中国科学: 化学 2019 年 第 49 卷 第 8 期: 1037 ~ 1046
SCIENTIA SINICA Chimica chemcn.scichina.com
《中国科学》杂志社 SCIENCE CHINA PRESS

评 述

金属介导的免疫调控与干预: 金属免疫学的兴起与展望

李劼[1†], 郑鹏[1†], 赵劲[1], 陈鹏[2*], 郭子建[1*]

1. 南京大学化学化工学院配位化学国家重点实验室, 南京 210023
2. 北京大学化学与分子工程学院北京分子科学国家研究中心, 北京 100871
†同等贡献
*通讯作者, E-mail: pengchen@pku.edu.cn; zguo@nju.edu.cn

收稿日期: 2019-04-09; 接受日期: 2019-05-06; 网络版发表日期: 2019-07-18
国家重点基础研究发展计划(编号: 2015CB856300)和国家自然科学基金(编号: 91753000)资助项目

摘要 金属元素是生命体的重要组成部分, 金属离子及金属蛋白在包括物质存储运输、能量转化传递、信号转导调控、分子合成降解等在内的几乎所有生命过程中都发挥着重要作用. 金属在免疫系统, 尤其是免疫应答的调控过程中也扮演关键角色, 其调控的异常往往导致疾病的发生. 近年来, 免疫相关的肿瘤治疗方案让人们看到了治愈癌症的希望. 金属元素在免疫应答和肿瘤治疗中的重要作用正逐渐受到关注, 是未来发展的重要方向; 然而, 目前大多数研究仅仅停留在现象描述阶段, 难以在分子层面阐明机制. 本文简要介绍了金属元素在免疫应答过程中的关键作用以及在癌症免疫治疗中的重要应用, 阐述了"金属免疫学"(Metalloimmunology)这一正在兴起的前沿交叉领域的研究范畴、科学价值和发展趋势.

关键词 金属免疫学, 金属离子, 金属药物, 肿瘤免疫, 宿主-病原菌相互作用

1 引言

必需金属元素广泛存在于自然界中, 对生命机体的正常运转起着不可或缺的作用. 多种金属离子在蛋白质等生物大分子的结构、催化活性以及氧化-还原过程中都发挥了关键功能[1,2]. 同时, 金属离子还可以作为第二信使, 参与生命过程的信号转导与调控[3]. 此外, 金属配合物也可以作为药物用于疾病的诊断和治疗. 例如, 用于核磁共振造影的钆配合物以及多种癌症治疗的铂类配合物等[4]. 金属元素在生命过程中的机制研究和特异调控是当前化学与生命科学交叉研究领域的重要内容. 免疫应答是人体识别自我、防御和杀死"敌人", 从而保护自身健康的关键机制, 免疫学研究是生命科学和医学的重要分支. 近年来, 免疫治疗成为发展极其迅速的一种癌症治疗新策略, 它通过重新启动并维持肿瘤-免疫循环, 恢复机体正常的免疫应答, 实现对肿瘤的控制与清除[5]. 目前已有多个肿瘤免疫治疗药物获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准在临床上使用, 使很多晚期肿瘤患者受益[6]. 鉴于其卓越的疗效和创新

引用格式: Li J, Zheng P, Zhao J, Chen P R, Guo Z. Metal-mediated immune regulations and interventions: prospects of the emerging field of metalloimmunology. *Sci Sin Chim*, 2019, 49: 1037–1046, doi: 10.1360/SSC-2019-0040

© 2019 《中国科学》杂志社

性, 免疫治疗被认为是癌症治疗领域最重要的科学突破之一, 并获得了2018年度诺贝尔生理医学奖.

越来越多的证据表明, 金属元素在人体免疫应答的多个方面都发挥着关键作用. 首先, 免疫信号转导是免疫应答的核心过程, 而近年来发现多种金属离子, 如钙、锌、锰和镁等都与免疫细胞的活化有着直接的关系[3]. 其次, 最近的研究发现, 铂类抗癌药物的作用机制与免疫过程密切相关[7]. 最后, 部分金属离子是病原菌所必需的营养物质, 人体免疫细胞进化出了高强度的金属结合蛋白, 通过"抢夺"病原菌所依赖的金属达到杀灭细菌的目的[8]. 本文以这三个方面的研究进展为例, 介绍了金属元素在免疫应答过程中的重要作用以及癌症免疫治疗中的重要应用, 阐述了"金属免疫学"这一正在兴起的前沿交叉领域的范畴和发展愿景(图1).

2 金属离子介导的免疫信号转导

免疫信号转导是免疫系统识别"非我"入侵、启动免疫应答的分子基础. 二价金属离子在免疫信号转导过程中发挥重要作用. 在多种免疫细胞中, 钙离子都作为第二信使参于激活过程[9]. 例如, 在淋巴细胞中, 处于静止状态的细胞内的钙离子浓度维持在较低的水平, 而在受体与抗原表位结合后, 钙离子将通过多种转运途径进入细胞内, 继而通过钙调蛋白(calmodulin)激活免疫信号通路[10]. 钙库操纵性(store-operated calcium)通道介导的钙离子内流是这一过程的主要途径. 钙离子介导的信号转导控制了多种免疫相关蛋白的基因表达, 与免疫细胞的激活、增殖及细胞因子的合成息息相关, 甚至还参与了免疫细胞的迁移和内吞等[9]. 在临床实践中, 抑制钙离子相关的免疫信号通路是控制自免疫疾病的常用手段, 如作用于钙调磷酸酶(calcineurin)的环孢霉素A就是器官移植领域的抗排斥核心药物[11]. 近年来, 其他二价阳离子在免疫信号转导中的重要作用逐渐受到重视并成为研究的热点. 镁离子及锌离子的动态平衡被发现用来调控免疫信号转导, 是潜在的第二信使[3]. 例如, 镁离子在获得性免疫的T细胞和B细胞激活中发挥重要作用, 直接或间接参与T细胞受体和B细胞受体的下游信号通路[12]. 而锌离子在T细胞激活的过程中通过提高胞内浓度来抑制蛋白酪氨酸磷酸酶1 (SHP-1)与T细胞抗原受体(TCR)的结合从而维持激活信号和钙离子的内流[13].

