

研究发现肠道共生菌有望攻克实体瘤免疫治疗难题

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/34664.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！

研究发现肠道共生菌有望攻克实体瘤免疫治疗难题。7月24日，中山大学肿瘤防治中心教授团队徐瑞华联合陆军军医大学副教授赵霞团队，发现肠道共生菌菲氏阿利斯特菌是一种潜在的免疫治疗疗效预测生物标志物，并深入揭示了其增强肿瘤免疫治疗效果的具体机制，为实体瘤的免疫治疗耐药难题提供了新的微生物联合治疗策略。相关成果发表于《癌细胞》。

免疫治疗的出现为肿瘤治疗带来了革命性突破。目前，包括程序性死亡受体1（PD-1）及其配体PD-L1在内的多种免疫检查点抑制剂已被批准用于多种恶性肿瘤的治疗。然而，多种实体瘤的免疫治疗单药应答率极低，例如结直肠癌患者中超过95%为微卫星稳定型肠癌，其免疫治疗应答率仅为1-2%。因此，如何逆转实体瘤的免疫治疗耐药成为当前临床研究的重大难题。

近年来，肠道菌群作为人体的第二基因组，通过调控宿主免疫系统和维持黏膜屏障功能，构建了一个动态调控网络，成为影响免疫治疗疗效的重要因素。越来越多的研究表明，利用肠道菌群提升免疫治疗效果具有重要临床前景。尽管如此，由于肠道菌群具有极高的多样性和丰度，其与宿主免疫系统的相互作用机制尚未被完全阐明。

针对上述科学问题，研究团队利用免疫治疗队列患者粪便样本的宏基因组测序，发现菲氏阿利斯特菌的肠道丰度与患者较好的免疫治疗预后密切相关。随后通过无菌小鼠等临床前模型，结合单细胞测序、转录组及蛋白组等多组学分析，发现肠道中的菲氏阿利斯特菌可释放一种膜蛋白（LIPOAF）进入肿瘤，该膜蛋白可以作为Toll样受体2（TLR2）的配体激活经典树突状细胞的TLR2-NF- κ B信号通路，促进下游CXC-趋化因子配体16（CXCL16）的表达，使得肿瘤组织局部CXCL16浓度升高，最终招募表达对应趋化因子C-X-C-基元受体6（CXCR6）的效应性CD8+T细胞浸润至肿瘤，增强抗肿瘤免疫应答，为增敏免疫治疗提出了新的潜在联合治疗策略。

研究团队利用免疫治疗队列患者的粪便宏基因组测序数据，并结合临床预后信息，筛选出与免疫治疗预后良好密切相关的肠道共生菌菲氏阿利斯特菌。进一步临床前模型发现菲氏阿利斯特菌活菌治疗能够增强小鼠免疫治疗疗效并延长生存期。机制探索发现，菲氏阿利斯特菌促进经典树突状细胞分泌CXCL16，趋化CXCR6+CD8+T细胞趋化到肿瘤局部发挥抗肿瘤免疫效应，增强免疫治疗疗效。同时，研究团队系统评估了小鼠主要脏器的炎症水平，发现菲氏阿利斯特菌活菌治疗并不引起全身毒性反应，可以安全、高效地增强免疫治疗应答。

为阐明具体起效机制，研究团队通过单细胞测序、流式细胞术及免疫荧光等方法描绘了菲氏阿利斯特菌活菌治疗后肿瘤微环境的变化，发现该共生菌可以特异性产生一种脂蛋白LIPOAF。LIPOAF与树突状细胞表面的TLR2受体结合，激活NF- κ B信号通路，促进经典树突状细胞中CXCL16的表达及分泌，使得肿瘤微环境中CXCL16浓度升高，进一步招募表达对应趋化受体CXCR6的效

应性CD8+T细胞浸润至肿瘤，同时促进CD8+T细胞的干扰素 γ 、颗粒酶B等杀伤分子的表达，最终增强抗肿瘤免疫应答。

综上，研究团队聚焦于提高实体瘤免疫治疗疗效的临床需求，从肠道菌群的角度出发，筛选并验证了具有免疫增效作用的关键肠道共生菌菲氏阿利斯特菌，系统揭示了其增强实体瘤免疫治疗疗效的具体机制。研究不仅为肿瘤免疫治疗应答的预测提供了潜在的生物标志物，同时，开发基因工程菌、LIPOAF蛋白制剂成为提高免疫治疗疗效的潜在策略之一，为未来微生物疗法的临床转化创新提供了新的方向。（来源：中国科学报 朱汉斌）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2025.07.002>

作者：徐瑞华等 来源：《癌细胞》

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