新研究揭示胰腺癌免疫抑制微环境形成机制

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/23885.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！

新研究揭示胰腺癌免疫抑制微环境形成机制。

免疫治疗已被证实可在多种实体肿瘤中获得明显疗效。然而，对于有癌中之王称号的胰腺癌，免疫治疗一直疗效不佳。近日，复旦大学附属肿瘤医院院长教授虞先濬、胰腺外科副教授施思团队发布一项研究，首次发现富含半胱氨酸蛋白1(CRIP1)在胰腺癌免疫抑制微环境塑造中的关键作用，填补了胰腺癌免疫抑制微环境研究领域的空白，为胰腺癌患者精准免疫治疗提供了理论依据。

该研究表明，CRIP1可以促进骨髓来源的抑制性细胞激活。基于该机制，研究团队使用一种抑制剂增强高表达CRIP1胰腺癌的免疫治疗疗效，并证实对胰腺癌患者精准免疫治疗的理论可行性。相关成果在《胃肠病》在线发表。



虞先濬在做手术。受访者供图

免疫微环境成突破口

胰腺导管腺癌是胰腺癌的主要类型，约占胰腺癌的90%。因恶性程度高，治疗效果差，胰腺导管腺癌一直是恶性程度最高的肿瘤之一。

近年来，外科手术技术和综合治疗水平的迅速发展，并未给胰腺导管腺癌患者的预后带来明显改善。其中，以免疫检查点抑制剂为代表的免疫治疗在很多实体肿瘤中都显示出明显疗效，但胰腺导管腺癌治疗效果一直不理想。

是什么原因导致胰腺导管腺癌患者无法从免疫治疗中获益?既往研究表明，胰腺导管腺癌肿瘤细胞有高度异质性，具有导致免疫逃避的固有特性，其通过遗传改变及下游途径与其他细胞发生交互，在免疫抑制性微环境的塑造中发挥着巨大作用，很有可能是导致免疫治疗效果不佳的元凶。因此，探索肿瘤细胞在胰腺导管腺癌免疫微环境塑造中的作用机制。因此，寻找改善肿瘤微环境的方案，筛选能从免疫治疗中获益的人群，对胰腺导管腺癌患者的精准治疗非常关键。

发现关键钥匙

如何才能有效发现激活胰腺癌免疫应答的关键钥匙?虞先濬教授、施思副教授团队通过组织质谱成像系统、RNA测序、细胞质谱流式分析和多重免疫组化荧光染色的方法，展开对胰腺导管腺癌免疫抑制微环境的研究。

前期研究发现，相比于正常胰腺组织，CRIP1在肿瘤组织中的表达显著增加，并且与免疫细胞在胰腺癌中的浸润密切相关。在CRIP1表达水平较高的胰腺导管腺癌组织中，骨髓来源的抑制性细胞(MDSC)的浸润水平较高，而另一些细胞则浸润水平较低。除此之外，T细胞的耗竭状态和免疫抑制状态更加普遍。在机制上，CRIP1与结合物通过输入蛋白依赖的方式促进其核易位，促进转录功能并诱导肿瘤细胞分泌趋化因子，从而有助于肿瘤组织内MDSC的浸润。

揭示形成机制

在进一步的动物实验中，小鼠胰腺原位移植肿瘤模型的实验结果表明，CRIP1可以促进MDSC在肿瘤中的浸润，通过介导诱导免疫抑制微环境的形成，并抑制一种T细胞的浸润和抗肿瘤免疫的激活。

实验过程中，通过小鼠胰腺原位移植瘤模型来探索免疫药物联用改善肿瘤微环境的方案，在过表达CRIP1的移植瘤中，促进细胞毒性T细胞向肿瘤的浸润，明显减缓了小鼠的肿瘤生长。同时，在过表达CRIP1的胰腺原位移植瘤中，抑制剂联合治疗可有效激活抗肿瘤免疫应答。

该研究针对胰腺癌患者治疗效果不佳的困境，通过一系列研究，首次发现CRIP1在胰腺癌免疫抑制微环境塑造中的关键作用。虞先濬介绍说，这为临床上抗体和抑制剂联用提供了理论依据，让胰腺癌患者从免疫治疗中获益成为可能。(来源：中国科学报 张双虎 黄辛)

相关论文信息：http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2022-329349

作者：虞先濬等 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