

靶向*SLC7A11*增强肝细胞癌消融中免疫反应

金郁昭^{1#}, 蔡松华^{2#}, 周洋^{3#}, 郭丹丹⁴, 曾瑜真⁵, 许王婷⁶, 孙艺婷⁷, 施岳俐⁸,
徐志勇⁸, 刘灶渠⁹, 罗鹏^{10*}, 黄昭^{11,12*}, 汤步富^{4,5,6*}

¹温州医科大学

²中国医学科学院国家癌症中心

³复旦大学中山医院妇科肿瘤科

⁴大连医科大学第一附属医院

⁵复旦大学附属中山医院放射肿瘤科

⁶浙江大学医学院邵逸夫医院

⁷中国医科大学

⁸浙江大学国际医学院第四附属医院肿瘤医学中心呼吸与危重医学系

⁹中国医学科学院基础医学科学研究所, 北京协和医学院

¹⁰南方医科大学珠江医院肿瘤科

¹¹华中科技大学同济医学院同济医院肝外科中心

¹²华中科技大学同济医学院同济医院肝胆脏-胆道疾病湖北重点实验室



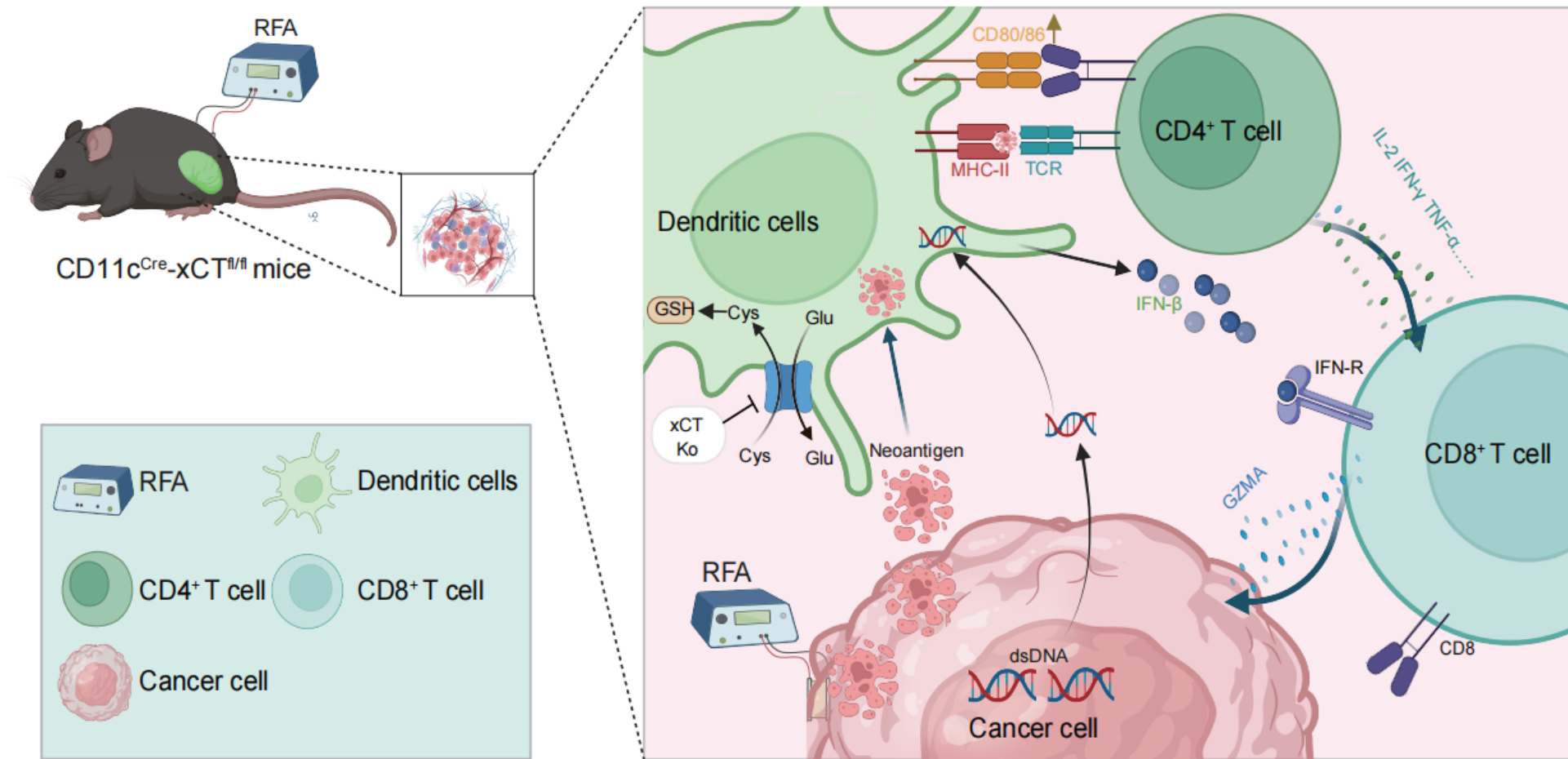
Yuzhao Jin[#], Songhua Cai[#], Yang Zhou[#], Dandan Guo, Yuzhen Zeng, Wangting Xu, Yiting Sun, Yueli Shi, Zhiyong Xu, Peng Luo^{*},
Zhao Huang^{*}, Bufu Tang^{*}. 2024. Targeting *SLC7A11* Enhances Immune Response in HCC Ablation. *iMeta* 3: e248.