值得指出的是, 金属离子在免疫信号转导过程中的功能不只限于第二信使. 我国研究者发现, 在T细胞

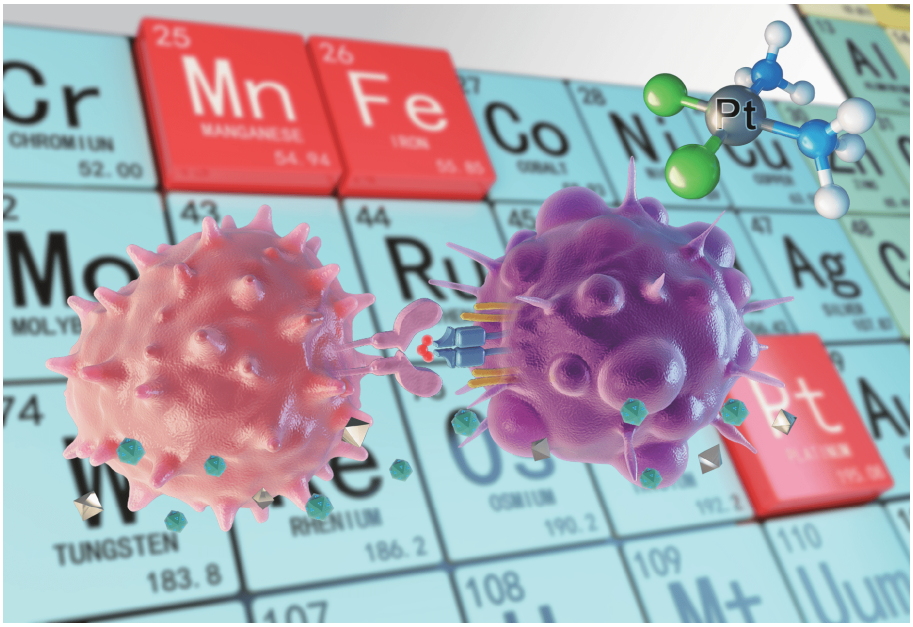


图 1 金属免疫学: 金属介导的免疫调控与干预研究(网络版彩图)
Figure 1 Metalloimmunology: metal-mediated immune regulations and interventions (color online).

激活的过程中, 钙离子还可以通过调节脂质电荷来促进T细胞受体的激活[14]. 这一工作揭示了钙离子通过改变环境中的电荷来放大免疫信号, 实现TCR介导的T细胞激活的新机制. 具体而言, 静息状态下CD3ε/ζ胞质段(CD3CD)与酸性磷脂的静电相互作用, 抑制了未受刺激的T细胞中自发性的免疫受体酪氨酸活化基序(ITAM)磷酸化; 而少量TCR的激活发生后, TCR周围局部钙离子浓度会提高, 从而中和酸性磷脂, 打破静息状态下的这种静电相互作用, 帮助周围未接触抗原刺激的TCR分子的磷酸化, 从而将初始的TCR活化信号放大. 这也解释了TCR如何通过信号放大机制对极低浓度的特异抗原产生有效响应. 另外, 他们用非生理环境的锶离子替代钙离子也有相同的反馈效应, 排除了这一现象是由钙离子作为第二信使的信号通路所介导.

金属离子在先天免疫中也发挥重要的信号转导作用. 环状GMP-AMP合成酶-干扰素激活蛋白(cGAS-STING)通路可以感知细胞质中的双链DNA, 促进多种抗病毒基因包括I型干扰素的表达. 这一重要的先天免疫通路与癌症、病毒感染、免疫性疾病等直接关联, 是免疫领域中的热点方向[15,16]. 最近我国研究者发现, 当宿主细胞被病毒感染时, 线粒体膜电位遭到破坏、细胞器酸化, 这些受损的细胞器会向细胞质及细胞外释放储存的锰离子来作为内源的信号分子, 从而强烈激活细胞内的cGAS-STING通路, 使细胞获得抗病毒能力(图2)[17]. 释放到胞外的锰离子则通过循环系统被远处的巨噬细胞、树突状细胞及淋巴细胞摄取, 进一步促进激活这些细胞的天然免疫反应. 因此, 锰离子可以被看作是细胞内先天免疫的激活剂和警报素. 体外定量实验表明, 低浓度的锰离子(<1 mM)可以显著提高cGAS响应DNA及合成第二信使cGAMP的能力, 同时增强STING与cGAMP的结合. 这些发现解释了锰离子如何通过cGAS-STING通路调控先天免疫过程中细胞对DNA病毒的响应. 相应的结论更在活体实验中得到了确认, 当缺少锰元素时, 小鼠对DNA病毒的抵抗能力显著下降. 有意思的是, 研究者们还发现DNA诱导的cGAS的相分离可以增强cGAS的酶催化活性, 促使第二信使cGAMP产生, 进而影响先天免疫信号转导[18]. 在研究中, 他们考察了金属离子对相分离这一重要机制的影响, 体外结果表明锌离子、锰离子及钴离子都对cGAS-DNA的相分离有不同程度的增强作用, 并增强cGAS的酶催化活性(图2). 研究者此后还证

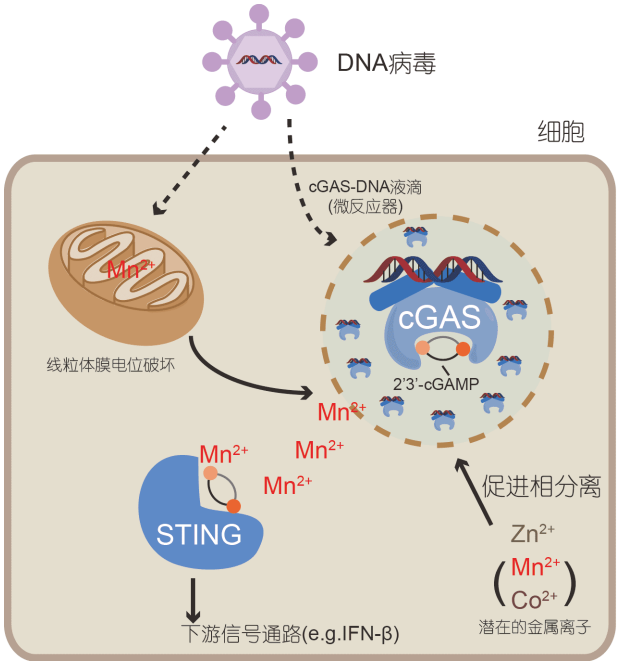


图 2　金属离子在先天免疫的cGAS-STING通路中发挥重要的辅助作用(网络版彩图)

Figure 2　Metal ions play a vital role in the cGAS-STING pathway of innate immune (color online).

