和生物医学研究院蓝斐老师（下午）主持。

首先，中科院生物物理所生物大分子国家重点实验室课题组组长朱冰教授做了题目为 Establishment and maintenance of Epigenetic information 的主题报告。在报告中，朱冰教授用诙谐幽默的语言系统性地回顾了他们实验室 2010 年以来在表观遗传信息的建立和维持方面的研究工作，其中主要介绍了组蛋白修饰是如何从亲代到子代细胞传递的。相关工作已发表了数篇论文。此外，朱冰教授还介绍了最近在 DNA 甲基化方面的最新工作：首次发现 DNA 维持性甲基化酶 UHRF1、DNMT1 具有 de novo 甲基化的活性。在体细胞中过表达的 Stella 与 UHRF1 具有强的相互作用，且能影响 UHRF1 出入核。在生殖细胞中，Stella 的敲除会导致 UHRF1 入核并富集 DNMT1，从而干扰体细胞甲基化的维持，并会导致雌性不育。目前相关工作即将发表在 Nature 上。



中科院生物物理所 朱冰教授

第一位一作嘉宾是来自中科院神经科学研究所孙强课题组的刘真博士，报告题目为“非人灵长类转基因技术与体细胞克隆”。在报告中，刘真博士介绍了如何一步步优化体细胞核移植技术（SCNT），并利用表观调节因子 KDM4d、HDAC 抑制剂 TSA 等优化了克隆方法，最终成功获得了健康的克隆猴。这为今后某些疾病模型的建立以及药物筛选打开了新纪元。相关工作于 2018 年 1 月 25 日发表在 Cell 上。



中科院神经科学研究所 刘真博士

第二位嘉宾是来自中科院上海药物所的黄洵博士，他为我们展开了一场以“开与关的平衡—基于 EZH2 转录调控特征的肿瘤个性化分层次治疗略”为题的精彩报告。研究团队为了进一步扩大 EZH2 抑制剂在实体瘤的临床应用，他们深入了解了肿瘤细胞对 EZH2 抑制剂不敏感的分子机制。通过对近百株肿瘤细胞 EZH2 抑制剂的敏感性和表观遗传动态修饰变化进行系统筛查，发现 EZH2 被抑制后，可导致 H3K27me 与 H3K27ac 修饰的转换，且恰是这种修饰模式的转换决定了 EZH2 抑制剂治疗的不敏感。研究团队进一步发现 TrxG 家族成员 MLL1 的表达水平是核心制约因素。在大多数实体瘤中，EZH2 和 MLL1 均高表达，抑制 EZH2 的同时，MLL1 招募 p300 和 CBP 形成复合物并催化 H3K27ac 修饰上调。因此，EZH2 抑制剂、MLL 抑制剂以及 p300 和 BRD4 抑制剂，可以 MLL1 募集功能为纽带，有了联合使用的可能。他们的工作揭示了 EZH2 抑制剂对大部分实体瘤治疗无效的分子机制并提供了可能的协同抑制表观遗传交互调控解决方案。

该团队的研究成果于 2018 年 9 月 13 日，在 Cell 上发表了题为 Targeting Epigenetic Crosstalk as a Therapeutic Strategy for EZH2-Aberrant Solid Tumors 的文章。



中科院上海药物所的黄洵博士

我们很荣幸的邀请到了德国国家癌症中心（DKFZ）终身研究员、DKFZ 国际科学奖获得者刘海坤教授，进行了“Fundamental principles of glioblastoma progression: from lineage hierarchy to functional heterogeneity”为题的主题演讲。

刘教授首先以一个细胞是如何发展成为癌症为出发点，深入浅出的介绍了癌症研究阶段、不同阶段脑瘤的治疗方法。随后，教授从以下五个方面对其研究团队的工作展开了详细的介绍：脑瘤在体内如何生长、肿瘤生长的调节模式、单个肿瘤细胞的种系特征、肿瘤细胞的分子特异性和相关研究对肿瘤治疗的应用。我们知道许多核受体作为重要的药物靶点，其中核受体家族成员 Tlx 仅在 NSCs 中表达且 Tlx 的过表达引发脑瘤。以此为基础，研究团队先后建立了小鼠脑瘤模型和小鼠 BTSCs 种系追踪模型，分别证明了肿瘤边缘部分 CSCs 的迁移引起 GBM 生

