

对抗“最毒”乳腺癌有了精准“侦察兵”

● 本报记者 张双虎 ● 黄辛

乳腺癌是目前女性发病率最高的恶性肿瘤。其中,三阴性乳腺癌约占乳腺癌总体人群的15%,因其具有恶性程度高、患者生存时间短、缺乏有效治疗靶点等特性被称为“最毒乳腺癌”。近年来,多项临床试验证实,以PD-1/PD-L1抑制剂为代表的免疫疗法是颇具前景的三阴性乳腺癌治疗手段,但仍有部分患者难以从该疗法中获益。如何精准筛选治疗有效的人群,进一步提高三阴性乳腺癌免疫治疗的疗效,是临床上亟待解决的难题。

近日,复旦大学附属肿瘤医院教授邵志敏、江一舟团队在Cell Press旗下医学期刊Med发表封面论文,首次揭示一种名为“CCL19⁺树突状细胞”的细胞亚群,在三阴性乳腺癌免疫治疗过程中发挥关键作用。这为破解三阴性乳腺癌精准免疫治疗难题提供了新方向。

首次揭示“树突状细胞”关键作用

三阴性乳腺癌比其他亚型的乳腺癌更复杂,治疗策略更难制定。临床研究发现,即使用PD-1/PD-L1抑制剂等前沿免疫疗法,仍然存在部分患者难以获益的情况。

在深耕乳腺癌精准治疗、首创三阴性乳腺癌“复旦分型”的基础上,邵志敏、江一舟团队开展了一系列临床试验,将三阴性乳腺癌的治疗有效率提高了3倍。近年来,研究团队从蛋白、代谢、免疫、微生物等多个角度不断深化“复旦分型”,探寻新的治疗靶点,以突破部分三

阴性乳腺癌亚型的治疗瓶颈。

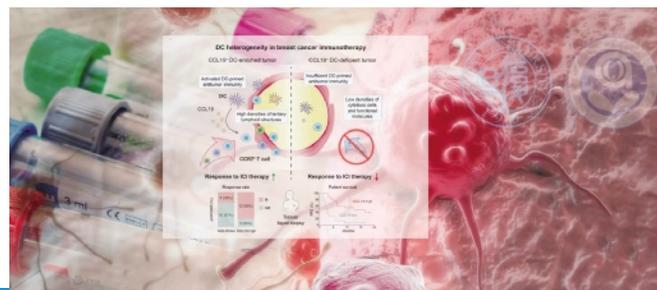
肿瘤微环境是肿瘤赖以生存的“土壤”,寻找其中的关键细胞亚群,从而提高精准治疗效果是乳腺癌治疗的重要方向。树突状细胞作为最重要的先天免疫细胞之一,在肿瘤微环境中发挥着“侦察兵”作用。但目前对于哪一类树突状细胞亚群最重要、可以精确定向免疫治疗,仍缺乏系统研究。

为此,该团队通过解析来源于临床试验的“一手”单细胞测序数据,首次揭示一种名为“CCL19⁺树突状细胞”的细胞亚群,在三阴性乳腺癌治疗中发挥影响免疫治疗效果的关键作用。多项独立临床试验证实,肿瘤微环境中这种细胞浸润可以提示三阴性乳腺癌患者的免疫治疗有效。后续研究发现,向体内输注这种细胞后,PD-1单抗疗效即可成倍增加,显著抑制肿瘤生长。

CCL19⁺树突状细胞为何如此高效?基于大规模患者队列、新鲜患者肿瘤组织分析、石蜡切片多重染色等多种方法,研究者发现CCL19⁺树突状细胞是一种功能成熟的细胞亚群,具有高效的免疫调节能力,在具有该种细胞的肿瘤中,免疫杀伤能力处于高度激活状态。

体内实验发现,回输CCL19⁺树突状细胞可以活化CD8⁺T细胞功能。机制探索发现,该类树突状细胞通过关键功能分子CCL19影响CCR7⁺记忆性T细胞,进而与免疫治疗发挥协同作用,而联合使用CCL19与PD-1单

树突状细胞作用示意图。
受访者供图



抗可以进一步促进T细胞的肿瘤杀伤作用,激活三阴性乳腺癌患者抗肿瘤免疫。因此,基于CCL19的治疗方式可以作为提高三阴性乳腺癌免疫治疗效果的潜在治疗策略。

精准免疫治疗可实现“无创分层”

