

科学研究 SCIENTIFIC RESEARCH

快速导航

- 科研资讯 (ArticleList.aspx?CID=35)
- 科学发展与前景 (ArticleList.aspx?CID=36)
- 科研平台 (ArticleList.aspx?CID=37)
- 研究队伍 (ArticleList.aspx?CID=38)
- 基金项目 (ArticleList.aspx?CID=39)
- 发表论文 (ArticleList.aspx?CID=40)
- 研究成果 (ArticleList.aspx?CID=41)
- 发明专利 (ArticleList.aspx?CID=42)
- 学术委员会 (ArticleList.aspx?CID=4490)
- 伦理委员会 (ArticleList.aspx?CID=4491)

首页 (/) > 科学研究 (ArticleList.aspx?CID=6) > 科学发展与前景 (/Study/ArticleList.aspx?CID=36)

中山大学肿瘤防治中心张力教授团队研究成果：鼻咽癌颗粒酶基因拷贝数丢失或可导致免疫治疗耐受

2021/4/9 11:58:56 来源: 阅读数: 4010

热门资讯 (0)

- 1 常见伦理审查问题 (ArticleShow.aspx?)
- 2 肿瘤防治中心2022年研究生招生导师名单
- 3 中山大学肿瘤防治中心2022年度免试硕士生
- 4 中山大学附属肿瘤医院瓶装饮用水、桶装
- 5 中国教育工会中山大学肿瘤医院委员会应
- 6 中山大学附属肿瘤医院2021-2023年医
- 7 中山大学附属肿瘤医院疫情防控消毒服务
- 8 中山大学附属肿瘤医院2021年夏季清凉

推荐资讯 (0)

- 1 我中心徐瑞华团队与加州大学Kang
- 2 我中心曾木圣课题组与北京大学白凡
- 3 中山大学肿瘤防治中心云云飞和李斌
- 4 癌细胞来源外泌体携带 miR24 抑制 T
- 5 肿瘤防治中心研究团队再次发现新的鼻

专题专栏 (/Topic)

Open access

Original research



Copy number loss in granzyme genes confers resistance to immune checkpoint inhibitor in nasopharyngeal carcinoma

Yuxiang Ma,¹ Xi Chen,² Ao Wang,³ Hongyun Zhao,¹ Qingguang Lin,⁴ Hua Bao,³ Yang Zhang,¹ Shaodong Hong,² Wanxiangfu Tang,³ Yan Huang,² Yunpeng Yang,² Xue Wu,³ Yang Shao,^{3,5} Wenfeng Fang,² Li Zhang²

鼻咽癌 (NPC) 是一种起源于鼻咽部上皮的头颈癌, 在东南亚人群中发病率很高。与其他头颈部癌症不同, 鼻咽癌的特征是广泛的EB病毒(EBV)感染, 而EB病毒潜伏感染可以逃避宿主天然免疫杀伤, 进而驱动肿瘤的发生。以PD-1/L1为代表的免疫检查点抑制剂近年来发展迅速, 成为抗癌治疗的新希望。复发或转移性鼻咽癌(R/M NPC)的免疫治疗也得到关注, 纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、卡瑞利珠单抗和特瑞普利单抗等国内外药厂的PD-1免疫检查点抑制剂纷纷开启了针对鼻咽癌的临床试验, 但普遍表现为单药有效率偏低, 仍有不少患者不能从免疫治疗中获益。所以, 找到鼻咽癌免疫治疗的生物标记物, 筛选优势人群非常重要, 目前尚少有深入的研究探索鼻咽癌患者对抗PD-1治疗的长期生存率及生物标记物。

中山大学肿瘤防治中心张力教授团队 (马宇翔、陈曦、赵洪云共同一作; 方文峰共通讯作者) 分析了复发或转移NPC患者肿瘤组织的分子特征, 揭示了颗粒酶家族预测NPC患者对抗PD-1治疗的反应, 及该途径的功能丧失与存活率降低有关的机制, 为复发或转移NPC患者抗PD-1治疗的潜在生物标志物的研究提供了新的见解。该研究以原创文章, 于2021年03月18日在线发表在Journal for ImmunoTherapy of Cancer。