<https://doi.org/10.1002/imt2.248>

背景

- 射频消融术（RFA）作为一种治疗肝细胞癌（HCC）的重要独立治疗方法，会导致较大肿瘤的不完全消融，引起肿瘤复发。
- 树突状细胞（DC）作为最有效的抗原呈递细胞，在先天免疫和适应性免疫之间起着至关重要的桥梁作用。在肿瘤微环境中，DC可以捕获和处理肿瘤抗原，将其呈递给T细胞并激活针对肿瘤的特异性免疫反应。
- *SLC7A11*/xCT蛋白的过表达与各种癌症的预后不良有关。在此，我们使用综合的生物信息学分析和实验验证来研究*SLC7A11*在肝癌免疫微环境中的作用，阐明其潜在的调控机制，并为HCC的RFA联合治疗模型提供见解。

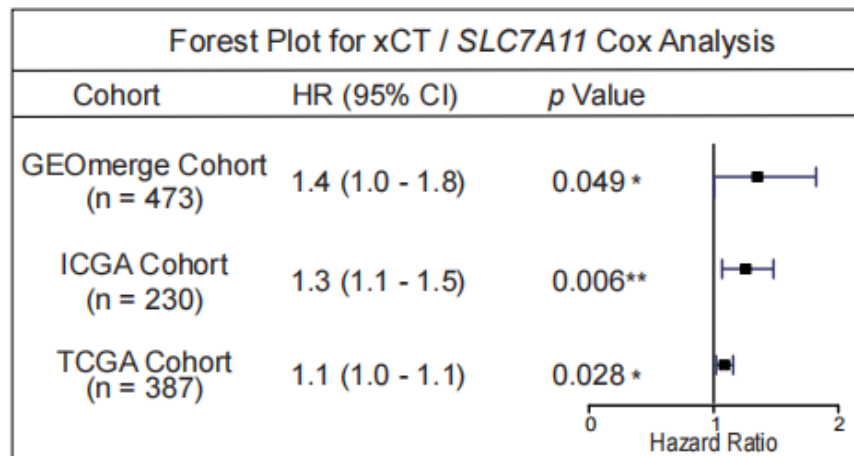
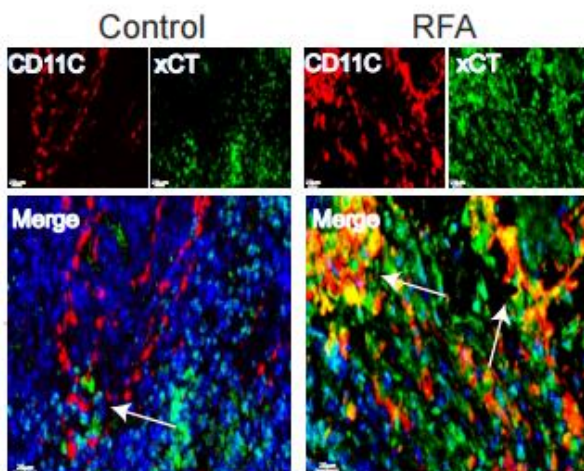
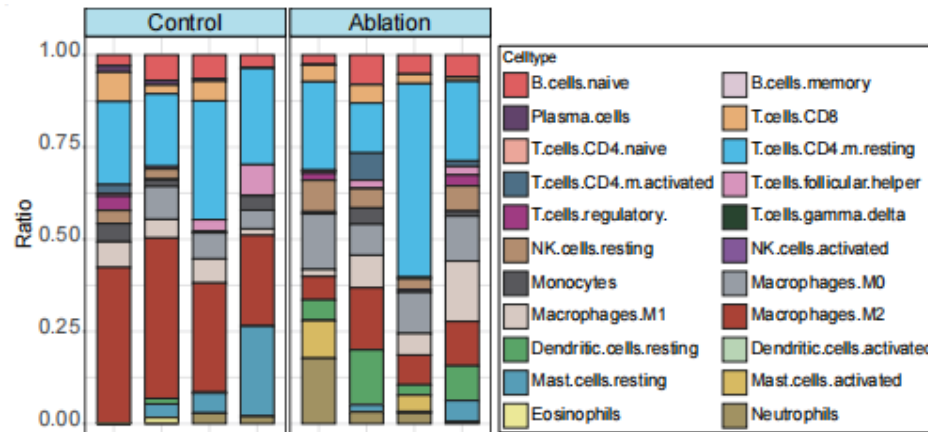
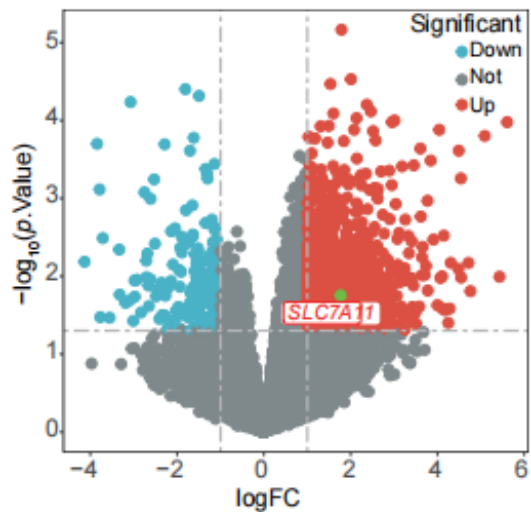
亮点



- 肝癌患者经射频消融治疗后，*SLC7A11* / xCT的表达和浸润树突状细胞的比例明显增加。
- *SLC7A11* / xCT是肝癌预后不良的标志物，主要在肿瘤微环境中的树突状细胞中表达。
- 靶向树突状细胞中*SLC7A11* / xCT联合射频消融增强体内抗肿瘤免疫，抑制肿瘤生长。

