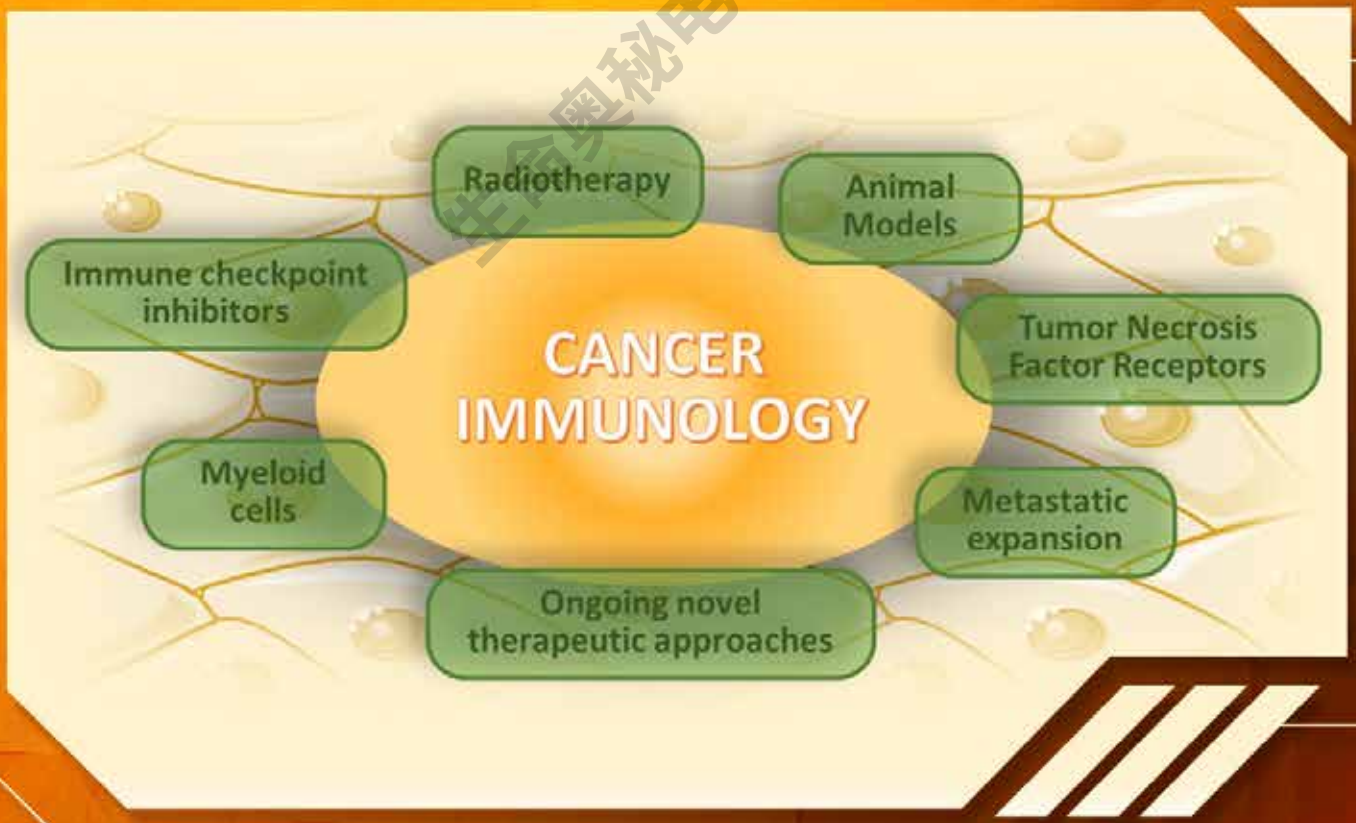
生命奥秘

总143期 2022/11
LIFEOMICS

癌症免疫学：

从分子机制到治疗选择



生命奥秘电子杂志

无奇不有
生命世界

做读生命
走进科学

生命奥秘电子杂志

目录 CONTENTS

专题：癌症免疫学：从分子机制到治疗选择

前言 01

一、“癌症免疫学：从分子机制到治疗机会” 03

1. 癌症研究中使用的动物模型 04
2. 肿瘤坏死因子受体在肿瘤中的作用 04
3. 骨髓细胞及其在肿瘤进展中的多方面作用 05
4. 转移性扩散：新机制和未来方向 07
5. 放射治疗和肿瘤消融：遏制肿瘤发展和触发免疫反应的一线工具 09
6. 免疫检查点疗法的利与弊 11
7. 其它能够消灭癌症的方法 12

二、结束语 13

生命奥秘电子杂志

本刊文章主要由国外网站文章编译而成，如有版权问题，请版权所有人与本刊联系。
凡本刊所载文章，版权归作者本人和本刊所有，如需转载，请注明作者及出处“生命奥秘”。
本刊提供的任何信息都不能作为医疗凭证和依据，仅供科研参考。

