

中国高等学校十大科技进展

申 报 表

项目名称：靶向肿瘤微环境的抗肿瘤治疗新策略

申报单位：中山大学 （学校盖章）

负责人：宋尔卫

联系人：王晓松

通讯地址：广州市新港西路 135 号

邮政编码：510275

电子信箱：kjcjcka@mail.sysu.edu.cn

电 话：020-84110894

传 真：

申报日期：2018-10-15

中华人民共和国教育部

二〇一八年制

项目名称：靶向肿瘤微环境的抗肿瘤治疗新策略

项目主要经费来源及数额：

1. 国家重点研发计划项目(编号：2016YFC1302300)，986 万元。
2. 国家自然科学基金委员会重大项目(编号：81490750)，1800 万元。
3. 国家自然科学基金委员会创新群体项目(编号：81621004)，1050 万元。
4. 国家自然科学基金重点项目(编号：81230060)，300 万元。

所属领域（在代码前打“√”）

01 数学、物理、天文、力学；02 化学、化工、纺织；03 材料、冶金；
04 计算机、自动化、电子、通讯、仪器科学与技术；√ 05 与人体研究有关的生物学、医学、药学；06 农学、林学、畜牧兽医学、水产学和与以上研究内容相关的生物学；07 地球、海洋、大气、资源、矿业；08 环境、土木、建筑、水利；09 能源、交通；10 航空航天、机械、电气；11 管理科学；12 国际合作

合作单位（排序）：

1. 中山大学

项目简介（严格限 500 字以内）：

肿瘤免疫治疗获得今年诺贝尔医学奖，但是由于实体肿瘤微环境中存在多种抑制抗肿瘤免疫的因素，单靠靶向免疫节点并不能有效控制肿瘤。

为此，宋尔卫和苏士成研究组根据其多年的保乳和术前新辅助治疗乳腺癌的经验，围绕抗肿瘤治疗对肿瘤微环境的改造作用和机制进行探索。发现（1）肿瘤微环境经历化疗后，富集出一群能耐受化疗并促进肿瘤复发的成纤维细胞；（2）治疗单抗介导巨噬细胞吞噬（ADCP）作用，可通过上调 PDL1 抑制抗肿瘤淋巴细胞的功能，导致免疫耐受；（3）抗肿瘤淋巴细胞激活可上调 NKILA 长非编码 RNA，使其对死亡（AICD）敏感，导致肿瘤免疫逃逸。通过干预上述靶点，能有效逆转肿瘤微环境细胞的免疫抑制作用，增强抗肿瘤效果。并提出联合单抗和免疫节点抑制的肿瘤免疫治疗新策略。

成果以论著发表在 *Cell*（2 篇，2018 年 2 月 8 日和 10 月 4 日）和 *Nature Immunology*（1 篇，2018 年 10 月）。*Cell* 杂志配发专门评述，*Nature Reviews Immunology*、*Nature Reviews Cancer*、*Cancer Discovery* 等期刊亮点介绍，认为该成果对全面提升肿瘤免疫治疗潜能有重大意义。

主持人及主要完成人简介：

主持人：宋尔卫

宋尔卫，男，1970年4月出生于广东省广州市。现任中山大学中山医学院院长、中山大学孙逸仙纪念医院院长、中山大学孙逸仙纪念医院乳腺肿瘤医学中心学科带头人、教授、主任医师、博士生导师。

宋尔卫于2000年在中山医科大学获医学博士学位，1999年10月至2001年10月以及2002年02月至2004年08月先后在德国艾森大学医学院及美国哈佛大学医学院从事研究工作，2004年8月全职回国在中山大学工作，2005年1月被聘任为中山大学研究员、教授、主任医师。2005年获国家杰出青年基金，2007年被聘为教育部长江学者特聘教授，2009年被评为CMB（美国中华医学基金会）杰出教授，并获得第二届谈家桢生命科学创新奖，2013年获何梁何利科学与技术创新奖，2014年入选中组部“万人计划”第一批科技创新领军人才；主持科技部国家重点研发计划项目、国家重大科学研究计划项目、国家自然科学基金创新研究群体项目和国家自然科学基金重大、重点项目等多项重大科研项目。