实, 锰离子在NLRP3炎症小体信号通路和外泌体介导的ASC释放中发挥放大器的作用, 与神经免疫密切相关[19]. 因此, 锰离子和锌离子作为先天免疫的激活剂的机制研究可能才刚刚开始. 这些金属离子是否在天然情况下通过促进cGAS相分离来激活先天免疫, 是否通过外泌体发挥警报作用远程激活其他免疫细胞, 这些问题都值得深入研究.

除了天然的营养金属元素会介导免疫信号转导, 工业生产和环境中的重金属会在人体积蓄, 从而参与炎症反应相关的免疫调控, 并引发相关疾病[20]. 例如, 金属镍引起的接触性皮炎在工业国家是最为多发的接触性超敏反应之一. 实验证明, 人源Toll样受体4(TLR4)可以通过两个特异的组氨酸残基结合二价镍离子从而激活巨噬细胞介导的增敏过程, 释放白介素和干扰素, 继而激发T细胞免疫[21]. 事实上, 金属镍介导的超敏反应非常复杂, 镍离子在干扰先天免疫信号通路的同时还会参与树突状细胞上与抗原呈递相关的主要组织相容性复合体II (MHCII)和CD86等细胞表面辅助激活受体的调控, 从而干预获得性免疫过程, 引起皮肤患处的过度免疫[20,22]. 我国研究者最新开发了诸

多针对TLR的小分子抑制剂来调控自免疫疾病，相信通过这些小分子能够更好地研究金属在自免疫疾病中如何发挥作用, 进而开发出对应的药物[23,24].

以上研究充分说明，金属离子一方面在免疫信号转导中发挥非常重要的作用，新的工作机制不断被发现；另一方面，免疫信号转导中涉及的金属离子的种类和作用机制复杂多样，尚有很多问题需要厘清. 以锌离子为例，作为重要的营养元素，锌离子在免疫系统的发育和维持具有决定性的作用[25]. 急性缺锌导致的细胞内锌的动态平衡破坏可引发严重的免疫抑制, 同时影响先天免疫和获得性免疫. 而慢性的缺锌则会激活炎症反应，引起类风湿等自身免疫疾病. 这些临床和实验现象让锌成为公认的免疫营养元素. 但是, 目前关于内源锌离子调控免疫信号转导的具体分子机理并不明确. 除了免疫细胞内金属参与的信号转导, 病原体在抵抗免疫杀伤的过程中如何利用金属进行信号转导也值得关注. 总之, 深入研究金属元素与免疫信号转导的关系对于理解免疫系统的工作原理和开发相关免疫药物都非常重要.

3 金属药物与肿瘤免疫

作为多种癌症首选化疗方案中的核心药物, 铂类配合物在临床上广泛应用[26]. 这类药物传统作用机理是通过与肿瘤细胞DNA上的碱基配合形成加合物，干扰DNA的复制和转录, 从而通过诱导DNA的断裂和错误编码来杀伤癌细胞. 肿瘤在发生发展过程中一直在与免疫系统进行博弈，经过免疫系统“筛选”而生长起来的癌细胞都进化出了一定程度的“免疫逃逸”的本领[5]. 根据临床文献的报道, 金属药物在直接诱导癌细胞死亡的同时还参与到肿瘤与免疫的博弈之中，改变两者间的平衡，甚至克服癌细胞的“免疫逃逸”[7]. 实际上, 早在Rosenberg[27]发现顺铂的抗肿瘤活性不久即提出顺铂的抗癌机制可能与免疫有关. 在肿瘤免疫大获成功之后，金属药物是否能够通过免疫系统调控发挥治疗癌症的效果受到了很多的关注. 关于金属药物与肿瘤免疫药物联用的临床实验有很多正在进行，其中Keytruda (PD-1抗体)联合培美曲塞及卡铂的治疗方案已被FDA批准用于既往晚期NSCLC患者(非鳞癌)的一线治疗[28]. 在实验层面, 研究者证明, 奥沙利铂在免疫缺陷的SCID小鼠肠癌模型中完全没有疗效，而在免疫正常的小鼠肠癌模型中却能有效抑制肿瘤生长，其他铂类药物也有相同趋势但效果不显著[29]. 临床和基础实验的结果都证明，金属药物的抗癌效果与免疫细胞的存在与否直接相关，甚至在特定条件下部分铂类药物的抗癌效果完全依赖于免疫细胞.