2016年3月至2018年1月间,本研究入组的复发或转移NPC患者分别参加了卡瑞利珠单抗和纳武单抗药物相关的针对晚期实体瘤的I期临床试验。其中,卡瑞利珠单抗试验招募了33名处于剂量递增阶段的NPC患者和60名处于剂量扩展阶段的NPC患者,纳武单抗试验招募了33名处于剂量递增阶段的NPC患者。在进行抗PD-1治疗前,入组患者可提供基线肿瘤样品和匹配的外周血(图1),最终有60例患者肿瘤样本完成全外显子测序(WES)。



(/Topic)

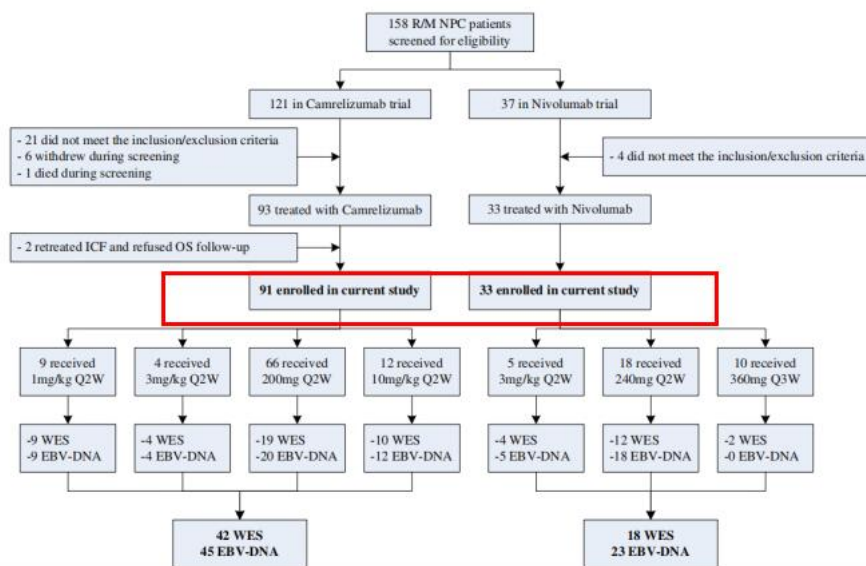


图1 入组患者治疗和检测情况

1. 整个队列生存分析

本研究回顾性分析了124例复发/转移鼻咽癌患者OS和抗PD-1的治疗反应,并采用WES检测分析了60例患者的突变情况,以揭示与治疗结果相关的突变特征。

124例患者中位随访时间为24.7个月,66.1%的患者既往至少两线系统性全身治疗失败,所有接受抗PD-1治疗的患者中位总生存期(mOS)为17.1个月,中位无进展生存期(mPFS)为3.8个月,1年生存率为62.6%,2年生存率为39.7%,客观有效率为29.8%(2个完全缓解和35个部分缓解),持续临床获益率为60.5%,中位持续缓解时间为9.5个月(图2)。