生命奥秘电子杂志

癌症免疫学：从分子机制到治疗选择

前言

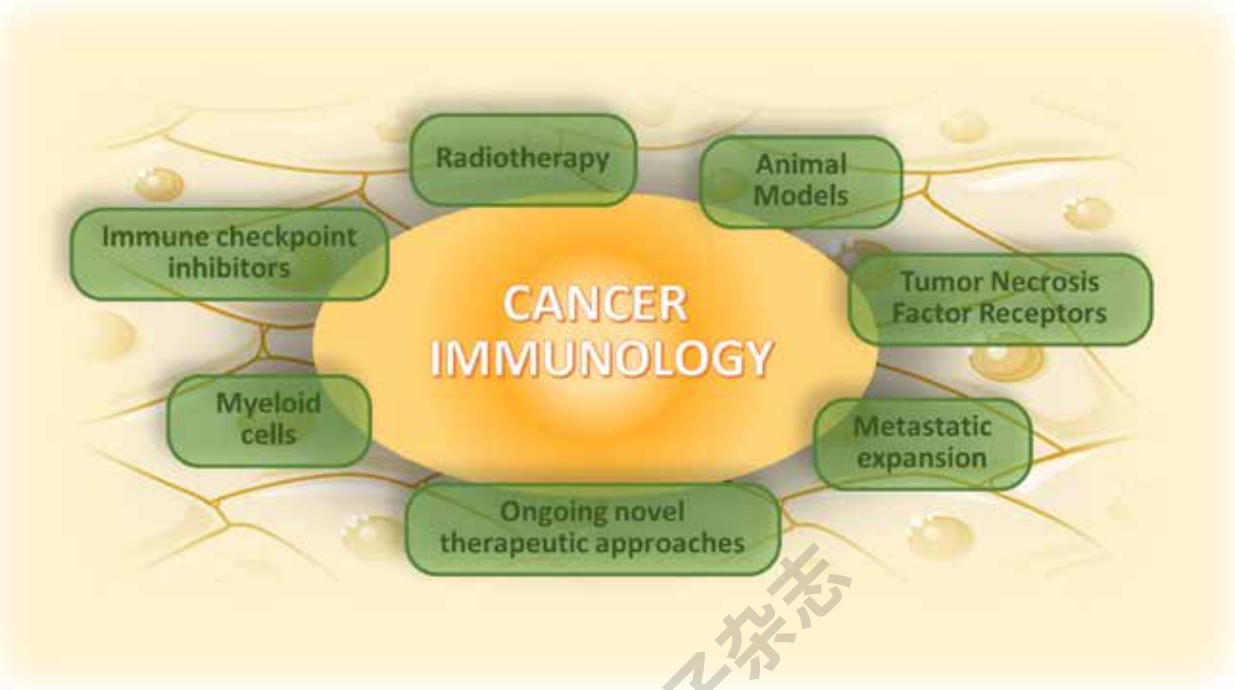
随着对癌症进展、癌变和癌细胞转移扩散的分子基础的逐步深入研析，针对不同类型的实体瘤和血液肿瘤的更聚焦、更有效的疗法不断被开发出来，尤其是针对那些具有较强扩散能力的肿瘤。同时，通过识别癌症进展或根除肿瘤的多种途径，科学家们日益认识到免疫反应在癌症治疗方面的关键潜力。

过去20年是免疫肿瘤学的一个新时代，它极大地改变了癌症进展的概念：癌症进展不仅取决于癌细胞，还取决于宿主体内的免疫系统和正在发展的肿瘤之间的斗争。癌症免疫学是一个不断发展的领域，它研究的是免疫细胞和癌细胞之间的复杂机制和相互作用，旨在识别基于免疫疗法的治疗靶点。

如果没有动物模型对各类型肿瘤研究的宝贵贡献，今天就不可能取得癌症研究和治疗的重大成果。同时，即时研究癌细胞和免疫系统基因的分析方法，例如RNA微阵列分析和单细胞RNA测序的出现，赋予免疫肿瘤学家和生物信息学家收集海量数据的能力。依靠这些数据，医生们能为几乎所有类型的癌症选择更优化的化疗、放疗或免疫治疗策略。

本期就与免疫肿瘤学所有领域相关的关键科学问题（从癌症研究和临床肿瘤学到癌症治疗方法）提供一系列报告和评论。希望这些报告可以为新型高效抗癌疗法提供思路。

生命奥秘电子杂志



生命奥秘电子杂志

一、“癌症免疫学：从分子机制到治疗机会”

本期专题内容由多篇研究文章和综述报告组成，代表了直接或间接涉及癌症免疫学、癌症研究和癌症治疗策略的所有领域的相关知识，包括有效根除肿瘤的组合方法。这些信息由癌症研究、癌症免疫学和癌症治疗相关领域的国际专家提供。

具体来说包括利用现有肿瘤小鼠模型的研究和生成新型动物模型以模拟罕见类型癌症的研究；关于放射疗法、联合疗法的有趣报道，以及关于高度侵袭性类型的肿瘤疾病的文章；其它报告则讨论了骨髓细胞和炎症途径在某些肿瘤中的作用，以及在更有针对性的治疗方法中利用免疫检查点抑制剂，以更好地利用免疫系统对抗癌症的功效。

1. 癌症研究中使用的动物模型

本专题包括一项有趣的研究，该研究利用马（*Equus caballus*）肿瘤模型模拟乳头瘤病毒诱导的阴茎癌。这是一种罕见的肿瘤，其癌症微环境细节仍在深入研究中。在该课题中，Porcellato等人研究了因2型乳头瘤病毒诱发阴茎癌的马的肿瘤免疫微环境（tumor immune microenvironment, TIME）的特征。他们发现巨噬细胞、Foxp3+ Treg细胞和中性粒细胞的浸润增加，同时，IFNG和IL2 mRNA的表达减少。此外，他们观察到EcPV-2 高病毒载量样本中的中性粒细胞水平升高。这种特殊的TIME状态显著促进了阴茎癌的进展。这种马模型可能为与人类阴茎癌相关的研究提供重要参考。