结果

◆ 射频消融上调树突状细胞中的*SLC7A11* / xCT

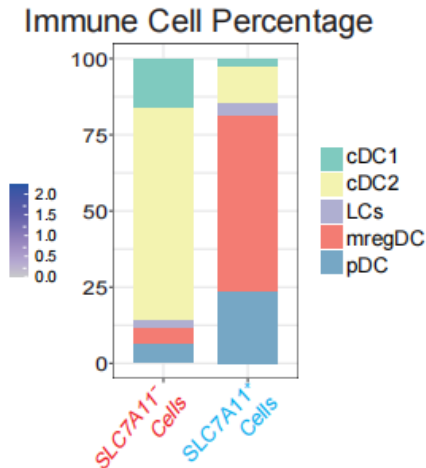
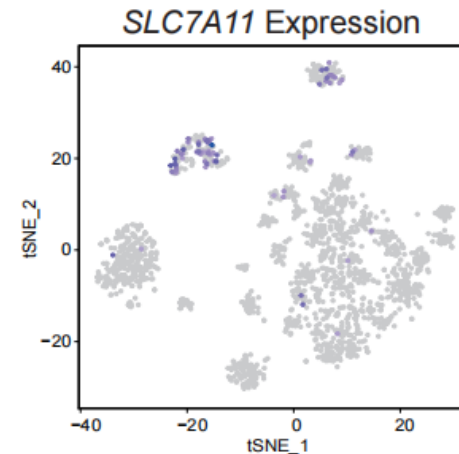
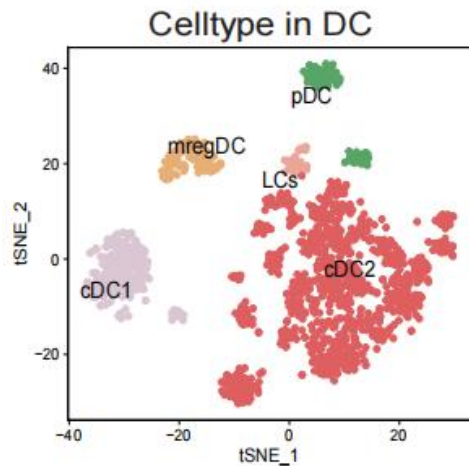
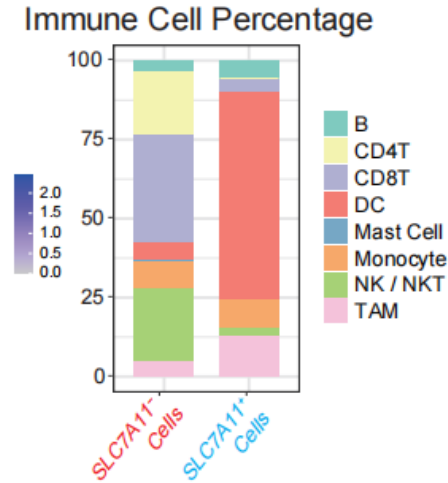
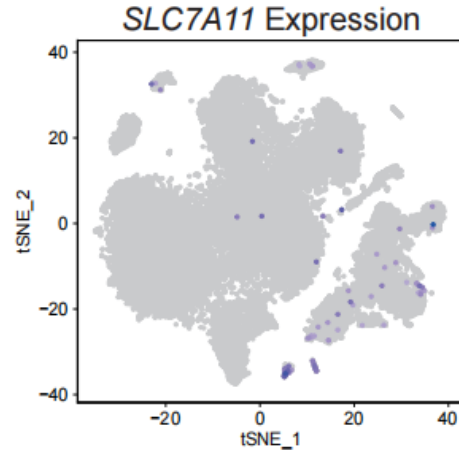
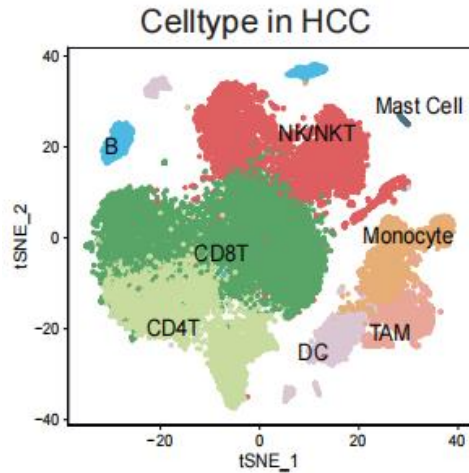


我们首先通过射频消融 (RFA) 前后肝癌肿瘤组织的测序数据差异分析及免疫浸润分析揭示RFA可以上调*SLC7A11*及树突状细胞 (DC) 比例。随后, 构建小鼠皮下瘤模型并接受RFA治疗, 免疫荧光结果提示在RFA在体内上调 xCT 的表达且主要定位于DC。