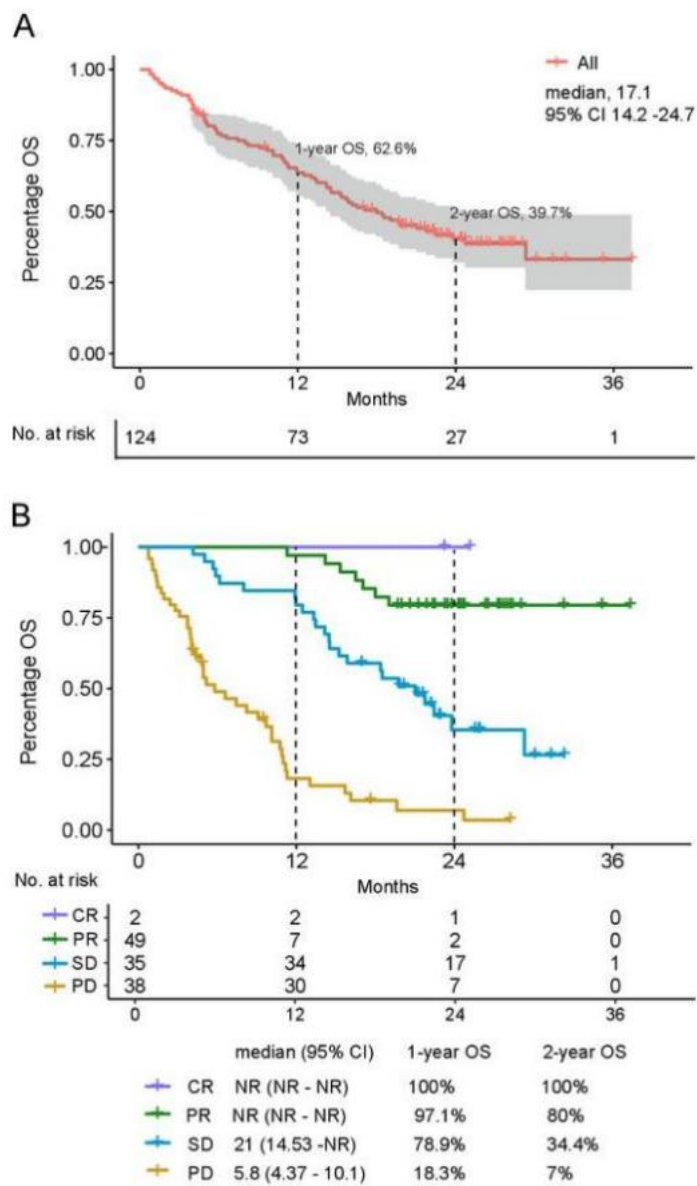


图2入组患者生存分析

2.免疫相关通路基因突变分析

60例患者进行WES分析，通过描述肿瘤样本中关键免疫相关通路（包括既往报道的免疫数据库和分析门户网站的17条免疫相关通路和gasdermin、颗粒酶通路），分析免疫相关通路中基因拷贝数变化(CNV)的分布情况。排除CNV发生率不足5%的免疫相关通路，其中干扰素、gasdermin和颗粒酶基因缺失发生率较高，符合分析条件，因此选择这三条通路进行下游分析。本队列颗粒酶基因频繁缺失，其中GZMB和GZMH拷贝数丢失频率最高(图3)。

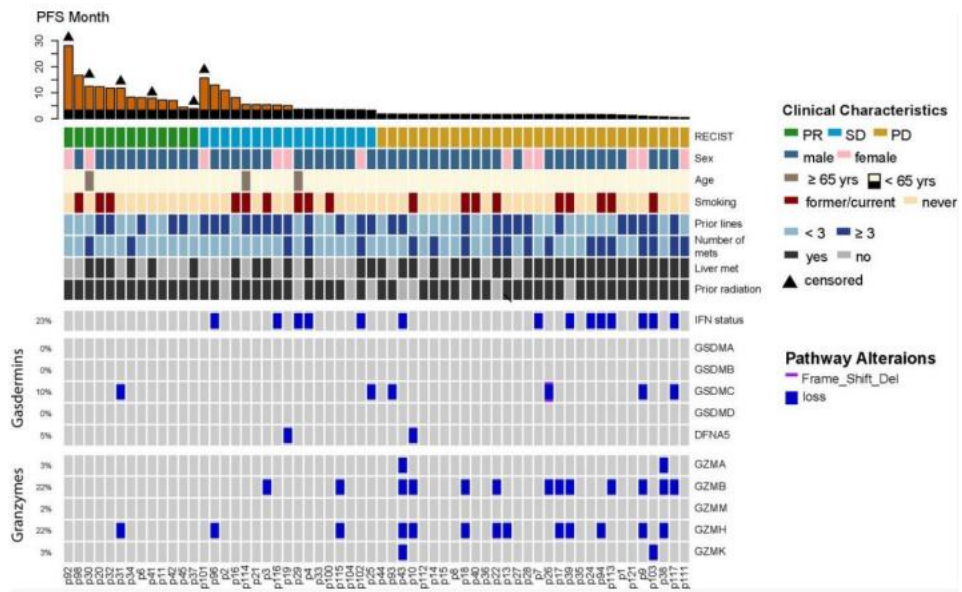


图3 鼻咽癌患者焦亡通路CNA分布

3. 颗粒酶基因中GZMB/H缺失的患者生存分析

通过分析GZMB和GZMH缺失导致的天然免疫功能受损对患者生存的影响，发现与功能正常的野生型相比，这两个基因拷贝数缺失的患者中位无进展生存期(1.7个月vs 3.6个月, $p=0.03$)和中位总生存期(10.1个月vs 18个月, $p=0.012$)更差(图4)。此外，使用的药物和GZMB/H状态的多因素分析证实，GZMB/H丢失对患者PFS($p=0.027$)和OS($p=0.013$)有显著的归因，而使用不同的药物无显著的归因。同样，与野生型相比，这些患者的客观缓解率比值($p=0.039$)和持续临床获益率比值($p=0.066$)也较低。

