

中国科学家 Cell 发表关于肝癌肿瘤免疫微环境的重要成果

Chinese Scientists Have Published an Important Achievement of the Immune Microenvironment of Liver Cancer in Cell



张泽民研究员

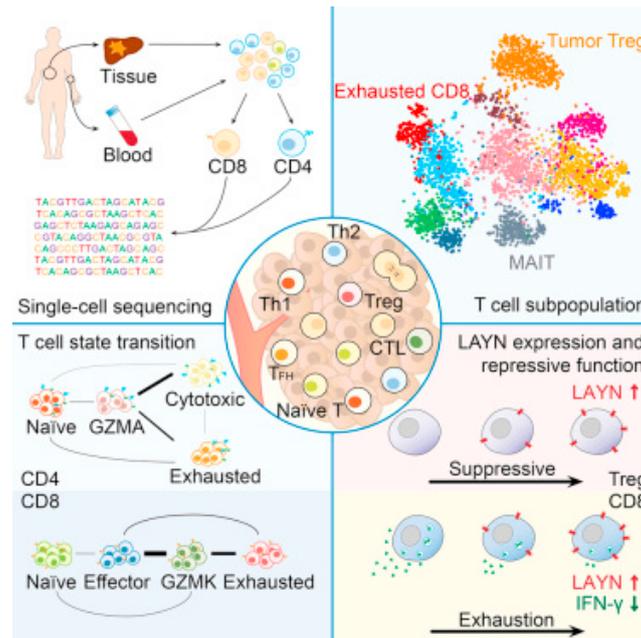
【Cell 系列】6月15日，北京大学生命科学学院 BIOPIC 中心、北京未来基因诊断高精尖创新中心、北大-清华生命科学联合中心张泽民研究组，首都医科大学附属北京世纪坛医院暨北京大学第九临床医学院肝胆胰外科彭吉润研究组，以及美国 AMGEN 公司的欧阳文军研究组在 [Cell](#) 杂志发表了题为“Landscape of infiltrating T cells in liver cancer revealed by single-cell sequencing”的研究论文，首次在单细胞水平上描绘了肝癌微环境中的免疫图谱。

具体来说，研究中，科学家们在单细胞水平对肝癌肿瘤微环境中 T 淋巴细胞的转录组及 T 细胞受体（TCR）序列进行了综合分析，完成了超过 5000 个 T 细胞的单细胞测序数据。基于生物信息学分析，通过对 T 细胞进行亚群分类、发展轨迹分析及比较不同亚群中 T 细胞克隆的分布，该研究探索了不同亚群之间的关系，鉴定每个亚群特异的基因表达，揭示了肿瘤中的 T 细胞在功能、分布和发展状态方面与其它部位的 T 细胞截然不同。

肿瘤在免疫系统中出现逃逸的主要原因包括杀伤性 CD8 T 细胞的功能紊乱及抑制性 T 细胞的大量存在。针对这两类细胞寻找靶点是免疫疗法的主要方向。该研究中，科学家们着重探索了肿瘤中这两类细胞的特异表达基因，发现基因 *Layilin* 在这两群细胞中均特异性表达。体外实验证明，该基因对于 CD8 T 细胞的杀伤功能有抑制调节作用，可能会成为免疫疗法的一个新靶点。

同时,基于 TCR 数据分析,该研究发现,肝癌内存在大量肿瘤组织特异的克隆增生的 T 细胞。这些细胞大多处于耗竭状态,揭示了肿瘤细胞逃逸免疫监视的原因。此外,该研究还描绘了初始 T 细胞向耗竭状态的发展轨迹,并在耗竭性 CD8 T 细胞亚群中发现了一类 FOXP3+抑制性 T 细胞的存在,提出了耗竭 T 细胞会进一步发展成抑制性 T 细胞的可能。

研究人员表示,这一成果是国际上首次大规模针对肿瘤相关 T 细胞的单细胞组学研究,有望促进已有的免疫治疗方案在肝癌中的临床应用,并有助于发现有效的针对肝癌治疗免疫治疗靶点,从而加速开发新的肝癌免疫疗法。



Landscape of Infiltrating T Cells in Liver Cancer Revealed by Single-Cell Sequencing

单细胞测序揭示肝癌浸润 T 细胞图谱

北京大学 张泽民

首都医科大学附属北京世纪坛医院 彭吉润

AMGEN 公司 欧阳文军

2017 年 6 月 15 日

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.035>

Systematic interrogation of tumor-infiltrating lymphocytes is key to the development of immunotherapies and the prediction of their clinical responses in cancers. Here, we perform deep single-cell RNA sequencing on 5,063 single T cells isolated from peripheral blood, tumor, and adjacent normal tissues from six hepatocellular carcinoma patients. The transcriptional profiles of these individual cells, coupled with assembled T cell receptor (TCR) sequences, enable

us to identify 11 T cell subsets based on their molecular and functional properties and delineate their developmental trajectory. Specific subsets such as exhausted CD8+ T cells and Tregs are preferentially enriched and potentially clonally expanded in hepatocellular carcinoma (HCC), and we identified signature genes for each subset. One of the genes, layilin, is upregulated on activated CD8+ T cells and Tregs and represses the CD8+ T cell functions in vitro. This compendium of transcriptome data provides valuable insights and a rich resource for understanding the immune landscape in cancers.