

# 青科沙龙第63期 | 树突状细胞抗肿瘤免疫代谢调控

华安生物 2023-09-08 11:43 发表于浙江

收录于合集

#青科沙龙系列直播

29个



## 树突状细胞抗肿瘤免疫代谢调控



### 本期青科沙龙关键词

糖酵解 抗肿瘤活性

DCs STING信号转导



### 相关介绍

在临床前模型中，肿瘤内注射 STING 激动剂已被证明有利于抗肿瘤免疫和肿瘤免疫治疗。然而，肿瘤细胞和T细胞内 STING 的内在激活可以分别促进肿瘤转移和诱导T细胞死亡。因此，激活DCs固有STING信号传导的治疗策略可能对癌症免疫治疗具有巨大潜力。

有氧糖酵解是活化 DCs 的代谢标志。葡萄糖限制在肿瘤中占主导地位，并导致肿瘤浸润 T 细胞出现糖酵解和生物能缺陷。有氧糖酵解通过 Ifng 转录的表观遗传机制促进 CD4 T 细胞中 IFN- $\gamma$  的表达。重要的是，糖酵解代谢会增加 ATP 的产生，从而驱动磷酸肌醇 3-激酶信号传导，从而增强效应 T 辅助细胞和 CD8 T 细胞免疫。然而，糖酵解途径在肿瘤微环境 (TME) 中的 DCs 固有 STING 信号传导和抗肿瘤功能中的潜在重要性仍未得到探索。

Research Article Immunology Metabolism Open Access | [10.1172/JCI166031](https://doi.org/10.1172/JCI166031)

## Glycolysis drives STING signaling to facilitate dendritic cell antitumor function

Zhilin Hu,<sup>1,2</sup> Xiaoyan Yu,<sup>2</sup> Rui Ding,<sup>2</sup> Ben Liu,<sup>1</sup> Chuanjia Gu,<sup>3</sup> Xiu-Wu Pan,<sup>4</sup> Qiaoqiao Han,<sup>2</sup> Yuerong Zhang,<sup>2</sup> Jie Wan,<sup>2</sup> Xin-Gang Cui,<sup>4</sup> Jiayuan Sun,<sup>3</sup> and Qiang Zou<sup>2</sup>

Published February 23, 2023 - [More info](#)

[View PDF](#)

2023年3月，南京医科大学基础医学院胡志林课题组联合上海交通大学医学院邹强研究员课题组等在 *The Journal of Clinical Investigation* 发表题为“**Glycolysis drives STING signaling to facilitate dendritic cell antitumor function**”的研究论文。该研究阐明了糖酵解在 DCs 介导的抗肿瘤免疫中的重要功能，同时为能量代谢和 STING 信号传导的串扰如何调节 DCs 抗肿瘤活性提供了重要的分子见解。这些结果为改进以 DCs 为中心的免疫疗法提供了重要的范例和策略。

### 1 研究过程

#### 发现① STING信号激活的DCs表现出增强的糖酵解。

研究团队采用了一种公正的系统代谢组学方法来检查 STING 激动剂 cGAMP 诱导骨髓源性 DC (BMDC) 中 STING 激活过程中的葡萄糖代谢变化。结果显示在 cGAMP 刺激的 DCs 中，糖酵解中间体（如丙酮酸和乳酸）的水平显著增加。此外，在 cGAMP 刺激的 DCs 中，柠檬酸、琥珀酸、富马酸和苹果酸等三羧酸中间体的水平也显著上调。

此外，研究团队使用从荷瘤小鼠的脾脏和肿瘤中新鲜分离的 DCs 进行了 RNA 测序。值得注意的是，瘤内 DCs 表现出富集。同时，在肿瘤浸润 DCs 中观察到糖酵解活性增加。相反，肿瘤浸润 DCs 中的 OXPHOS 率降低。这些结果表明 STING 信号激活的 DCs 表现出增强的糖酵解。

