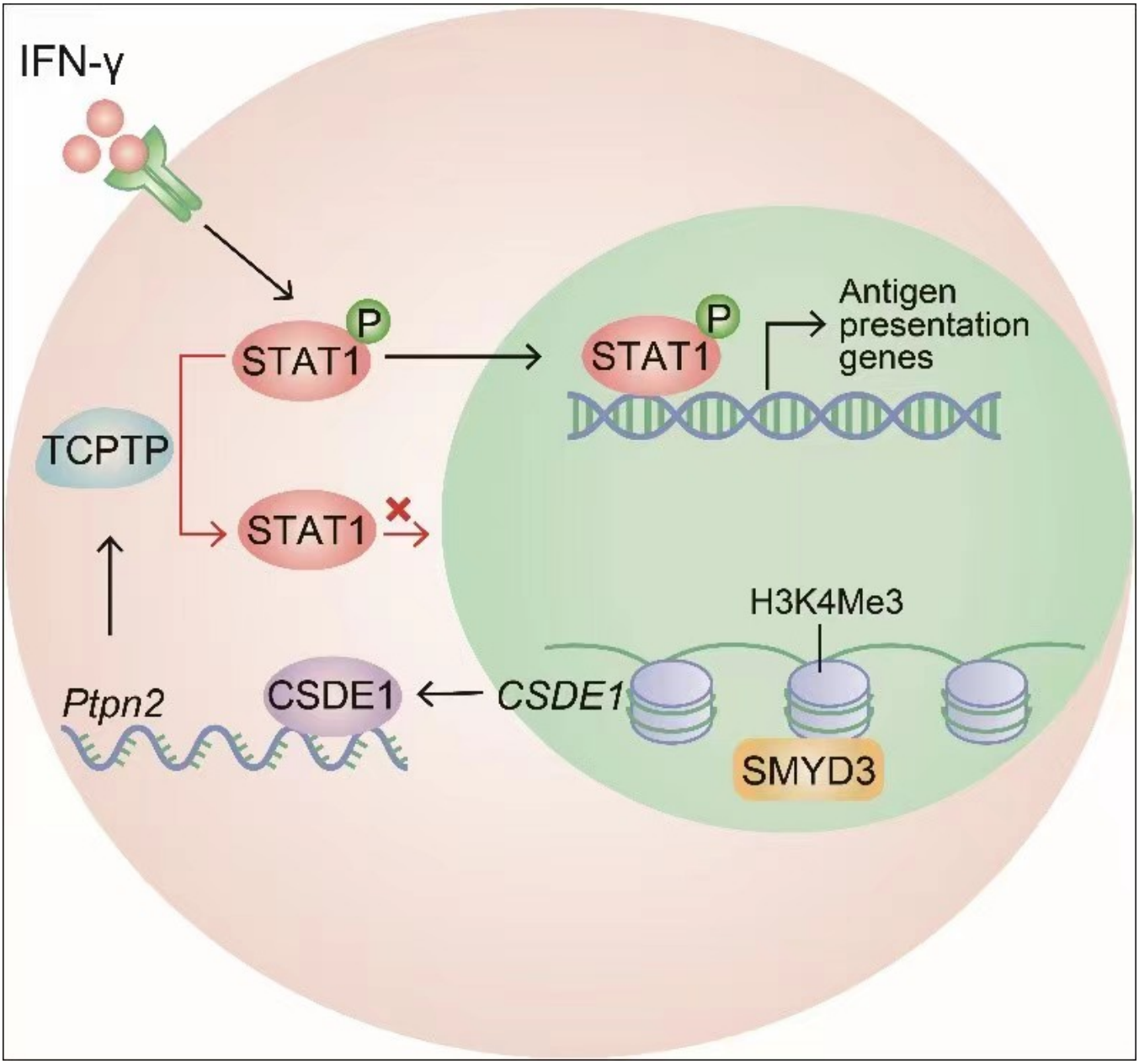
人为啥得肿瘤，如何不得肿瘤？科学家给出了答案

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/21772.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！

人为啥得肿瘤，如何不得肿瘤?科学家给出了答案。



研究成果示意图。受访者供图

为什么有些人抽烟喝酒、熬夜打游戏，不管怎么作也不得肿瘤，而有些人生活规律、饮食均衡，还是得了肿瘤，早早离世。是天生的命不好，还是运气太差?