鉴于*SLC7A11*与肝癌多队列预后不良的相关性, 有必要进一步研究*SLC7A11*/xCT在DC中的作用。

结果

◆ *SLC7A11*在DC中高度表达

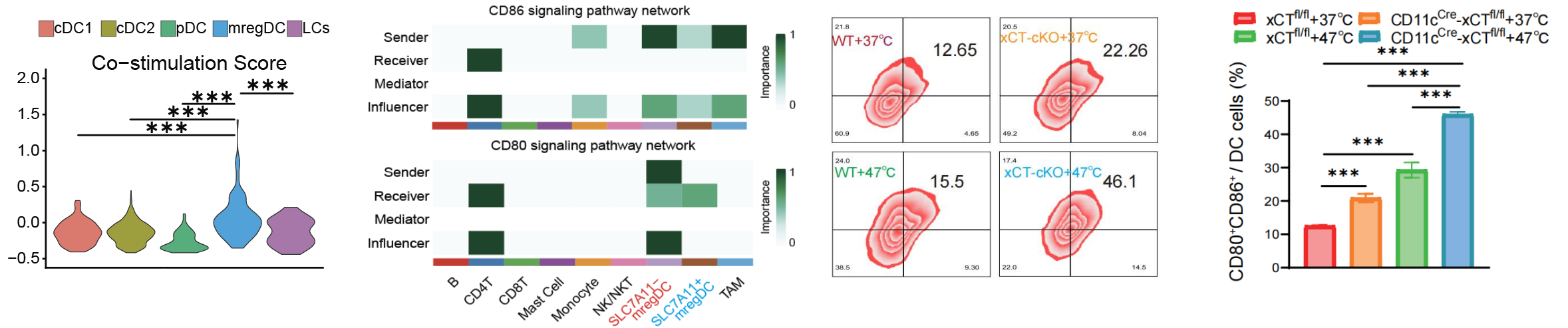


我们在单细胞水平探索 *SLC7A11*在免疫细胞中的表达，结果显示 *SLC7A11*⁺细胞组成中DC的比例最高，表明 *SLC7A11*可能主要通过DC在TME中发挥作用。

通过再聚类 and 标志基因注释，我们确定了五个DC亚组，即cDC1、cDC2、pDC、LCs和mregDC。我们发现 *SLC7A11*主要在mregDC中高度表达。

结果

◆ *SLC7A11*抑制mregDC的共刺激能力

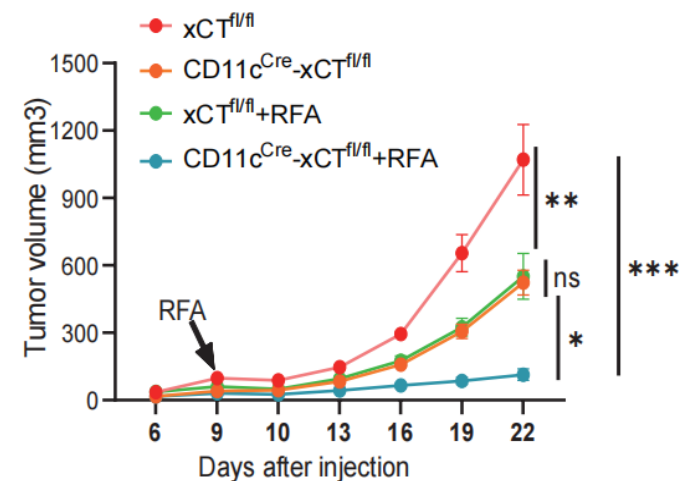
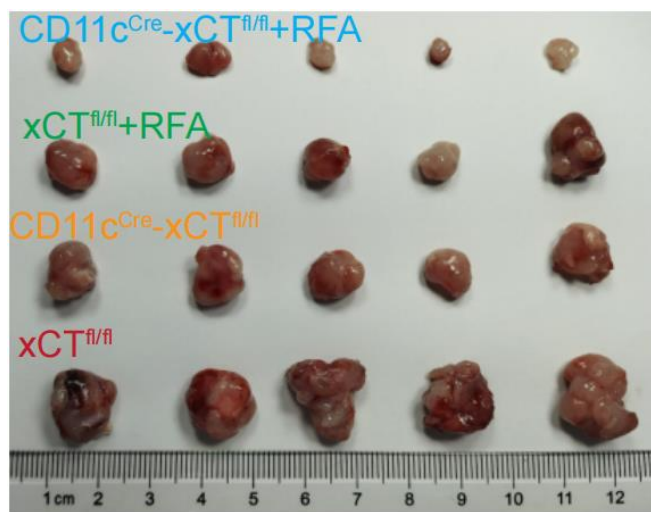
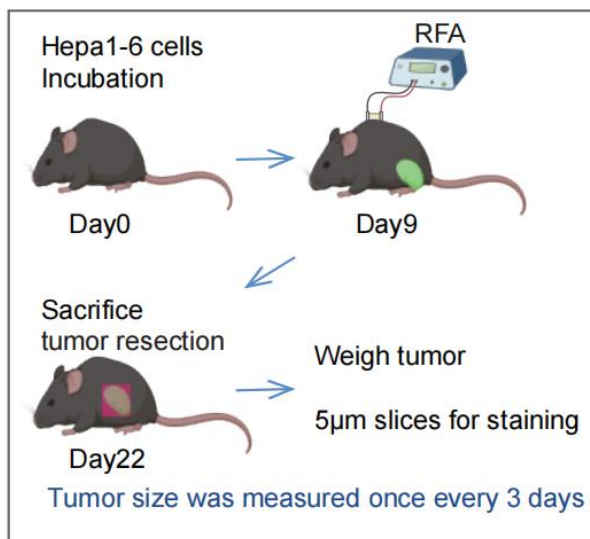