#### 发现② 糖酵解的阻断会抑制DCs的抗肿瘤功能。

为了探讨有氧糖酵解在 DCs 抗肿瘤活性中的作用，研究团队将 *Ldha*-floxed 小鼠和 *Ldhb*-floxed 小鼠与 *Cd11c-Cre* 小鼠杂交以获得 *Ldhaf1/flLdhub1/fl*（命名为 WT）和 *Ldhaf1/flLdhub1/fl Cd11c-Cre*（命名为双敲除 [*Ldha/b*-DKO]）小鼠。此外，研究团队使用基于 BMDC 的治疗动物模型来证实 LDHA/LDHB 在 DCs 抗肿瘤功能中的重要性。用 MC38 肿瘤细胞接种 WT 小鼠后，将 cGAMP 处理 WT BMDC 或 LDHA/LDHB 缺陷的 BMDC 注射到荷瘤

小鼠体内。一系列数据表明，**阻断 LDHA/LDHB 介导的有氧糖酵解会抑制DCs介导的抗肿瘤免疫反应。**

### **发现③ 糖酵解驱动DCs中的STING信号传导。**

为了确定糖酵解在 STING 信号事件中的重要性，研究团队分别在存在或不存在糖酵解抑制剂 2-脱氧-D-葡萄糖 (2-DG) 的情况下激活DCs。添加2-DG后，cGAMP刺激的DCs中I型IFN的诱导大大减弱。重要的是，cGAMP 激活后，Ldha/b-DKO DCs 中的糖酵解速率大幅降低。此外，在cGAMP刺激的Ldha/b-DKO DCs中，I型IFN的诱导和STING的磷酸化减少。与这些结果一致，在Tu-DNA刺激后，LDHA/LDHB缺乏降低了糖酵解速率、I型IFN诱导和STING磷酸化。这些数据表明，**抑制DCs中的糖酵解会减弱STING依赖性I型IFN反应。**

### **发现④ 糖酵解增强了STING依赖性DCs抗肿瘤功能。**

为了验证STING对糖酵解介导的DCs抗肿瘤活性的贡献，研究团队在2-DG存在的情况下用cGAMP刺激WT和STING缺陷的BMDC (STING 由 Tmem173 编码)。同时使用基于BMDC的治疗动物模型，研究团队证实了STING活性对于增强糖酵解对DCs抗肿瘤功能的作用的重要性。一系列实验表明，**糖酵解增强了STING依赖性DCs抗肿瘤功能。**

