

研究揭示MSI-H结直肠癌患者治疗抵抗机制

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/21087.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！

研究揭示MSI-H结直肠癌患者治疗抵抗机制。中山大学肿瘤防治中心教授丁培荣团队联合深圳华大生命科学研究院研究员张曦等研究人员揭示了炎症并发症促进高度微卫星不稳定(high microsatellite instability colorectal cancer, MSI-H)结直肠癌免疫治疗抵抗机制。相关研究11月28日发表于《自然—通讯》(Nature Communications)。丁培荣为该论文通讯作者，中山大学肿瘤防治中心隋峭崎博士及张曦研究员等为共同第一作者。该研究结合患者临床特征及单细胞组学数据，分析了炎症并发症下MSI-H结直肠癌的微环境组成、细胞相互作用情况，探索了炎症并发症导致免疫抑制的潜在途径，进一步发现了MSI-H结直肠癌患者中与免疫治疗抵抗相关的临床特征。

丁培荣介绍，MSI-H结直肠癌是结直肠癌的一种特殊亚型，其主要特征是具有较高的突变负荷，因而能够产生较多的新生抗原肽，从而使得机体免疫系统能够识别、杀伤肿瘤细胞。因此，具有MSI-H特征的结直肠癌患者理论上是抗PD-1治疗等免疫检查点阻断治疗的优势人群。然而，近年研究提示，接受了免疫检查点阻断治疗后，MSI-H结直肠癌，尤其是晚期疾病的客观缓解率仅有30%-50%，其原发、继发耐药机制尚未得明确。

肠穿孔、肠梗阻等是结直肠癌治疗过程中出现的常见并发症，可能导致肿瘤局部甚至全身的炎症反应。目前，炎症反应已被证实与肿瘤早期发生、疾病进展以及肿瘤患者不良预后相关。此外，由肿瘤局部炎症反应诱导激活的炎症细胞也能够参与免疫微环境抑制并促进免疫治疗抵抗。中性粒细胞是炎症反应中活化的主要细胞之一，多项研究报道，肿瘤微环境中存在的G-CSF，GM-CSF，IL-17及CXCR2相关配体等大量细胞因子，能够使肿瘤浸润中性粒细胞激活，并同时通过中性粒细胞胞外陷阱等途径抑制微环境中免疫细胞的活性。同时，在中性粒细胞中，N2中性粒细胞相较于N1中性粒细胞，在肿瘤发生发展中发挥了更为重要的作用。然而，尽管有大量的研究证实炎症细胞的促癌作用及免疫抑制作用，目前鲜有研究探索炎症并发症下肿瘤的微环境组成及其对免疫治疗疗效的影响。

在该项工作中，研究人员在临床上发现一例MSI-H降结肠癌合并肝转移患者。该患者因为肿瘤穿孔接受了横结肠造瘘术，其后在接受PD-1抗体治疗中原发灶与肝转移灶呈现明显的差异化反应：原发灶持续进展，而转移灶持续退缩。针对这一异常现象，研究人员初步推测，原发灶局部穿孔感染的炎症反应可能使肿瘤出现对抗PD-1治疗的获得性耐药。基于以上假设，进一步分析临床数据发现，接受免疫治疗的MSI-H肠癌患者中肿瘤局部炎症状态与较差的免疫治疗疗效相关。

为探索炎症状态对PD-1抗体治疗的免疫微环境的影响，研究人员获取了免疫治疗后切除的原发病灶组织的单细胞转录组信息，发现在伴有炎症并发症的MSI-H肠癌组织中具有较多髓系细胞及免疫抑制细胞。细胞互作分析发现，髓系细胞在免疫细胞之间的细胞互作中最为活跃，髓系细胞

主要通过CD80/CD86-CTLA4信号通路与CD8+耗竭性T细胞及Treg细胞发挥调控作用。进一步研究发现，髓系细胞中具有较多N2中性粒细胞，且N2中性粒细胞的CD80、CD86等免疫抑制相关配体的表达水平相对较高。结合公共数据库数据，研究人员提出中性粒细胞在炎症相关的免疫抑制过程中发挥了主要作用。

临床上，炎性反应的发生可引起外周血中性粒细胞升高，从而间接提升外周血中性粒细胞-淋巴细胞比值(Neutrophil-Lymphocyte Ratio, NLR)。有临床研究也提示，在多种接受了免疫检查点阻断治疗的实体瘤患者中，较高的NLR也与较差的预后相关。部分炎症没有明显的症状及体征，而监测NLR能够快速、简便地筛选出可能具有炎症的患者。基于领域内前期的研究结果，研究人员进一步分析临床数据发现，抗PD-1治疗过程中，NLR比值>3的MSI-H结直肠癌患者对抗PD-1治疗相对不敏感。此外，联合炎症并发症诊断及NLR监测能够进一步识别潜在的对抗PD-1治疗抵抗患者。

该研究通过整合临床数据和单细胞组学信息，揭示了炎症并发症促进MSI-H结直肠癌免疫治疗抵抗过程中涉及的细胞亚群及潜在作用网络，发现了MSI-H结直肠癌中与免疫治疗抵抗相关的临床特征，为临床提高结直肠癌免疫治疗疗效提供了理论基础，也为相应的疗效预测提供生物标志物。(来源：中国科学报 朱汉斌 陈玺)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41467-022-35096-6>

作者：丁培荣等 来源：《自然—通讯》

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