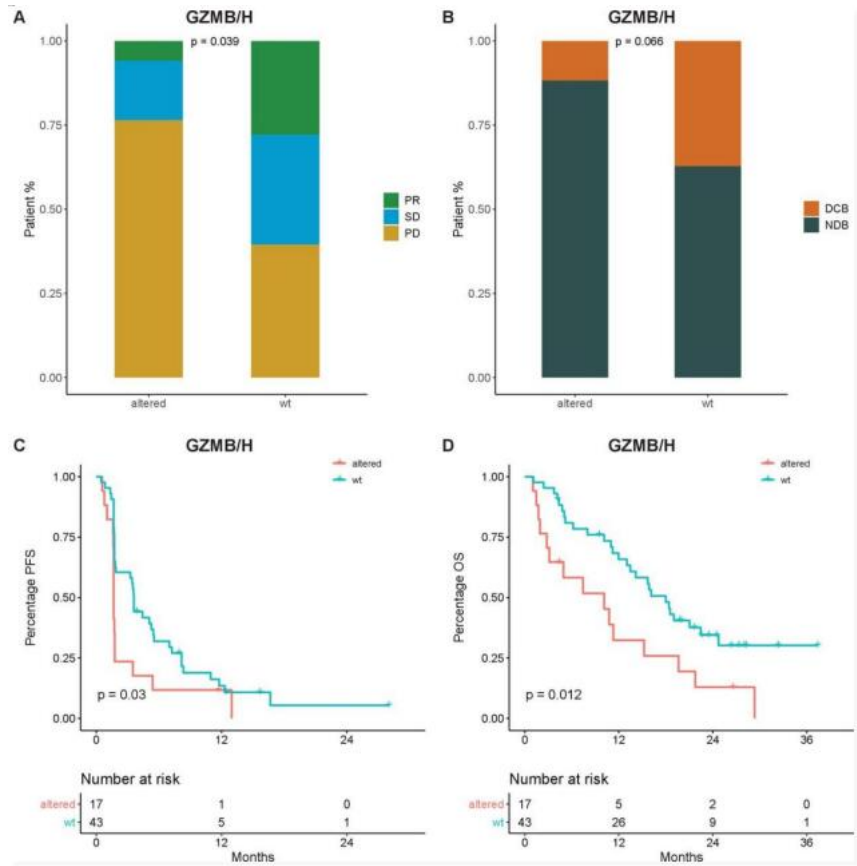


图4 GZMB/H缺失对患者治疗响应和生存率的影响

4. 颗粒酶、gasdermin和IFN缺失对生存影响

同样的，与功能正常的野生型相比，颗粒酶缺失（mPFS 1.7个月 vs 3.6个月， $p=0.012$ ）、gasdermin缺失（mPFS 1.8个月 vs 3.5个月， $p=0.39$ ）和干扰素缺失（mPFS 1.7个月 vs 3.5个月， $p=0.023$ ）的患者中位PFS更差，其中gasdermin改变并不显著（图5）。