Ciccolella等人进行的一项研究使用小鼠模型建立了I型干扰素（IFN-I）的舌下给药，并证明这种特殊类型的细胞因子给药在单药治疗和与化疗联合治疗期间对黑色素瘤和淋巴瘤具有明显的抗癌作用。当在B16.OVA肿瘤小鼠模型中以舌下方式联用IFN-I和顺式二氨二氯铂（cisdiamminedichloroplatinum, CDDP）时，随着IFN水平的提高，黑色素瘤生长速度显著变慢，这证实了IFN的抗肿瘤作用。环磷酰胺（cyclophosphamide, CTX）在EG7.OVA淋巴瘤小鼠模型显示了类似的作用。具体而言，肿瘤生长有很显著的延迟，同时浸润的CD3+ T淋巴细胞水平增加。这一研究强调了不寻常但安全有效的 IFN-I给药方法能支持未来优化癌症患者的化学或免疫治疗方案。

这些报告进一步证明了动物模型在无法轻易在人类中进行研究的、特定事件或新疗法中的重要价值。

生命奥秘电子杂志

2. 肿瘤坏死因子受体在肿瘤中的作用

长期以来，人们一直在研究肿瘤坏死因子受体（tumor necrosis factor receptors, TNFR）在癌症中的作用。这些受体确实可以激活细胞死亡或诱导参与细胞分化和存活的因子的表达。有两种TNFR——TNFR1和TNFR2——通过不同的途径来影响肿瘤的命运。目前科学家们仍在深入研究TNFR，希望能厘清它们在不同情况的癌症进展中的确切作用。

Rodriguez等人使用B16.F1黑色素瘤小鼠模型和缺乏TFNR1的小鼠（TFNR1-KO小鼠）研究了TNFR1的作用。在该研究中，他们表明这种受体的缺乏（与WT小鼠相比）延迟了B16.F1黑色素瘤在体内的生长，并通过降低肿瘤块中增殖细胞核抗原（proliferating cell nuclear antigen, PCNA）的表达减少了B16.F1细胞的增殖。此外，携带黑色素瘤的TNFR1-KO小鼠在B16肿瘤微环境中表现出血管生成发育缺陷。并且，源自TNFR1-KO 小鼠的黑色素瘤微环境显示CD8+ T淋巴细胞的浸润和活化增加，同时诱导产生CCL2——一种因其具有选择性吸引T细胞能力而被认为具有抑癌作用的趋化因子。

一项有趣的研究为TNFR2在三阴性乳腺癌（triple-negative breast cancer, TNBC）中的作用提供了新的视角。在这里，Baram等人鉴定并表征了两个新的肿瘤浸润淋巴细胞（tumor-infiltrating lymphocyte, TIL）亚群，它们都在其表面表达TNFR2受体，该受体可以在TNBC化疗期间发挥相关作用。TNFR2通常在CD4+ T效应细胞中表达，人和小鼠中有一些已确定的亚群也表达Foxp3。这些CD4+TNFR2+Foxp3+细胞是Treg细胞，在肿瘤微环境内具有强大的免疫抑制活性。TNFR2也在CD8+ T淋巴细胞中表达。该报告的相关发现表明，化疗后，CD4+TNFR+Focp3 TIL明显减少，同时CD8+TNFR2+PD-1 TIL增加。值得注意的是，这与肿瘤重量减轻有关，会对化疗后的生存产生积极影响。最后，作者证明了两个新的TIL亚群（CD8+TNFR2+和CD8+TNFR2+PD-1+）在TNBC 患者化疗前存在并在化疗后富集，而CD4+TNFR2+Foxp3+ Treg细胞减少。总体而言，这两种表达TNFR2的CD8+ TIL对化疗后的三阴性乳腺癌患者具有明显的有益作用。

这些关于TNFR1和TNFR2表达在癌症进展背景下的功能的研究为这两种受体在癌症中的作用提供了新的思考，并且显现了更好地表征肿瘤微环境中的免疫背景的重要性。此外，这些研究突出了分析和表征免疫细胞在原发性肿瘤中浸润的重要性。

生命奥秘电子杂志

3. 骨髓细胞及其在肿瘤进展中的多方面作用

髓细胞包括不同类型的细胞群，这些细胞群全部来源于共同的髓祖细胞。这些细胞已被认为对癌症进展和转移扩散发挥促进或抑制作用，这取决于确切的肿瘤状态以及它们如何与宿主免疫系统的其它成分相互作用。

在一份关于骨髓细胞在肝病发展中的作用的讨论中，Sun等人回顾了骨髓细胞表达的触发受体（triggering receptors expressed on the myeloid cell，TREM）家族对此类恶性肿瘤的影响。TREM家族包括TREM1和TREM2，它们是参与控制肝病炎症的重要成员。准确了解这两个成员调节肝脏炎症的机制至关重要，因为肝脏炎症是发展成肝脏肿瘤的重要环节。在肝组织中，TREM1和TREM2通常由肝窦内皮细胞、枯否细胞和肝星状细胞表达。该讨论表明了TREM1/2通过多种途径来控制肝脏炎症以及癌症发展命运方面的重要性。这些作用取决于枯否细胞表面TREM1或TREM2表达的平衡。事实上，TREM1在肝脏微环境中引发嗜中性粒细胞和巨噬细胞归巢，这导致多种促炎细胞因子产生而诱导炎症。这种情况可能会增加发炎区域癌症进展的风险。另一方面，Kupffer细胞上TREM2的表达能抑制炎性细胞因子的产生，并阻止骨髓细胞介导的肿瘤进展。这些数据揭示了骨髓细胞和组织驻留细胞之间相互作用以刺激癌症发展过程中的炎症过程的新方式。