与体外的癌细胞杀伤实验不同，肿瘤内部是一个非常复杂的环境，金属药物不仅与肿瘤细胞发生作用, 还可能对肿瘤微环境中的免疫细胞、肿瘤血管内皮细胞、肿瘤成纤维细胞等产生影响，过程与机制非常复杂. 即使仅简单考虑免疫细胞与肿瘤细胞的相互作用, 金属药物的作用也是多方面的，而非传统观念认为的金属药物只会杀伤快速增值的免疫细胞来抑制免疫系统. 与之相反, 金属药物可能通过多种途径来激活肿瘤免疫的微环境(图3). 首先，金属药物可以使癌细胞变得容易被免疫系统识别和杀伤，恢复“免疫监视”. 例如，金属药物可诱导癌细胞表面的压力信号分子大量上调[30]，如MICA/MICB等应激蛋白，从而使癌细胞更容易被先天免疫系统中的自然杀伤细胞等识别；金属药物可以通过诱导癌细胞突变来产生“肿瘤新生抗原”或“肿瘤相关抗原”并同时协助癌细胞表面组织相容性复合物(MHC)分子表达量上调[31,32]，使癌细胞在获得性免疫中呈递抗原的特异性和结合力大大增强，从而高效激活特异的杀伤性T细胞等. 金属药物还可诱导癌细胞死亡的多种表面受体如死亡受体的高表达[33],

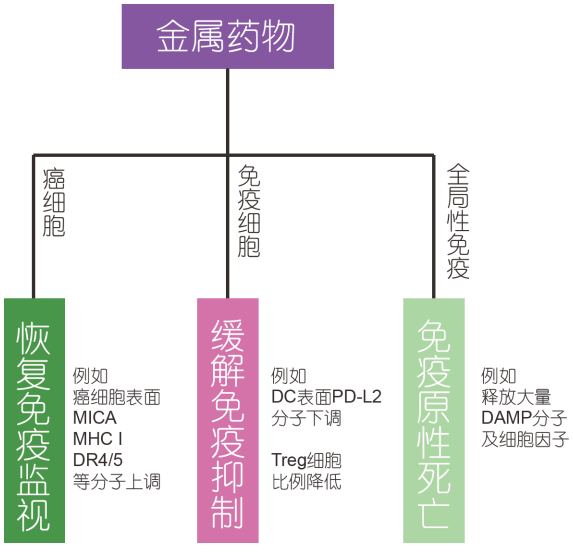


图 3 金属药物在肿瘤免疫中扮演多重角色(网络版彩图)
Figure 3 Metal drugs interact with the cancer-immune interface through different ways (color online).

导致癌细胞对免疫细胞表面的死亡配体分子及其分泌的细胞杀伤因子变得敏感, 使其更容易被免疫系统杀伤. 其次, 金属药物可以通过直接作用于免疫细胞来改善肿瘤微环境的免疫抑制. 有报道发现, 用铂类药物对树突状细胞(DC)进行预处理导致其表面PD-L2的表达量降低[34], 从而解除免疫检查点介导的免疫抑制. 而奥沙利铂与白介素7联用可以选择性地杀伤调节性T细胞, 或者可以提升杀伤性T细胞和调节性T细胞之间的比例(CTL/Treg)[35,36], 从而降低调节性T细胞对杀伤性T细胞的抑制并减少肿瘤微环境中免疫抑制因子的释放(如白介素10). 最后, 金属药物可以通过诱导癌细胞的免疫原性死亡(ICD)系统性地触发整个肿瘤免疫循环[37]. 金属药物和其他放化疗手段有可能会诱导肿瘤细胞的ICD过程, 触发整个免疫系统的识别和攻击, 这与通常的凋亡方式是免疫耐受的有所不同. ICD过程是一个协作式的免疫激活程序, 包含了从先天免疫到获得性免疫的多个过程, 涉及之前讨论的多个肿瘤免疫活化的方式. 作为与其他免疫耐受的程序性死亡方式的区别, 当细胞发生ICD过程时会呈递或者释放特定的损伤相关的分子模式(DAMP), 从而介导肿瘤细胞与肿瘤微环境中表达特定模式识别受体(PRR)的免疫细胞相互作用[38]. 最核心的DAMP分子包括分子伴侣蛋白CRT、热休克蛋白HSP70/90、DNA损伤增敏分子HMGB1以及可内源大量释放的腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)等[7]. 当然, ICD过程的完成还必须有大量细胞因子和化学趋化因子的帮助, 并最终完成免疫细胞对肿瘤细胞的识别和杀伤, 即所谓“找我”和“吃我”的全过程.

经过初步总结可以发现, 金属药物对肿瘤微环境的影响是多方面的, 有些甚至难以自洽. 以上讨论的金属药物介导的免疫激活在一定程度上是表型和初步机理的罗列, 它们并非同步发生. 或者说, 金属药物在采取某种方式激活肿瘤免疫的同时, 还可能存在另一种机制来抑制肿瘤微环境中的免疫细胞. 现阶段, 金属药物是促进肿瘤免疫还是抑制肿瘤免疫取决于多种因素, 包括患者的免疫状态、肿瘤类型、金属药物的结构、使用剂量、联合用药情况等. 但可以确定的是, 金属药物, 特别是铂类药物, 在肿瘤免疫中可以发挥重要的调控和干预作用, 未来极有可能成为肿瘤免疫这场对抗中的重要武器. 其实, 目前金属配合物混乱复杂的免疫调控功能正是化学家接受挑战的重要机遇. 通过精巧的设计和创新的合成手段, 化学家可以通过不同的化学结构来放大金属药物的免疫激活功能, 并同时降低它们的广谱杀伤效果, 最终通过药物联用等方式实现治疗效果的提升和副作用的减轻. 由于ICD过程是一个系统性的肿瘤免疫激活途径, 机理相对清晰, 因此开发金属药物来诱导新的ICD过程是值得考虑的方向. 这也是目前迫使肿瘤从“冷”到“热”转化, 增加实体瘤中肿瘤浸润免疫细胞的重要手段[39]. 事实上, 在传统的DAMP分子介导的免疫激活信号之外还有很多新的途径, 比如, 线粒体DNA的大量释放可以诱导细胞内的核酸相关的PRR的激活[40], 如TLR3/7/8/9或cGAS-STING通路[38], 继而释放大量的干扰素来驱动ICD过程. 另一方面, 线粒体在半胱氨酸剥夺的铁死亡中也十分重要[41]. 因此, 靶向线粒体的金属药物在诱导具有免疫原性的新型程序性死亡方面有很大前景. 值得指出的是, 我国研究者设计的非传统金属抗癌药物以线粒体为靶标, 通过同时抑制线粒体代谢和糖酵解过程, 可诱导癌细胞进入低代谢状态, 从而“饿死”癌细胞[42].