### **发现⑤ 糖酵解通过糖酵解ATP的产生促进STING信号传导。**

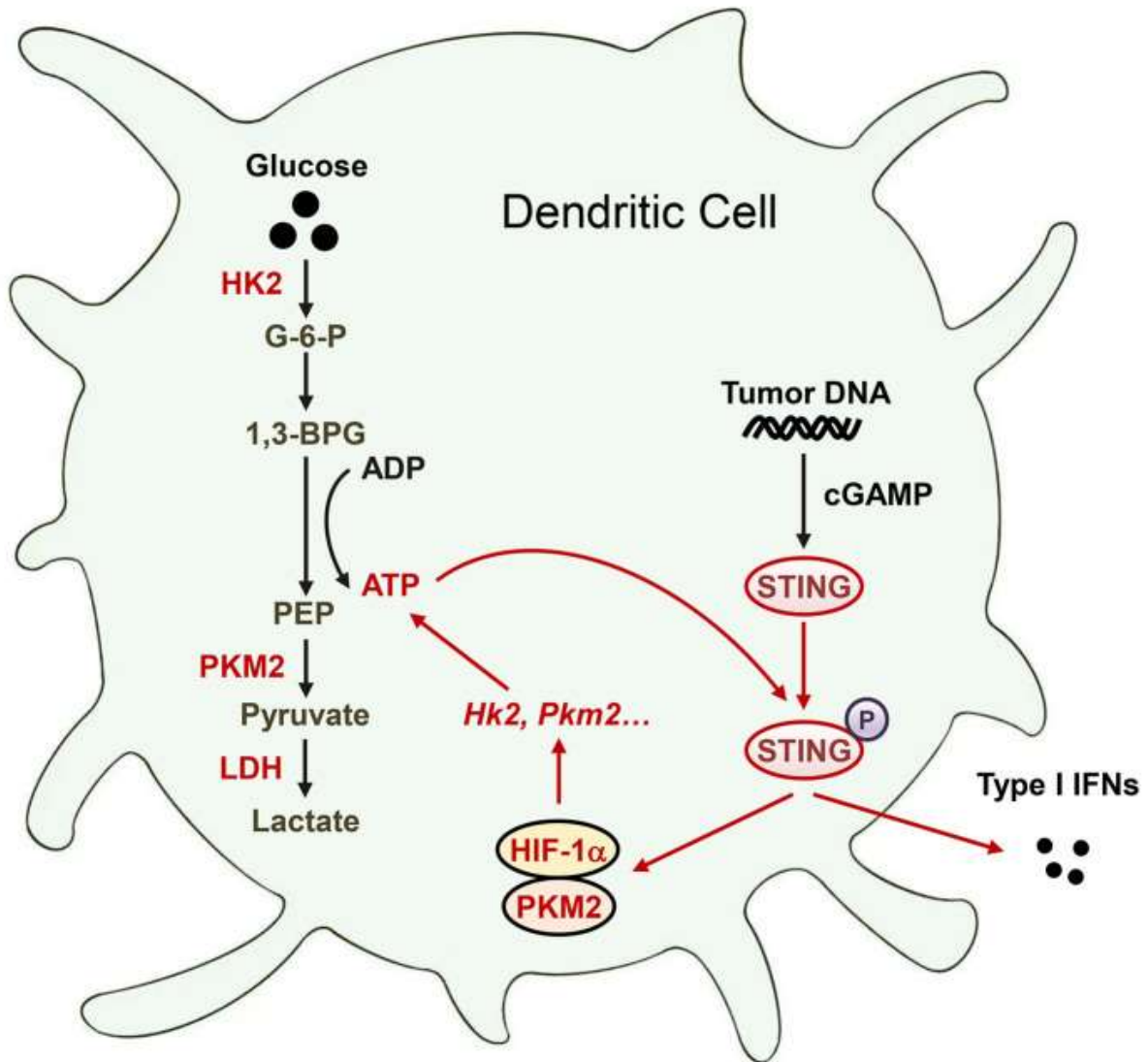
研究团队测试了活化DCs中ATP的细胞水平。在用cGAMP或肿瘤来源的DNA刺激后，活化DCs中的ATP生产能力得到增强。因此研究团队使用链球菌溶血素-O(SLO)将外源ATP递送至DCs，以研究ATP产量减少是否是STING信号传导减少的原因。数据表明，**糖酵解通过糖酵解ATP的产生促进STING信号传导。**

### **发现⑥ 糖酵解促进NSCLC患者DCs中的STING信号传导。**

鉴于糖酵解在DCs抗肿瘤功能中的潜在重要性，研究团队研究了LDHA表达与STING依赖性I型IFN特征之间的关系。有趣的是，LDHA表达与STING信号传导、IFNA表达和IFNB表达呈正相关。接下来，研究团队用2-DG处理新鲜分离的NSCLC DC，以确认NSCLC组织中糖酵解参与STING依赖性I型IFN信号转导。结果表明，**肿瘤浸润DCs中糖酵解的升高促进了人类NSCLC中的STING信号传导。**

### **发现⑦ STING 信号传导促进糖酵解并建立正反馈循环。**

为了确定糖酵解和STING信号传导之间的机制联系，我们使用cGAMP刺激的WT BMDC进行了RNA测序。功能通路富集分析表明，cGAMP刺激显著影响涉及胞质DNA传感和中心碳代谢的通路。TEPP-46治疗抑制了PKM2和HIF-1 $\alpha$ 的诱导，并导致NSCLC DC中STING的激活缺陷。这些发现表明DCs固有的STING激活加速了HIF-1 $\alpha$ 介导的糖酵解并建立了正反馈循环。



