

广东医学科技奖医学科学技术奖、医学科学技术普及奖推荐项目：

1.推荐奖种：医学科技奖一等奖

2.项目名称：免疫微环境促肝癌新机制及意义

3.推荐单位：中山大学

4.推荐意见：项目面向“促肿瘤肝癌免疫微环境的调控机制”这一科学问题，从“人肝癌组织中 B 细胞亚群异质性和功能多样性”的切入点进行了系列研究。系统阐述炎性肿瘤组织驻留 B 细胞的亚群构成特征，鉴定并功能解析“促肿瘤”B 细胞新亚群；揭示了淋巴器官以外、组织特异的浆细胞起源及发育机制，率先发现组织驻留的、可辅助浆细胞发育的特异性 T 细胞亚群——组织驻留滤泡样 T 辅助细胞；揭示浆细胞如何重塑促肿瘤髓系微环境并决定肿瘤治疗方案的疗效。所得结果为肿瘤复发转移提供新的判断指标、为肿瘤免疫检查点诊疗提供新判断标准、为建立以 B 细胞调控、表观遗传重塑或免疫检查点阻断为手段的新型联合策略奠定基础。

项目完成人拥护中国共产党的领导，热爱祖国，践行社会主义核心价值观；忠诚党的教育事业，贯彻党的教育方针，落实立德树人根本任务；遵守国家法律法规，维护国家政治安全，恪守学术规范，学风正派；教学严谨认真，项目第一完成人曾获于 2017 年获广东省教学成果一等奖。

5.项目简介

B 淋巴细胞（简称 B 细胞）是唯一产生抗体的细胞，主导体液免疫，同时也是专职的抗原递呈细胞。传统认为免疫器官是 B 细胞唯一的发育和成熟场所，这一观念导致了非免疫器官（尤其是实体组织）中驻留 B 细胞的研究严重滞后。肿瘤作为人可切除的病理组织，兼具免疫逃逸和慢性炎症的双重免疫学特征，成为研究人体组织驻留免疫细胞互作与亚群演化的理想模型。早在 2010 年，项目完成人就发现 B 细胞是人体肿瘤组织中重要的免疫组分。然而，直到那时，B 细胞在人实体病理组织（包括肿瘤）中的构成特征、功能及其调控机制仍为空白。因此，B 细胞在实体组织中的亚群是否存在异质性？它们如何起源、发育，并参与组织免疫微环境的塑造？它们在肿瘤进展与退化中的作用如

何？这些问题亟待解决。

项目完成人围绕这些关键问题，基于肝癌等炎症相关的实体瘤模型，结合临床样本分析和体内外实验模型，开创性地开展了“组织驻留 B 淋巴细胞的构成、调控及临床意义”系统研究。本研究揭示了 B 细胞的新亚群及其新功能，为探索通过调控 B 细胞反应来“恢复或重建”其抗肿瘤功能提供了全新的理论基础和靶向策略，具有开创性和不可替代的科学价值。

(1) 率先系统阐述炎性肿瘤组织驻留 B 细胞的亚群构成特征，开创性鉴定并功能解析“促肿瘤”和“抗肿瘤”B 细胞新亚群，为免疫检查点诊疗提供新的判断模型，推动肿瘤微环境研究迈向新阶段。

(2) 揭示了淋巴器官以外、组织特异的浆细胞起源及发育机制；率先发现组织驻留的、可辅助浆细胞发育的特异性 T 细胞亚群——组织驻留滤泡样 T 辅助细胞，为深入理解浆细胞发育及其在肿瘤免疫微环境中的作用奠定了重要基础。

(3) 突破性揭示浆细胞如何重塑促肿瘤髓系微环境并决定肿瘤治疗方案的疗效，为开发基于 B 细胞调控和免疫检查点阻断的新型联合治疗策略奠定了坚实基础。

以往关于 B 细胞的研究多以淋巴器官为模型。系列结果将有助于以新的角度重新理解 B 细胞生物学功能和组织免疫微环境塑造机制，并为将选择性调控“B 细胞网络反应内容”发展成为新型临床肿瘤干预手段奠定理论基础。研究成果发表于 *Immunity*、*Cancer Discovery* (2 篇)、*Gastroenterology*、*Science Advances* 等国际顶级期刊，其中两篇获杂志编辑评述或专家亮点推荐，一篇入选封面故事，并被 *Cell*、*Science*、*Nature Reviews* 等高影响力期刊正面引用，充分肯定了其科学价值和国际影响力。在项目实施期间，研究团队成员获得国家级杰出人才项目资助 1 人次，国家级优秀人才项目资助 3 人次，培养博士生 15 人、硕士生 8 人，同时 2 人晋升副教授，1 人晋升主任医师，推动了相关领域的学科发展。

6. 客观评价

研究结果在 *Immunity*、*Cancer Discov* (2 篇)、*Gastroenterology*、*J Hepatol* (2 篇)、*Hepatology* (2 篇)、*J Clin Invest*

