

## 微生物及免疫學研究所專題討論書面報告

Speaker: Yi-Xuan Wu 吳以璿

Title : Augmenting NK cell-based immunotherapy by targeting mitochondrial apoptosis

Authors : Rongqing Pan, Jeremy Ryan, Deng Pan, Kai W. Wucherpfennig, and Anthony Letai

Journal : *Cell* 185, 1521–1538 April 28, 2022

近年，癌症免疫治療的發展逐漸增多。以往治療方式是以 T cell 免疫治療方式進行，然而只有部分病患因此而被治癒。藉此，作者往另一方向思考，除了 T cell 外，其他免疫細胞是否能提供另一種治療方式；又或者，癌細胞本身可以自己走向死亡的道路。Nature Killer (NK) cells，為具有細胞毒性 (cytotoxicity) 的免疫細胞，可辨認 germline-encoded ligand、low mutational burden，並殺死目標細胞。在過去研究發現，利用 adaptive Nature killer cell (NK cell) 相對較為安全，且送至人體後，所產生的疾病及細胞激素的釋出風險較低。

作者利用 IL-2 活化 NK cell，並以不同的 effector-to-target (E:T) ratio 進行實驗。結果顯示，NK cell 需要藉由細胞接觸才可造成目標細胞進行細胞凋亡 (apoptosis)，其過程是因細胞接觸後，造成內部微環境變化，使得細胞中的粒線體釋出 cytochrome c，造成細胞膜產生孔洞，最終導致目標細胞死亡。另外，NK cell 本身的毒殺能力及 E:T ratio 也會影響毒殺效果。實驗結果發現，當 NK cell 毒殺能力較弱，毒殺細胞的結果相較毒殺能力較強的 NK cell 有顯著的差異；E:T ratio  $\leq 1$  時，毒殺效果有顯著的差異。藉此得知，可利用此方式調控 NK cell 毒殺癌細胞的數量。

除了免疫細胞的角度外，作者也針對癌細胞進行發想。在作者先前的研究中，發現 BH3 profiling 的技術可運用在粒線體上，使得細胞更容易走向細胞凋亡。此技術是利用 BH3 protein (pro-apoptotic protein) 與 BCL-2 protein (anti-apoptotic protein) 結合，造成 BCL-2 protein 及 BAX/BAK protein (pro-apoptotic protein) 形成 heterodimerization，在粒線體上形成 oligomer，造成 cytochrome c 釋出。此外，BH3 profiling 可進行預測，且可針對不同的癌症進行治療。將此技術結合至 NK cell，作者發現 BH3 profiling 可協同活化的 NK cell 進行癌細胞的毒殺，並有顯著的效果；若以此概念運用至 T cell 免疫治療方法，結果中也有顯著的效果。

綜合以上，根據以往的治療方式，作者提出了一個較為安全且有效的方法，並利用 BH3 profiling 的技術先進行預測，以提供患者相對應的 BH3 protein 類似物，再針對癌細胞進行毒殺。