



《科学》子刊：免疫细胞辛苦跋涉只为杀死癌细胞！科学家们拍到了身体对抗癌症的清晰画面

发布时间：2018-12-04 11:24:12 分享到：

CANCER IMMUNOLOGY

The immune system profoundly restricts intratumor genetic heterogeneity

Idan Milo^{1,2}, Marie Bedora-Faure³, Zacarias Garcia^{1,2}, Ronan Thibaut^{1,2,4}, Leïla Périé^{5,6}, Guy Shakhar⁷, Ludovic Deriano³, Philippe Bousso^{1,2*}

Tumors develop under the selective pressure of the immune system. However, it remains critical to establish how the immune system affects the clonal heterogeneity of tumors that often display cell-to-cell variation in genetic alterations and antigenic expression. To address these questions, we introduced a multicolor barcoding strategy to study the growth of a MYC-driven B cell lymphoma harboring a large degree of intratumor genetic diversity. Using intravital imaging, we visualized that lymphoma subclones grow as patches of sessile cells in the bone marrow, creating a spatially compartmentalized architecture for tumor diversity. Using multicolor barcoding and whole-exome sequencing, we demonstrated that immune responses strongly restrict intratumor genomic diversity and favor clonal dominance, a process mediated by the selective elimination of more immunogenic cells and amplified by epitope spreading. Anti-PD-1 treatment also narrowed intratumor diversity. Our results provide direct evidence that immune pressure shapes the level of intratumor genetic heterogeneity and have important implications for the design of therapeutic strategies.

我们知道，癌细胞的生长速度很快，而自身的复制机制却不怎么靠谱。于是没有分裂几次，癌细胞里就会积累大量的突变。从全局看，一个肿瘤里的癌细胞可能各有不同，左边的癌细胞里有的突变，未必会出现在右边的癌细胞里。科学家们把这种现象叫做肿瘤的“异质性”。

不少科学家指出，肿瘤异质性是癌症难治的原因：针对某种突变的新药，只能杀死部分癌细胞，而剩下的癌细胞则依旧逍遥法外。最终，这些逃脱新药攻击的癌细胞会不断生长，占据多数，使患者产生耐药。

对此，也许有人会感到很委屈：身体里产生了那么多突变，免疫系统怎么就不来处理下呢？

这一次，也许是我们错怪免疫系统了。最新一期《科学》子刊《Science Immunology》上，来自法国巴斯德研究所的科学家们发现，在小鼠模型中，免疫细胞还是会自发组织起对癌细胞的攻击，减少肿瘤的异质性。

这个研究是怎么做的呢？首先，研究人员开发了一种新型的荧光系统，能让不同的淋巴瘤细胞显示不同颜色的荧光。随后，他们把淋巴瘤细胞注射到了小鼠体内，诱发癌症。在显微镜下，可以清楚看到癌细胞随着时间推移而不断生长。

那么，免疫细胞会如何影响这些癌细胞呢？研究人员清楚地看见，被激活的T细胞会和癌细胞发生特异性的接触。而在接触之后，这些癌细胞会发生凋亡。

这些结果表明，在肿瘤的生长中，免疫系统会起到重要影响。通过杀伤特定的癌细胞，免疫系统有望限制肿瘤的异质性。这一论点也通过了全外显子测序得到了支持。

此外，研究人员也发现，使用抗PD-1药物能起到类似的效果。这并不令人惊讶。抗PD-1药物的作用方式就是解除T细胞的抑制，让它们能攻击癌细胞。从原理上看，本质上是一样的。

但研究人员也指出，这对于癌症的治疗而言，未必一定是一件好事。这是因为免疫细胞能杀死的，都是那些比较好杀的癌细胞。换句话说，免疫细胞杀不死而留下的，往往都是一些硬骨头。经过免疫系统的选择，残留在体内的癌细胞可能更为难治。

为此，科学家们总结指出，这项研究告诉我们免疫系统能如何限制肿瘤的异质性。这些理解有望让我们优化现有的治疗策略，在减少肿瘤负担的同时，带来更好的预后。

来源：学术经纬