机理模式图

## 2 研究结论

糖酵解驱动STING信号传导，从而促进DCs介导的抗肿瘤免疫反应。使用Ldha/Ldhb DCs条件敲除小鼠可以最好地辨别糖酵解对STING依赖性DC抗肿瘤免疫的贡献。LDHA/LDHB缺乏抑制糖酵解代谢和ATP产生，从而减弱STING依赖性I型IFN反应并限制DCs抗肿瘤功能。因此，SLO辅助的ATP细胞内递送恢复了LDHA/LDHB缺陷DCs中的STING信号激活。值得注意的是，

STING信号控制HIF-1 $\alpha$ 介导的糖酵解相关基因的表达，并建立正反馈循环。重要的是，糖酵解促进了来自人类NSCLC组织的DCs中的 STING 信号传导。

研究团队的工作表明，糖酵解途径对于DCs的STING依赖性抗肿瘤活性至关重要，从而定义了DCs固有的STING信号调节的关键代谢机制。

[原文链接](#)

JCI - Glycolysis drives STING signaling to facilitate dendritic cell antitumor function

预 约  直 播



华安生物

已结束直播，可观看回放

[观看回放](#)

青科沙龙第63期 | 树突状细胞抗肿瘤免疫代谢调控

视频号

上海交通大学医学院邹强研究员、上海交通大学附属胸科医院呼吸内科孙加源主任医师、上海交通大学医学院附属新华医院泌尿外科崔心刚教授和南京医科大学基础医学院胡志林教授为本论文共同通讯作者。**南京医科大学基础医学院胡志林教授为本论文第一作者。**

近年来，STING通路的研究一直是科研的热门方向，在调研了一线科研工作者的需求后，**华安生物**联系并邀请到了本文的**第一作者**：南京医科大学高层次引进人才，博士生导师**胡志林**对本项研究进行分享。



青科沙龙 | 第63期



# 树突状细胞抗肿瘤 免疫代谢调控



## 主讲嘉宾：胡志林

南京医科大学高层次引进人才  
博士生导师

### 主讲嘉宾

胡志林，南京医科大学高层次引进人才，博士生导师。2017年博士毕业于苏州大学唐仲英医学研究院；2017-2022年在上海交通大学医学院-上海市免疫学研究所从事博士后研究；2022年9月起受聘于南京医科大学基础医学院免疫学系。课题组主要围绕“免疫细胞代谢与肿瘤免疫”展开研究，相关研究成果揭示糖代谢信号与代谢产物ROS调控免疫细胞功能的新机制，证明AGK、SENP3等作为潜在免疫治疗靶点的可行性，探索靶向免疫细胞代谢增强抗肿瘤免疫应答的新策略，为肿瘤免疫治疗提供新靶点和新思路。相关研究成果以共同通讯作者/第一作者在Cell Metabolism、Molecular Cell、The Journal of Clinical Investigation等杂志发表。

**主办平台：**

华安生物、深究科学、生物世界

**直播时间：**

2023.09.12 20:00-21:00



扫描二维码观看直播

## 嘉 宾 介 绍

胡志林，南京医科大学高层次引进人才，博士生导师。2017年博士毕业于苏州大学唐仲英医学研究院；2017-2022年在上海交通大学医学院-上海市免疫学研究所从事博士后研究；2022年9月起受聘于南京医科大学基础医学院免疫学系。课题组主要围绕“免疫细胞代谢与肿瘤免疫”展开研究，相关研究成果揭示糖代谢信号与代谢产物ROS调控免疫细胞功能的新机制，证明AGK、SENP3等作为潜在免疫治疗靶点的可行性，探索靶向免疫细胞代谢增强抗肿瘤免疫应答的新策略，为肿瘤免疫治疗提供新靶点和新思路。相关研究成果以共同通讯作者/第一作者在Cell Metabolism、Molecular Cell、The Journal of Clinical Investigation等杂志发表。