宋尔卫教授特别注重临床实践与基础研究结合，围绕肿瘤转移，对肿瘤炎症微环境和非编码RNA（ncRNA）的作用开展深入研究。其研究成果以第一或通讯作者发表SCI期刊论著62篇，他引总数5500余次，包括通讯作者在 *Cell* (3篇)、*Cancer Cell* (3篇)、*Nature Immunology* 等48篇（SCI他引共3700余次，其中单篇最高1104次）；第一作者在 *Nature Medicine* 等14篇。研究成果共获国内外发明专利授权8项，以第一完成人获2015年国家自然科学二等奖、2013年教育部高等学校科学研究优秀成果奖（自然科学类）一等奖和2014年广东省科学技术奖（自然科学类）一等奖。此外，他还担任 *BMC Cancer*、*Cancer Science* 和 *Science China Life Sciences* 杂志副主编，*Journal of Biological Chemistry* 杂志编委；主编5部专著，参与3部乳腺癌诊疗共识和3部专著的编写。

作为临床医生，宋尔卫教授每年诊治乳腺癌患者300余例，改良了乳癌保乳术式，开展乳腺肿瘤整形修复和乳房重建等手术，主持3项乳腺癌临床试验。创建融合外科、内科、整形、科研、转化的乳腺肿瘤中心。分别于2014年、2015年和2016年获“中山大学名医”、“岭南名医”和“羊城名医”称号。现任中国抗癌协会乳腺癌专业委员会、中国抗癌协会肿瘤转移专业委员会副主任委员，

中国医师协会外科医师分会乳腺外科医师委员会副主任委员，广东省医学会乳腺病学分会主任委员，广东省抗癌协会乳腺癌专业委员会主任委员，并任中央保健委员会保健会诊专家。

主要完成人一：苏士成

苏士成，副教授，目前任中山大学乳腺癌研究中心主任、孙逸仙纪念医院乳腺肿瘤医学部副主任、欧洲肿瘤免疫治疗协会会员、广东省抗癌协会乳腺癌专业委员会委员。以肿瘤微环境和免疫治疗研究和应用为主线，近5年以通讯/第一作者发表SCI论文14篇，包括 *Cell* (2篇)、*Cancer Cell*、*Nature Immunology*、*Nature Communications* (2篇)、*Cell Research* 等。主持国家重点研发计划青年专项、国自然优青、长江青年学者等项目。

主要完成人二：刘强

刘强，中山大学孙逸仙纪念医院乳腺肿瘤医学部主任，国际合作交流办公室主任，乳腺肿瘤医学部教授、博士生导师。于2011年由中山大学“百人计划”从哈佛大学引进回国，主要围绕乳腺肿瘤的发生发展、肿瘤微环境、侵袭转移及内分泌治疗耐药等开展乳腺肿瘤的基础及临床转化研究。以第一或通讯作者发表SCI论文21篇，包括 *Cell*、*Cancer Cell*、*Nature Communications*、*Cancer Research* 和 *Oncogene* 等。参与编写英文肿瘤学专著2篇，并以副主编组织编写了《乳腺癌保乳治疗》。主持国家自然科学基金重点项目1项，面上项目4项，并作为分课题组组长获得国家重点基础研究计划（973计划）资助。多次应邀在国内外大型学术会议上演讲，包括2014年ASCO-CSCO Joint Symposium和2015年CSCO乳腺癌高峰会等。兼任美国癌症研究联合会（AACR）会员，广东省健康管理学会乳腺病分会副主任委员、广东省医学会乳腺病专业委员会常委兼秘书，中国普通外科杂志编委、中华医学会外科专业分会终身会员，*Oncogene*、*Gut*、*Molecular and Cellular Biology*等SCI期刊审稿人。

主要完成人三：姚和瑞

姚和瑞，中山大学孙逸仙纪念医院教授、主任医师、博士生导师。现任院长助理、肿瘤科副主任、乳腺肿瘤中心副主任、乳腺内科主任。广东省抗癌协会肿瘤转移专业委员会主任委员、广东省抗癌协会遗传性肿瘤专业委员会副主任委员、广东省胸部肿瘤防治研究会乳腺癌专业委员会副主任委员、广东省中医药学会乳腺病