长和 GNM 的生长仅遵循单向细胞分化层次。随后，刘海坤和其研究团队的研究结果提示靶向 BSTCs 对于脑瘤治疗十分关键。



德国国家癌症中心（DKFZ）终身研究员刘海坤

第三位嘉宾是来自北京生命科学研究所以邵峰老师课题组的周平博士，他的汇报题目是“Alpha-kinase 1 is a cytosolic innate immune receptor for bacterial ADP-heptose”。周平博士为我们详细的介绍了 LPS 生物合成过程中的庚糖代谢物 1,7 二磷酸庚糖 (Heptose 1,7-bisphosphate, HBP) 造成 TIFA-TRAF6 依赖的 NF- κ B 的活化，从而激活天然免疫应答。该研究首先使用转座子筛选法鉴定出了激活天然免疫缺陷的菌株，找出了具体的作为 PAMP 的庚糖代谢物是 ADP-heptose (ADP- β -D-manno-heptose) 而非 HBP。进一步研究确定了识别 ADP-heptose 的模式识别受体是 ALPK1。系统证明了存在于所有革兰氏阴性菌和部分革兰氏阳性菌中的代谢产物 ADP-Hep 作为真正 PAMP，能够透过哺乳动物的细胞膜，被作为 PRR 的广泛表达的 ALPK1 激酶识别，诱导细胞因子的产生。这些发现将指引我们探索其它 PAMP-PRR 的作用本质，并帮助我们了解细菌性致病菌的入侵机制，为相关疾病的药物研发提供靶点。

该研究成果在 2018 年 8 月 16 日在 Nature 在线发表题为 “Alpha-kinase 1 is a cytosolic innate immune receptor for bacterial ADP-heptose” 的研究论文。



北京生命科学研究所周平博士

第四位嘉宾是中科院遗传与发育生物学研究所田焯研究团队的张茜博士，其报告内容是 “Wnt signaling mediates cell-non-autonomous Mitochondrial unfolded protein response” 。

主要内容是利用秀丽线虫作为模型，建立了研究神经细胞与肠道之间的线粒体信号调控体系——在线虫的神经细胞中表达亨廷顿致病蛋白 PolyQ40，可以诱导肠道内的线粒体未折叠蛋白反应。通过遗传筛选发现囊泡转运复合体 Retromer 参与调控神经细胞到肠道之间的线粒体应激反应。Retromer 复合体是通过回收 Wnt 分泌因子 MIG-14/Wntless，并帮助 Wnt 配体 EGL-20 分泌来实现这一跨细胞跨组织的线粒体信号传递的。

Wnt 下游的经典 β -catenin/TCF 信号通路也参与调控线粒体的应激反应。同时，在线虫的神经系统和肠道细胞内过表达 EGL-20 配体不仅可以激活线粒体

应激反应，并且可以延长线虫的寿命。而且神经细胞过表达 Wnt 配体可以激活肠道细胞内的线粒体应激反应通路，这一跨细胞调控远端组织内线粒体的应激反应信号，是依赖 Retromer 复合体和神经递质五羟色胺的（5-HT）。而肠道细胞内过表达 Wnt 配体激活细胞自主性的线粒体应激反应却并不依赖 Retromer 复合体。



中科院遗传与发育生物研究所的张茜博士

第五位嘉宾是南开大学曹雪涛研究团队的许小青博士，其报告主题为“Phosphorylation-Mediated IFN- γ R2 Membrane Translocation Is Required to Activate Macrophage Innate Response”。

主要内容是E-selectin缺失的小鼠，在李斯特菌(*Listeria monocytogenes*)的感染下，血清中IFN- γ 的表达异常升高而巨噬细胞膜表面表达的IFN- γ R2显著降低并抑制了IFN- γ 信号通路。机制上来看，E-selectin可调控BTK激酶磷酸化胞质IFN- γ R2，结合EFhd2分子并促使IFN- γ R2自高尔基体转运至细胞膜，从而激活巨噬细胞对细菌感染的免疫应答。



