

研究发现胃癌免疫治疗作用机理

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/29173.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！

研究发现胃癌免疫治疗作用机理。近日，中山大学肿瘤防治中心团队研究发现了胃癌免疫治疗的作用机理。相关成果近日在线发表于《先进科学》（Advanced Science）。

论文共同通讯作者、中山大学肿瘤防治中心教授周志伟表示，该研究表明，EB病毒（EBV）阳性胃癌中大量浸润的淋巴细胞通过持续分泌IFN- γ 上调吡哆胺2,3-双加氧酶1（IDO1）表达，造成肿瘤内色氨酸耗竭，从而诱导大量色氨酸>苯丙氨酸替代物的产生，为增强胃癌免疫治疗疗效提供了新思路。

胃癌是一种起源于胃粘膜上皮的恶性肿瘤，在世界范围内所有癌症中死亡率和发病率较高。大多数胃癌患者被诊断为晚期，5年总生存率仅约30%。近年来，以免疫检查点抑制剂为代表的免疫疗法在胃癌的临床治疗中取得了重大突破。然而，只有一小部分胃癌患者对免疫治疗敏感并受益，胃癌患者的预后仍然欠佳。因此，迫切需要识别免疫微环境的特征，揭示胃癌免疫治疗耐药的机制。

根据癌症基因组图谱网络，通过遗传改变，胃癌已被确定为四种不同的亚型，包括微卫星不稳定/不稳定、基因组稳定、染色体不稳定和EBV阳性亚型。值得注意的是，EBV阳性胃癌以免疫炎症为特征，表现出丰富的B细胞和T细胞浸润。与EBV阴性胃癌相比，EBV阳性胃癌对免疫治疗反应更好，生存率更高，这可能与其浸润淋巴细胞丰富，程序性死亡受体1（PD-1）表达较高有关。在这方面，以EBV阳性胃癌为切入点，全面了解免疫治疗反应，有望提高免疫治疗效果和患者生存率。

研究团队首先利用多重免疫荧光技术证实：与EBV阴性胃癌相比，EBV阳性胃癌中存在更高丰度的淋巴细胞浸润，包括CD4和CD8+ T细胞，CD20+B细胞。来自胃癌组织和细胞系中的免疫组化和氨基酸定量结果表明，在EBV阳性的胃癌组织中，浸润淋巴细胞能持续分泌IFN- γ ，上调IDO1表达，最终导致色氨酸水平的大幅下降。通过高精度质谱技术，研究人员在胃癌组织和细胞系中鉴定出大量由色氨酸耗竭介导产生的色氨酸>苯丙氨酸替代物，该替代物不仅能导致蛋白质功能受损，其丰度和免疫激活通路也存在显著相关性。

值得注意的是，EBV阳性胃癌中色氨酸>苯丙氨酸替代物的产生与抗原呈递和mTOR/eIF4E信号通路的激活有关，抑制mTOR/eIF4E通路或eIF4E表达均可抵消色氨酸>苯丙氨酸替代物的产生和抗原提呈。

论文共同通讯作者、中山大学肿瘤防治中心副主任医师陈永明表示，该研究表明mTOR/eIF4E通路通过色氨酸>苯丙氨酸替代翻译事件加速异常肽的产生和促进免疫激活，最终暴露了胃癌的脆

弱性，提示伴有mTOR/eIF4E过度激活的EBV阳性胃癌患者可能受益于抗肿瘤免疫治疗，为临床筛选胃癌的免疫治疗获益人群提供了理论依据。（来源：中国科学报 朱汉斌）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1002/advs.202402284>

作者：周志伟等 来源：《先进科学》

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