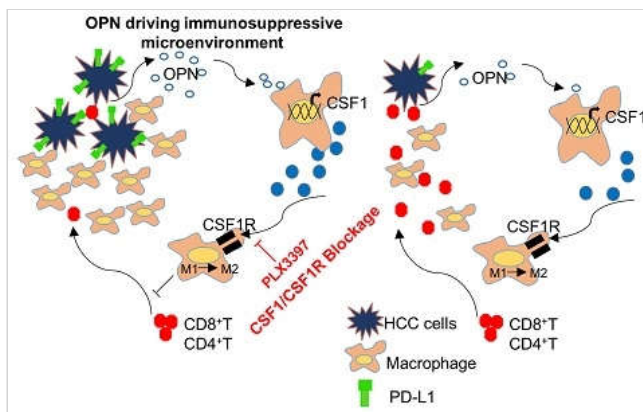




## 附属华山医院普外科团队合作研究揭秘肝癌免疫逃逸新机制

作者：朱迎 来源：附属华山医院 发布时间：2019-04-03 中字体

近日，复旦大学附属华山医院普外科教授钦伦秀、董琼珠团队与美国MD安德森癌症中心教授洪明奇合作研究揭秘了肝癌免疫逃逸的新机制，发现了提高免疫治疗疗效的新途径。3月22日，研究成果以《阻断骨桥蛋白诱导的集落刺激因子1通路逆转巨噬细胞极化协同增强肝癌细胞免疫检查点PD-L1抗体疗效》（“Disruption of tumour-associated macrophage trafficking by the osteopontin-induced colony-stimulating factor-1 signalling sensitises hepatocellular carcinoma to anti-PD-L1 blockade”）为题在线发表于《肠病学》（*Gut*）。钦伦秀、董琼珠和洪明奇为本文的共同通讯作者，附属华山医院普外科朱迎等为本文的第一作者。



该研究发现，肝癌转移促进基因骨桥蛋白（Osteopontin, OPN）通过刺激微环境中巨噬细胞分泌过量集落刺激因子1（colony-stimulating factor-1, CSF1），从而招募巨噬细胞，进一步将其驯化为肿瘤相关巨噬细胞（TAM），并上调肝癌细胞表面免疫检查点程序性死亡配体1（PD-L1）进行表达，营造抑制性免疫微环境。使用CSF1受体抑制剂（PLX3397）后，可显著抑制肿瘤内TAM浸润、增加肿瘤内CD8+T淋巴细胞浸润和杀伤活性，重塑肝癌微环境，协同增强免疫检查点PD-L1抗体的疗效。

肿瘤免疫治疗是近年来癌症治疗领域的重大进展，靶向阻断PD-1/PD-L1免疫检查点抗体疗法在癌症免疫治疗中更是具有里程碑式的意义。但这其中也存在治疗反应率较低、原发性/继发性耐药等问题，如何提高有效率、克服耐药是研究的热点与难点。癌细胞与微环境相关对话，通过“免疫编辑”等途径，营造抑制性免疫微环境，从而发生免疫逃逸，是影响免疫治疗疗效的重要方面。近三年来，钦伦秀团队相继在*Cancer Cell*、*Cell Metabolism*和*Hepatology*等期刊发表癌症转移研究成果发现，OPN是促进肝癌转移的重要基因，可用于肝癌转移复发的预测与监测，并发现微环境炎症免疫反应失衡（Th1/Th2偏移）促进肝癌转移，其中CSF1是“元凶”。

该研究是在上述研究成果基础上，通过应用OPN敲除小鼠、不同转移细胞系、动物模型和临床样本等，进一步研究发现肝癌细胞来源的过量OPN通过PI3K-AKT-p65通路刺激巨噬细胞分泌CSF1，激活巨噬细胞CSF1/CSF1R通路，促进巨噬细胞趋化及M2型极化，促进Th1/Th2偏移，并上调肝癌细胞PD-L1的表达，营造抑制性免疫微环境，导致肝癌免疫逃逸。从“种子”（癌细胞）与“土壤”（肿瘤微环境）对话的全新角度解析了OPN促进肝癌转移的机制。更为重要的是，发现阻断巨噬细胞CSF1/CSF1R通路，可逆转抑制性免疫微环境，增加肿瘤内CD8+T淋巴细胞浸润和杀伤活性，协同增强免疫检查点PD-L1抗体的抗OPN高表达肝癌的疗效。该研究为肝癌患者的个体化免疫治疗提供了新思路，有望成为免疫治疗防治术后转移复发的新策略。

[推荐](#) [收藏](#) [打印](#) [关闭](#)

[本周新闻排行](#)

[相关链接](#)

全文链接: <https://gut.bmj.com/content/early/2019/03/22/gut.jnl-2019-318419.long>

相关文章

已有0位网友发表了看法

 查看评论

我也来说两句!

验证码:

[网站导航](#)

[投稿须知](#)

[投稿系统](#)

[新闻热线](#)

[投稿排行](#)

[联系我们](#)

复旦大学党委宣传部(新闻中心)版权所有, 复旦大学党委宣传部网络宣传办公室维护

Copyright©2010 news.fudan.edu.cn All rights reserved.