

北京大学人民医院申占龙课题组发表新研究成果 精准筛选胃癌治疗获益人群

医师报讯(通讯员 王搏)

近日,北京大学人民医院胃肠外科申占龙教授课题组发布了组蛋白去乙酰化酶(HDACs)介导的胃癌肿瘤微环境特征和协同免疫治疗策略。该成果是研究团队对胃肠肿瘤免疫微环境研究的又一重要发现,有利于胃癌免疫治疗获益人群精准筛选和协同增效。

(Theranostics.2023, 13:4574)

为了探究不同胃癌患者肿瘤微环境差异的机理和寻找提升免疫治疗疗效的新靶点,研究团队建立了量化HDACs亚型(HDS)评分模型。在低HDS患者中,MYH11+成纤维细胞和CD234+内皮细胞与T细胞、NK细胞的通讯频率显著高于高HDS患者,在小鼠实验中靶向抑制免疫细胞互作通路中的巨噬细胞移动抑制因子(MIF)可重塑肿瘤微环境和抑制肿瘤生长。

然而,肿瘤细胞本身的异质性也是影响肿瘤微环境的关键因素。研究团队采用生物信息学方法删除肿瘤组织中微环境成分,纯化肿瘤组织,通过药物敏感性预测发现铁死亡诱导剂GPX4抑制剂对低HDS肿瘤更为敏感。进一步敲低胃癌细胞GPX4表达可使胃癌组织从低HDS转变为高HDS状态,显著增强CD8+T细胞浸润和杀伤毒性,而且抑制

研究

胃癌是严重威胁人类健康的常见消化道恶性肿瘤。近年来,基于肿瘤微环境的免疫检查点抑制剂在改善胃癌患者预后方面体现出前景,但不同个体疗效差异大,而且缺少理想的疗效预测指标。

研究团队发现胃癌组织中组蛋白去乙酰化酶广泛参与调控肿瘤微环境中免疫细胞浸润水平,首次利用HDACs表达模式建立了HDS评分模型,能够有效区分胃癌肿瘤微环境“冷”“热”肿瘤,并发现高HDS评分患者具有更

好的生存预后,微卫星高度不稳定(MSI-H)和EB病毒阳性患者的HDS表达水平最高,且HDS与T细胞、NK细胞浸润水平显著正相关,一定程度解释了EB病毒感染胃癌患者呈现微卫星稳定性(MSS)特征,并对免疫检查点抑制剂治疗效果好的原因。

获益存在重要联系的CD4+T细胞新亚群,揭示记忆性B细胞抗原受体变异通过重塑肿瘤微环境发挥抗肿瘤作用以及与免疫检查点抑制剂联合增效潜能,研究成果陆续发表在《自然》《细胞》《美国国家科学院院刊》等国际主流期刊。



申占龙教授

GPX4表达与PD-L1抑制剂联用的治疗效果明显优于PD-L1单药治疗。说明抑制GPX4表达可以通过上调胃癌HDS状态,使其更有利于免疫检查点抑制剂发挥作用。该研究为胃癌患者免疫检查点抑制剂治疗获益人群的精准筛选和开发联合治疗新策略提供了重要科学依据。

此研究为申占龙教授课题组系列研究成果,该课题组前期全景刻画了结直肠癌T细胞亚群的动态变化,单细胞精度揭示与免疫检查点抑制剂治疗



关联阅读全文

南京鼓楼医院刘宝瑞、管文贤团队发文 新辅助“三重打击”助胃癌R0切除

医师报讯(融媒体记者 管颜青)近期,南京鼓楼医院刘宝瑞教授、管文贤教授团队发表了一项前瞻性、多中心的II期临床研究结果。研究证实PD-1免疫治疗配合同步放化疗,可作为局部晚期胃/食管连接部(G/GEJ)腺癌的新辅助治疗选择。(Nat Commun.8月14日在线版)

