

胰腺癌精准免疫治疗获突破

新研究揭示胰腺癌免疫抑制微环境形成机制

● 本报记者 张双虎 ● 黄辛

免疫治疗已被证实可在多种实体肿瘤中获得明显疗效。然而,对于有“癌中之王”称号的胰腺癌,免疫治疗一直疗效不佳。近日,复旦大学附属肿瘤医院院长虞先濬、胰腺外科副教授施思团队发表的一项研究,首次发现富含半胱氨酸蛋白1(CRIP1)在胰腺癌免疫抑制微环境塑造中的关键作用,填补了胰腺癌免疫抑制微环境研究领域的空白,为胰腺癌患者精准免疫治疗提供了理论依据。

该研究表明,CRIP1可以促进骨髓来源的抑制性细胞激活。基于该机制,研究团队使用一种抑制剂增强高表达CRIP1对胰腺癌的免疫治疗疗效,并证实对胰腺癌患者精准免疫治疗的理论可行性。相关成果在《胃肠病》在线发表。

“免疫微环境”成突破口

胰腺导管腺癌是胰腺癌的主要类型,约占胰腺癌的90%。因恶性程度高、治疗效果差,胰腺导管腺癌一直是恶性程度最高的肿瘤之一。

近年来,外科手术技术和综合治疗水平的迅速发展,并未给胰腺导管

腺癌患者的预后带来明显改善。其中,以免疫检查点抑制剂为代表的免疫治疗在很多实体肿瘤中都显示出明显疗效,但对胰腺导管腺癌的治疗效果一直不理想。

是什么原因导致胰腺导管腺癌患者无法从免疫治疗中获益?既往研究表明,胰腺导管腺癌患者的肿瘤细胞有高度异质性,具有导致免疫逃避的固有特性,其通过遗传改变及下游途径与其他细胞发生交互,在免疫抑制性微环境的塑造中发挥着巨大作用,很有可能是导致免疫治疗效果不佳的“元凶”。因此,探索肿瘤细胞在胰腺导管腺癌免疫抑制微环境塑造中的作用机制,寻找改善肿瘤微环境的方案,筛选能从免疫治疗中获益的人群,对胰腺导管腺癌患者的精准治疗非常关键。

发现关键“钥匙”

如何才能有效发现激活胰腺癌免疫应答的关键“钥匙”?虞先濬、施思团队通过组织质谱成像系统、RNA



虞先濬在做手术。

受访者供图

测序、细胞质谱流式分析和多重免疫组化荧光染色的方法,展开对胰腺导管腺癌免疫抑制微环境的研究。

前期研究发现,相比于正常胰腺组织,CRIP1在肿瘤组织中的表达显著增加,并且与免疫细胞在胰腺癌中的浸润密切相关。在CRIP1表达水平较高的胰腺导管腺癌组织中,骨髓来源的抑制性细胞(MDSC)的浸润水平较高,而另一些细胞则浸润水平较低。除此之外,T细胞的耗竭状态和免疫抑制状态更加普遍。在机制上,CRIP1与结合物通过输入蛋白依赖的方式促进其核易位,促进转录功能并诱导肿瘤细胞分泌趋化因子,从而有助于肿瘤组

织内MDSC的浸润。

揭示形成机制

在进一步的动物实验中,小鼠胰腺原位移植肿瘤模型的实验结果表明,CRIP1可以促进MDSC在肿瘤中的浸润,通过介导诱导免疫抑制微环境的形成,并抑制一种T细胞的浸润和抗肿瘤免疫的激活。

实验过程中,通过小鼠胰腺原位移植瘤模型来探索免疫药物联用改善肿瘤微环境的方案,在过表达CRIP1的移植瘤中,促进细胞毒性T细胞向肿瘤的浸润,明显减缓了小鼠的肿瘤生长。同时,在过表达CRIP1的胰腺原位移植瘤中,抑制剂联合治疗可有效激活抗肿瘤免疫应答。

“该研究针对胰腺癌患者治疗效果不佳的困境,通过一系列研究,首次发现CRIP1在胰腺癌免疫抑制微环境塑造中的关键作用。”虞先濬介绍说,“这为临床上抗体和抑制剂联用提供了理论依据,让胰腺癌患者从免疫治疗中获益成为可能。”

相关论文信息:<http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2022-329349>

西安电子科技大学等
早产儿童认知障碍研究获进展

本报讯 西安电子科技大学生命科学技术学院CBI脑影像研究中心教授张毅带领团队,利用9至10岁儿童结构磁共振成像多中心大数据和全方位精神与认知功能评估,量化了早产对于9至10岁儿童长期神经发育轨迹的潜在影响。相关研究近日发表于《精神医学》。

早产患病率约为11%,是全球5岁以下儿童死亡的主要原因。尽管近年来技术和医学的进步提高了早产儿的存活率,但幸存者仍然面临长期的神经和认知功能障碍风险。

张毅团队与美国国立卫生研究院酒精滥用与酒精成瘾研究所的Gene-Jack Wang和Nora D. Volkow团队合作,探究青少年大脑认知发展队列中早产儿童的发育障碍。他们使用多中心大规模的神经影像学数据

评估了1706名早产儿中与早产相关的大脑结构和行为变化,并探讨了这些大脑结构变化与行为测量之间的潜在关系。

研究发现,早产儿的神经发育改变和行为异常与其胎龄和出生体重有关。早产儿涉及额叶、颞叶、顶叶、丘脑、小脑、穹隆等区域广泛的皮质/皮质下结构异常。这些区域是记忆和认知功能网络的重要部分,是社会情感、心理健康和认知功能的基础。此外,研究还发现,早产儿海马旁回区域皮层厚度改变可能反映了其克服早产相关神经损伤的适应机制,这可能与早产儿大脑发育中早期可塑性增强和整体成熟延迟的机制有关。(严涛)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1017/s0033291723001757>

研究揭示纳米颗粒形状等
对胞吞作用的影响

本报讯 陕西师范大学副研究员刘小燕团队与瑞典隆德大学、德国于利希研究中心等机构科研人员合作,通过设计合成各向异性纳米颗粒和细胞膜,研究了胶体颗粒与脂质膜的相互作用,揭示了胞吞作用受纳米颗粒和细胞膜物理化学属性影响的规律。近日,相关成果发表于美国《国家科学院院刊》。

细胞通过胞吞作用吞噬、摄取大分子组装体或胶体纳米颗粒,与药物递送、医学诊疗以及纳米颗粒的潜在毒性密切相关。胞吞作用受到体系的物理和化学属性影响,附着在细胞膜上的纳米颗

粒可能稳定吸附在膜表面或者被膜包裹,也可能穿过细胞膜进入细胞内部。

该研究发现,体积相近的各向异性软物质纳米颗粒更容易进入细胞内部,细胞膜在具有较高流动性时更有利于胞吞作用发生。研究人员通过理论计算预测了纳米颗粒的黏附强度对胞吞作用的影响,阐明了细胞膜和各向异性纳米颗粒的物理属性、颗粒与细胞膜之间的黏附强度对胞吞作用的影响,并发展了制备二维胶体晶体组装结构的新方法。(严涛)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1073/pnas.2217534120>