专业委员会副主任委员、广东省保健协会乳腺保健分会副主任委员、广东省健康管理学会生育力保护专业委员会副主任委员、广东省医学会肿瘤内科学分会常务委员、广东省医学会肿瘤学分会常务委员。

从事乳腺癌、肺癌、大肠癌等恶性肿瘤的内科治疗工作二十余年，对恶性肿瘤的规范化综合治疗有较深认识，擅长恶性肿瘤的分子靶向及免疫治疗。主持全国多中心研究1项，参与全国多中心临床研究11项，获中山大学5010临床研究项目资助。入选2016年度羊城好医生及2015-2018年度岭南名医录。

围绕恶性肿瘤转移的调控机制及分子靶向治疗开展了系列基础及临床转化研究。相关研究成果发表在 *Cell*、*Nature Communications* 和 *Oncogene* 等著名 SCI 期刊。承担等国家自然科学基金五项，包括重点支持项目一项。是国家自然科学基金、863 计划专题课题及多个省级基金的通讯评审专家。担任 *World Journal of Gastroenterology* 编委。主编《乳腺癌内科治疗》，并以副主编组织编写《小分子 RNA 的基础研究与临床应用》。获国家自然科学基金二等奖（第三完成人）、教育部及广东省自然科学奖一等奖（均为第二完成人）。主办广东省乳腺癌 ASCO 会后会、广东省肿瘤转移大会及广东省乳腺癌年度进展博济论坛。

对完成项目有特别贡献的 45 岁以下的其他学术骨干情况介绍：

学术骨干一：陈嘉宁

陈嘉宁，中山大学孙逸仙纪念医院乳腺肿瘤医学部助理研究员，美国癌症研究联合会（AACR）会员。主要围绕肿瘤微环境及肿瘤免疫开展研究工作，以共同第一作者在 *Cell* 和 *Nature Communications* 各发表论文一篇。主持国家自然科学基金青年项目一项。

学术骨干二：黄迪

黄迪，中山大学孙逸仙纪念医院乳腺肿瘤医学部住院医师，博士，美国癌症研究联合会（AACR）会员。主要研究方向为肿瘤微环境和免疫治疗，近 5 年以第一作者发表 SCI 论文 2 篇，分别发表于 *Nature Immunology* 和 *Cancer Research*。主持国家自然科学基金青年项目 1 项、广东省自然科学基金博士启动项目 1 项。

学术骨干三：赵菁华

赵菁华，中山大学孙逸仙纪念医院乳腺肿瘤医学部住院医师，博士。主要研究方向为肿瘤微环境和免疫治疗，以共同第一作者在 *Cell* 发表论文一篇。

学术骨干四：邢悦

邢悦，中山大学孙逸仙纪念医院乳腺肿瘤医学部博士研究生。研究成果以共同第一作者发表在 *CELL* 杂志。围绕肿瘤微环境与免疫治疗方向开展研究，以共同第一作者在 *Cell* 杂志发表论文一篇。

项目的特色、创新点及标志性成果(包括发表的高水平的论文、论著、获得的发明专利等。请附证明材料复印件。)

近年来，肿瘤免疫治疗取得了重大的突破，针对 PD-1/PD-L1 通路的单克隆抗体治疗等新兴免疫治疗策略在治疗黑色素瘤、肺癌、膀胱癌等恶性肿瘤中取得了显著疗效，而正当人们为肿瘤免疫治疗的成功欣喜不已时，免疫治疗效果的显著个体差异性给研究人员提出了新的科学难题。肿瘤微环境中肿瘤细胞与各种免疫细胞和间质细胞之间的复杂网络是介导免疫逃逸的重要因素，显著地削弱了免疫治疗的功效，使免疫治疗在实体瘤中展困难重重。因此，解析肿瘤微环境介导免疫逃逸的机制对改善肿瘤免疫治疗效果，恢复正常抗肿瘤免疫至关重要。

