

微生物及免疫學研究所專題討論摘要

Speaker: Wei-Chiao Liao (廖偉喬)

Time: 13:10~14:00, Feb. 23, 2022

Commentator: Dr. Li-Jin Hsu (徐麗君老師)

Place: Room 601

Title: Blockade of the co-inhibitory molecule PD-1 unleashes ILC2-dependent antitumor immunity in melanoma

Authors: Jacquelot N, Seillet C, Wang M, et al.

Journal: Nat Immunol. 2021;22(7):851-864.

背景：黑色素瘤被認為是最嚴重的皮膚癌類型，在黑色素瘤中浸潤的適應性免疫細胞對於控制腫瘤生長很重要。已經有先前的研究表明，先天性淋巴細胞 2 (group 2 innate lymphoid cells, ILC2s) 會浸潤在皮膚癌中 (1)。ILC2s 在發炎反應和組織恆定的調節中發揮關鍵且重要的作用，而 ILC2s 在黑色素瘤腫瘤環境中的作用仍存在爭議。過去的研究發現 ILC2s 可以在癌症中發揮促腫瘤和抗腫瘤特性 (2)。然而，潛在的機制以及它們是否可以透過針對 ILC2 來提高患者的預後尚未被完全了解。

方法：首先，作者透過誘導自發性黑色素瘤和皮內注射黑色素瘤細胞建立了兩種小鼠黑色素瘤模型，並且使用基因工程的小鼠專一性的刪除特定 ILC 族群。然後，他們進行了流式細胞術、單細胞 RNA 測序 (single-cell RNA sequencing) 和多重免疫化學染色，以監測小鼠黑色素瘤和人類患者檢體中的白血球和 ILC 細胞的浸潤。

結果：首先，作者在小鼠和人類黑色素瘤腫瘤中觀察到多種的 ILC 細胞的浸潤。接著作者將 Ret 黑色素瘤細胞注射到 ILC2 缺陷的小鼠中，結果發現在 ILC2 缺陷的小鼠，其腫瘤的生長較快，這說明了 ILC2 在介導抗黑色素瘤的免疫中發揮重要作用。為了了解 ILC2s 調控抗黑色素瘤的免疫機制，他們分析了從黑色素瘤腫瘤中分離的腫瘤浸潤白血球以及它們的基因表現。作者發現到浸潤在腫瘤中的 ILC2s 會產生較高的顆粒球-巨噬細胞株刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)。此外，這種 ILC2s 所分泌的 GM-CSF 能夠幫助嗜酸性白血球的募集、功能以及存活，進而促進抗腫瘤免疫反應。他們還發現 ILC2s 會表達免疫檢查點分子細胞程式死亡-配體 1 (programmed cell death 1, PD-1)，它會抑制 ILC2s 的功能並限制抗腫瘤免疫反應。最後，作者進一步證明，利用重組小鼠 IL-33 蛋白和抗 PD-1 阻斷抗體的合併療法，可以增加 ILC2s 和嗜酸性白血球在黑色素瘤中的浸潤，進而來增強抗腫瘤的免疫反應。

結論：本研究確定了 ILC2s 與嗜酸性白血球在黑色素瘤免疫中的關鍵作用，並提供了增加抗腫瘤免疫的潛在方法。

References:

1. Brüggen MC, Bauer WM, Reininger B, et al. In Situ Mapping of Innate Lymphoid Cells in Human Skin: Evidence for Remarkable Differences between Normal and Inflamed Skin. *J Invest Dermatol.* 2016;136(12):2396-2405
2. Salimi M, Wang R, Yao X, et al. Activated innate lymphoid cell populations accumulate in human tumour tissues. *BMC Cancer.* 2018;18(1):341.