(2 篇)、Sci Adv、Nat Commun 等国际知名期刊(完成人均为相关论文的通讯作者)。代表作 2、3、5 获同期杂志编辑述评和/或专家亮点推荐、代表作 4 和 10 入选封面故事、代表作 1、6 获基金委成果快讯报道,主要发现被 Nature Review Cancer、Nature Review Gastroenterol Hepatol、Cancer Discov、J Hepatol 等高影响力期刊文章正面引用和评述。

项目完成人多次应邀在高水平国际学术会议作报告,包括 2014、2015、2016、2017 年美国免疫学年会、2016 年、2019 年国际免疫学年会以及 Cold Spring Harbor Asia(冷泉港亚洲会议)等。并负责撰写国家卫生和计划生育委员会“十二五”规划教材《肿瘤学》中的“肿瘤免疫”章节(第三版和第四版,人民卫生出版社)和国家卫生健康委员会“十三五”规划教材《医学免疫学》中的“B 淋巴细胞”章节(第七版,人民卫生出版社)。作为主编出版教材《常用免疫学实验技术》(第 2 版,高等教育出版社)。

项目实施期间,项目完成人中 1 人次获国家级杰出人才项目资助,3 人次获国家级优秀人才项目资助。同时,相关研究工作得到了国家科技重大专项(乙肝相关肝癌精准诊疗标志物的研发与转化;2018ZX10302-205)的支持以及国家基金委重点项目(2017 年、2018 年)和重大研究计划(2016 年、2018 年)的支持。

2、发现点引证情况及学术影响

1) 发现点 1(代表作 2、7-10、15): Cancer Discov 邀请傅阳心教授在同期撰写 2 页 In the Spotlight“PD-1 Shapes B Cells as Evildoers in the Tumor Microenvironment”(Cancer Discov 2016, 6:477),指出 PD-1^{high} 调节性 B 细胞的发现提供了直接证据说明 PD-L1/PD-1 轴相关药物还可应用于治疗缺失 T 细胞 PD-1 的肿瘤病人。中国工程院院士、肝癌介入治疗及活体肝移植的开创者王学浩在撰写的关于肝癌微环境与治疗新进展的综述中详细介绍该项目关于 PD1^{high} 调节性 B 细胞新亚群的发现,并肯定其对肿瘤治疗的影响(Front Cell Dev Biol 2021, 9:775462)。中国工程院王红阳院士认为这些工作极大的完善了肝癌中 B 细胞亚群的理解(Cancer Commun 2019, 39:1)。代表作 2 发表后,同行后续研究相继在 J Clin Invest、Arthritis Rheumatol、Oncoimmunology

等期刊发表论文并引述了这些研究工作，表明在乳腺癌、甲状腺癌、食管癌、淋巴瘤、肝炎组织、咽扁桃体肥大等病理组织中也鉴定出 PD1^{high}/+调节性 B 细胞。同时，针对代表作 7，知名免疫学期刊 Cell Mol Immunol 邀请 Carlo E Pucillo 教授撰写 3 页 Research Highlight “Message in a bottle from the tumor micro-environment: tumor-educated DCs instruct B cells to participate in immunosuppression” (Cell Mol Immunol 2017, 14:730)，指出肿瘤教育的树突状细胞驱动 B 细胞参与免疫抑制。项目完成人应邀在肿瘤学知名期刊 Oncogene (2021, 40:4737) 期刊撰写综述 “B cell heterogeneity, plasticity, and functional diversity in cancer microenvironments”。该发现点中关于 CD24^{int}CD69^{high} B 细胞的研究(代表作 10)入选 Signal Transduct Target Ther 期刊封面。

2) 发现点 2 (代表作 3、4、13)：相关工作发表后，代表作 3 获同期杂志发表 Editorial 评述 (Cancer Discov 2016, 6:1069)，指出 TFH-like 细胞是连接实体组织中先天性免疫活化、浆细胞成熟以及肿瘤进展的桥梁。随后，国内外同行在肠癌肝转移组织 (Nature 2017, 551:340)、纤维化皮肤组织 (Sci Transl Med 2018, 10:eaaf5307)、EAE 模型 (Front Immunol 2018, 9:944)、乳腺癌 (JCI Insight 2017, 2:e91487) 等组织鉴定出可支撑浆细胞发育的 Th 细胞亚群。代表作 4 入选 Gastroenterology 期刊封面。该发现点中 J Clin Invest 研究论文被 F1000 推荐阅读。项目完成人应邀在 2015 年美国免疫学年会 (新奥尔良；Block Symposium: Tumorigenesis, Therapy, and Metastasis) 以及 2016 年美国免疫学年会 (西雅图；Block Symposium: Innate Immune Cells and B Cells in Cancer) 做专题汇报。