Huang等人总结了肿瘤微环境内炎性细胞因子与粘附分子之间的关系。无论是负责免疫抑制的骨髓细胞浸润到肿瘤微环境中，还是在激活癌细胞增殖的常见信号通路的过程中，这两种分子之间都具有关键相关性。这篇综述强调了唾液酸化和糖基化作为关键代谢过程的作用——它们可以通过调节免疫抑制性骨髓细胞（如Treg或MDSC）的相互作用来确定肿瘤的命运，尤其是胃肠道癌。

在一份来自卵巢癌患者的嗜碱性粒细胞的临床研究报告中，Bax等人揭示了这些细胞对细菌肽甲酰-甲硫氨酰-亮氨酰-苯丙氨酸（fMLP）、抗Fcε受体I（FcεRI）抗体或抗IgE抗体的反应性。这种嗜碱性粒细胞的活化测试（basophil activation test, BAT）表明大多数反应者通过利用三个因素来发挥作用，而癌症患者中只有一小部分嗜碱性粒细胞能够仅对一个因素做出特异性反应。此外，作者详尽地展示了通过BAT检测和表征来自卵巢癌细胞的嗜碱性粒细胞，可以作为一种有用的离体工具来识别对所选化学治疗剂或嗜碱性粒细胞过敏的癌症患者。这将允许更有效的治疗策略，以及预测更可靠的治疗结果，避免与可能的过敏或超敏反应相关的问题。

在特定的骨髓细胞群中，人肺巨噬细胞（human lung macrophage, HLM）在肿瘤微环境中的作用未被充分研究。Braile等人的一份有趣的报告强调胸腺基质淋巴细胞生成素（thymic stromal lymphopoietin, TSLP）介导了HLM在肿瘤微环境中的作用。在这项研究中，作者提供的证据表明肺癌的瘤周和瘤内区域表达TSLP受体（TSLPR）和IL7Rα，它们是异二聚体TSLP受体的两个亚基。这使得肺癌对由HLM选择性释放的长型TSLP（lfTSLP）敏感。将HLM暴露于lfTSLP会刺激这些细胞产生促炎和血管生成因子（TNF-α），进而促使肺癌进展。这项研究表明了TSLP 系统（通过选择不同的TSLP同种型）的重要性，并强调了由HLM产生的lfTSLP在指导肺癌命运方面的作用。

一篇研究M2极化巨噬细胞在胰腺癌中作用的论文报道了通过eHSP90α维持极化并促进肿瘤进展的新分子途径。在这里，CD91与toll样受体4（toll-like receptor-4, TLR4）结合，并分别通过 IRAK4和MyD88激活两条不同的通路——IKKα/β-NFkB-IRF3和JAK2/TYK2- STAT-3。两者都有助于炎症细胞因子TNF-α和IL-1β的下调，同时伴随着几种M2相关细胞因子的上调。这些通路的激活最终通过由eHSP90α维持的M2极化巨噬细胞导致肿瘤进展。

几种骨髓细胞的作用还可以通过肿瘤来源的细胞外囊泡来调节，以重新定向癌症进展。Gassmann 等人的一项研究强调了尤文肉瘤（Ewing’s Sarcoma）的肿瘤细胞释放的细胞外囊泡（extracellular vesicle，EV，标志物是CD63和CD81外泌体标志物的表面表达）与阻碍树突状细胞（dentric cell, DC）成熟和功能的相关性。该研究中，作者表明尤文氏肉瘤衍生的EV在CD33+和CD14+骨髓细胞中诱导促炎因子，改变其向单核细胞衍生的DC（monocytic-derived DC, moDC）的分化。值得注意的是，EwS EV能够将CD33+和CD14+骨髓细胞基因表达谱重新导向炎症，并抑制其向moDC的分化。此外，由于抑制了DC成熟，EwS衍生的EV抑制了moDC激活T淋巴细胞的能力。这些发现揭示了EV介导的EwS炎症通路的新的关键机制作用。

这些证据表明，浸润肿瘤微环境的不同骨髓细胞亚群可以从多个方面调控肿瘤进展，并且可以代表未来癌症治疗策略的最佳靶点。巨噬细胞似乎在这些情况下发挥了相关作用。

生命奥秘电子杂志

4. 转移性扩散：新机制和未来方向

鉴于转移是造成67%到90%的癌症患者死亡的原因，根据肿瘤类型，转移的发展和扩散是癌症研究中需要深入了解的重要方面之一。探索转移扩散的机制是优化癌症患者化疗和免疫治疗方案的关键先决条件。