宋尔卫、苏士成和刘强研究组围绕以上科学难题开展研究取得了以下系列研究成果：

(1) **揭示特殊成纤维细胞亚群介导肿瘤化疗耐受及复发的新机制。**成纤维细胞作为肿瘤间质中数量最丰富的间质细胞成分已逐步被证实与恶性肿瘤的发生发展密切相关。早期研究发现成纤维细胞促进肿瘤发生发展，提示其可能是良好的治疗靶点。但近期的临床试验发现，针对成纤维细胞的治疗反而加速癌症病人的病情发展，提示肿瘤相关成纤维细胞具有高度的异质性。但与其他炎症细胞不同，成纤维细胞缺乏有效分群的表面标记物。如何分选和特异靶向不同成纤维细胞亚群成为目前肿瘤微环境研究领域的前沿热点问题。宋尔卫等率先采用术前化疗作为研究肿瘤微环境异质性的临床模型，发现未经治疗的术前穿刺标本中，成纤维细胞数目与日后的术前化疗敏感性无关。但是，经过术前化疗后，耐药标本的成纤维细胞数目明显高于敏感标本。同时，耐药标本分离的成纤维细胞能诱导共培养的肿瘤细胞耐药，而敏感标本分离的成纤维细胞则不能。通过对比耐药和敏感

标本成纤维细胞的表达谱,该研究利用 CD10、GPR77 这两个差异表达的膜蛋白,鉴定出一个 CD10⁺GPR77⁺成纤维细胞亚群。并发现这类型的成纤维细胞数目与乳腺癌及肺癌病人的预后和化疗敏感性相关。**该研究首次通过临床标本高通量筛选发现的膜蛋白鉴定成纤维细胞亚群。**

进一步机制研究发现, CD10⁺GPR77⁺成纤维细胞亚群通过 IL-6, IL-8 维持肿瘤干细胞干性,从而导致肿瘤化疗耐药。IL-6, IL-8 的分泌由持续激活的 NF- κ B 信号调控。有趣的是,在这群细胞中 NF- κ B 的持续激活并非依赖于 I κ B 的降解,而是通过肿瘤微环境中的 C5a 作用于其受体 GPR77,使下游 RSK-1 磷酸化,进而介导了非 IKK 依赖的 p65 Ser536 磷酸化。而该位点的磷酸化是 p300 介导的 p65 lys310 乙酰化的基础。p65 乙酰化导致 p65 持续滞留在细胞核内,导致了 NF- κ B 信号的持续激活。**该研究首次阐述了补体分子对炎症转录因子转录后修饰的调控作用。**

GPR77 之前在成纤维细胞中的作用没有报道,那么靶向 GPR77 是否具有治疗价值?为了最大程度地模拟病人的肿瘤微环境,研究者采用了病人来源异质瘤 (PDX) 的动物模型。将富含 CD10⁺GPR77⁺成纤维细胞的人肿瘤标本移植到小鼠脂肪垫,进而使用 GPR77 的阻断抗体进行治疗。实验结果显示,靶向 GPR77 减少肿瘤干细胞的数目和增强肿瘤化疗敏感性。**该研究为靶向肿瘤干细胞微环境的治疗提供了新靶点和新思路。**相关成果于 2018 年 2 月 8 日发表在《细胞》(*Cell*) 杂志上(影响因子: 31.398)。 *Cell* 编辑部邀请著名肿瘤学家 Douglas Hanahan 教授就本研究发表同期专题评述介绍本研究成果, *Nature Reviews Immunology*、*Nature Reviews Cancer*、*Cancer Discovery* 等多个顶级期刊均发表专文或亮点介绍,高度评价本工作。

(2) **揭示单克隆抗体和免疫节点抑制剂联合作用的新机制。**单克隆抗体是目前肿瘤最重要的靶向治疗策略之一。抗体的恒定区 (Fc) 结合 NK 细胞的 Fc 受体 (FcR),介导 NK 细胞分泌穿孔素等活性物质杀伤结合抗体的肿瘤,称为抗体依赖细胞毒效应 (ADCC)。大量临床和实验数据表明 ADCC 是单抗药效重要的组成部分。除了 NK 细胞外,巨噬细胞同样表达 FcR,能在抗体介导下吞噬肿瘤细胞,称为抗体依赖细胞吞噬效应 (ADCP)。**相对较为清楚的 ADCC,关于 ADCP 的研究明显缺乏。**宋尔卫所带领的团队研究发现,多种目前治疗肿瘤的单抗都能诱导巨

