



【医学与健康科技创新工程项目进展快报】第28期

基础医学研究所黄波教授研究团队发现氯喹 可通过调动巨噬细胞依赖的抗肿瘤免疫发挥抗肿瘤作用

基础医学研究所黄波团队日前发现，氯喹可以逆转M2型肿瘤相关巨噬细胞(TAM)成为M1型抗肿瘤巨噬细胞。相关研究结果以题为“Chloroquine modulates antitumor immune response by resetting tumor-associated macrophages toward M1 phenotype”的研究论文于2月28日在线发表于《自然·通讯》(Nature Communications)杂志。

巨噬细胞在肿瘤微环境中大量浸润，其经肿瘤教育，快速转变为所谓M2型肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAM)，其不但不杀伤肿瘤细胞，反而促进肿瘤血管生成、肿瘤免疫逃逸以及侵袭转移，成为肿瘤微环境中促进肿瘤发展的重要因素。与M2型相反，巨噬细胞经IFN- γ 等Th1因子作用，极化为M1型巨噬细胞，其能够直接杀伤肿瘤细胞，并通过促进肿瘤特异性T细胞活化，产生抗肿瘤效应。因此，靶向M2型TAMs成为一种潜在肿瘤免疫治疗策略。目前，这种靶向M2型巨噬细胞方法主要基于对TAM进行清除，然而更理想的策略不是杀灭，而是将M2型TAM再教育成为抗肿瘤的M1型巨噬细胞，达到“不战而屈人之兵”的效果。

巨噬细胞的基本功能体现在其对微小物体的吞噬，这一过程是通过溶酶体来完成。溶酶体典型特征在于其囊腔酸性pH值(pH在4.5-5.0左右)，并依赖该低pH值，溶酶体内各种酶对其内容进行降解。溶酶体功能不仅仅是降解废物，而且参与Ca²⁺信号调节以及能量代谢。因此，溶酶体pH值变化有可能改变溶酶体的功能，进而导致巨噬细胞表型变化。氯喹(chloroquine)是临床广泛使用的抗疟疾药物，其通过升高溶酶体pH值而发挥作用。黄波团队发现氯喹能够诱导小鼠和人M2型巨噬细胞表达M1型巨噬细胞标志以及炎症细胞因子。其机制在于氯喹升高M2型巨噬细胞溶酶体pH值，导致溶酶体囊腔内Ca²⁺通过钙离子通道Mco1n1释放于细胞浆，激活p38和NF- κ B信号，从而诱导M1型巨噬细胞表型。另外，细胞浆的Ca²⁺还活化转录因子EB(TFEB)，调控M2型巨噬细胞的氧化磷酸化方式转化为糖酵解的M1型代谢方式。同时，研究团队在小鼠黑色素瘤和肝癌腹水模型中也证实：氯喹以巨噬细胞依赖的方式诱导T细胞发挥抗肿瘤免疫杀伤肿瘤细胞，同时还减少肿瘤微环境中髓系来源的抑制性细胞(MDSCs)和调节性T细胞(Treg)的浸润。该项研究，揭示了老药氯喹发挥抗肿瘤作用的免疫学机理和途径，为开发巨噬细胞作为肿瘤免疫治疗靶点提供新的策略。

基础医学研究所博士生陈德高和博士后解静、Roland Fiskesund为本文并列第一作者，黄波教授为通讯作者。该研究获得中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2016-I2M-1-007)和国家自然科学基金委的资助。

- 我心疼你们淋雨，但更在意你们...09-06
- 院校思政和师德建设工作组召开...09-06
- 基础所院党委组织参观“真理的...09-05
- 《中国马克思主义与当代》首课...09-05

论文链接: <https://www.nature.com/articles/s41467-018-03225-9>

(基础医学研究所)

院校新闻网
院校报
校长信箱

群众路线教教育活动
院校党建
邮件系统 (院)

CAMS60 & PUMC100
吴阶平, 与协和同行
邮件系统 (校)

协和教育基金会
国家教学成果
信息公开

协和医学院校友会
English(beta)
联系我们

组织机构
现任领导
历任院校领导
院士风采
校徽校歌
殷切勉励

医护工作
学生工作
支援西部
国家临床重点专科
科研项目
重点企业

研究生院
临床医学院
基础医学院
护理学院
继续教育学院
公共卫生学院

招生就业
直属医院
直属研究所
本科招生
研究生招生
继续教育招生

Copyright@2014 All Rights Reserved. 版权所有 中国医学科学院 & 北京协和医学院

地址: 北京市东城区东单三条9号 邮编: 100730

京公网安备110402430088 京ICP备06002729号-1