通过在裸鼠中使用人黑色素瘤脑转移（melanoma brain metastasis, MBM）的异种移植模型，Moshe 等人专注于剖析参与MBM发生及其与大脑驻留细胞的互作过程的多种肿瘤内在、微环境和下游因素。该研究中，作者探寻了黑色素瘤患者对粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 （granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF）表现出异质反应的原因。事实上，GM-CSF曾在几项临床研究中用作佐剂，但结果却截然不同。本报告中的研究结果表明，大脑微环境与进入大脑的MBM细胞之间的相互作用与大脑转移区域中GM-CSF的上调有关。具体来讲，当GM-CSF在大脑中上调时，它会改变脑内皮细胞的基因表达谱，从而重新适应转移细胞。因此，这种细胞因子会产生类似于转移前生态位的大脑区域，不利于控制大脑微环境中黑色素瘤转移细胞的命运。例如，GM-CSF已被证明可以减少Claudin-5和Zonula-Occludens-1的表达，这两种关键的粘附蛋白在脑组织中表达。这表明GM-CSF可能通过作用于紧密连接结构来协调转移性黑色素瘤细胞的通透性。另一方面，脑组织中促炎细胞因子（TNF-α和IL-1）的存在也会影响GM-CSF的表达。这些发现清楚地表明，MBM在大脑中的迁移是由一个复杂的细胞因子网络决定的，其中GM-CSF似乎起着关键作用，这也可能是临床试验中GM-CSF反应异质性的原因。

Polano等人提出使用新的表观遗传模型，根据神经胶质瘤患者的免疫反应性对其进行分类。他们的研究通过临时机器学习算法分析了一共573例低级别胶质瘤（low-grade glioma, LGG）和胶质母细胞瘤，通过比较免疫反应相关基因和表观遗传途径，自动选择和分层胶质瘤患者。这种新颖的分类方法可以成为一种有效的智能生物信息学工具，更有利于招募脑癌患者进行治疗干预。

Shurin等人的一篇有趣的评论分析了神经免疫轴在手术切除肿瘤后产生转移的作用，提供了术后转移形成时间的证据。值得注意的是，术后阶段的转移性生长发生在小鼠模型和人类中。这种不良事件几乎可以在所有类型的肿瘤中出现。然而，这种转移性再生背后的机制仍然未知，是一个亟待解决的问题。不过最近已经在几种癌症的肿瘤微环境中展示了特定类型的神经丝，表明在癌症进展的背景下神经免疫轴的调节可以代表一种重要的机制，可以解释术后转移灶的频繁产生。本报告回顾并讨论了一种新概念的兴起，其中免疫系统与肿瘤微环境中的神经元衍生物相互作用，被定义为神经免疫肿瘤学。剖析癌症进展过程中的神经免疫调节可以有效帮助避免癌症切除过程中的临床不良术后结果——主要是术后转移的形成。

在骨组织中发育的肿瘤构成了另一种可能暴露于转移形成的恶性肿瘤。其中，骨肉瘤和骨转移的免疫肿瘤学目前仍是一个巨大的临床挑战。本期特刊对骨免疫肿瘤学（osteo-immuno-oncology, OIO）的新概念进行了综述。该术语定义了骨组织免疫与骨癌发展和转移形成之间的所有直接和间接关系。值得注意的是，OIO包括所有可用于对比骨肿瘤和骨组织转移性扩张的特定治疗靶点。

生命医学电子杂志

癌症干细胞（cancer stem cell, CSC）是多能细胞，能够自我更新并诱导肿瘤内异质性、肿瘤进展转移扩散和耐药性。Galassi等人发表了一篇评论，介绍了CSC在免疫编辑过程三个阶段（消除、平衡、逃避）中的免疫特权状态。事实上，参与免疫可见性的相关表面分子的下调代表了CSC激活免疫逃逸的机制。例如，ULBP1、ULBP3和MICA/MICB的表达减少会阻碍NK细胞通过NKKG2D杀死CSC。其它免疫细胞也可能发生类似的机制，例如巨噬细胞和CD8+ T细胞。值得注意的是，CSC具有在TME内形成生态位或维持转移的转移性生态位的能力。深入了解CSC用来逃避免疫的这些机制对于制定旨在针对这些细胞以根除癌症的策略至关重要。在这种情况下，CSC在其表面表达过多的肿瘤相关抗原（tumor-associated antigen, TAA），其中大多数仍在深入研究中。针对CSC上的一些TAA的治疗策略可能是克服CSC依赖性耐药性和肿瘤复发的值得期待的方法。

缺氧和酸度是导致肿瘤进展的关键因素，并且与不良的临床结果相关。解码缺氧和酸度协调黑色素瘤外泌体（melanoma exosome, Mexo）释放和分子含量的分子机制是近年的热点话题之一，并且谁黑色素瘤领域的巨大挑战。Boussadia等人旨在检查黑色素瘤在其系统环境中的发展，该系统环境包括以肿瘤细胞与基质免疫细胞和非免疫细胞的多方面相互作用为代表的酸性和缺氧条件。准确了解 Mexo含量对预防黑色素瘤转移远处器官的能力至关重要。此外，这篇综述还讨论了间充质干细胞（mesenchymal stem cell, MSC）在黑色素瘤微环境中的作用，这些细胞可以通过Mexo进行表型激活和随后的恶性转化。由于这些原因，MSC代表了在黑色素瘤转移性扩增的背景下要处理的关键细胞亚群。这篇综述表明，研究黑色素瘤微环境中分泌的MExo是一种有用的策略，可用于表征对肿瘤生长和转移扩散至关重要的改变信号，以及研究新的生物标志物。

总之，这组鼓舞人心的发现可以代表相关的证据主体，可用于优化旨在对比癌症进展期间和肿瘤组织切除后转移产生的策略。

生命奥秘电子杂志

5. 放射治疗和肿瘤消融：遏制肿瘤发展和触发免疫反应的一线工具

肿瘤消融可以定义为一种微创技术，通过应用能量或化学物质来根除特定目标体积内的所有存活恶性细胞。治疗局灶性恶性肿瘤的消融方法包括放射疗法、化学和生物消融、光动力疗法、冷冻消融、高温消融（射频、微波、激光和超声）和电基消融等方法。

