

## 微生物及免疫學研究所專題討論摘要

講者：Xin-Yan Li (李欣諺)

時間：13:10~14:00, Apr. 6, 2022

講評老師：Hung-Chi Cheng(鄭宏祺老師)

地點：Room 601

**標題：GOLM1 exacerbates CD8+ T cell suppression in hepatocellular carcinoma by promoting exosomal PD-L1 transport into tumor-associated macrophages**

作者：Jinhong Chen, Zhifei Lin, Lu Liu, et al.

期刊：*Signal Transduction and Targeted Therapy* volume 6, Article number: 397 (2021)

### 背景：

肝細胞癌通常(HCC)有一定的致死率，目前已然是一個日益嚴重的全球健康問題。在目前針對肝癌的治療方法中，免疫檢查點阻斷療法(ICBT)已被批准用於治療晚期肝癌。然而一些研究表明 ICBT 的治療效果會受到腫瘤微環境的限制。高基氏體膜蛋白 1 (GOLM1)是一種位在高基氏體膜上的跨膜蛋白，它具有協助蛋白質的運輸以及將蛋白質分類到不同的目的地。作者先前的研究中已經表明 GOLM1 會在 HCC 的轉移中扮演關鍵角色(2)。然而 GOLM1 是否會調節 HCC 的腫瘤微環境這件事目前尚不清楚，因此在本篇研究中，作者想去探討 GOLM1 對 HCC 腫瘤微環境的影響。

### 方法：

作者利用皮下接種和原位植入肝癌細胞的方式，建立了兩種小鼠肝癌模型。並藉由 shRNA 來使 GOLM1 基因表現下降，以研究 GOLM1 所具有的功能。為了研究 PD-L1 的 exosome 分泌途徑，他們從 HCC 細胞上清液中分離出 exosome，並且利用免疫沉澱法來研究 GOLM1 和 PD-L1 之間的相互作用。最後，他們利用流式細胞儀和免疫組織化學染色法來觀察兩種小鼠模型和病人檢體中腫瘤相關巨噬細胞 (TAM) 的浸潤程度和 CD8+ T 細胞的功能。

### 結果：

首先，作者發現在人類 HCC 檢體以及小鼠肝癌模型中，GOLM1 會促進 TAM 的浸潤程度以及 TAM 和腫瘤細胞上 PD-L1 的表現，進而造成 CD8+ T 細胞被抑制。接著，作者也證實了 GOLM1 能夠藉由促進 COP9 信號體 5 (CSN5)介導的去泛素化作用來提高 PD-L1 的穩定度，進而上調 PD-L1 的表現，此外，他們發現到 GOLM1 可以藉由抑制 Rab27b 來促進 PD-L1 以 exosome 的形式分泌到腫瘤微環境中，從而導致 TAM 上 PD-L1 的表現上升。最後，作者證實了利用 TAM 抑制劑來抑制 TAM 在腫瘤微環境中的浸潤程度能夠促進 CD8+ T 細胞功能，從而增強 ICBT 的治療效果。

### 結論：

本研究確定了 GOLM1 能夠調控 PD-L1 以 exosome 的方式被運送到 TAM 中，從而造成 CD8+ T 細胞被抑制。此外，作者們也提供的一種有潛力的治療策略，來加強 ICBT 治療肝癌的效果。

### REFERENCES：

1. Cheng, A. L., Hsu, C., Chan, S. L., Choo, S. P. & Kudo, M. Challenges of combination therapy with immune checkpoint inhibitors for hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 72, 307–319 (2020).
2. Ye, Q. H. et al. GOLM1 modulates EGFR/RTK cell-surface recycling to drive hepatocellular carcinoma metastasis. *Cancer Cell* 30, 444–458 (2016).

