



营养与健康所组织干细胞与免疫研究组揭示乳腺癌转移前微环境调控的新机制

发布时间: 2024-12-25 【字体: 大 中 小】 【打印】 【关闭】

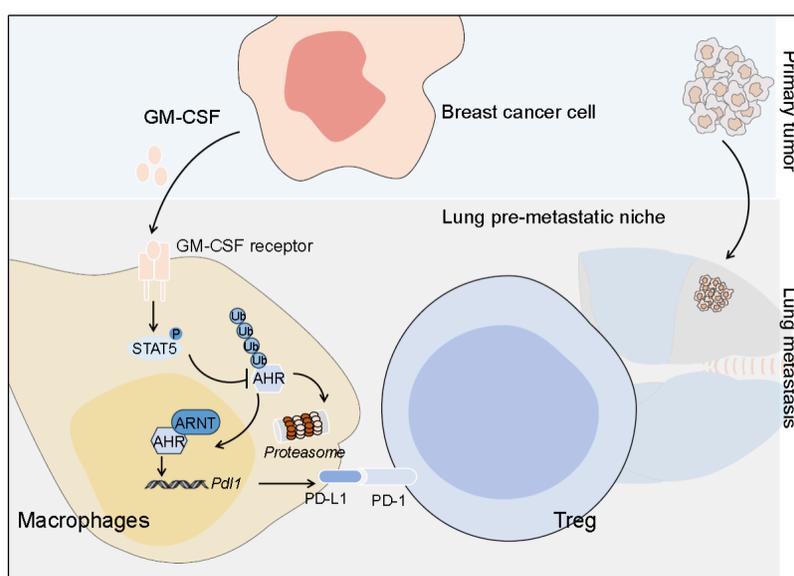
12月18日，国际学术期刊*Signal Transduction and Targeted Therapy*在线发表了中国科学院上海营养与健康研究所组织干细胞与免疫研究团队题为“Macrophages promote pre-metastatic niche formation of breast cancer through aryl hydrocarbon receptor activity”的最新研究成果。该研究揭示了巨噬细胞上芳香烃受体（Aryl hydrocarbon receptor, AHR）塑造乳腺癌转移前免疫微环境的新机制，并为靶向转移前微环境，增强抗肿瘤免疫提供了潜在的治疗策略。

乳腺癌患者死亡的主要原因是远端器官转移。大量证据表明，在肿瘤细胞到达远端转移器官之前，会形成一种特殊的组织微环境，称为转移前微环境（Pre-metastatic niche, PMN），以支持肿瘤细胞的定植、存活和生长。PMN以血管完整性异常、细胞外基质重塑，以及抑制性免疫微环境等为主要特征。肿瘤细胞释放的细胞因子和生长因子等因素在动员和募集骨髓来源细胞以及调控PMN形成中发挥着关键作用。值得注意的是，阻断PMN形成的关键分子可以有效抑制肿瘤转移。因此，深入理解PMN形成的机制对于发现潜在的治疗靶点，预防或减少肿瘤转移至关重要。

肿瘤微环境中大量浸润的巨噬细胞在肿瘤的进展和转移中发挥关键作用。随着肿瘤微环境的不断演变，巨噬细胞逐渐适应这一环境，并获得免疫抑制的表型，这一表型不仅帮助肿瘤逃逸免疫监视，还进一步加速肿瘤的进展和向远端器官的转移。然而，关于PMN中的巨噬细胞如何建立免疫抑制微环境并促进肿瘤远端器官转移的机制，目前尚未完全明确。利用小鼠三阴性乳腺癌细胞原位肺转移模型，本研究深入解析了乳腺癌进展过程中肺部巨噬细胞功能的变化特征。研究发现，肺部巨噬细胞AHR活性在乳腺癌进展中呈现动态变化。在乳腺癌进展早期，巨噬细胞中Ahr表达和活性逐渐上调，在乳腺癌细胞原位接种12天时，到达峰值。通过分析乳腺癌肺部转移前微环境中各类型巨噬细胞（肺泡巨噬细胞、间质巨噬细胞和单核来源巨噬细胞）的比例，研究发现肺泡巨噬细胞为主要的巨噬细胞类型，并明确在PMN中，AHR在肺泡巨噬细胞的细胞核定位明显增多。为了探究原发肿瘤释放的信号对肺部巨噬细胞AHR活性的影响，研究团队分别使用肿瘤接种2周的小鼠血清以及乳腺癌细胞条件培养基处理巨噬细胞，发现这两者均可以增强AHR表达，提高其活性，提示肿瘤来源的因子在调控AHR活性中发挥了核心作用。

在进一步的机制研究中，研究揭示了巨噬细胞中的AHR活性受到乳腺癌细胞释放的粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF）的调控。AHR作为重要的转录因子，通过直接结合*Pdl1*的启动子区域，导致巨噬细胞表面PD-L1表达上调，进而促进PMN中调节性T细胞的分化，从而塑造免疫抑制状态的肺部转移前微环境，支持乳腺癌细胞的定植与生长。巨噬细胞缺失Ahr的小鼠尽管原位乳腺癌生长不受影响，但是呈现为乳腺癌肺部转移的明显减少，且小鼠的存活率显著提高。同时，研究揭示了GM-CSF诱导的STAT5激活，通过抑制AHR泛素化，升高转移前微环境中巨噬细胞的AHR水平，进而提高其活性。与此同时，结合乳腺癌患者的样本分析，研究明确了AHR、PD-L1和调节性T细胞调节轴与乳腺癌进展的关系，并发现高AHR表达与乳腺癌患者预后不良相关。该研究揭示了原发肿瘤来源的因子操控远端器官的促肿瘤转移免疫微环境形成的新机制。

中国科学院上海营养与健康研究所博士毕业生姜旭，博士研究生王嘉祺为该论文的共同第一作者，王莹研究员、时玉筋研究员和李清副研究员为论文的共同通讯作者。该工作得到了中国科学院上海营养与健康研究所邱菊研究员、胡国宏研究员、王跃祥研究员的大力支持，以及所级公共技术中心分析测试技术平台、实验动物技术平台的支持。该研究得到了国家重点研发计划项目、国家自然科学基金委项目的资助。

原文链接: <https://www.nature.com/articles/s41392-024-02042-5#Sec2>

图：乳腺癌细胞释放GM-CSF调控肺脏巨噬细胞AHR信号，塑造转移前免疫抑制微环境，促进乳腺癌细胞的肺部定植与生长

» 上一篇：上海光机所在面向双锥对撞点火方案的纳秒激光时空调控方面取得新进展

» 下一篇：Adv Mater | 个性化纳米疫苗激活B细胞介导抗肿瘤免疫应答