细胞通讯及模块打分说明了mregDC有着较强的共刺激能力，而mregDC细胞中*SLC7A11*的表达显著抑制了CD80 / CD86这类共刺激分子的表达。

为了验证xCT在DC中的作用，我们构建了xCT^{fl/fl}小鼠和CD11c^{cre}-xCT^{fl/fl}小鼠并进行体内实验。我们以体外热处理模拟体内射频消融，结果显示对热处理显著增加了xCT^{fl/fl}小鼠中BMDC的CD80 / CD86的表达，这种作用在CD11c^{cre}-xCT^{fl/fl}小鼠中更为显著。

结果

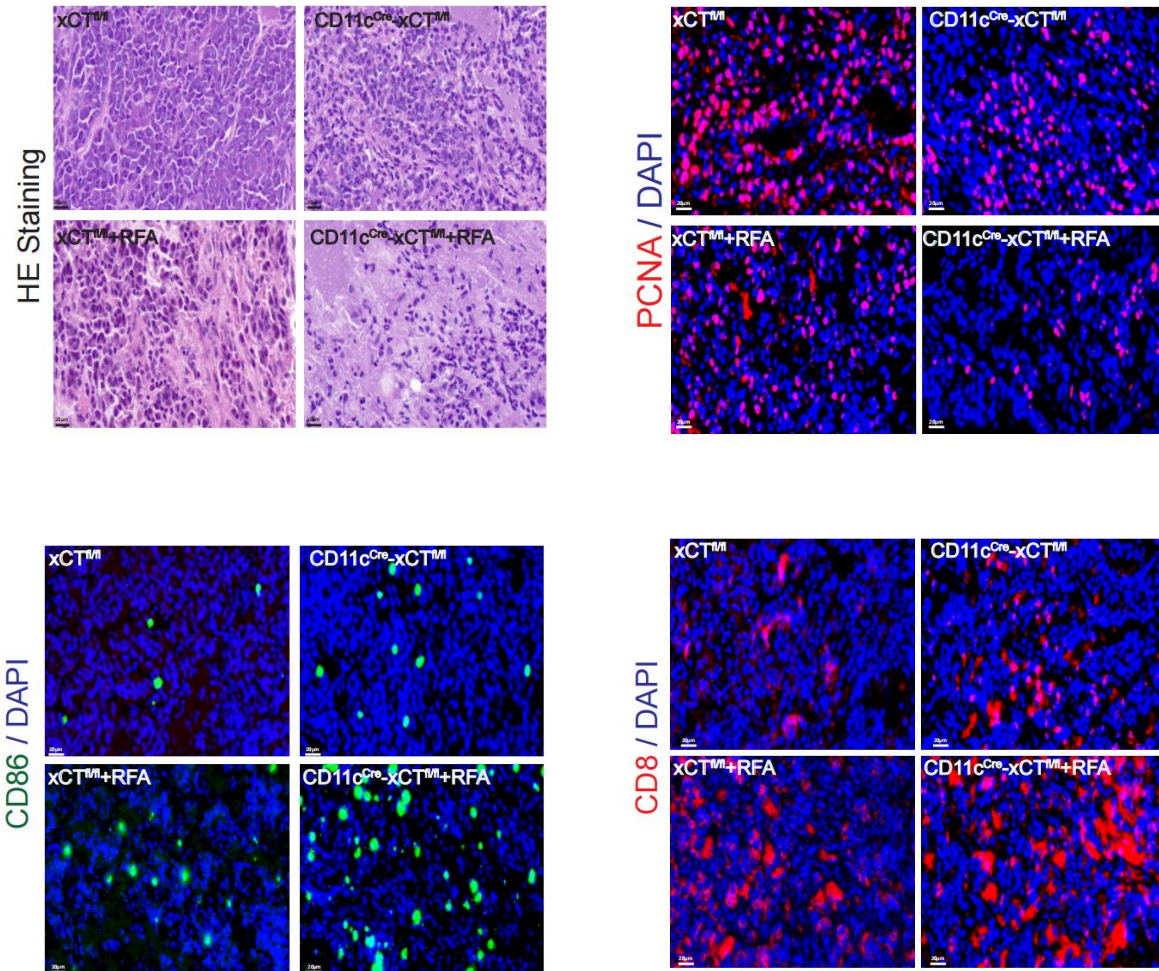
◆ RFA联合靶向DC中的 $SLC7A11/xCT$ 抑制肿瘤生长



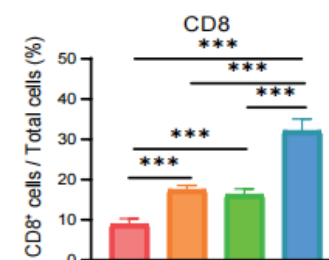
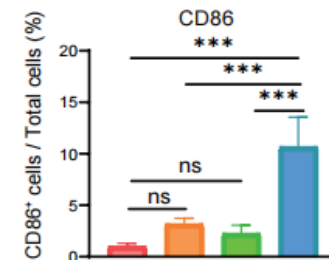
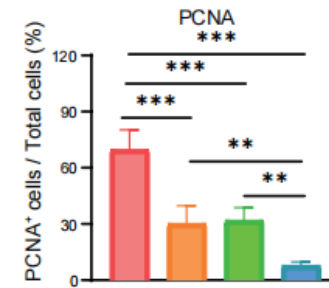
将Hepa1-6细胞接种到xCT^{fl/fl}小鼠和CD11c^{cre}-xCT^{fl/fl}小鼠皮下，在第9天用RFA治疗局部肿瘤，在第22天处死并剥离肿瘤。每三天测量一次肿瘤体积，绘制剥离肿瘤生长曲线。结果显示，RFA治疗后，CD11c^{cre}-xCT^{fl/fl}小鼠的肿瘤消退比xCT^{fl/fl}小鼠更明显。

结果

◆ RFA联合靶向DC中的 $SLC7A11/xCT$ 促进免疫响应



Legend for bar graphs:
■ $xCT^{fl/fl}$ (red)
■ $CD11c^{Cre-xCT^{fl/fl}}$ (orange)
■ $xCT^{fl/fl}+RFA$ (green)
■ $CD11c^{Cre-xCT^{fl/fl}}+RFA$ (blue)