总之, 肿瘤免疫时代的到来并不是金属药物发展的终点, 相反, 这给金属药物的设计带来新机遇和新思路. 结合肿瘤免疫领域新的分子机理和设计需求以及配位化学及合成化学所提供的丰富分子空间, 新型金属药物将与免疫检查点药物、免疫细胞疗法等肿瘤免疫手段一起为肿瘤的临床治愈开辟新的途径[43].

4 过渡金属参与的宿主-病原菌相互作用

宿主-病原菌相互作用的过程中, 宿主免疫系统一旦无法控制病原菌的生长就会导致感染性疾病的发生. 在抗生素出现之前的漫长岁月里, 人体免疫系统与病原菌在相互对抗中共同进化, 形成了各自完备的“武器库”, 而在这场“军备竞赛”中过渡金属是双方抢夺的重要“战略资源”[8,44]. 过渡金属对人体和病原菌来说都是必需的营养元素, 是支撑很多酶反应的催化中心, 然而其含量过高或者过低都会影响生命过程[45]. 因此, 生命体内过渡金属元素的水平受到精确调控. 基于这一原理, 人体的先天免疫系统进化出所谓的“营养免疫”机制, 通过调节病原菌生长环境中的金属离子的浓度来抑制病原菌生长, 甚至直接杀伤. 铁、锌、锰、铜等过渡金属元素都是生命体必需的, 身体内铁和锌的

含量较大，锰的含量较少，而铜的含量则被严格控制[46]. 宿主利用过渡金属元素抑制病原菌的生长有多种方式，包括调节激素水平控制身体中金属的整体代谢、表达金属转运蛋白将吞噬体中的金属离子外排、分泌能够螯合金属离子的抗菌蛋白等[46,47].

铁元素的储量在地壳所有元素中排名第四，也是人体中含量最丰富的过渡金属元素[48]. 各种形式的铁元素在成年人身体中大概有3~5 g，很大一部分被卟啉络合形成铁卟啉来载氧和储氧[48]. 氧气是所有生命活动的基础，因此宿主需要牢牢把握铁元素的控制权. 在人体内，二价铁大多被卟啉络合后封存在红细胞内，而三价铁离子则被各种形式的储铁蛋白包裹在细胞内，细菌需要破坏宿主设置的重重障碍才能接触到铁元素[8]. 与此同时，免疫系统在受到病原菌攻击后，会通过释放白介素6等细胞因子来提升铁调素的含量[49]. 这是一种调节铁的整体代谢水平的激素蛋白，提升它的浓度可以降低血清中的铁含量. 另外，已经被免疫细胞吞噬的病原菌也会被宿主细胞通过铁元素的限制来进一步杀伤. 例如, 巨噬细胞会在吞噬体表面表达转运蛋白NRAMP1来将被吞噬的细菌周围的二价铁和二价锰全部泵出细胞器[50]. 总的来说，宿主中利用各种途径限制病原菌在宿主体内利用铁. 为了生存，病原菌也有多种途径来应对宿主对铁元素的隔离. 其中最重要的是，它们进化出了针对各种形式铁元素的转运通道，铁的配合物、储铁蛋白和游离的二价铁都可以被病原菌转运至胞内，进而通过胞内的分解系统将被结合的铁元素释放出来进行利用.

在这场有关过渡金属的“争夺战”中，进化出配位能力更强的分子来螯合金属是取胜的关键(图4). 病原菌在获取铁的过程中会合成一类较强的铁载体(siderophores), 其分子结构多为多肽，如铁色素[51]. 另一方面, 人体又会分泌更强的金属螯合蛋白来应对挑战. 这些金属螯合蛋白的分泌是受免疫系统调控的. 当感染发生时，细胞炎症因子，如Th17细胞分泌的白介素17/22, 可以诱导上皮细胞分泌脂笼蛋白-2 (lipocalin-2)和钙卫蛋白(calprotectin)等金属螯合蛋白[52,53]. 与此同时，上皮细胞还会分泌化学趋化因子将中性粒细胞招募到感染位置，从而释放更高浓度的乳铁传递蛋白(lactoferrin)、脂笼蛋白-2 (lipocalin-2)和钙卫蛋白(calprotectin)来结合不同的金属元素(图4)[47]. 脂笼蛋白-2主要针对铁元素，对有很强siderophore分泌能力的病原菌通

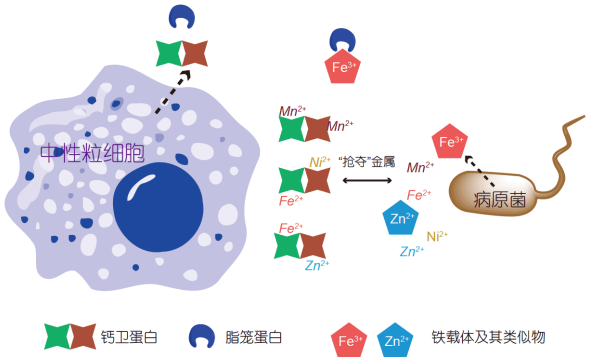


图 4 过渡金属参与的宿主-病原菌相互作用(网络版彩图)
Figure 4 Transition metals in host-pathogen interactions (color online).

常作用较弱，而钙卫蛋白则能够同时结合锌、锰、铁等多种金属元素，能够有效抑制病原菌的生长，是主要的高丰度抗菌蛋白之一. 钙卫蛋白是S100蛋白质家族中的S100A8与S100A9的异源四聚体[54]. 免疫细胞和上皮细胞向胞外分泌大量S100家族中的各类蛋白, 其中S100A8与S100A9的异源二聚体在胞外高浓度的钙离子(2 mM)作用下形成四聚体，从而产生了具有高金属结合力、高抗菌能力和高稳定性的钙卫蛋白，在与病原菌争夺过渡金属元素的第一线发挥作用[47]. S100家族蛋白的分布也有所不同，钙卫蛋白主要是在深层组织中发挥作用，而S100A7主要在上皮细胞表面释放, 通过结合锌离子来阻止细菌的入侵[55].