数据显示,我国近一半的胃癌患者在诊断时处于中晚期。尽管近年来胃癌诊疗取得了一定进展,但局部晚期患者的预后依然较差。不少患者即使接受根治手术治疗,仍存在复发转移风险。因此,改善患者的生存预后是迫切的临床需求。

该研究由南京鼓楼医院团队牵头开展,共纳入34例符合条件的局部晚期G/GEJ腺癌患者,其中31例为胃癌患者。所有的参与者需要接受1个周期的信迪利单抗和化疗(替吉奥和白蛋白结合型紫杉醇);随后5周的信迪利单抗联合同步放化疗(cCRT),再接受1个周期的信迪利单抗和化疗。此后安排患者在1~3周内手术,并给予3个周期的信迪利单抗联合化疗辅助治疗。

这种免疫联合同步放化疗的“三重打击式”的治疗结果显示,研究结果符合预先指定的主要终点,病理学完全缓解率(pCR)为38.2%。在次要终点上,79.4%的患者实现了主要病理缓解率(MPR),所有患者均实现了R0切除术。中位无病生存期(DFS)和无事件生存期(EFS)



刘宝瑞教授

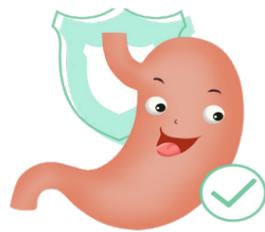
分别为17.0个月和21.1个月。

安全性方面,新辅助治疗期间最常见的治疗期间不良事件(TEAE)为骨髓抑制(79.4%)、恶心/呕吐(50%)和皮疹(26.5%)。82.4%患者发生同步放化疗相关不良事件(AE),最常见的同步放化疗相关AE是骨髓抑制和恶心/呕吐。

研究者表示,本研究中有13例患者出现pCR,其发生率显著高于原假设(38.2%与15.0%,P=0.001),也高于既往研究。信迪利单抗联合cCRT治疗局部晚期G/GEJ腺癌的疗效令人期待,但仍需进一步验证。



关联阅读全文



首都卫生发展科研专项 2012-2022年十大成果



9月2日,由北京市卫健委、国家卫健委国际交流与合作中心共同主办的公共卫生高峰论坛在北京首钢园举办,论坛发布了《首都卫生发展科研专项2012-2022年十大成果》。在肿瘤方面,北京市神经外科研究所江涛团队、北京大学人民医院黄晓军团队、中国医学科学院肿瘤医院蔡建强团队获此殊荣。



关联阅读全文

首都卫生发展科研专项 2012-2022 年十大成果

- CAD-1001 治疗 PTPRZ1-MET 融合基因阳性胶质瘤的有效性及安全性研究
 研究者:北京市神经外科研究所江涛团队
- 异基因造血干细胞移植结合改良 DLI 进一步降低难治复发白血病移植后复发
 研究者:北京大学人民医院黄晓军团队
- 北京市脑血管病大数据监测平台
 研究者:首都医科大学附属北京天坛医院王拥军团队
- 北京地区脑卒中远程诊治网络试点工程的可行性研究
 研究者:首都医科大学宣武医院吉训明团队
- IgA 肾病微创诊断及靶向治疗
 研究者:北京大学第一医院吕继成团队
- 基于造影的血流储备分数分析与检测系统
 研究者:北京大学第一医院李建平团队
- 医疗机构新冠疫情应急响应及常态化防护措施
 研究者:北京大学第三医院乔杰团队
- 智能化社区慢病管理信息系统
 研究者:丰台区方庄社区卫生服务中心吴浩、刘新颖团队
- 结直肠癌肝转移综合治疗体系的建立和完善
 研究者:中国医学科学院肿瘤医院蔡建强团队
- 慢性乙型肝炎个体化抗病毒治疗策略与临床应用综合研究
 研究者:首都医科大学附属北京佑安医院陈新月团队