
友“菌”来援助战最“毒”乳腺癌

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/17668.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！

友“菌”来援助战最“毒”乳腺癌。乳腺癌是中国女性发病率最高的恶性肿瘤，且发病率逐年升高。其中，三阴性乳腺癌恶性程度较高，患者生存预后较差，易出现早期复发和转移，且既往缺乏有效的针对性治疗策略，素有最毒乳腺癌之称。

近日，复旦大学肿瘤医院教授邵志敏、江一舟课题组携手复旦大学基础医学院教授赵超课题组，发现微生物代谢产物氧化三甲胺（TMAO）可以激活抗肿瘤免疫，提高三阴性乳腺癌免疫治疗效果。这意味着微生物代谢产物TMAO有望成为三阴性乳腺癌临床免疫治疗的新策略，助推免疫治疗。3月12日，该相关研究在《细胞代谢》以封面文章发表。

三阴性乳腺癌治疗难题

乳腺癌像一个‘大家族’，可细分为腔面A、腔面B、HER-2阳性和三阴性四大亚型，其中三阴性乳腺癌是最‘毒’的一种，邵志敏告诉《中国科学报》，三阴性乳腺癌占乳腺癌总体人群的10%~20%，其雌激素受体、孕激素受体以及HER-2表达均为阴性。与其他三种乳腺癌亚型相比，三阴性乳腺癌患者生存预后较差。

近年来，以PD-1抑制剂为代表的免疫疗法成为三阴性乳腺癌颇具前景的治疗手段。但即便如此，随着临床研究的不断深入，仍有相当一部分患者难以从免疫治疗中获益。

为了进一步提高精准治疗疗效，邵志敏和江一舟团队长期致力于对三阴性乳腺癌进行深入研究。2019年，该团队发现三阴性乳腺癌中有一类独特的免疫调节亚型（复旦分型），其患者有较为活化的免疫微环境特征，能够从免疫治疗中获益。

如何提高三阴性乳腺癌免疫治疗疗效，是亟待解决的临床难题。邵志敏说。

细菌成免疫治疗援军

既往研究中，各国科学家从人体本身的角度对免疫治疗进行研究，尝试通过调控肿瘤细胞和免疫细胞来提高免疫治疗疗效，但大家忽视了一个重要的角色——共生细菌。

人体中生活着大量的细菌，在正常情况下，这些细菌与人体共生，并对于维持人体健康发挥着重要作用，这类细菌也被称作共生细菌。研究表明，人体乳腺组织中也存在着共生细菌群。

无论是正常乳腺组织还是患有乳腺癌的乳腺组织，这类共生菌群都是细胞微环境的重要组成部分。那么在肿瘤细胞与免疫细胞战斗的战场上，共生菌群这支神秘的部队究竟是敌是友，是否在抗击肿瘤中发挥了作用？

为了探究这个问题，该团队基于复旦大学附属肿瘤医院三阴性乳腺癌队列，通过多组学维度进行分析，发现免疫调节亚型（IM）患者的乳腺微环境中梭菌目菌属的占比显著高于其他亚型患者，提示瘤内共生菌群可能影响三阴性乳腺癌的肿瘤微环境。

研究人员结合代谢数据分析发现，梭菌相关代谢产物TMAO同样在IM亚型患者中有着更高的丰度，且与微环境中CD8+ T细胞比例成正相关，而CD8+T正是人体发挥抗肿瘤功能的关键战士。

因此，梭菌目共生菌和相关代谢产物TMAO是人体抗击三阴性乳腺癌的‘友军’。江一舟补充说。

该团队进一步探究TMAO是如何帮助人体抑制三阴性乳腺癌的。研究团队基于小鼠动物模型开展相关实验，发现上调瘤内TMAO水平可以通过增加瘤内微环境中CD8+ T细胞的浸润，激活CD8+ T细胞的功能并有效抑制三阴性乳腺癌的生长。机制探索发现，TMAO诱导乳腺癌细胞发生由GSDME介导的焦亡，向微环境中释放大炎症因子，从而增加微环境中CD8+ T细胞的浸润，并激活CD8+T细胞发挥抗肿瘤功能。研究同时发现，TMAO诱导的肿瘤细胞焦亡与内质网应激密切相关。TMAO通过活化一种蛋白，进一步切割其上游蛋白caspase-3诱导肿瘤细胞发生焦亡。

为免疫治疗提供新策略

在发现这个令人振奋的科学现象后，邵志敏团队积极推进转化性研究。

结合临床三阴性乳腺癌免疫治疗队列，我们发现高血浆TMAO水平的患者对免疫治疗反应性更好。江一舟补充说，且小鼠体内实验同时证实提高血浆TMAO水平可以有效抑制小鼠肿瘤的生长。

为探究临床可及的治疗方案，研究团队通过给小鼠喂食TMAO前体代谢产物胆碱提高血浆TMAO和瘤内水平，并且证实补充胆碱摄入可以激活三阴性乳腺癌抗肿瘤免疫，提高免疫治疗疗效。胆碱是人体日常摄入的营养物质之一，常见于蛋白、鱼肉、牛肉中，安全性较好，在以往临床中常被用作营养补剂。因此，补充胆碱摄入有望成为提高三阴性乳腺癌免疫治疗疗效的临床潜在治疗策略。

目前，该团队已开启口服胆碱提高三阴性乳腺癌免疫治疗疗效的临床试验，希望能够推动三阴性乳腺癌免疫治疗的发展。

在‘复旦分型’的基础上，我们从微生物代谢组的独特角度出发，聚焦免疫治疗的临床问题，发现微生物代谢产物TMAO可以激活三阴性乳腺癌抗肿瘤免疫，并提高免疫治疗疗效。邵志敏表示，该研究进一步完善了复旦大学附属肿瘤医院乳腺外科‘临床问题—科学研究—临床实践’的体系，为三阴性乳腺癌精准免疫治疗提供了新的策略。

《细胞代谢》审稿人认为，该研究通过临床队列、体内外实验等得到了非常有意思的科学发现，很好地支撑了文章的论述，并且具有临床应用转化的潜力。（来源：中国科学报 张双虎 黄辛）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.02.010>

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：邵志敏等 来源：《细胞代谢》

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](https://www.iikx.com)转发