宿主在抵抗病原菌的过程中通常会打出相互辅助的“组合拳”. 例如, 研究者发现通过钙卫蛋白螯合锰离子和释放活性氧物种是中性粒细胞采取的互相配合的抑菌手段[56]. 这是因为螯合锰离子会抑制细菌中锰依赖的超氧化物歧化酶的活性，使得病原菌对后续活性氧的攻击失去抵抗能力. 相对应地，病原菌针对活性氧物种也有应对机制. 我国研究者与国际合作者最近发现，在抗生素及其他氧化压力下，病原菌会通过内源的二价铜离子作为生理信号来诱导全局性的转录抑制因子MarR形成四聚体，使其不能抑制下游耐药基因的表达，从而激活病原菌的多重耐药性[57]. 铜离子在宿主-病原菌相互作用过程中的功能还不止于此. 在先天免疫细胞吞噬细菌的过程中，干扰素会诱导细胞表面一价铜的内转运蛋白(CTR1)表达，从而向细胞中输送一价铜离子[58]. 胞内的ATOX1蛋白会结合铜离子并将它们运送到吞噬体表面的一价铜转运蛋白ATP7A上

并向含有细菌的吞噬体内输送一价铜离子[59]. 吞噬体内一价铜离子含量的上升会导致细菌内铁硫簇的破坏、产生活性氧物种等, 这些反应会进一步破坏细菌的代谢过程并对细菌内的多种生物分子造成损伤, 从而达到杀菌的目的. 这一过程与NRAMP1介导的吞噬体内铁离子的外排结合, 使吞噬体内有利的铁元素含量降低而有害的一价铜含量上升, 最终让吞噬体成为宿主杀伤深度入侵病原菌的场所.

宿主-病原菌相互作用是先天免疫领域研究的重点, 以金属元素为研究对象的“营养免疫学”是这一领域非常有特色的研究方向. 由于整个细菌种属的基因库庞大, 其中有很多金属蛋白的功能尚不明确, 病原菌跟宿主之间共同进化了很长时间, 所以很多特殊的“营养免疫”机制仍不清楚. 研究宿主和病原菌内金属元素的动态平衡、解析新的金属螯合蛋白结构、探索细菌如何在金属缺乏的条件下进化生存是该领域未来研究的方向, 可以为新型抗菌策略的开发提供思路.

5 金属免疫学: 兴起与展望

金属和免疫之间有着天然的紧密联系, 金属广泛地参与了细胞的免疫应答、免疫相关蛋白质的结构和功能调控, 以及免疫治疗的调节等多个环节. 深入、系统地了解金属与免疫的关系对揭示免疫应答的分子机制、解析免疫相关生物大分子的工作原理, 以及发掘金属药物与免疫疗法的协同策略等都具有重要意义. 针对这些问题的研究将是化学与生命科学、医学的天然交叉点, 具有重要的理论意义和实用价值. “金属免疫学”这一全新的前沿交叉方向正初露端倪并迅速成长, 将为免疫学的基础研究开辟新的思路、提供新的技术方法, 也将为基于免疫原理的临床治疗开拓新的途径.

需要指出的是, 金属免疫学虽然具有广阔的前景, 但目前还处在萌芽阶段, 对金属在免疫过程中的机制研究缺少系统性的思路和有力的工具, 大多数研究还停留在现象描述阶段而难以深入, 与免疫治疗相关领域的实质性交叉融合还很缺乏. 可喜的是, 这一现象正在得到改善. 在以往的金属药物与肿瘤免疫调节的研究中, 由于其过程复杂、具体机理不清, 导致很多有非常好表现的工作却无法产生较大的学术影响. 最近, 德国和美国的研究者联合在*Cell*杂志发文, 报道了他们在“金属药物治疗”与“肿瘤免疫调控”二者关联机制研究方面的最新进展[60]. 在高分化浆液性卵巢癌病人中有15%的病人对铂类药物长期敏感并从中受益. 通过多层次的蛋白质组学分析, 该工作发现这类病人的癌细胞内都过表达一种被称作CT45的蛋白, 能够通过与PP4蛋白相互作用阻止癌细胞对铂类药物引起的DNA损伤的修复. 与此同时, CT45蛋白降解后还可作为一种肿瘤抗原, 激活杀伤性T细胞, 起到“一石二鸟”的效用. 这一新发现的CT45蛋白, 将金属药物治疗和肿瘤的获得性免疫二者有机地结合了起来, 揭示了分子层面的工作机制, 对金属药物的使用具有指导意义, 也为金属药物与免疫应答、免疫治疗关系的研究提供了范例. 在论文撰写过程中, *Science*杂志又以封面文章的形式发表了钾离子在肿瘤免疫环境中对T细胞代谢的影响, 并提出了在过继性细胞疗法中, 通过加入高浓度钾离子来增强T细胞干性, 进而增强治疗效果[61]. 而最新发表在*Nature*杂志的研究还揭示了肿瘤免疫中T细胞通过干扰素引起肿瘤细胞的铁死亡[62].

金属免疫学这一新兴的领域具有广阔的前景和重要的价值, 但同时也面临诸多挑战. 相关领域的研究者们应迅速行动起来, 借鉴化学生物学这一新兴交叉学科以往在驱动生命科学、医学等研究中的经验, 尽快在生物无机化学与免疫学这两个传统研究领域之间打通堵点, 构筑桥梁, 促进新研究模式的形成, 实现金属相关化学生物学研究对免疫科学的驱动, 更好地服务国家健康战略, 并推动我国在这一交叉科学领域跻身国际前列.

致谢 感谢北京大学生命科学学院蒋争凡教授和清华大学药学院尹航教授参与讨论并提供重要建议, 特此一并致谢.

