肠道微生态在炎性驱动大肠癌中的关键作用获揭示

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/11712.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

肠道微生态在炎性驱动大肠癌中的关键作用获揭示。

肠道是人体内最大的微生态系统，其微生物种类超过1000种，数量占人体总微生物量的78%。有趣的是，肠道粘膜集结了人体约60%～70%的免疫细胞，成为维护人体健康的天然屏障，也可谓是人体最大的免疫器官。

流行病学研究显示，肠道慢性炎症会增加结直肠癌的发病率。炎症性肠病，尤其是溃疡性结肠炎，已被认为是结直肠癌的易感因素。近年来，学者们关注到异常的肠道微生态是引起结直肠癌发生的重要因素之一，但具体原因有待阐明。

日前，《胃肠病》在线发表了浙江大学附属第二医院、浙江省肿瘤微环境与免疫治疗重点实验室教授邱福铭团队联合黄建团队取得的最新研究成果，揭示了菌群-
免疫互作在肠炎相关肿瘤发生中的重要作用。

单核细胞样巨噬细胞的发现与干预

2015年，团队在黄建的带领下，发现了多核型髓源抑制性细胞在人体大肠癌炎性微环境中具有的重要免疫抑制作用，相关研究以封面论文形式发表于《免疫》杂志。

而在肿瘤微环境中，除多核型髓源抑制性细胞外，巨噬细胞发挥重要功能。

近年来，多项靶向肿瘤相关巨噬细胞的治疗策略已进入临床前、临床1期试验，然而疗效有限。

学者们发现，肿瘤浸润巨噬细胞功能变化是由不同亚群所决定，因此巨噬细胞异质性成为限制靶向巨噬细胞临床转化的重要因素。

为刻画肠炎相关肿瘤发生中巨噬细胞的动态演变过程，研究人员构建出小鼠肠炎相关肿瘤模型，发现单核细胞样巨噬细胞特异性地富集在肠炎相关肿瘤发生的早期阶段。单核细胞样巨噬细胞作为巨噬细胞的一个亚群，它具有强分泌炎症性因子的作用，其数量改变对整体巨噬细胞的性质与功能影响深远。

团队研究发现，如果在肿瘤未形成阶段降低单核细胞样巨噬细胞向肠道的积聚，能显著地降低肿瘤负荷，这就提示单核细胞样巨噬细胞可能是潜在的治疗靶点。

通过对肿瘤形成前不同阶段巨噬细胞进行探索，可以鉴定出特异性巨噬细胞亚群，进而通过干预这群细胞影响肿瘤形成。黄建介绍，该研究能让我们更好地了解肿瘤形成机制，为靶向异质性巨噬细胞亚群的肿瘤治疗提供了可能性，为今后临床转化指引了新思路和新策略。

三年探索 追根溯元

为何单核细胞样巨噬细胞会富集于肠炎相关肿瘤发生的早期阶段，究竟是什么在发号施令？

人体微生物群作为肠道内的主人公，受到广泛关注。尽管先前多项研究对肠道微生物群与癌症之间的关系进行了广泛的探索，但肠道细菌如何协同免疫细胞影响肠炎相关肿瘤形成仍知之甚少。

有意思得是，当研究人员使用抗生素耗尽肠道细菌时，肠道单核细胞样巨噬细胞数量明显减少，肠道肿瘤的发生也显著下降。进一步分析原因，团队发现竟然是负责招募单核细胞样巨噬细胞的趋化因子CCL2的水平下降了。

我们试图去探索，为什么用抗生素治疗的小鼠肠道中产生更少的CCL2？邱福铭说，当我们发现脂多糖可以调控肠上皮CCL2的表达时，意识到这会是非常关键的切入点。通过进一步的实验，研究人员发现抗生素的使用减少了脂多糖水平，而如果提高脂多糖水平，则可以改变肠道中单核细胞样巨噬细胞的数量，进而影响炎症与成瘤。

既往研究显示，肠癌组织中脂多糖水平显著上升，且多种脂多糖相关信号通路存在异常激活。研究人员对其进行拓展研究，发现脂多糖不仅能够调控单核细胞样巨噬细胞数量，还能进一步促进其活化并分泌相关细胞因子导致肠道产生白介素17 辅助性T 细胞的积累。产白介素17 辅助性T 细胞已被报道对于肿瘤的发生发展起至关重要的作用。

发现构成肿瘤内互作网络的核心

研究人员表示，以上这些机制不仅在小鼠中存在，在人类中可能也是成立的。

相比于健康人群，溃疡性结肠炎、结直肠癌患者肠道中产脂多糖细菌增多；结合健康受试者、溃疡性结肠炎和肠炎相关结直肠肿瘤患者的转录组数据，研究人员进一步发现，免疫细胞与细菌产物的相互作用，构成了肿瘤内互作网络的核心。

从早期的动物模型，到发现一类影响成瘤的巨噬细胞亚群，再从其过度募集推导出一条全新的菌群调控环路，研究团队历经三年，解析出一个完整的菌群-
免疫互作促进肠炎相关肿瘤发生的机制。

许多研究表明肠道细菌与肿瘤发生发展具有关联，但这项研究不仅确定了一种相关性，更重要的是阐述了细菌如何通过作用于肠道免疫应答从而调控肿瘤发生的机制，邱福铭表示，此项研究为阐明人肠炎相关肿瘤中菌群-免疫互作的潜在机制奠定了科学基础，并为开发基于联合靶向微生态与微环境的免疫治疗提供了思路。（来源：中国科学报 崔雪芹）

相关论文信息 http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320777

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。
作者：邱福铭等 来源：《胃肠病》

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发