

防止癌细胞转移，“杀手”T细胞有“两手”

● 本报记者 冯丽妃 张思玮

癌细胞转移是人类罹患癌症死亡的主要原因。虽然癌细胞可以通过血管转移，但大多数实体癌，如乳腺癌和黑色素瘤，都是通过淋巴管转移。到目前为止，阻断肿瘤淋巴管生成的疗法令人失望。

近日，瑞士研究人员发现，“杀手”T细胞免疫疗法在预防癌症转移方面有“双重优势”。它既可以破坏肿瘤淋巴管，大大降低肿瘤转移风险，又可以提高淋巴管生成癌症的治疗有效性，如结直肠癌、黑色素瘤或乳腺癌。相关研究6月8日发表于《科学进展》。

“我们的研究为T细胞如何调节肿瘤淋巴管提供了深入的见解，有助于改进免疫治疗方案。”该论文通讯作者、日内瓦大学医学院病理学和免疫学系副教授Stephanie Hugues在接受记者采访时说。

识别特殊“敌人”

淋巴系统是癌细胞在体内传播的主要途径。一些癌细胞首先会寄生在前哨淋巴结上，然后在身体其他部位引起继发性转移。

一直致力于攻克这一难题的医学家找到了一个“杀手”——T细胞，以尝试预防和阻断癌症转移。T细胞是一种免疫细胞，是由造血干细胞分化而来的一种淋巴细胞。其中的细胞毒性T细胞是“杀敌”主力军。

“事实上，这也代表了一些免疫细胞（树突状细胞）是如何离开肿瘤，并激活抗肿瘤杀伤性T细胞的。”Hugues解释说，“所以，我们必须找到一种平衡，在不完全阻止这种机制的情况下抑制肿瘤，

从而详细破译其作用模式。”

科学家发现，排列在淋巴管中的淋巴管内皮细胞会对肿瘤微环境做出反应，促进原发性肿瘤中淋巴管的生长和重塑，并引流前哨淋巴结。这一过程被称为淋巴管生成，与转移和无病生存受损相关。

研究团队将在实验室激活的T细胞注射到患有黑色素瘤的小鼠体内。“结果像预期的那样，杀伤性T细胞摧毁了肿瘤细胞，也攻击了淋巴管内的淋巴管内皮细胞。”研究第一作者、Hugues实验室初级讲师Laure Garnier解释道。

提供肿瘤转移免疫防治新视角

据介绍，癌细胞的破坏会导致肿瘤抗原的释放。这些小的癌变部分会被淋巴管内皮细胞捕获，这些细胞在成为肿瘤识别标记的载体后，也被攻击它们的T细胞识别为“敌人”。因此，这一机制扰乱了与肿瘤相关的淋巴系统，从而大大降低了转移风险，但没有完全阻断癌细胞转移。

T细胞需要通过淋巴管进入肿瘤，那么，如何在不损害免疫细胞行动的情况下加强这种作用？Hugues表示，有多种选择，如在免疫力建立之初进行干预，或与其他治疗方案结合，限制淋巴管生成。

“尽管如此，我们的研究表明，最有效的方法是在实验室中生成的杀伤性T细胞，它们可以绕过第一阶段的激活，随时发起攻击。否则，可能会存在其他问题。”他说。

“肿瘤的瘤体内布满淋巴管，肿瘤细胞可进入淋巴管，经淋巴液的流动到达淋巴结（即淋巴结转移），再经淋巴结实现远端的转移，免疫治疗是否对该过程

产生影响尚不清楚。”中国医学科学院基础医学研究所副所长黄波教授对记者说，“这项研究增强了对当前肿瘤免疫治疗的认识，为肿瘤转移免疫防治提供了新视角。”

他解释说，在这一过程中，T细胞进入肿瘤部位，大量杀灭肿瘤细胞，释放大量的伽马干扰素，后者使淋巴管的内皮细胞捕获肿瘤抗原，供T细胞识别，同时内皮细胞被T细胞杀死，从而使得淋巴管塌陷，阻断肿瘤细胞淋巴转移的途径。