南开大学许小青博士

第六位嘉宾是同济大学戈宝学研究团队的刘海鹏博士，报告题目：Nuclear cGAS suppresses DNA repair and promotes tumorigenesis。在报告中，刘海鹏博士首先表达了对“cGAS 的出现先于其调控的 I 型干扰素，在 DNA 识别介导 I 型干扰素这一经典功能之外，它是否还发挥着“不为人知”的作用呢？”这一问题的兴趣。接下来通过以下几个方面对本研究成果做了总结：（1）DNA 损伤可诱导 cGAS 在原代细胞和癌细胞中的核易位（2）cGAS 通过其 NLS 与 importin α 相互作用进行核转位至关重要。（3）BLK 导致 cGAS Y215 位点磷酸化使其在细胞质中滞留，而 DNA 损伤压力使得 cGAS Y215 位点去磷酸化进而进入到细胞核内（4）H2AX S139 磷酸化是 H2AX 与 cGAS 直接相互作用所必需的，有助于 cGAS 在 DNA 损伤部位的招募。（5）过表达 cGAS 能够抑制 HR 修复而对 NHEJ 修复却没有影响。（6）cGAS 介导的 HR 修复抑制促进肿瘤生长等。相关工作于 2018 年 10 月 25 日发表在 Nature 上。



同济大学刘海鹏博士

最后一位嘉宾是中科院生物物理所李栋研究团队的郭玉婷博士，做了题目为“GI-SIM 超分辨显微镜下研究细胞器与骨架互作”的报告，详细介绍了一种观测细胞内动态过程的新技术——掠入射-结构光照明超高分辨率显微成像技术（GI-SIM, Grazing Incidence Structured Illumination Microscopy），该技术克服了全内反射荧光成像（TIRF）的成像深度局限，实现了快速（266 帧/秒）、高分辨率（97-nm）的活细胞超分辨成像，分别解析细胞中细胞器（内质网、线粒体等）膜相互作用及微管功能的研究。此外，也揭示了新的内质网重塑机制（微管解聚端牵引、搭便车和微管非依赖三种管状内质网延伸方式）以及内质网-线粒体接触点能够促进线粒体的分裂与融合（约 60%的线粒体融合事件发生在线粒体与内质网的接触位点，并且与内质网接触的线粒体融合事件通常快于那些没有与内质网接触的融合事件）等。最后分享了为呈现最佳的荧光图像而构建 300 多种质粒的经历，体现了作为科研人的执着与细致。相关工作于 2018 年 10 月 25 日发表在 Cell 上。



中科院生物物理所郭玉婷博士

报告结束后的访谈环节，IBS 团学联学术部干事李欣和文体部干事朱超宇主持嘉宾访谈，与 7 位嘉宾畅谈科研。一起探讨了线上与现场征集的五个核心问题，嘉宾们向在场师生分享了自己做科研的心路历程和切身感悟。

同学们在科研上都或多或少遇见过 Bug，想向师兄师姐们取取经，怎样克服科研上遇见的困难。周平博士和许小青博士都认为，在科研道路上，困难和失败都是在所难免的，但这些经历都会丰富自己的科研生活。当你经历了失败之后获得的成功才倍显珍贵。新的实验方法和技术是一项必不可免的挑战。郭玉婷博士告诉我们虚心求教的重要性，这就需要和同学打好关系。刘海鹏博士告诉我们要清楚地认识到自己的长短处，与别人进行互补。刘真博士强调了，只有自己掌握了新的技术才能掌握科研主动权。7 个博士都共性认为，首先要先找到自己感兴趣的科研问题，并对该领域有足够的了解，明确自己的目的方向，在这个过程中需要专注和勤奋，高效率的工作。



IBS 党总支部书记储以微教授与嘉宾及工作人员合影

枫华一作论坛，完美落幕，没来的你，不要遗憾，不要慌张，风里雨里，我们在明年枫华一作论坛等你！