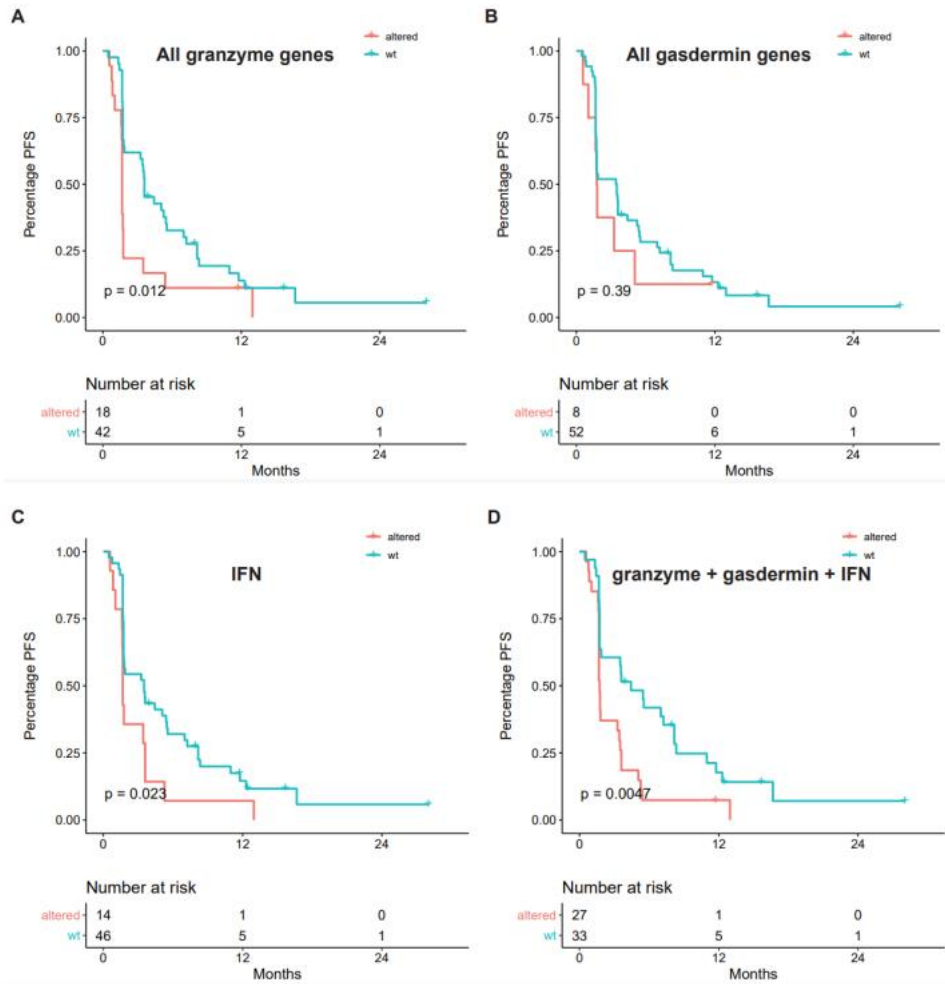


图5 颗粒酶、gasdermins和IFN缺失对PFS的影响

同样，上述通路改变导致功能障碍的患者，中位生存期也明显低于野生型患者（mOS 颗粒酶7.4个月 vs 18个月， $p=0.0046$ ；gasdermin mOS 4.3个月 vs 15.9个月， $p=0.042$ ；IFN mOS 8个月 vs 18个月， $p=0.00079$ ）。此外，与正常途径功能相比，上述任一途径基因拷贝数缺失的患者PFS和OS均显著降低（mPFS 1.7个月 vs 4.4个月， $p=0.0047$ ；mOS 7.4个月 vs 21个月， $p<0.0001$ ；图6）

