

新闻中心

(/homes/Index/news/4/4.html)

综合新闻 (/homes/Index/news/20/20.html)

通知公告 (/homes/Index/news/21/21.html)

学术科研 (/homes/Index/news/22/22.html)

工会新闻 (/homes/Index/news/24/24.html)

党委通讯 (/homes/Index/news/25/25.html)

Cell | 张泽民课题组揭示结直肠癌靶向髓系细胞的免疫治疗机理

日期: 2020-04-20

结直肠癌是一种胃肠道中常见的恶性肿瘤，也是世界范围内死亡率排名第四的癌症。PD-1抗体已被批准用于对部分结直肠癌患者的临床治疗中。由于免疫系统是一个复杂可调节系统，理解免疫系统中各种免疫细胞的状态及其与肿瘤细胞之间的相互作用机制可以为免疫治疗提供更加明确的指导。单细胞测序便为以更高的分辨率解析肿瘤微环境提供了工具。

2020年4月16日，北京大学张泽民课题组联合北京大学人民医院申占龙课题组及美国安进（Amgen）公司Jackson G. Egen、Yu Xin团队，在国际期刊Cell上以Article形式发表题为**Single-Cell Analyses Inform Mechanisms of Myeloid-Targeted Therapies in Colon Cancer**的研究论文。该研究在单细胞水平对结直肠癌患者的肿瘤微环境，尤其是髓系类群进行了系统性的刻画，分析了肿瘤相关巨噬细胞的类群特征、谱系发育及细胞间相互作用关系。基于以上结果，研究团队分别在接受anti-CSF1R和anti-CD40激动剂的小鼠肿瘤测序，并揭示了这两种靶向髓系细胞的免疫治疗策略潜在的作用机理。

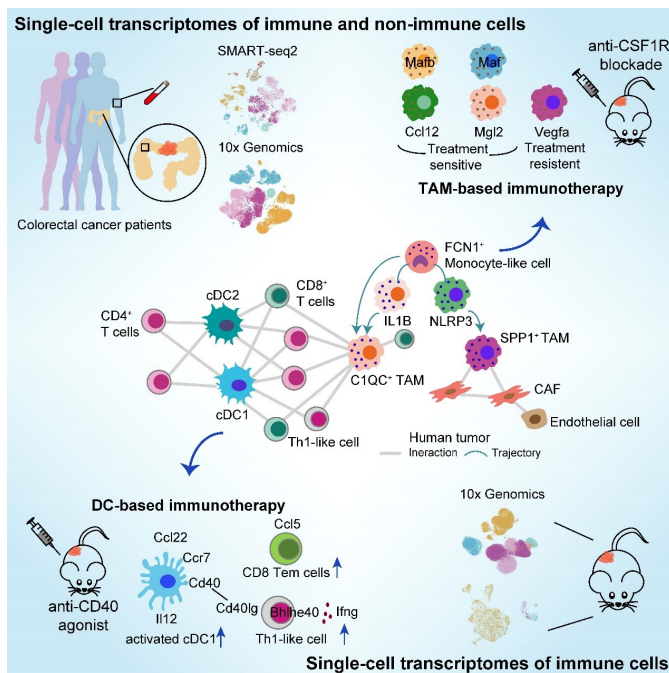


图 课题总体设计与免疫治疗作用机制

研究者首先结合了10x及Smart-seq2两种技术，对结肠癌患者的肿瘤组织、癌旁正常组织及外周血中的CD45⁺免疫细胞及CD45⁻非免疫细胞进行了单细胞转录组测序，绘制了结肠癌免疫图谱。研究发现结肠癌内的肿瘤相关巨噬细胞可以被分为SPP1⁺ TAM和C1QC⁺ TAM两个具有不同发育来源、不同细胞功能及不同细胞间相互作用关系的细胞类群。通过单细胞转录组测序和流式细胞术，研究者发现SPP1⁺ TAM和C1QC⁺ TAM在肿瘤微环境中具有不同的基因表达谱和信号通路活性。此外，研究者还利用CRISPR-Cas9基因编辑手段在小鼠模型中探究了anti-CSF1R阻断型抗体及anti-CD40激动剂的作用机制。研究发现，anti-CSF1R阻断型抗体会影响处在细胞周期中的巨噬细胞的增殖，其会特异性地靶向C1QC⁺ TAM特征的巨噬细胞，却不会对具有SPP1⁺ TAM特征的巨噬细胞起到作用。Anti-CD40激动剂则可以通过激活DC细胞、促进Bhlhe40⁺ Th1细胞克隆增生以及增强T细胞间的迁移能力及Treg细胞与Treg细胞类群间的转换能力来发挥其免疫治疗作用。

该工作对此前团队针对结肠癌肿瘤浸润T细胞的研究有很好的延续性和前瞻性。此前研究中发现MSI结肠癌病人中会富集一群BHLHE40⁺ Th1样细胞，认为可能是该类细胞更好的原因之一。而对于MSS病人的治疗响应仍缺乏认识。在此项结合人鼠单细胞转录组的工作中，团队首次发现靶向DC的治疗策略anti-CD40可以显著地提高此类细胞的水平。该工作为结肠癌免疫治疗策略提供一定的指导。而靶向TAM的药物机制的研究，将大大有助于后续靶点的挖掘及新的治疗策略的开发。

北京大学北大-清华生命科学联合中心CLS博士后张雷博士，北京大学生命科学学院博士生李子逸、Amgen公司炎症与肿瘤部Katarzyna M. Skrzypczynska博士为该论文的通讯作者。北京大学生命科学学院，ICG和CLS张泽民教授、Amgen科学家Jackson G. Egen博士和Xin Yu博士以及北京大学人民医院胃肠外科申占龙教授为该论文的共同通讯作者。肿瘤免疫部负责人欧阳文军博士对此研究提供了宝贵建议。该研究得到国家重点研发计划，国家自然科学基金，ICG和Amgen的支持和资助。

原文链接：[https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(20\)30341-X](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(20)30341-X) ([https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(20\)30341-X](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(20)30341-X))

上一篇：[Nature Communications | 吴虹课题组揭示PI3K/AKT信号通路和戊糖磷酸代谢通路之间的相互调控 \(/homes/Index/news_cont/22/14967.html\)](#)

下一篇：[Nature Communications | 邓兴旺实验室朱丹萌课题组发现光形态建成关键促进因子HY5功能新层面 \(/homes/Index/news_cont/22/14960.html\)](#)

友情链接：

- 北京大学国家级生物学实验教学示范中心 (<http://biojzx.pku.edu.cn/>)
- 蛋白质与植物基因研究国家重点实验室 (<http://www.pepge.pku.edu.cn/>)
- 膜生物学国家重点实验室 (<http://www.biomembrane.tsinghua.edu.cn/>)
- 细胞增殖与分化教育部重点实验室 (<http://www.cellbiology.pku.edu.cn/>)

联系我们：

- 地址：北京市海淀区颐和园路5号
- 金光生命科学大楼
- 电话：010-62757794



北大生科官方微信