噬细胞 ADCP，包括抗 Her2 的曲妥珠单抗。然而，既往研究曲妥珠单抗的动物模型为免疫缺陷小鼠，这种模型忽略了免疫细胞在单抗治疗中的作用。为了解决该难题，课题组将外源表达人 HER2 蛋白的小鼠乳腺癌细胞注射入敲进人 HER2 蛋白的同系小鼠 (ErbB2 Tg)，成瘤后注射曲妥珠单抗的母药 (鼠抗人抗体)，这样鼠的免疫细胞就能识别抗体的 FcR，产生免疫反应。为了研究巨噬细胞在该模型的作用，课题组将 ErbB2 Tg 小鼠和 Csf10P/OP 小鼠杂交。出乎意料的是，去除巨噬细胞后肿瘤浸润的 NK 和 CTL 更多，单抗治疗效果更好。进一步实验揭示发生 ADCP 的巨噬细胞，不单不促进免疫反应，反而抑制 NK 介导的 ADCC 作用和单抗引起的特异性免疫反应。而深入的机制研究发现，巨噬细胞在发生 ADCP 后，吞噬体膜上的 FcR 特异募集 DNA 感受器 AIM2，通过不稳定的吞噬体膜感受肿瘤 DNA，激活炎症小体。炎症小体激活的 Caspase-1 一方面切割 cGAS，抑制 IRF-IFN 通路；另一方面切割 IL-1 β 成活性形式，从而上调免疫节点分子 PD-L1 和 IDO。揭示了巨噬细胞选择性激活特异 DNA 感受器的新机制。

肿瘤 PD-L1 的表达是 PD-1/L-1 单抗疗效的重要预测指标。但临床实践发现，即便 PD-L1 无表达的病人仍可能从 PD-1/L-1 单抗治疗获益，但原因一直不清楚。本研究通过对比术前治疗前后的临床标本发现：Her2⁺病人在未治疗前肿瘤 PD-L1 和 IDO 普遍无或低表达。经过含曲妥珠单抗的术前治疗后，肿瘤细胞无变化，而肿瘤浸润巨噬细胞 PD-L1 和 IDO 表达明显升高。在小鼠模型中发现，单用免疫节点抑制剂对 Her2⁺肿瘤无治疗效果。但联合使用免疫节点抑制剂能明显增强抗 Her2 单抗的治疗效果，而去除巨噬细胞会消除这种协同药效。提示肿瘤免疫节点分子的表达会随着治疗动态变化。即便对于免疫节点无表达的病人，免疫节点抑制剂仍能增强单抗治疗的效果，而肿瘤浸润巨噬细胞的数目是预测这一免疫治疗新策略疗效的生物学指标。相关成果于 2018 年 10 月 4 日发表在《细胞》(*Cell*) 杂志上 (影响因子: 31.398)。

(3) 揭示了长非编码 RNA 通过调控 T 细胞亚群的凋亡敏感性，从而改变肿瘤微环境中 T 细胞亚群的平衡，造成肿瘤免疫逃逸的新机制。T 淋巴细胞是介导肿瘤免疫的重要效应细胞，而促进肿瘤免疫逃逸的微环境有一个重要的特点：免疫抑制 T 细胞 (Treg, T_H2) 富集，而抗肿瘤 T 细胞 (CTL, T_H1) 缺乏。既往的研究多聚焦于肿瘤微环境使幼稚 T 细胞更多地分化为免疫抑制 T 细胞，或者免疫抑制 T