### 1 嘉宾信息

南京医科大学高层次引进人才，博士生导师——胡志林

### 2 主办平台

华安生物、深究科学、生物世界

### 3 直播时间

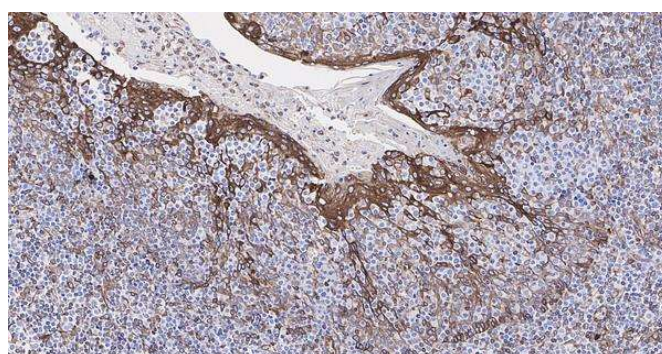
2023年09月12日 20:00-21:00

## 产 品 推 荐



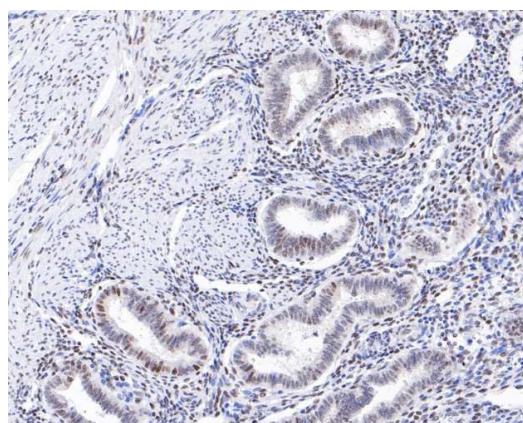
Catalog#	Product title	Species reactivity	Tested applications
R1603-5	Anti-PKM2 Antibody	Human,Mouse,Rat	WB,IF-Cell,IHC-P,FC
ET1609-67	Anti-HIF-1 beta Antibody [ST05-25]	Human	WB,IHC-P
ET1705-68	Anti-STING Antibody [JM03-47]	Human,Rat	WB,FC,IHC-P
HA720082	Anti-CD3 Antibody [JE80-02]	Human	WB,IHC-P,IF-Tissue,IP,mIHC
HA721115	Anti-Ki67 Antibody [SR00-02]	Human,Mouse,Rat	IHC-P,IF-Tissue,mIHC
ET1610-85	Anti-CD14 Antibody [SC69-02]	Human,Mouse	WB,IF-Cell,IHC-P,mIHC
ET1609-52	Anti-CD4 Antibody [ST0488]	Human	WB,IF-Cell,IF-Tissue,IHC-P,FC,mIHC
ET1702-43	Anti-NCAM/CD56 Antibody [JF1021]	Human,Mouse,Zebrafish	WB,IF-Cell,IF-Tissue,IHC-P,FC,IP,mIHC
HA721138	Anti-CD20 Antibody [PD00-02]	Human,Mouse	IHC-P,mIHC
ET1704-43	Anti-CD163 Antibody [JA51-30]	Human	WB,IHC-P,IP,FC,mIHC
HA721154	Anti-c-Kit Antibody [PD00-24]	Human	IHC-P,WB,mIHC
ET1702-73	Anti-S100A9 Antibody [JF096-8]	Human	WB,IF-Cell,IF-Tissue,IHC-P,mIHC
ET1704-23	Anti-FAP Antibody [JA56-11]	Human	WB,IHC-P,mIHC

**Anti-STING Recombinant Rabbit Monoclonal Antibody [JM03-47]**  
**重组兔单抗 | 货号: ET1705-68**



Immunohistochemical analysis of paraffin-embedded human tonsil tissue with Rabbit anti-STING antibody (ET1705-68) at 1/1,000 dilution.

