
科学家揭示肿瘤浸润B细胞应答模式及免疫治疗新方向

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/27590.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！

科学家揭示肿瘤浸润B细胞应答模式及免疫治疗新方向。

近日，中国科学院上海免疫与感染研究所研究员张晓明联合复旦大学附属中山医院教授高强和中国科学院院士樊嘉、浙江大学教授郭国骥，在《科学》（Science）上发表了题为A blueprint for tumor-infiltrating B cells across human cancers

的研究论文。该研究揭示了肿瘤浸润B细胞的两种应答模式及其对抗肿瘤免疫的影响，为发展新型免疫治疗策略奠定了基础。

目前，肿瘤免疫治疗聚焦于重建T细胞和NK细胞的功能，但只对一小部分患者有效。因此，亟需发展新的免疫治疗策略。B细胞作为抗体应答的效应细胞，通过生发中心（GC）或滤泡外（EF）途径分化为浆细胞。B细胞是肿瘤浸润淋巴细胞的重要组分，但B细胞的抗肿瘤或促肿瘤作用存在争议。近年来，泛癌尺度的肿瘤微环境中免疫细胞的相关研究，为探究B细胞异质性和功能提供了新思路。

该研究通过整合自测数据和公共数据的20个癌种、269例患者共477例样本的B细胞单细胞转录组，利用聚类分析发现B细胞可分为15大群，如IFIT3+炎症B细胞、DUSP4+非典型记忆（AtM）B细胞、生发中心B细胞和浆细胞等。研究显示，对浆细胞进一步聚类可分为10个不同的亚群。肿瘤浸润浆细胞的分化可分为GC和EF应答两种途径，并具有明显的癌种偏好性。例如，肝癌主要由EF应答驱动，而肠癌则主要由GC应答驱动。研究比较了这两种来源的浆细胞在转录组、BCR免疫组库和表观遗传调控等方面的差异；运用不同的单细胞轨迹算法、流式细胞术和多重免疫荧光标记等技术，分别表征了EF来源浆细胞的早期应答特征和GC来源浆细胞的晚期应答特征。

进一步，该研究聚焦EF来源浆细胞的前体细胞——DUSP4+AtM B细胞，描绘了其在肿瘤中特殊的表型、功能、空间定位和调控机制。研究发现，AtM B细胞表现为耗竭和旁观活化的表型，分泌识别自身抗原的抗体，且其分化途径独立于GC。研究显示，AtM B细胞定位于不成熟TLSs的中心位置，而在成熟TLSs中则定位于外周。PD1HiCD4+外周辅助T细胞与AtM B细胞在空间上存在共定位，并通过IL21-IL21R轴诱导AtM B细胞的分化。

科研人员采用单细胞代谢通路分析、非靶向质谱和体外诱导分化等技术发现，谷氨酰胺衍生的代谢物 α -酮戊二酸会增加B细胞的H3K27三甲基化，激活哺乳动物雷帕霉素靶复合物1信号传导，继而促进AtM B细胞相关转录因子Tbet和BATF的表达，诱导AtM B细胞的分化。研究发现，AtM B

细胞获得抑制T细胞的免疫调节功能，促进免疫抑制肿瘤微环境形成，并在多个癌种中与不良预后和免疫治疗抵抗相关。

这一成果创新性地描绘了多癌种B细胞的转录组、BCR免疫组库和表观组的单细胞多组学图谱，揭示了肿瘤浸润B细胞存在抗肿瘤与促肿瘤不同的应答模式，并分析了肿瘤浸润AtM B细胞的分子特征、分化路径、空间定位、癌种特异性及临床相关性，提出了靶向抑制滤泡外B细胞应答、促进抗肿瘤免疫的免疫治疗新方向。

[论文链接](#)

单细胞多组学解析肿瘤滤泡外B细胞应答的分子特征及调控机制

研究团队单位：上海免疫与感染研究所

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