2月3日，《科学-转化医学》刊发了中国医学科学院基础医学研究所教授黄波团队的一项关于原始肿瘤细胞逃避免疫攻击过程的研究成果。该研究从源头部分解释了人为什么得肿瘤、如何不得肿瘤背后的机制。

肿瘤细胞并不等同于肿瘤

去年，国家癌症中心发布的最新一期全国癌症统计数据显示，2016年，中国新发癌症约406万例，相当于每天超1万人被诊断出癌症，每分钟有8个人患癌。其中男性患癌的比例要高于女性。

在所有癌症中，肺癌的患病率远高于其他癌种，仅2016年就有超过80万人被诊断为肺癌，其中，近66万名患者去世，分别占所有癌症发病和死亡人数的20%和27%以上。

此前，世界卫生组织国际癌症研究机构(IARC)发布的2020年全球最新癌症负担数据中，中国新发癌症病例457万例、癌症死亡病例300万例，两者数据分别高居全球第一。

众所周知，肿瘤发生是DNA突变的结果。不过，DNA突变却是一个正常的生理现象，在正常人体细胞中高频出现。

DNA突变作为一种随机事件，在绝大多数情况下会导致细胞死亡或不产生显著影响，只有在极少数情况下，DNA突变才会导致细胞转化成肿瘤细胞。尽管DNA突变导致正常细胞恶性转化的几率非常低，但由于机体内DNA突变的累计量极其巨大，使得机体出现肿瘤细胞成为一个不可避免的结局，这一结局在个体中普遍存在。黄波告诉《中国科学报》，但这些肿瘤细胞并不等同于肿瘤。

在人群中，只有极少数个体的肿瘤细胞最终发展成为有临床症状的肿瘤，即人们常说的得了肿瘤。

那么，同样是恶性转化的肿瘤细胞，为什么出现长肿瘤亦或不长肿瘤的不同结局呢?

黄波表示，这其中的一个重要原因是机体存在强大的免疫监视，特别与一类称之为CD8+ T细胞的关键免疫细胞相关，其识别肿瘤细胞表面的肿瘤抗原进而将肿瘤细胞杀灭。

不过，总有少数肿瘤细胞能够逃避CD8+ T细胞的识别和杀伤，特别是突变所致的肿瘤细胞在最初形成之际，该初始肿瘤细胞面临接受免疫监视或逃逸监视的选择，从而决定肿瘤的最终命运，因此，阐明该事件背后的机制是肿瘤免疫研究的核心问题。

肿瘤免疫如何逃逸

但该机制一直是个谜团。究其原因，主要是缺乏相应的肿瘤模型(一个肿瘤细胞长出一个肿瘤)和手段。

为了破解这一谜团，研究人员从肿瘤种子细胞入手。肿瘤种子细胞也称为肿瘤干细胞，是非常少的一群能够自我更新的关键肿瘤细胞，具有极强的成瘤性，是肿瘤发生的根源。

黄波团队前期利用生物机械力学原理，建立了软的三维纤维蛋白凝胶培养系统，能够在体外筛选、扩增肿瘤种子细胞，在体内接种5个细胞即可在免疫正常的小鼠体内成瘤。

在该研究中，研究团队成功接种一个肿瘤种子细胞，使其能够在免疫正常小鼠体内长出肿瘤。利用该手段，研究团队发现单个肿瘤种子细胞，尽管在免疫缺陷的小鼠体内均可成瘤，但在免疫正常的小鼠体内只有一部分成瘤。这表明肿瘤种子细胞成瘤的能力相似，但受免疫识别和监视的特性却存在差别。

此外，研究还发现，这些最终能发展成为肿瘤的种子细胞均高表达一种称之为CSDE1的RNA结合蛋白。进一步的分子机制探究揭示，原始的肿瘤种子细胞在早期扩增阶段，受微环境生物机械力的作用，出现了表观遗传修饰的差异，导致一部分肿瘤种子细胞高表达CSDE1，而另一部分则低表达该蛋白。

并且，CSDE1通过稳定一种磷酸水解酶PTPN2的mRNA而上调其表达，PTPN2识别磷酸化的酪氨酸位点，从而使STAT1去磷酸化而失活。活化的STAT1是启动抗肿瘤免疫的关键信号，它能够使肿瘤细胞高表达肿瘤抗原，促进CD8+ T细胞识别和杀伤肿瘤细胞。

因此，一旦STAT1分子失活，肿瘤种子细胞获得了肿瘤免疫逃逸的表型，进而逃避免疫攻击，最终发展成为具有临床症状的肿瘤。黄波认为，这就是导致肿瘤细胞在不同个体发展结局各异的源头机制。

此外，黄波团队还利用单一肿瘤细胞成瘤模型，模拟了肿瘤发生极早期其原始肿瘤细胞与免疫互作过程，揭示出肿瘤免疫逃逸的新机制，为目前临床肿瘤免疫治疗后复发提供了新的理论基础和研究方法，为发展下一代肿瘤免疫治疗提供了潜在策略。

据悉，此项研究工作得到了国家自然科学基金、中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目的支持。中国医学科学院基础医学研究所助理研究员吕家迪和博士后周雅博为论文共同第一作者，黄波教授为论文通讯作者。(来源：中国科学报 张思玮)

相关论文信息：https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abq6024

作者：黄波等 来源：《科学-转化医学》

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