HE染色和PCNA染色结果显示：RFA与靶向DCs的 xCT 联合使用具有强大的抗肿瘤活性作用。

与体外热处理相似，在用RFA治疗的 $CD11c^{Cre-xCT^{fl/fl}}$ 小鼠的中，DC中的CD86表达显著增加。

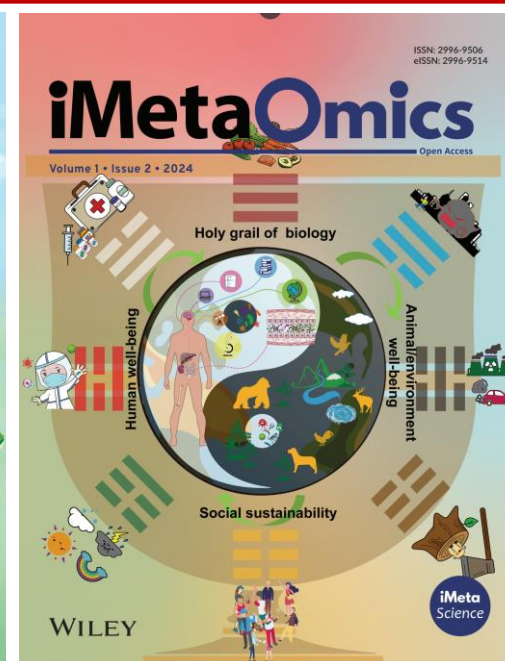
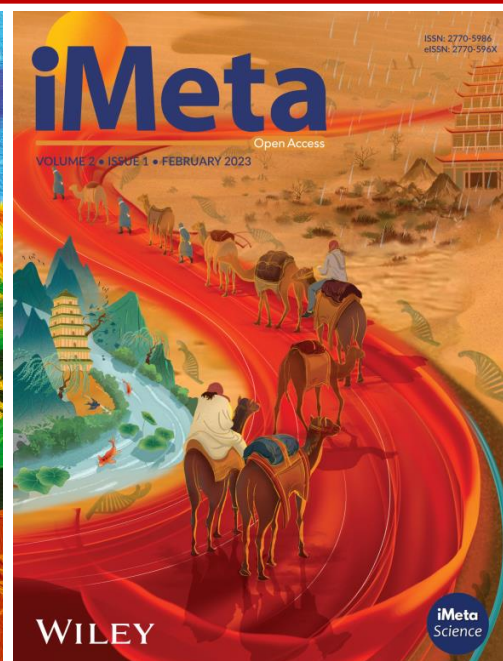
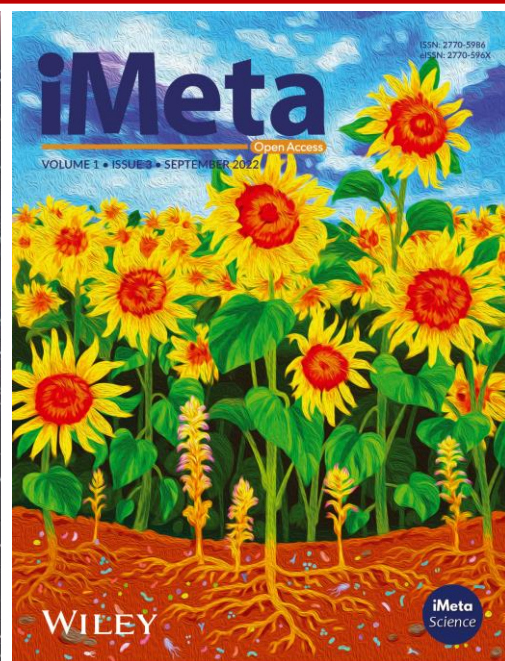
通过CD8免疫荧光染色来比较 $CD8^+$ T细胞活化的差异。结果显示，RFA显著激活 $CD11c^{Cre-xCT^{fl/fl}}$ 小鼠的 $CD8^+$ T细胞，与仅RFA组、未处理的 $CD11c^{Cre-xCT^{fl/fl}}$ 小鼠和 $xCT^{fl/fl}$ 小鼠相比，CD8表达更高。

总结

- ❑ 研究揭示了射频消融后树突状细胞比例与*SLC7A11*的表达上调，且*SLC7A11*主要在微环境中树突状细胞中表达。
- ❑ 研究证明了*SLC7A11*在树突状细胞中发挥免疫抑制作用，可能是肝癌预后不良的因素之一。
- ❑ 研究探索了靶向DC内*SLC7A11*与RFA联合使用的可行性，为肝癌的治疗模式提供新见解。

Yuzhao Jin[#], Songhua Cai[#], Yang Zhou[#], Dandan Guo, Yuzhen Zeng, Wangting Xu, Yiting Sun, Yueli Shi, Zhiyong Xu, Zaoqu Liu, Peng Luo*, Zhao Huang*, Bufu Tang*. 2024. Targeting *SLC7A11* Enhances Immune Response in HCC Ablation. *iMeta* 3: e248.

<https://doi.org/10.1002/imt2.248>



“**iMeta**” (影响因子**23.8**)由威立、宏科学和千名华人科学家出版的期刊，主编刘双江和傅静远教授。
收稿范围：任何领域高影响力的研究、方法和综述，重点关注生物技术、生物信息和微生物组等；
影响力：[SCIE/WOS](#)、[PubMed](#)、[Google](#)、[Scopus](#)收录，**IF 23.8**位列**JCR**微生物学研究期刊**全球第一**；
时效性：外审平均21天；投稿至发表中位数57天；
“**iMetaOmics**”主编赵方庆和于君教授，定位**IF>10**的高水平交叉学科综合期刊，欢迎投稿！

主页: <http://www.imeta.science>
出版社: <https://wileyonlinelibrary.com/journal/imeta>

 office@imeta.science
imetaomics@imeta.science

投稿: <https://wiley.atyponrex.com/journal/IMT2>
<https://wiley.atyponrex.com/journal/IMO2>

 宣传片

 [iMeta](#)

