

免疫细胞与癌症风险的关联

牛本道

(新疆维吾尔自治区石河子大学 新疆 石河子 832000)

【摘要】适当的免疫系统功能会阻碍癌症的发展,但与癌症风险相关的遗传变异是否会改变免疫细胞知之甚少。在此,我们报告了57个与相应组织中免疫和/或基质细胞含量差异相关的癌症风险基因。预测的靶基因显示出表达和调节关联的免疫功能。多基因风险评估还揭示了与免疫和/或基质细胞含量的相关性,乳腺癌评分表明在正常和肿瘤组织中的结果一致。SH2B3将几种免疫细胞类型的外周改变与这种恶性肿瘤的风险联系起来。多效的SH2B3这些变异与BRCA1/2突变携带者的乳腺癌风险有关。一项回顾性病例队列研究表明,在乳腺癌诊断中,嗜碱性粒细胞,白细胞和单核细胞的血液计数与年龄之间存在正相关。这些发现拓宽了我们对免疫系统在癌症中作用的认识,并突出了针对高危人群有希望的预防策略。

【关键词】免疫学;系统生物学;癌症

1 介绍

免疫系统通过不断保护自身免受外源性和内源性攻击,从而保持了机体完整性和功能。按照“癌症的免疫监视”理论^[1],免疫系统会失活或消除在正常组织中早期发现的易致癌细胞。尽管这个想法尚有争议,但很明显,一些免疫因素对癌症的发展和进展具有决定性的影响。由于原发性免疫缺陷或为预防器官移植排斥而进行的治疗和某些病毒感染引起的免疫抑制与某些癌症的风险增加相关。同时,对具有明确遗传改变小鼠模型的研究证明了免疫监视的重要性。

免疫学监测和耐受性之间的平衡取决于不同类型的免疫细胞与其他类型基质细胞之间的复杂相互作用。在这里,我们描述了遗传和转录数据的综合分析,这些数据来自被定义为正常且位于手术切除肿瘤附近的组织以及癌症基因组图谱^[2](TCGA)分析的原发性肿瘤。这使我们能够确定免疫细胞和基质细胞的组织含量与几种癌症类型风险之间的关系。总而言之,这些发现可能会拓宽我们目前对癌症风险生物学基础的认识,从而提出预防癌症的策略。

2 评估影响癌症风险的免疫/基质细胞组织含量的策略

TCGA^[3]通过多层生物学分析极大地提高了我们对癌症的认识,其中包括被认为是正常且与癌症和原发肿瘤相邻组织的遗传和基因表达谱分析。同时,许多成功的GWAS已经鉴定出数百种与常见癌症类型风险相关的种系遗传变异。通过汇总GWAS结果,我们根据组织来源对应关系将癌症风险变异分配给了17个TCGA项目。由于对大量基因表达的反卷积分析能够强有力地推断异质样品中的细胞类型含量,因此可以在多变量分析中评估正常组织和肿瘤中推导的细胞含量与癌症风险变异的关联。此外,由于可以通过PRS中关键变异的组合更准确地定义癌症风险差异,因此有可能通过分析PRS及其对应物之间的关联来更好地定义免疫/基质细胞的相关性。

3 确定与目标组织和原发肿瘤中的免疫系统功能相关的癌症风险变异

TCGA协会检查了数百个肿瘤中160个与免疫系统相关的基因表达特征,并确定其中五个对癌症分类具有参考价值:IFN- γ 反应,淋巴细胞浸润,巨噬细胞调节,TGF- β 反应和伤口愈合。因此,我们试图通过使用与之前介绍的相同方法分析这五个附加特征来扩展上述基于细胞类型的关联:具有从1,000个排列确定的显著性的多元回归。这项研究确定了75个isQTL,其中11个变体在之前的isQTL分析中已经确定,这代表了显着的一致性(Fisher精确检验, $p < 0.0001$;图2C和表S6)。考虑到这两种分析,表明13种癌症的风险可能受免疫/基质细胞组织含量的影响。

个体癌症风险变体的影响通常很小,但在PRS中将其组合

可以潜在地识别出比人群平均风险高得多的个体。因此,已报告的PRS在相应的正常组织和原发肿瘤TCGA设置中进行了计算,并使用如前所述的多变量分析来评估与免疫/基质细胞含量的关联。对于所有其他正常或肿瘤情况,则需要更高的相关性。

4 讨论

这项研究的结果支持以下想法:某些癌症的风险受靶组织^[3]中免疫/基质细胞的含量和/或外周免疫细胞计数的差异影响。在所分析的17种癌症环境中,包括13种癌症类型的57个风险基因与相对于相应的正常组织和/或原发性肿瘤的免疫/基质细胞含量差异有关。与这些关联相关的基因候选物包括几种在免疫系统中具有关键功能的候选物,并且它们在免疫相关的调节特征和表达谱^[4]中显示出明显的丰富。免疫/基质细胞标记与PRS之间的关联检测提供了进一步的证据,证明这些细胞含量的差异会影响癌症风险。然而,某些细胞类型的作用是多方面的。

在提供对癌症起源的生物学基础洞察力的同时,本研究得出的数据可用于分析癌症风险和预防。PRS与免疫细胞特征的关联可以通过调节高危个体的特定细胞功能和/或其信号分子来指导预防策略。我们的研究显示了正常组织中免疫/基质细胞特征与乳腺癌PRS或诊断年龄之间的一致性。公认的风险源^[5]将大多数外周免疫细胞类型的差异与乳腺癌的风险联系起来。我们的研究显示,使用正常的乳腺组织数据诊断时,SH2B3或SH2B3功能相关基因与年龄的表达一致相关。因此,SH2B3功能的药理学增强可降低具有高PRS和/或BRCA1/2携带者个体的癌症风险突变。但是,对SH2B3的功能影响尚待确定,因此,前瞻性研究确定了SH2B3在相应位点中具有特定等位基因的个体之间的表达和功能差异,以及它们与周围免疫细胞计数和癌症风险的关系。总体而言,这项研究的结果可能有助于改善癌症风险评估,并确定预防方法。

参考文献:

- [1] 陈影,葛海良.肿瘤的免疫监视和免疫编辑[J].现代免疫学,2005,025(006):522-525.
- [2] 邓祯祥,李金明.癌症基因组图谱计划数据及分析[J].中国肿瘤临床,2014,41(5):349-353.
- [3] 涂琰,姜德智,周菊英,等.乳腺癌胸壁照射时靶外组织受照剂量的研究[J].苏州大学学报:医学版,1999,19(009):953-956.
- [4] 何晓明.基因表达谱数据的特征选择与分类算法研究[D].2016.
- [5] 郑莹,吴春晓,张敏璐.乳腺癌在中国的流行状况和疾病特征[J].中国癌症杂志,2013,23(008):561-569.