参考文献

1 Andreini C, Bertini I, Cavallaro G, Holliday GL, Thornton JM. *J Biol Inorg Chem*, 2008, 13: 1205–1218

2 Liu J, Chakraborty S, Hosseinzadeh P, Yu Y, Tian S, Petrik I, Bhagi A, Lu Y. *Chem Rev*, 2014, 114: 4366–4469

3 Chaigne-Delalande B, Lenardo MJ. *Trends Immunol*, 2014, 35: 332–344
4 Mjos KD, Orvig C. *Chem Rev*, 2014, 114: 4540–4563
5 Dougan M, Dranoff G, Dougan SK. *Annu Rev Cancer Biol*, 2019, 3: 55–75
6 Ribas A, Wolchok JD. *Science*, 2018, 359: 1350–1355
7 Englinger B, Pirker C, Heffeter P, Terenzi A, Kowol CR, Keppler BK, Berger W. *Chem Rev*, 2019, 119: 1519–1624
8 Hood MI, Skaar EP. *Nat Rev Microbiol*, 2012, 10: 525–537
9 Vig M, Kinet JP. *Nat Immunol*, 2009, 10: 21–27
10 Ferretti AP, Bhargava R, Dahan S, Tsokos MG, Tsokos GC. *Front Immunol*, 2018, 9: 2113
11 Fathman CG, Myers BD. *N Engl J Med*, 1992, 326: 1693–1695
12 Li FY, Chaigne-Delalande B, Kanellopoulou C, Davis JC, Matthews HF, Douek DC, Cohen JI, Uzel G, Su HC, Lenardo MJ. *Nature*, 2011, 475: 471–476
13 Yu M, Lee WW, Tomar D, Pryshchep S, Czesnikiewicz-Guzik M, Lamar DL, Li G, Singh K, Tian L, Weyand CM, Goronzy JJ. *J Exp Med*, 2011, 208: 775–785
14 Shi X, Bi Y, Yang W, Guo X, Jiang Y, Wan C, Li L, Bai Y, Guo J, Wang Y, Chen X, Wu B, Sun H, Liu W, Wang J, Xu C. *Nature*, 2013, 493: 111–115
15 Ablasser A, Chen ZJ. *Science*, 2019, 363: eaat8657
16 Chen Q, Sun L, Chen ZJ. *Nat Immunol*, 2016, 17: 1142–1149
17 Wang C, Guan Y, Lv M, Zhang R, Guo Z, Wei X, Du X, Yang J, Li T, Wan Y, Su X, Huang X, Jiang Z. *Immunity*, 2018, 48: 675–687
18 Du M, Chen ZJ. *Science*, 2018, 361: 704–709
19 Sarkar S, Rokad D, Malovic E, Luo J, Harischandra DS, Jin H, Anantharam V, Huang X, Lewis M, Kanthasamy A, Kanthasamy AG. *Sci Signal*, 2019, 12: eaat9900
20 Saito M, Arakaki R, Yamada A, Tsunematsu T, Kudo Y, Ishimaru N. *Inter J Mol Sci*, 2016, 17: 202
21 Schmidt M, Raghavan B, Müller V, Vogl T, Fejer G, Tchaptchet S, Keck S, Kalis C, Nielsen PJ, Galanos C, Roth J, Skerra A, Martin SF, Freudenberg MA, Goebeler M. *Nat Immunol*, 2010, 11: 814–819
22 Nasorri F, Sebastiani S, Mariani V, De Pità O, Puddu P, Girolomoni G, Cavani A. *J Invest Dermatol*, 2002, 118: 172–179
23 Li J, Csakai A, Jin J, Zhang F, Yin H. *ChemMedChem*, 2016, 11: 154–165
24 Zhang S, Hu Z, Tanji H, Jiang S, Das N, Li J, Sakaniwa K, Jin J, Bian Y, Ohto U, Shimizu T, Yin H. *Nat Chem Biol*, 2018, 14: 58–64
25 Hojyo S, Fukada T. *J Immunol Res*, 2016, 2016: 1–21
26 Johnstone TC, Suntharalingam K, Lippard SJ. *Chem Rev*, 2016, 116: 3436–3486
27 Rosenberg B, Vancamp L, Trosko JE, Mansour VH. *Nature*, 1969, 222: 385–386
28 Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, Domine M, Clingan P, Hochmair MJ, Powell SF, Cheng SYS, Bischoff HG, Peled N, Grossi F, Jennens RR, Reck M, Hui R, Garon EB, Boyer M, Rubio-Viqueira B, Novello S, Kurata T, Gray JE, Vida J, Wei Z, Yang J, Raftopoulos H, Pietanza MC, Garassino MC, Garassino MC. *N Engl J Med*, 2018, 378: 2078–2092
29 Jungwirth U, Xanthos DN, Gojo J, Bytzek AK, Körner W, Heffeter P, Abramkin SA, Jakupec MA, Hartinger CG, Windberger U, Galanski M, Keppler BK, Berger W. *Mol Pharmacol*, 2012, 81: 719–728
30 Zingoni A, Fionda C, Borrelli C, Cippitelli M, Santoni A, Soriani A. *Front Immunol*, 2017, 8: 1194
31 Dempsey JL, Seshadri RS, Morley AA. *Cancer Res*, 1985, 45: 2873–2877
32 Wan S, Pestka S, Jubin RG, Lyu YL, Tsai YC, Liu LF. *PLoS ONE*, 2012, 7: e32542
33 Falschlehner C, Schaefer U, Walczak H. *Immunology*, 2009, 127: 145–154
34 Lesterhuis WJ, Punt CJA, Hato SV, Eleveld-Trancikova D, Jansen BJH, Nierkens S, Schreibelt G, de Boer A, Van Herpen CML, Kaanders JH, van Krieken JHJM, Adema GJ, Figdor CG, de Vries IJM. *J Clin Invest*, 2011, 121: 3100–3108
35 Gou HF, Huang J, Shi HS, Chen XC, Wang YS. *PLoS ONE*, 2014, 9: e85789
36 McCoy MJ, Lake RA, van der Most RG, Dick IM, Nowak AK. *Br J Cancer*, 2012, 107: 1107–1115
37 Terenzi A, Pirker C, Keppler BK, Berger W. *J Inorg Biochem*, 2016, 165: 71–79
38 Rivera Vargas T, Apetoh L. *Immunol Rev*, 2017, 280: 175–193
39 Galon J, Bruni D. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18: 197–218