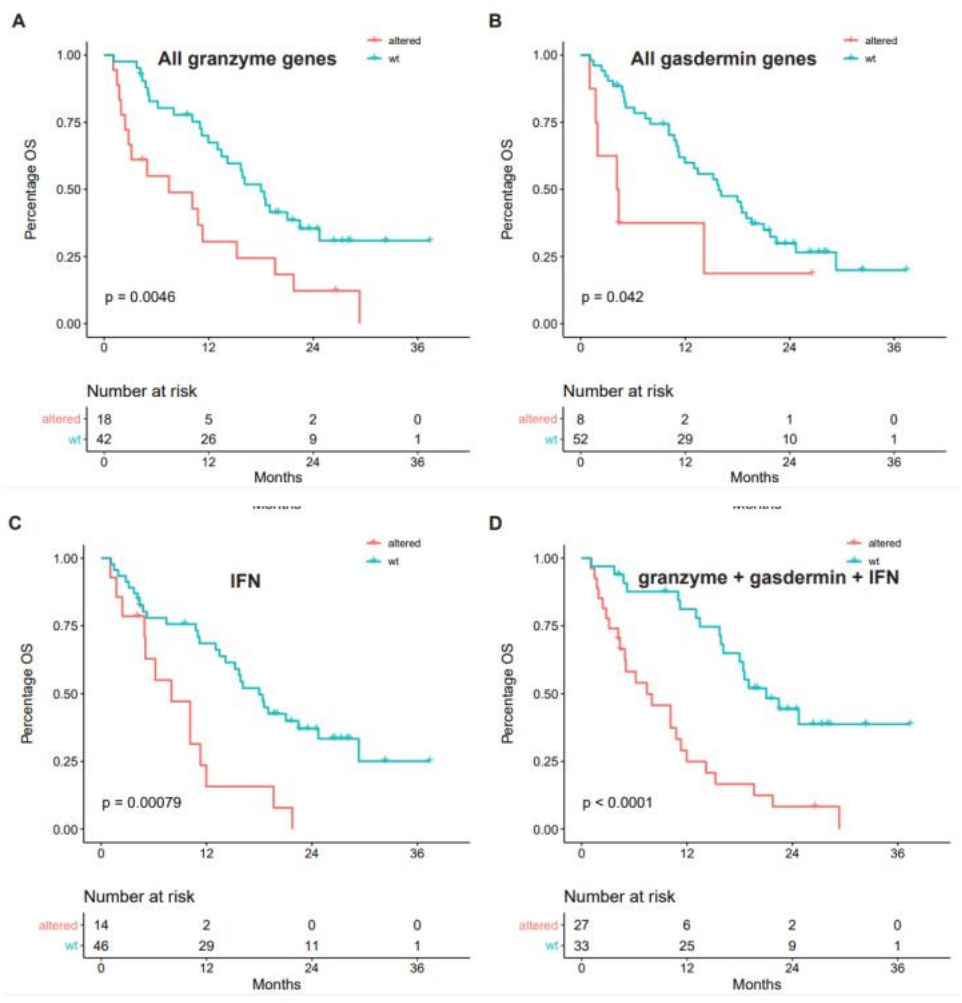


图6 颗粒酶、gasdermins和IFN缺失对OS的影响

5. 接受放疗队列或泛癌种队列，GZMB/H缺失的患者生存分析

为了验证在接受免疫治疗的鼻咽癌患者中的上述发现，我们同时在一组接受放疗而不是免疫治疗的鼻咽癌患者中，同样检测了GZMB和GZMH缺失状态与患者生存的关系，结果发现在非免疫治疗的鼻咽癌队列中，GZMB和GZMH缺失与OS/PFS无关。为了测试在非EB病毒相关癌症中GZMB/H缺失与检查点抑制剂反应的相关性，本研究检查了包括NSCLC、黑色素瘤、膀胱癌和其他几种癌症类型的泛癌症队列。与野生型相比，GZMB/H缺失的患者PFS和OS均降低，但差异不显著(mPFS 2.6个月 vs 4.6个月, p=0.084; mOS 10.0个月 vs 21.7个月, p=0.11; 图7)。