Korbelik等人对这些概念进行了广泛回顾，确认了肿瘤消融的有效性，特别强调了介入肿瘤学。科研人员特别讨论了使用N-二氢半乳糖壳聚糖（N-dihydrogalactochitosan, GC）分子家族优化肿瘤消融策略——主要是热消融和光动力疗法（photodynamic therapy, PDT）。 Korbelik等人说明了肿瘤消融是否以及如何与GC适当结合以更有效地消除肿瘤块。事实上，GC的使用具有相关性，因为它直接刺激抗原呈递细胞产生有效的Th1反应。值得注意的是，GC还对肿瘤细胞具有直接的杀肿瘤活性。对于高度侵袭性的肿瘤或复发的癌症患者，使用基于GC的组合策略将是一种有效的方法。

在一篇深入的综述中，Keisari和Kelson评估了当前旨在将放射疗法（radiotherapy, RT）与免疫操作结合以彻底根除癌症的策略。该综述中，科研人员强调迫切需要将不同的放疗策略（主要是基于粒子的放疗）与其它能够刺激免疫系统的方法（如免疫佐剂和免疫检查点抑制剂等）结合起来。这种联合治疗可以通过激活抗肿瘤免疫来破坏未被放射的肿瘤病灶，这种现象被称为“远位效应”（the abscopal effect）。这些治疗策略的根本原因是单独的化学疗法或免疫疗法通常不能有效地根除残留的癌细胞或阻止其转移。科研人员还综述了质子和碳离子RT以及基于发射α或光子粒子的RT方法在肿瘤治疗方面的应用。Keisari和Kelson还讨论了远位效应如何解释放疗在消灭体内癌细胞方面的核心作用。值得注意的是，科学家在不同的肿瘤小鼠模型上广泛研究了粒子放疗的使用，以确定对免疫系统的精确影响。例如，在LM-8晚期骨肉瘤小鼠模型中，碳离子和光子放疗与免疫检查点抑制剂联合使用，被证明可有效减少转移。值得注意的是，对动物腹腔肿瘤的检查显示CD8+效应T细胞强烈浸润。

Boustani等人的临床报告中评估了新辅助光子放疗和放疗分割对局部晚期直肠癌（locally advanced rectal cancer, LARC）患者程序性死亡配体1（programmed death-ligand 1, PD-L1）表达的影响。科研人员从一组74名LARC患者的活检和手术样本中收集了数据。结果显示，接受新辅助放疗的LARC患者的PD-L1表达增加。科研人员还发现RT分级和PD-L1水平之间没有相关性。然而，在这个队列中发现PD-L1的表达存在显著差异。总之，该报告强烈表明PD-L1在LARC患者中表达的重要性，这可以部分解释LARC患者对RT治疗的耐药性。

Taussky等人的另一项临床研究调研了近距离放射治疗RT（一种将密封辐射源放置在需要治疗的区域内部或旁边的RT形式）对一组前列腺癌（Pca）患者的影响，并提出几种血液炎症因子可用作Pca的预测标志物。具体来说，科研人员证明中性粒细胞/淋巴细胞比率（neutrophil/ lymphocyte ratio, NLR）和血小板/淋巴细胞比率（platelet/lymphocyte ratio, PLR）可用于确定PCa患者是否可以接受连续治疗的策略，例如激素治疗或联合外照射放疗（一种从体外将高能X射线束引导至肿瘤块的RT疗法）。

Hader等人证明了利用RT和热疗（hyperthermia，HT）作为替代能源的联合治疗方法的可行性。事实上，HT加RT是基于RT的联合治疗免疫原性肿瘤的有前景的方法之一。然而，这种新方法对免疫细胞的影响以及其背后的机制仍未完全确定。此外，用于有效HT治疗的确切辐射参数仍在研究中。科研人员专注于探索有效的HT-plus-RT组合，

生命奥秘杂志

该组合将显示出最有效的免疫细胞激活并伴随诱导肿瘤细胞死亡。值得一提的是，Hader等人设计了一个完全可操作的体外系统来应用 HT，使他们能够比较细胞死亡诱导与免疫检查点因子的表达。利用这种方法，他们能够在体外研究B16黑色素瘤细胞和人乳腺癌细胞系（MDA-MB-231和MCF-7）的HT-plus-RT联合疗法。该报告有望建立未来最佳的HT-plus-RT策略，首先应用于肿瘤小鼠模型的体内，最后转化为针对癌症患者的有效临床试验。

在一项有趣的研究中，Zhu等人对乳腺癌细胞转移的腋窝淋巴结（axillary lymph nodes, ALN）使用一种称为“高强度聚焦超声”（high-intensity, focused ultrasound, HIFU）的非侵入性消融方法。 HIFU是一种固体癌症治疗方法，它利用高度聚焦的超声波的能量来精确定位、加热和杀死癌细胞。与放射和手术不同，HIFU是一种非侵入性手术，不会伤害健康组织。科研人员研究了HIFU的免疫反应功效以及诱导几种细胞毒性因子（ALN中的FasL、Perforin和GranzymeB）分泌的能力。这项研究表明，HIFU通过浸润关键免疫细胞亚群（如CD4+ T和CD57+ T细胞）来刺激有效的免疫反应，同时分泌细胞毒性因子，以抑制ALN中存在的转移性乳腺癌细胞的进一步扩散。

