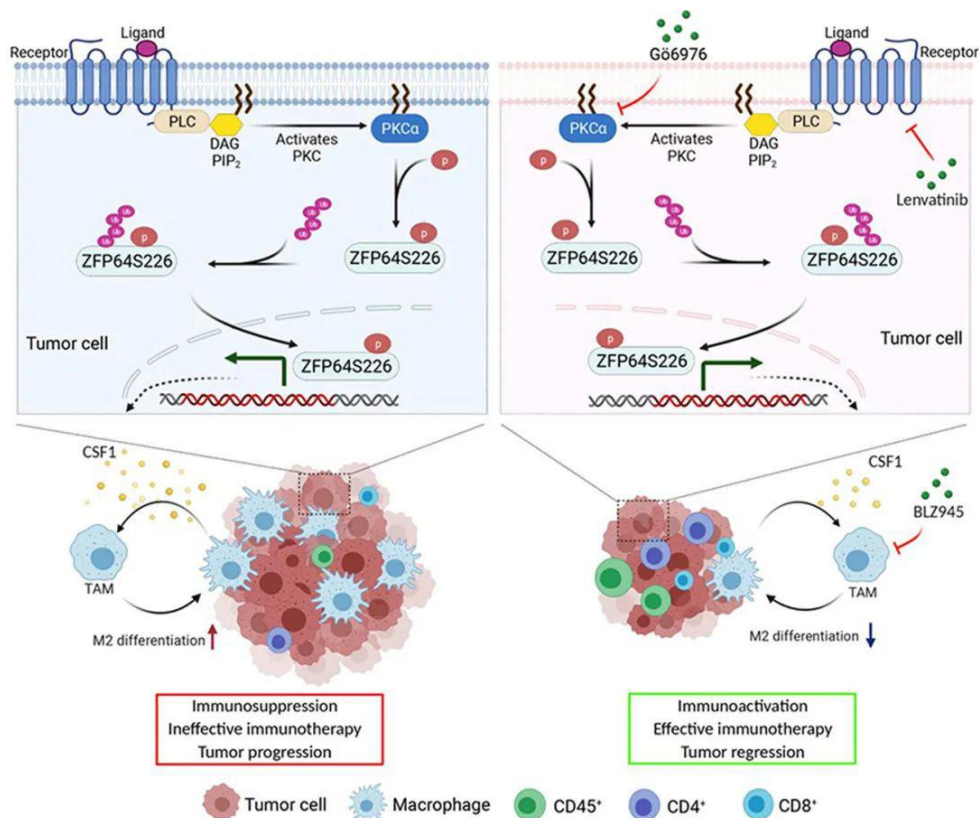


肝细胞癌(HCC)是全球最普遍和威胁生命的恶性肿瘤之一，相当一部分 HCC 患者被诊断为晚期，因此无法接受根治性手术。最近，免疫检查点阻断(ICB)疗法，尤其是针对 PD-1/PD-L1 信号的抗体，在癌症治疗方面取得了令人瞩目的突破。然而，用于治疗 HCC 患者的抗 PD-1 疗法 (KEYNOTE-240、CheckMate-459) 的随机临床试验并未显示出统计学上的显著改善，这可能是由于原发性或获得性抗 PD-1 耐药性所致。迫切需要探索 ICB 治疗的耐受机制，并确定一种联合治疗策略以提高其在 HCC 治疗中的有效性。

作为免疫豁免器官，肝脏含有大量巨噬细胞，包括常驻细胞 (Kupffer 细胞) 和募集的巨噬细胞。浸润肿瘤组织的巨噬细胞，也称为肿瘤相关巨噬细胞(TAM)，在功能和表型上与交替激活的 (M2 样) 巨噬细胞相似，在肿瘤进展、免疫逃逸和 ICB 治疗抵抗中起重要作用。既往几项研究揭示了 TAM 对 ICB 治疗效果的巨大影响。例如，据报道一个独特的高表达 CD73 的巨噬细胞群在抗 PD-1 治疗期间持续存在，连续的 CD73 敲除提高了抗 PD-1 治疗的疗效。因此，逆转 M2 表型、阻断 TAM 募集和消除 TAM 浸润有望成为提高 ICB 治疗 HCC 疗效的有效策略。

2022 年 2 月 23 日，复旦大学樊嘉、柯爱武及蔡加彬共同通讯在 *Journal of Hepatology* 在线发表题为“PKC $\alpha$ /ZFP64/CSF1 axis resets the tumor microenvironment and fuels anti-PD1 resistance in hepatocellular carcinoma”的研究论文，该研究发现锌指蛋白 64(ZFP64)在抗 PD1 耐药 HCC 患者的肿瘤组织中经常上调。升高的 ZFP64 通过将巨噬细胞极化转变为替代激活表型(M2)并促进抑制性肿瘤微环境来驱动抗 PD1 抗性。从机制上讲，蛋白激酶  $\alpha$ (PKC $\alpha$ ) 在 Ser226 位点直接磷酸化 ZFP64，导致其核转位和巨噬细胞集落刺激因子(CSF1)的转录激活。HCC 衍生的 CSF1 将巨噬细胞转化为 M2 表型，以驱动免疫逃逸和抗 PD1 耐受。值得注意的是，蛋白激酶抑制剂 Gö6976 和多激酶抑制剂 lenvatinib 通过阻断 PKC $\alpha$ /ZFP64/CSF1 轴来重置肿瘤微环境并恢复对抗 PD1 的敏感性。



总之，该研究提出 PKC $\alpha$ /ZFP64/CSF1 轴对于触发免疫逃避和抗 PD1 耐受至关重要，并使用 G6976 或 lenvatinib 抑制该轴克服了 HCC 中的抗 PD1 耐药性。该研究主要证明了一种先前未探索的与肿瘤抗 PD1 耐受性相关的机制，为监测抗 PD1 疗效提供了预测指标，并提供了一种潜在的抗 HCC 联合策略。

---

摘译自 WEI CY, ZHU MX, ZHANG PF, et al. PKC $\alpha$ /ZFP64/CSF1 axis resets the tumor microenvironment and fuels anti-PD1 resistance in hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2022. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.02.019. [Epub ahead of print].

(###医院###科室 ### 报道)