**Anti-HIF-1 beta Recombinant Rabbit Monoclonal Antibody [ST05-25]**  
**重组兔单抗 | 货号: ET1609-67**

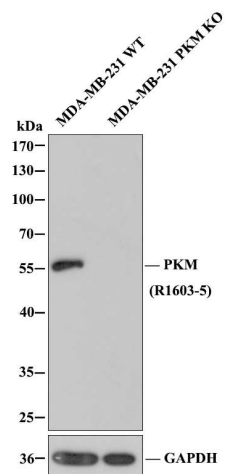


Immunohistochemical analysis of paraffin-embedded human uterus tissue using anti-HIF-1 beta antibody.



## Anti-PKM2 Rabbit Polyclonal Antibody

兔多抗 | 货号: R1603-5



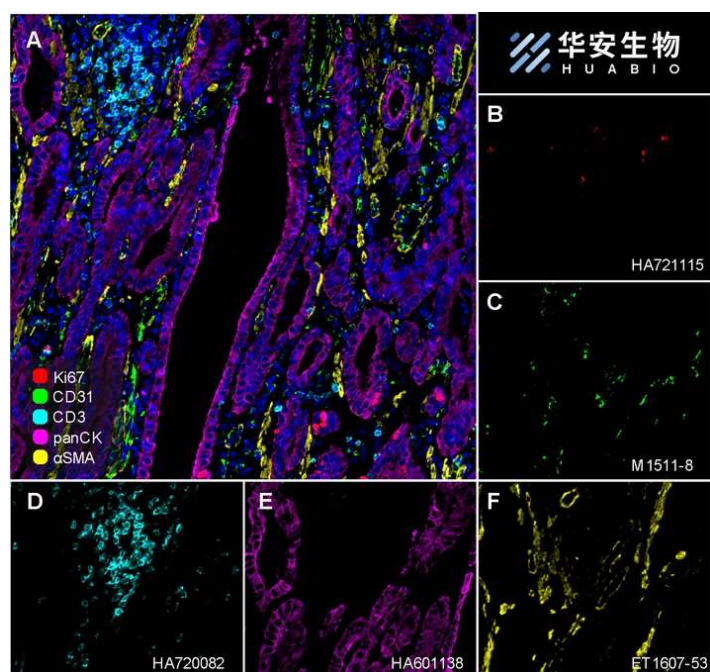
Western blot analysis of PKM with anti-PKM antibody (R1603-5) at 1:500 dilution.

Lane 1: Wild-type MDA-MB-231 whole cell lysate.

Lane 2: PKM knockout MDA-MB-231 whole cell lysate.

## Anti-Ki67 Recombinant Rabbit Monoclonal Antibody [SR00-02]

重组兔单抗 | 货号: HA721115



Human gastric cancer tissue

Ki67(HA721115, red),

CD31(M1511-8, green),

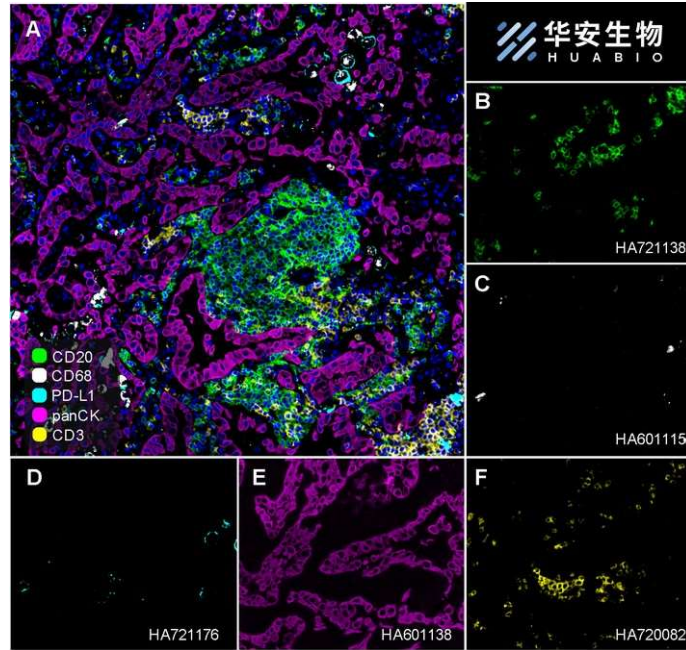
CD3(HA720082, cyan),

panCK(HA601138, magenta),

αSMA(ET1607-53, yellow)

