

“代谢废物”有望破解“癌王”免疫治疗难题

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/33734.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！

“代谢废物”有望破解“癌王”免疫治疗难题。 复旦大学附属肿瘤医院教授虞先濬、施思团队发现，乳酸在胰腺癌的肿瘤微环境中发挥重要作用，并提出了乳酸代谢-表观遗传-胆固醇免疫抑制轴机制，为破解胰腺癌的免疫治疗密码提供了全新策略。6月4日，相关研究发表于《消化道》。

胰腺癌症状隐匿、解剖位置复杂、生存率极低，被称为癌中之王。近年来，以PD-1/PD-L1抑制剂为代表的免疫疗法已在多种实体肿瘤治疗中展现出强大疗效，但在胰腺癌中疗效并不明显。

胰腺癌的肿瘤微环境是阻碍免疫治疗成功的顽固堡垒。已有研究表明，被认为是细胞代谢废物的乳酸，可以作为信号分子，通过组蛋白乳酸化修饰直接调控基因表达。但组蛋白乳酸化在胰腺癌中调控肿瘤进展与免疫逃逸的具体分子机制尚不清楚。

研究团队发现，组蛋白H3第18位赖氨酸乳酸化修饰与不良预后相关。由乳酸驱动的组蛋白H3K18la，可激活乙酰转移酶2（ACAT2）的转录，从而引起胰腺癌细胞内乳酸水平进一步上调。同时，过度表达的ACAT2可诱导肿瘤相关巨噬细胞（TAMs）向免疫抑制性的M2型极化，进而抑制CD8⁺ T细胞的功能，最终形成免疫荒漠微环境，导致免疫治疗效果不佳。

机制研究表明，乳酸驱动的H3K18la如同分子开关，激活ACAT2转录，ACAT2则通过乙酰化修饰线粒体载体同源蛋白2（MTCH2）的K100位点，稳定其蛋白表达。MTCH2的累积破坏线粒体氧化磷酸化，导致乳酸进一步增加，从而形成乳酸→H3K18la→ACAT2→MTCH2→乳酸的正反馈环路，驱动胰腺癌进展。同时，ACAT2可同时促进胆固醇的生物合成，并通过小细胞外囊泡将之递送至TAMs，诱导TAMs向免疫抑制性的M2型极化，构建排斥CD8⁺ T细胞的免疫屏障。

在此基础上，研究团队设计并合成了靶向降解ACAT2的蛋白降解靶向嵌合体AP1。研究表明，AP1与抗PD-1抗体联用，可产生远超单药的协同抗肿瘤效果，显著抑制肿瘤生长并延长小鼠生存期。

虞先濬表示，该研究首次构建了乳酸代谢-表观遗传-胆固醇免疫抑制轴的全新机制，为破解胰腺癌的免疫治疗密码提供了全新策略，有望让胰腺癌从免疫荒漠变为免疫敏感，为患者带来新希望。（来源：中国科学报 江庆龄）

相关论文信息：<http://doi.org/10.1136/gutjnl-2024-334361>

作者：虞先濬等 来源：《消化道》

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