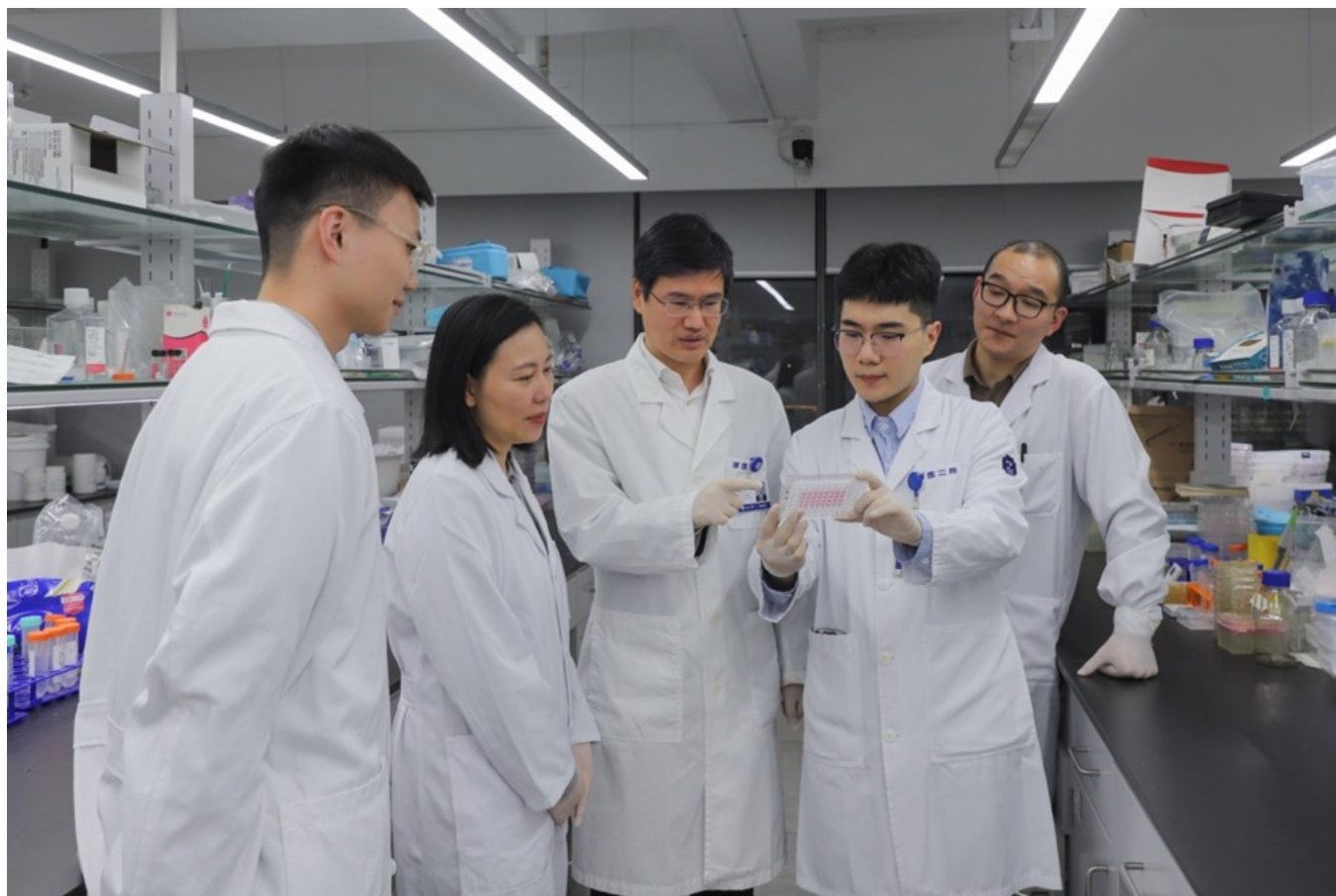

中国科学家发现肠菌代谢物，提供抗癌新方案

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/26462.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！

中国科学家发现肠菌代谢物，提供抗癌新方案。在肿瘤治疗领域中，一种名为免疫治疗的新疗法逐渐进入公众视野。然而，实际应用中不同肿瘤类型对免疫治疗的反应性大不相同，患者之间的疗效差异很大。除了肿瘤本身的突变因素外，肠道中的微生物群似乎也对肿瘤免疫治疗的疗效发挥着举足轻重的作用。