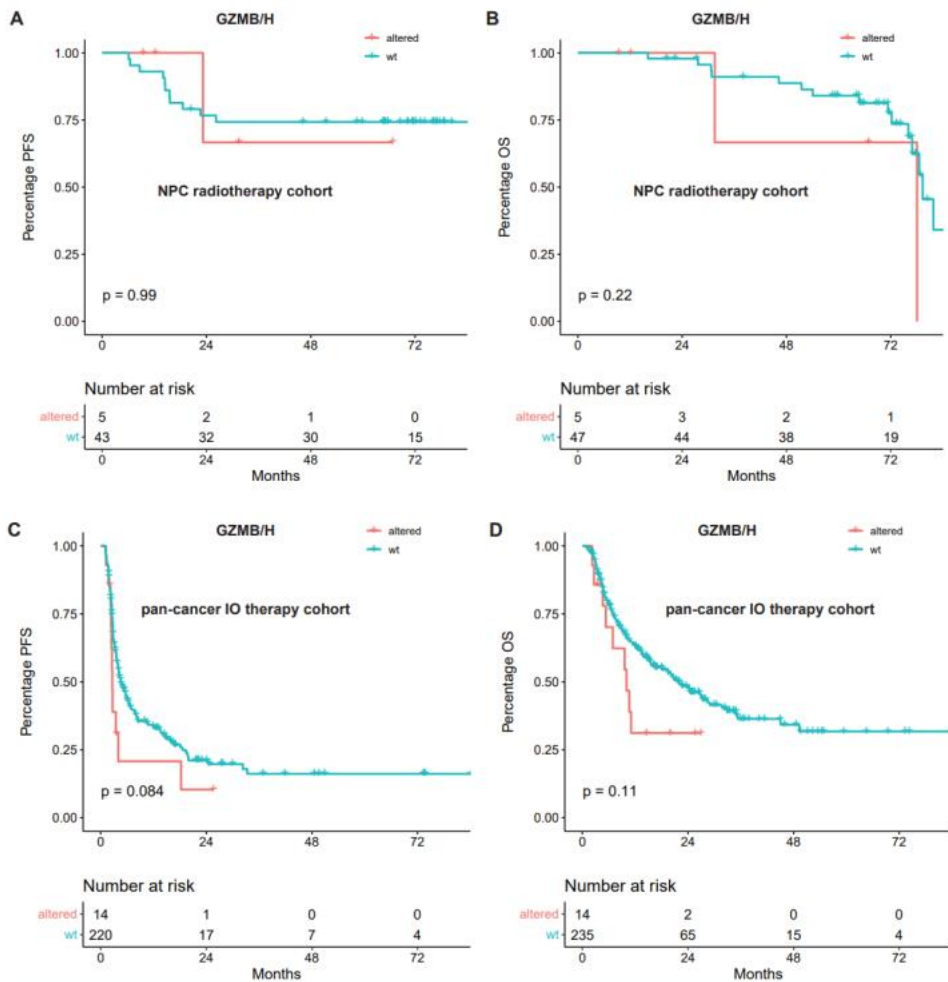


图7 在接受放疗队列或泛癌种队列GZMB/H缺失对OS/PFS的影响

本研究报道了抗PD-1治疗复发或转移NPC的首个最大的长期生存队列分析，揭示了抗PD-1治疗对复发/转移鼻咽癌具有长期的生存益处，并提示可通过生物标志物实现个体化治疗方案的选择。GZMB和GZMH在增强抗PD-1抗体介导的免疫功能和肿瘤杀伤方面具有关键作用，IFN、gasdermin和颗粒酶编码基因在内的焦亡途径的改变与低存活率相关，为复发/转移NPC患者抗PD-1治疗的潜在生物标志物提供了新的见解。

论文链接:<https://jitc.bmj.com/content/9/3/e002014> (<https://jitc.bmj.com/content/9/3/e002014>)

文、图/张力、方文峰、马宇翔、陈曦、赵洪云、林庆光、张阳、洪少东、黄岩、杨云鹏

上一篇：元云飞教授和李斌奎主任医师课题组研究成果：肝动脉栓塞化疗-肝动脉灌注化疗（中肿方案）大幅提高肝癌转化手术成功率 (ArticleShow.aspx?AID=21979)

下一篇：中山大学肿瘤防治中心陈帅教授团队发现结肠癌治疗新靶标 (ArticleShow.aspx?AID=21874)

友情链接：

南方网景 (<https://www.veelink.com>) | 广东省抗癌协会 (<http://www.gdaca.org.cn/>) | Cancer Communications (<https://onlinelibrary.wiley.com/journal/25233548>) | MD Anderson Cancer Center (<http://www.mdanderson.org/>) | 中山大学 (<http://www.sysu.edu.cn/2012/cn/index.htm>) | 广东省卫生健康委员会 (<http://wsjkw.gd.gov.cn/>) | 中华人民共和国国家卫生健康委员会 (<http://www.nhc.gov.cn/>)

传真：020-87343392

地址：广州市东风东路651号 邮编：510060

ICP备案：粤ICP备14077221号 (<http://www.beian.miit.gov.cn>) 粤卫网审（2010）184号

Copyright © 2016 sysucc All Rights Reserved. 版权所有：中山大学肿瘤防治中心

method=show&id=17340BA12F7A6FB3E053022819AC8471)



(<http://bszs.conac.cn/sitename?>



APP下载



关注微信



支付宝服务

快速
导航



0