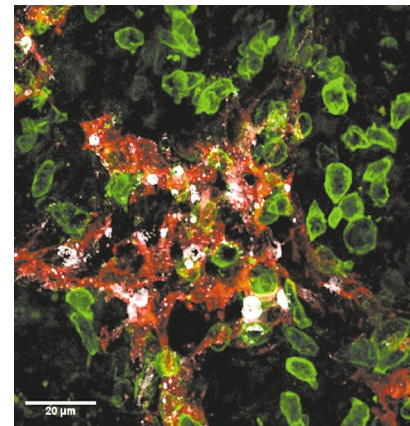
“武器”叠加增加协同效应

研究小组通过加强免疫系统的疫苗接种等其他方法证实了这一结果。他们还观察到破坏淋巴管内皮细胞，减少了淋巴结的转移，限制了继发性转移风险。“这种作用只发生在肿瘤的微环境中，无需担心系统性影响。”Garnier强调。

“免疫疗法仍然是复杂的，只有当传统治疗被证明无效时才会使用。尽管它们很有希望，但这些疗法并不是神奇的解决方案，往往会导致严重的副作用。这就是我们想要了解起作用的最小生物过程的原因。”Hugues说。

“这一发现可能会带来更好的癌症免疫疗法。”美国华盛顿州立大学医药科学领域助理教授张辉对此评价说。他表示，目前，手术、化疗和放疗是治疗癌症的传统方法，但这些方法并非对所有癌症都有效，一些癌症干细胞会对化疗和放疗产生耐药性。免疫疗法已显示出治愈一系列癌症的希望。

张辉表示，目前，免疫疗法主要集中在“杀手”T细胞的作用上，特别是可攻



“杀手”细胞攻击肿瘤中的淋巴管并诱导其死亡。

图片来源:UNIGE - ROBERT PICK

击癌症病原体的CD8⁺细胞毒性T细胞。然而，只有不到20%的患者对这些疗法有反应。最近，他和团队发现一种T细胞“后援军”——被称为组织驻留记忆T细胞的CD4⁺辅助T细胞，可以使现有疗法变得更好，且对黑色素瘤和乳腺癌肿瘤都有效。

黄波表示，该研究仍存在不足之处。例如，仅采用小鼠模型，研究结果可能与人体真实情况存在差别；同时，对阻断淋巴液回流情况下肿瘤内静水压升高是否增加肿瘤细胞的血液转移概率这一问题，该研究并未回答；在机制方面，论文缺乏淋巴管内皮细胞对肿瘤抗原捕获、交叉提呈的研究。

“肿瘤免疫治疗是当今最令人激动的医学领域前沿进展，无论是免疫检查点阻断还是CAR-T细胞回输疗法，均取得了历史性的重大突破。”黄波说，然而，CAR-T治疗无法对实体肿瘤产生疗效，抗PD-1/PD-L1治疗对多种肿瘤的总疗效未能超过20%，且会出现获得性耐药，使免疫治疗失效。因此，迫切需要对肿瘤免疫进行更深入的研究。

相关论文信息：

<https://doi.org/10.1126/sciadv.abl5162>

体外保存3天的肝脏移植成功

本报讯 近日，《自然—生物技术》发表了一项研究成果，医学家将利用机械灌注技术在体外保存3天的人类肝脏成功移植到患者体内，患者术后1年依然保持健康。这项技术或能扩大可移植肝脏的数量，同时有望为患者安排择期手术，拯救更多生命。

对肝移植的需求与少量可用肝之间的矛盾正在扩大。临床实践要求供

肝移植前在冰上的储存时间不超过12个小时，导致与移植患者匹配的供肝数量十分有限。

瑞士苏黎世大学医院的Pierre-Alain Clavien和同事用一台机器将一个人类肝脏在体外保存了3天。这个机器能实现名为“体外常温灌注”的技术，该技术能为体外的肝脏提供处于正常体温的代血液。

这个肝脏被移植到了一名患有晚期肝硬化和严重门静脉高压症等多种严重肝病的患者体内。移植后的肝脏能正常工作，来自体内血管在血流恢复后只出现了很小的损伤，且移植后的第一个6周内患者只需使用基本免疫抑制方案。

这名患者的生活质量很快得到了恢复，而且没有任何肝损伤迹象，如排

异或胆管损伤。目前，患者术后1年依然健康。

作者表示，仍需对更多患者开展随访时间更长的进一步研究。但以上结果表明，这类技术不仅能扩大潜在供体器官的数量，还能开拓对移植前供体器官进行保存的前景。（冯维维）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41587-022-01354-7>