浙大王良静/陈淑洁课题组部分研究人员合影。（浙大供图）

菌源性代谢物调控免疫干性增敏免疫治疗的研究设计示意图。（浙大供图）

3月15日，浙江大学医学院附属第二医院王良静教授团队联合浙江大学医学院附属邵逸夫医院陈淑洁主任医师团队在《细胞》发文。他们发现一种肠道菌群产生的小分子代谢物吲哚丙酸，可以持续调动T细胞杀伤肿瘤，增强抗PD-1单抗在结直肠癌、乳腺癌、黑色素瘤等实体肿瘤中的疗效

，有望为肿瘤的精准治疗提供新策略。

发现肠道共生菌竟然影响疗效

在结直肠癌患者中，只有少数病人能从抗PD-1单抗等免疫治疗中长期获益，且疗效差异很大，难以达到临床预期。针对这个临床实践中的痛点和国际前沿的难点，医生和科学家们都积极探索增敏免疫治疗的新策略。

浙大研究团队经过长达5年的研究发现，人体粪便中的主要成员——肠道共生菌可以影响免疫治疗疗效。他们抽丝剥茧寻找其中的奥秘，通过对粪便菌群的测序、筛选，千里挑一地分离了一株潜在的益生菌约氏乳酸杆菌，创新地发现给小鼠定植这种细菌就可以起到增敏免疫治疗的作用，并鉴定出了起效的关键代谢物-吲哚丙酸。

为了进一步明确吲哚丙酸如何起到增强免疫治疗的作用，团队进行了单细胞测序和生信分析。结果显示，一种高表达TCF-1的干细胞样CD8+T细胞亚群在补充吲哚丙酸组小鼠的肿瘤微环境中显著增加，这引起了团队的注意。

团队通过体内外实验发现，给予小鼠补充吲哚丙酸能够使干细胞样CD8+T细胞如打鸡血般，在响应免疫治疗后自我更新、增殖、分化为效应细胞，从而持续杀伤肿瘤。实验数据表明，与单独使用抗PD-1单抗相比，补充吲哚丙酸可以显著减缓小鼠肿瘤生长，增敏免疫治疗疗效。

细菌通过马拉松接力产生代谢物

那么约氏乳酸杆菌如何产生吲哚丙酸这种代谢物呢？

令人意外的是，团队在细菌培养上清液中并没有检测到吲哚丙酸，反而检测到了大量的、用于合成它的前体物质吲哚乳酸。

为了明确答案，研究团队通过天生肠道内不含任何菌群的无菌鼠开展研究，发现约氏乳酸杆菌确实只能将色氨酸代谢为吲哚乳酸，需要另一种梭菌属成员生孢梭菌的帮助才能进一步将吲哚乳酸代谢为吲哚丙酸。

这两种细菌就如马拉松接力一般同心协力，不禁让团队成员感叹，细菌之间也像人类社会一样存在着复杂又精细的合作与共赢。这样一种细菌间的合作模式，是本研究的一大亮点。

这也提示我们，为什么有的患者免疫治疗效果欠佳，可能是因为肠道菌群存在个体差异，两种相关肠道菌株的丰度不尽相同。王良静说，团队的研究目标是能够个性化、精准化地给予患者肠道微生态治疗。

临床转化正在快马加鞭

这种策略对哪些肿瘤有效呢？

研究团队进一步将这一发现在乳腺癌、黑色素瘤等小鼠肿瘤模型以及结直肠癌患者来源的类器官上进行了验证，发现这种小分子代谢物均起到了调动杀伤T细胞来增强免疫治疗的作用，显示出了临床转化中的巨大潜力。

对于未来何时能够真正将实验室技术运用到患者，王良静提到，目前肠道菌群研究多基于实验动物或环境来源的模式菌株，人源性菌株主要分离自国外人群，缺少功能机制明确的国人来源的共生菌资源。团队正在着力填补这一缺口，在既往研究的基础上筛选了一系列具有抗癌潜力的核心菌株，正加紧进行临床转化。

《细胞》杂志的评审专家认为：该工作所阐释的基本概念非常新颖，研究结果令人兴奋且非常重要，主要观点对肿瘤学和免疫学很有意义。也许在不久的将来，通过调节肠道菌群实现抗癌将会成为现实。

该研究受到国家自然科学基金面上项目、浙江省自然科学基金重点项目、国家重点研发计划子课题的资助。（来源：中国科学报 崔雪芹 柯益能）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.02.022>

作者：王良静等 来源：《细胞》

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