细胞的募集和增殖远高于抗肿瘤的 T 细胞。除此之外，是否还存在其他的调控机制尚未完全明确。宋尔卫等研究发现，在乳腺癌、肺癌的临床标本中，浸润的抗肿瘤 T 细胞 (CTL, T_H1) 大部分处于凋亡状态，而免疫抑制 T 细胞 (Treg, T_H2) 的凋亡极少。进一步研究证实，抗肿瘤 T 细胞 (CTL, T_H1) 对肿瘤微环境中的 FasL 凋亡信号敏感，而免疫抑制 T 细胞 (Treg, T_H2) 对 FasL 信号抵抗，是导致肿瘤免疫逃逸的新机制。然而，不同 T 细胞亚群之间 Fas 受体的表达量并无明显差异。那么，是什么机制介导了 T 细胞亚群对 FasL 信号的反应性差异呢？通过高通量芯片对比肿瘤特异性 CTL 细胞凋亡耐受和敏感时相的长非编码 RNA 表达谱，发现 NKILA 在凋亡敏感的 T 细胞中明显高表达，而沉默 NKILA 可使凋亡减少，杀伤功能明显增加。那么，干预抗肿瘤 T 细胞 (CTL, T_H1) 中 NKILA 的表达是否能够改变其对凋亡信号的敏感性呢？为了最大程度的模拟病人的肿瘤微环境以及避免同种异体反应，该研究选用了人源肿瘤异种移植 (Patient-derived xenograft, PDX) 模型，模拟人的过继性免疫治疗的过程，将修饰后的同源 T 细胞及树突状细胞回输至荷瘤小鼠体内。发现沉默 NKILA 的 T 细胞在荷瘤小鼠中的凋亡明显减少，可更多地浸润到肿瘤局部行使杀伤功能，使肿瘤明显缩小。目前 TCR-T 或者 CAR-T 细胞治疗的主要策略是促进 T 细胞对肿瘤的认识和杀伤，但在实体瘤中疗效不佳，除了不能够有效地浸润到肿瘤组织内部等原因外，该研究提示，一个重要的原因可能就是这类细胞在接触肿瘤之前，就已经死于微环境中 FasL 等凋亡信号的调控。

该研究首次发现 lncRNA 通过调控 T 细胞亚群的凋亡敏感性，从而改变肿瘤微环境中免疫激活及免疫抑制的 T 细胞亚群的平衡，造成肿瘤的免疫逃逸，揭示了不同亚群 T 细胞凋亡敏感性不同的调控机制。同时提出，通过靶向 lncRNA NKILA，能够保护 T 细胞顺利识别肿瘤细胞，从而为过继细胞免疫治疗提供了新的思路。相关成果于 2018 年 10 月 1 日发表在《自然免疫》(*Nature Immunology*) 杂志上 (影响因子: 21.809)。

已发表相关文章列表 (*: 通讯作者; #: 共同第一作者):

1. Su S#, Chen J#, Yao H#, Liu J, Yu S, Lao L, Wang M, Luo M, Xing Y, Chen F, Huang D, Zhao J, Yang L, Liao D, Su F, Li M, Liu Q, **Song E***. CD10⁺GPR77⁺

Cancer-Associated Fibroblasts Promote Cancer Formation and Chemoresistance by Sustaining Cancer Stemness. *Cell*. 2018 Feb 8;172(4):841-856. (IF: 31.398; SCI 他引: 8 次)

2. Su S#, Zhao J#, Xing Y#, Zhang X, Liu J, Ouyang Q, Chen J, Su F, Liu Q*, **Song E***. Immune Checkpoint Inhibition Overcomes ADCP-induced Immunosuppression by Macrophages. *Cell*. 2018 Oct; 175:442-457. (IF: 31.398)

3. Huang D, Chen J, Yang L, Ouyang Q, Li J, Lao L, Zhao J, Liu J, Lu Y, Xing Y, Chen F, Su F, Yao H, Liu Q, Su S*, **Song E***. NKILA LncRNA Promotes Tumour Immune Evasion by Sensitizing T cells to Activation-Induced Cell Death. *Nature Immunology*. 2018 Oct; 19(10):1112-1125. (IF: 21.809)

推荐单位意见

法人签字

学校盖章

年 月 日

主管单位意见（直属高校不填此栏）

省、自治区、直辖市教育厅（教委）
新疆建设兵团教育局 盖章

年 月 日

科技委主任办公会评审意见

评审负责人签字：

年 月 日