## Anti-CD3 Recombinant Rabbit Monoclonal Antibody [JE80-02]

重组兔单抗 | 货号: HA720082



Human non-small cell lung cancer tissue

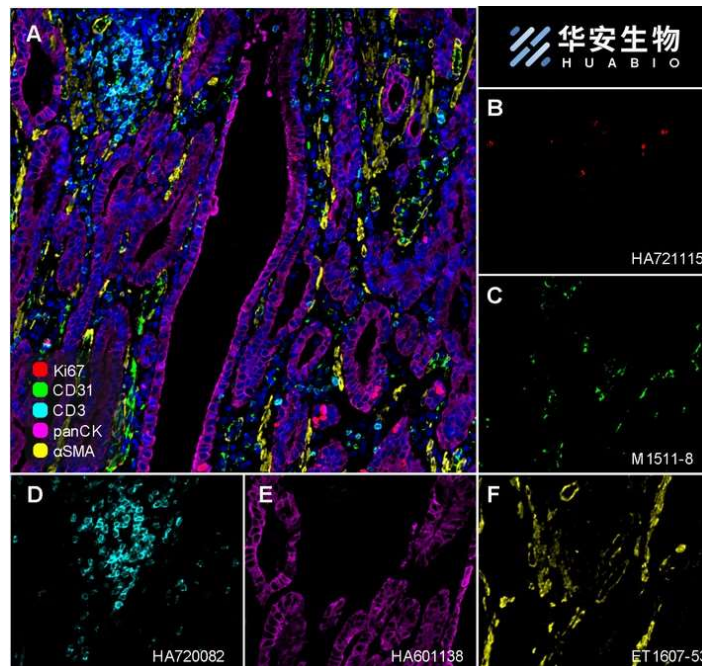
CD20 (HA721138, green),

CD68 (HA601115, gray),

PD-L1 (HA721176, cyan),

panCK (HA601138, magenta),

CD3 (HA720082, yellow)



Human gastric cancer tissue

Ki67(HA721115, red),

CD31(M1511-8, green),

CD3(HA720082, cyan),

panCK(HA601138, magenta),

参考文章:

1.Hu Z, Yu X, Ding R, Liu B, Gu C, Pan XW, Han Q, Zhang Y, Wan J, Cui XG, Sun J, Zou Q. Glycolysis drives STING signaling to facilitate dendritic cell antitumor function. J Clin Invest. 2023 Apr 3;133(7):e166031. doi: 10.1172/JCI166031. PMID: 36821379; PMCID: PMC10065062.

END

杭州华安生物技术有限公司(HUABIO) 成立于2007年, 是抗体、蛋白质和ELISA试剂盒的优秀制造商。公司总部位于浙江杭州, 致力于为全球科学研究的科学家、体外诊断公司以及药物发现的工业客户提供最高品质的产品和技术服务。

公司的目录产品包括重组兔单抗、小鼠单抗、兔多抗、羊驼抗体、荧光直标抗体、二抗、细胞因子/蛋白、ADC药品小分子检测抗体、Elisa Kit等, 产品质量得到了全球顶尖科学家们的高度认可。多名博士组成的科学家团队专攻抗体结构改造及深加工, 拥有一系列有自主专利保护的技术和流程。公司通过了ISO9001和ISO13485质量体系认证, 既保证了科学的严谨性, 又有效地控制了项目周期和成本。

更多信息请访问HUABIO中文官网: [www.huabio.cn](http://www.huabio.cn)。

收录于合集 #青科沙龙系列直播 29

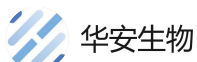
上一篇

青科沙龙第62期 | ARMH3-PI4KB介导  
STING转位及活化机制研究

下一篇

青科沙龙第64期 | 蛋白纤维酶HSPA8抑制程序性细胞坏死

阅读 355



分享 收藏 21 21

写下你的留言