树突状细胞有如此重要作用,那么如何才能利用这类细胞让更多三阴性乳腺癌患者获益?研究者使用大规模配对的三阴性乳腺癌配对肿瘤、外周血样本开展研究,发现肿瘤内CCL19水平与外周血循环CCL19水平明显正相关。通过多项临床试验验证,研究者发现,不仅肿瘤内的CCL19水平与免疫治疗效果相关,血浆CCL19水平同样可以预测免疫治疗效果。

“对晚期三阴性乳腺癌,80%外周血CCL19高的患者可获得明显肿瘤退缩,而CCL19低的患者获得明显肿瘤退缩的比例不足35%。”论文共同第一作者、复旦大学附属肿瘤医院乳腺外科吴松阳说,“通过酶联免疫吸附检测技术检测外周血CCL19,有望实现对免疫治疗患者的无创检测和疗效动态预测,及时调整治疗方案,改善患者预后。”

江一舟表示,当前肿瘤诊断及疗效检测主要依赖侵入性组织活检,不仅对患者创伤大,而且耗时长、价格高昂。通过外周血等采集相关信息的无创液体活检,可以实现简便、无创、快速、低成本,克服了既往标志物预测效能不高、需要有创组织活检两大痛点,有望在有效提升三阴性乳腺癌治疗效果的同时,减轻患者的医疗经济负担。

既往在基于“复旦分型”的临床试验中,研究团队利用基础研究中发现的靶点,“一线双靶三联”精准免疫方案将转移性三阴性乳腺癌患者一线治疗的治疗有效率提高至目前国际最高的81.3%,实现了从基础到临床的全链条“闭环”。在研究团队制定的免疫治疗无创检测方案中,只需要抽取1毫升血,经过半小时分析,就能出具报告。目前,相关研究已经申请了发明专利。“这将指导三阴性乳腺癌患者免疫治疗更精准实施。”江一舟说,“这一基于肿瘤微环境关键细胞亚群的研究将为乳腺癌免疫治疗再添一把火,助力‘复旦成果’制定‘中国方案’。”

相关论文信息:<https://doi.org/10.1016/j.medj.2023.04.008>

首个东亚人群炎症性肠病基因图谱绘制完成

本报讯 近日,同济大学附属第十人民医院教授刘占举团队联合美国学者黄海亮、广州医科大学附属第三医院教授李明松在《自然-遗传学》发表论文,阐述了东亚人群与欧洲人群在炎症性肠病相关基因位点上的差异,为疾病治疗的本土化、精准化提供了理论依据和指引。

炎症性肠病是一组慢性肠道非特异性炎症性疾病,主要包括溃疡性结肠炎和克罗恩病,发病部位常可累及整个消化道黏膜。典型症状为腹痛、腹

泻、黏液脓血便、肠梗阻等,还可出现巩膜炎、口腔溃疡、结节性红斑等肠外表现。既往虽已开展大量研究,但炎症性肠病的发病机制仍未完全明了。

近年来,炎症性肠病基因型研究成为学界热点。目前,大多数遗传研究是通过欧洲人群数据得出的,非欧洲人群中只开展了少数小样本量的研究。这限制了对炎症性肠病生物学研究的认知。

因此,刘占举团队开展了迄今最大规模的东亚人群炎症性肠病相关基

因研究,包括14393名病例和15456名健康对照,绘制出首个东亚人群炎症性肠病基因图谱。研究发现了东亚人群中的80个炎症性肠病基因位点,其中有16个是从未报道过的新位点。同时,有54个基因位点首次在东亚人群中被发现,其中有38个是在欧洲人群中已报道的,这也表明炎症性肠病的遗传效应总体上是趋于一致的。通过与国际炎症性肠病遗传学联合会的相关数据比较分析,该研究使炎症性肠病相关基因位点的总数扩增到

320个。

“由于不同人群炎症性肠病基因位点存在差异,利用遗传信息预测个人疾病风险的能力可能不同。”刘占举说,“研究通过多基因风险评估后发现,使用来自东亚和欧洲两个人群的数据时,对克罗恩病和溃疡性结肠炎病理预测的准确性有了实质性提升,这为炎症性肠病本土化、精准化治疗提供了理论依据。”

(张双虎)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1038/s41588-023-01384-0>