40 Chen D, Tong J, Yang L, Wei L, Stolz DB, Yu J, Zhang J, Zhang L. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115: 3930–3935

41 Gao M, Yi J, Zhu J, Minikes AM, Monian P, Thompson CB, Jiang X. *Mol Cell*, 2019, 73: 354–363.e3

42 Wang K, Zhu C, He Y, Zhang Z, Zhou W, Muhammad N, Guo Y, Wang X, Guo Z. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58: 4638–4643

43 Sun Y, Jin S, Wang X, Guo Z. *Prog Chem*, 2018, 30: 1573–1583 (in Chinese) [孙悦文, 金素星, 王晓勇, 郭子建. 化学进展, 2018, 30: 1573–1583]

44 Casadevall A, Pirofski L. *J Infect Dis*, 2001, 184: 337–344

45 Lopez CA, Skaar EP. *Cell Host Microb*, 2018, 23: 737–748

46 Diaz-Ochoa VE, Jellbauer S, Klaus S, Raffatellu M. *Front Cell Infect Microbiol*, 2014, 4: 2

47 Zygiel EM, Nolan EM. *Annu Rev Biochem*, 2018, 87: 621–643

48 Beard JL. *J Nutrit*, 2001, 131: 568S–580S

49 Arezes J, Jung G, Gabayan V, Valore E, Ruchala P, Gulig PA, Ganz T, Nemeth E, Bulut Y. *Cell Host Microb*, 2015, 17: 47–57

50 Nevo Y, Nelson N. *Biochim Biophysica Acta*, 2006, 1763: 609–620

51 Rakin A, Schneider L, Podladchikova O. *Front Cell Inf Microbio*, 2012, 2: 151

52 Aujla SJ, Chan YR, Zheng M, Fei M, Askew DJ, Pociask DA, Reinhart TA, McAllister F, Edeal J, Gaus K, Husain S, Kreindler JL, Dubin PJ, Pilewski JM, Myerburg MM, Mason CA, Iwakura Y, Kolls JK. *Nat Med*, 2008, 14: 275–281

53 Valeri M, Raffatellu M. *Pathogens Dis*, 2016, 74: ftw111

54 Donato R, R. Cannon B, Sorci G, Riuzzi F, Hsu K, J. Weber D, L. Geczy C. *Curr Mol Med*, 2013, 13: 24–57

55 Gläser R, Meyer-Hoffert U, Harder J, Cordes J, Wittersheim M, Kobliakova J, Fölster-Holst R, Proksch E, Schröder JM, Schwarz T. *J Invest Dermatol*, 2009, 129: 641–649

56 Kehl-Fie TE, Chitayat S, Hood MI, Damo S, Restrepo N, Garcia C, Munro KA, Chazin WJ, Skaar EP. *Cell Host Microb*, 2011, 10: 158–164

57 Hao Z, Lou H, Zhu R, Zhu J, Zhang D, Zhao BS, Zeng S, Chen X, Chan J, He C, Chen PR. *Nat Chem Biol*, 2014, 10: 21–28

58 Kim BE, Nevitt T, Thiele DJ. *Nat Chem Biol*, 2008, 4: 176–185

59 White C, Lee J, Kambe T, Fritsche K, Petris MJ. *J Biol Chem*, 2009, 284: 33949–33956

60 Coscia F, Lengyel E, Duraiswamy J, Ashcroft B, Bassani-Sternberg M, Wierer M, Johnson A, Wroblewski K, Montag A, Yamada SD, López-Méndez B, Nilsson J, Mund A, Mann M, Curtis M. *Cell*, 2018, 175: 159–170.e16

61 Vodnala SK, Eil R, Kishton RJ, Sukumar M, Yamamoto TN, Ha NH, Lee PH, Shin MH, Patel SJ, Yu Z, Palmer DC, Kruhlak MJ, Liu X, Locasale JW, Huang J, Roychoudhuri R, Finkel T, Klebanoff CA, Restifo NP. *Science*, 2019, 363: eaau0135

62 Wang W, Green M, Choi JE, Gijón M, Kennedy PD, Johnson JK, Liao P, Lang X, Kryczek I, Sell A, Xia H, Zhou J, Li G, Li J, Li W, Wei S, Vatan L, Zhang H, Szeliga W, Gu W, Liu R, Lawrence TS, Lamb C, Tanno Y, Cieslik M, Stone E, Georgiou G, Chan TA, Chinnaiyan A, Zou W. *Nature*, 2019, 569: 270–274

Metal-mediated immune regulations and interventions: prospects of the emerging field of metalloimmunology

Jie Li[1†], Peng Zheng[1†], Jing Zhao[1], Peng R. Chen[2*], Zijian Guo[1*]

[1] *State Key Laboratory of Coordination Chemistry, School of Chemistry and Chemical Engineering, Nanjing University, Nanjing 210023, China*
[2] *Beijing National Laboratory for Molecular Sciences, College of Chemistry and Molecular Engineering, Peking University, Beijing 100871, China*
†*These authors contributed equally to this work.*
**Corresponding authors (email: pengchen@pku.edu.cn; zguo@nju.edu.cn)*

Abstract: Metals are essential components in living systems. Metal ions as well as metalloproteins play an important role in almost all life processes, including materials storage and transportation, energy conversion and transfer, signal transduction and regulation, and molecules synthesis and degradation. Metals are also key players in immune system, especially the regulation of immune response, and misregulation of metals often cause a broad range of diseases. In recent years, cancer immunotherapy has shown significant promise and made people see the hope of curing cancer. The important role of metal elements in immune response and cancer therapy is gradually receiving attention and is the future direction in cancer immune; however, most of current research only have phonotypical descriptions but limited to clear molecular mechanism. This paper will briefly introduce the pivotal role of metal elements in the immune response process as well as their cutting-edge applications in cancer immunotherapy, and clarify the research category, scientific value and future development of this emerging frontier, which we terms as “Metalloimmunology”.

Keywords: Metalloimmunology, metal ions, metal drugs, cancer immunology, host-pathogen interactions

doi: 10.1360/SSC-2019-0040