从这些报告中可以看出，联合治疗将提升基于原位消融的疗效，造福患者，并通过如检查点抑制剂、免疫佐剂和更有效的免疫抑制细胞，利用新的免疫模式对抗肿瘤。

生命奥秘电子杂志

资讯 · 频道

www.LifeOmics.com

6. 免疫检查点疗法的利与弊

免疫检查点抑制剂（Immune checkpoint inhibitors, ICI）广泛用于癌症治疗策略，因为它们可以抑制免疫检查点导致的耐药性问题。

Gacon等人广泛回顾了循环淋巴细胞是否以及如何影响ICI在肺癌中的治疗效果。他们比较了存在于肺肿瘤微环境中的淋巴细胞和循环细胞的作用。通过分析科学文献中相关的实验证据，Gascón等人试图证明循环和肺癌浸润淋巴细胞是否可以作为肺癌患者的可靠预测生物标志物。他们分析了一组重要的临床研究，这些研究利用ICI治疗非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC），这是一种侵袭性且通常具有抗药性的肺肿瘤。尽管循环细胞已被广泛用作ICI反应性的细胞生物标志物，但仍需开展大量工作以更好地定义生物标志物，以更经济地预测NSCLC 应答者或无应答者。将浸润肺肿瘤微环境的免疫细胞与血液中循环的免疫细胞进行比较，可以形成更好的方式来预测NSCLC患者中的ICI反应者和非反应者。

在某些情况下，ICI的表达会在癌症患者中引起严重的副作用。现在，单克隆抗体阻断PD-1和PD-L1（用于PD1的nivolumab和pembrolizumab；用于PD-L1的atezolizumab、avelumab和 durvalumab），与放疗或化疗的联合使用，对各种侵袭性癌症（NSCLC、黑色素瘤、头颈癌和肾癌）非常有效。然而，Correale等人提供的证据表明，在治疗过程中经常会发生严重的副作用，这可能会严重影响癌症患者的临床随访，进而影响基于ICI的化学或放射治疗的成功。这些免疫介导的不良反应被归类为免疫介导的不良事件（immune-mediated adverse events, irAE），因为它们总是由免疫系统的不可预测的功能障碍直接或间接引发。因此，发现预测这种irAE的标志物是当前迫切需要的，它可以帮助筛选出易受irAE影响的患者。Correale等人观察到，ICI相关性肺炎（ICI-related pneumonitis, IRP）是最常见的irAE之一，并且经常发生在接受抗CTLA4和 PD-1/PD-L1 ICI的NSCLC患者中。ICI治疗的黑色素瘤患者也可能发生IRP，但与NSCLC患者相比，其严重程度较低。预测NSCLC患者是否会发生IRP非常重要，主要因为IRP症状会演变为缺氧和紫绀等不可逆的损害，甚至引发呼吸衰竭。通过对256名接受PD-1/PD-L1阻断的癌症患者进行多中心回顾性分析，科研人员证明发生IRP的风险与I类和II类人类白细胞抗原（human leukocyte antigen, HLA）的表达水平有关。这些发现也提示，接受ICI治疗的NSCLC癌症患者需要避免暴露于新冠肺炎。

生命奥秘电子杂志

7. 其它能够消灭癌症的方法

Magri等人的一篇综述报道了肿瘤相关抗原xCT与突变型p53蛋白在有效联合治疗癌症方面的潜在作用。xCT是一种新发现的在癌细胞表面表达的抗原，也被发现在癌症干细胞中高度表达。在癌细胞中高表达的xCT可以保护癌细胞免受铁死亡和氧化应激。因此，科研人员可以围绕xCT制定新的免疫靶向策略。另一方面，突变型p53蛋白具有负向转录调控xCT的能力，同时也可诱导铁死亡。在这篇综述中，作者描述了突变型p53蛋白与xCT之间的直接和间接通路。科研人员基于突变型p53蛋白与xCT的这些通路能够开发出新的癌症联合疗法。

Braile等人总结了大麻（*Cannabis sativa*）的一些与治疗癌症相关的特征。内源性大麻素分子与从大麻中合成的大麻素类分子均能够与两种亚型的G-蛋白偶联受体（CB1和CB2）结合，因此可利用这两种G-蛋白偶联受体来治疗癌症。G-蛋白偶联受体在一些免疫细胞群中表达，因此它们可以调节先天以及适应性免疫系统的各种功能。人类大麻素受体途径直到最近才被完全表征，这为未来以设计CB1和CB2受体激动剂为目标的抗癌治疗方法开辟了道路。

另一个天然化合物可用于抗癌的例子来自一份描述海洋来源的天然化学物质作用的报告。Sansone等人在其中阐明了为什么这些化合物被公认为是各种肿瘤中细胞凋亡的有效诱导剂，可以代表用于癌症治疗的有效天然因子，而且毒性极小。

大颗粒淋巴细胞白血病（Large granular lymphocytic leukemia, LGLL）是一种特殊类型的血液学恶性肿瘤，其主要特征是NK细胞或细胞毒性T-大颗粒淋巴细胞的增殖。此外，判定这种肿瘤的最重要的临床参数是患者存在明显的中性粒细胞减少症。Calabretto等人讨论了包括miR-146b在内的与LGLL相关的中性粒细胞减少症的发生机制。LGLL是一种异质性肿瘤疾病，因为它介于自身免疫性疾病和骨髓（bone marrow, BM）衰竭综合征等几种发病情况之间。LGLL相关的中性粒细胞减少可能依赖于Fas-FasL的调节。在这个过程中，mir-R-146b通过人类抗原R（一种RNA结合蛋白，也是一种必不可少的FasL mRNA稳定剂）控制FasL mRNA的表达。总而言之，这篇综述为miR-146b可能作为治疗靶点来重新审视LGLL相关的中性粒细胞减少症提供了大量证据。

生命奥秘电子杂志

二、结束语

本专题涵盖了与癌症研究、癌症免疫学和治疗不同类型癌症的新治疗策略相关的几个核心议题，希望起到抛砖引玉的作用，推动免疫肿瘤学界的持续创新，以提升人类与癌症不懈斗争的能力。

生命奥秘电子杂志

原文检索：

Fabrizio Mattei, Carlos Alfaro and Yona Keisari. (2022) Cancer Immunology: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Opportunities. *Cells*, 11(3): 459.

张洁、庭玥/编译

特约编辑招聘启事

为了及时收集生命科学最新资讯、提高《生命奥秘》办刊质量，现面向从事生命科学或对这学科有浓厚兴趣的科研人员、学生诚聘特约编辑（兼职）。

生命奥秘电子杂志

职位职责：

独立完成《生命奥秘》专题的策划：对基因组学、蛋白组学、生物信息学和细胞生物学等学科的发展以及生物医学领域相关技术（例如基因诊断技术、干细胞和克隆技术、生物芯片技术等）的应用进行翻译及深入评述。

选题要求内容新颖、评述精辟、注重时效和深入浅出。尤其欢迎以自身系统研究为基础的高水平译述与评论，结合所从事的科研工作提出自己的见解、今后设想或前瞻性展望。

要求：

1.具备基因组学、蛋白组学、生物信息学、细胞生物学等生命科学学科背景；
2.具备良好的生命科学前沿触觉；
3.具备较高的外文文献翻译、编译水平；
4.具备较强的选题策划、资料搜集、组织能力，以及专业稿件撰写能力；
5.具有高级职称；或者拥有（正在攻读）该领域的最高学位。

有意者请将个人简历发送至 editor@lifeomics.com

金秋有时 优惠无限

促销时间：2022年9月1日~11月30日

一、克隆

1、ORF克隆 ---------- 699元起

2、Next-Day克隆 ---------- 489元起

二、qPCR系列产品

1、CytoCt™ 细胞裂解直接RT-qPCR 系列 ---------- 6折起

2、BlazeTaq™ SYBR® mRNA qPCR系列 ---------- 买一赠一

3、BlazeTaq ™ Probe qPCR Mix ---------- 买一赠一

4、All-in-One™ miRNA qPCR系列 ---------- 6折起

5、mRNA引物 ---------- 6折

6、miRNA引物 ---------- 8折

三、荧光素酶检测试剂

1、非分泌型 Luc-Pair ™ Luciferase Assay Kits ---------- 8折加送载体

2、分泌型 Secrete-Pair ™ Luciferase Assay Kits ---------- 8折

3、同一订单加购 miTarget™ miRNA 靶标（3’ UTR）克隆或 Gluc-ON™ 启动子报告克隆 ---------- 再享折上9折

四、外泌体解决方案

1、外泌体相关标记慢病毒 ---------- 7.5折

2、外泌体提取试剂盒 ---------- 8折

3、外泌体裂解直接RT-qPCR试剂盒 ---------- 8折

4、外泌体相关miRNA表达检测阵列 ---------- 7折

生命奥秘电子杂志

五、病毒相关产品和服务

1、慢病毒包装小规格 ---------- 2000元

2、慢病毒包装大规格 ---------- 7折起

3、热门预制慢病毒 ---------- 7.5折

- CRISPR 相关预制慢病毒
- 诱导 iPSC 重编程预制慢病毒
- 细胞永生化预制慢病毒
- 外泌体相关标记预制慢病毒

4、AAV包装 ---------- 8.5折

- 定制纯化AAV病毒颗粒（12种血清型可选高安全性，高滴度）
- AAV血清型筛选试剂盒

5、病毒包装相关试剂 ---------- 任意2件，9.5折；任意3件，8.5折；任意4件或以上7.5折

- 慢病毒包装试剂
- 慢病毒滴度检测试剂
- 慢病毒浓缩试剂
- AAV滴度检测试剂盒
- 支原体检测试剂盒（生物化学发光法/PCR法）

生命奥秘电子杂志

六、细胞株

1、预制稳转株 ---------- 8.5折；加送STR鉴定

- Cas9 预制稳转株
- CRISPRa/i预制稳转株
- 荧光素酶+GFP双标签肿瘤细胞预制稳转株
- GFP标记肿瘤细胞预制稳转株
- 细胞结构相关预制稳转株

2、哺乳动物细胞系 ---------- 送STR鉴定

七、转染试剂

1、EndoFectin ™ Max ---------- 7折

2、EndoFectin ™ Lenti ---------- 7折

3、EndoFectin ™ Expi293 ---------- 7折

4、CRISPR-Fectin ™ ---------- 7折

地址：广州科学城揽月路 3 号 F 区 8 楼 (510663) 电话：4006-020-200 020-32068595 邮箱：sales@igenebio.com 网址：www.fulengen.com www.igenebio.com

合办专题专刊
网站广告合作
邮件群发推广
请致电(020)32051255

生命奥秘电子杂志

www.LifeOmics.com