3) 发现点 3 (代表作 1、5、6、11、12、14、16)：相关工作发表后，郑树森院士和赵玉沛院士在撰写关于肿瘤免疫检测点治疗 (Front Oncol 2021, 11:744951) 和表观遗传重塑治疗 (Signal Transduct Target Ther 2020, 5:143) 综述进行正面评价。针对代表作 5，杂志邀请 Shishir Shetty 教授撰写了 2 页的同期评述 (J Hepatol 2019, 71:243)。项目完成人应邀在国际免疫学年会 (2016, 墨尔本) 做专题汇报，并为 Cell Mol Life Sci (2021, 78:867) 期

刊撰写综述“Immune landscape and therapeutic strategies: new insights into PD-L1 in tumors”。

3、部分重要他引及评述

1) 代表作 2-4、7、9: 美国科学院院士 Michael Karin 在其撰写的 *J Hepatol* 综述中篇幅介绍了该项目的工作, 并同时引用了项目完成人五篇代表作以及另外 4 篇相关研究论文, 认为: 该系列工作在揭示肝癌免疫微环境的形成机制, 尤其是肝癌中 B 细胞的分化及调控提供了新的见解 (*J Hepatol* 2020, 72:167)。

2) 代表作 2、3: 欧洲免疫学会主席 Catherine Sautes-Friman 在其撰写的 *Nat Rev Cancer* 综述中引用了该工作, 并指出这些工作支撑了 B 细胞能在原位组织微环境分化的理论 (*Nat Rev Cancer* 2019, 19:307)。

7.推广应用情况

无

8.知识产权证明目录

无

9.代表性论文目录

[1] Wu RQ[#], **Lao XM[#]**, **Chen DP[#]**, Qin H, Mu M, Cao WJ, Deng J, Wan CC, Zhan WY, Wang JC, Xu L, Chen MS, Gao Q, **Zheng L**, **Wei Y^{*}**, **Kuang DM^{*}**. Immune checkpoint therapy-elicited sialylation of IgG antibodies impairs antitumorigenic type I interferon responses in hepatocellular carcinoma. *Immunity*. 2023;56:180-192.

[2] Xiao X[#], **Lao XM[#]**, Chen MM[#], Liu RX, **Wei Y**, Ouyang FZ, **Chen DP**, Zhao XY, Zhao Q, Li XF, Liu CL, **Zheng L**, **Kuang DM**. PD-1hi Identifies a Novel Regulatory B-cell Population in Human Hepatoma That Promotes Disease Progression. *Cancer Discov*. 2016;6:546-559.

[3] Chen MM[#], Xiao X[#], **Lao XM[#]**, **Wei Y**, Liu RX, Zeng QH, Wang JC, Ouyang FZ, **Chen DP**, Chan KW, Shi DC, **Zheng L**, **Kuang DM**. Polarization of Tissue-Resident TFH-Like Cells in Human Hepatoma Bridges Innate Monocyte Inflammation and M2b Macrophage Polarization. *Cancer Discov*. 2016;6:1182-1195.

[4] **Wei Y[#]**, **Lao XM[#]**, Xiao X, Wang X, Wu ZJ, Zeng QH, Wu CY, Wu RQ, Chen ZX, **Zheng L**, Li B, **Kuang DM**. Plasma cell polarization to the immunoglobulin G phenotype in hepatocellular carcinomas involves epigenetic alterations and promotes hepatoma progression in mice. *Gastroenterology*. 2019;156:1890-1904._

[5] **Chen DP**, Ning WR, Jiang ZZ, Peng ZP, Zhu LY, Zhuang SM, **Kuang DM**, **Zheng**

L*, **Wu Y***. Glycolytic activation of peritumoral monocytes fosters immune privilege via the PFKFB3-PD-L1 axis in human hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2019;71:333-343.

[6] **Wei Y#**, Zhao Q#, Gao Z#, **Lao XM#**, Lin WM, **Chen DP**, Mu M, Huang CX, Liu ZY, Li B, **Zheng L**, **Kuang DM**. The local immune landscape determines tumor PD-L1 heterogeneity and sensitivity to therapy. *J Clin Invest*. 2019;80:675-688.

[7] Ouyang FZ, Wu RQ, **Wei Y**, Liu RX, Yang D, Xiao X, **Zheng L**, Li B, **Lao XM***, **Kuang DM***. Dendritic cell-elicited B-cell activation fosters immune privilege via IL-10 signals in hepatocellular carcinoma. *Nat Commun*. 2016;7:13453.

[8] Zeng QH#, **Wei Y#**, **Lao XM#**, **Chen DP#**, Huang CX, Lin QY, He M, Liao Y, Li B, **Zheng L**, Zhang GB*, Chen Y*, **Kuang DM***. B cells polarize pathogenic inflammatory T helper subsets through ICOSL-dependent glycolysis. *Sci Adv*. 2020;6:eabb6296.

[9] Liu RX, **Wei Y**, Zeng QH, Chan KW, Xiao X, Zhao XY, Chen MM, Ouyang FZ, **Chen DP**, **Zheng L**, **Lao XM**, **Kuang DM**. Chemokine (C-X-C motif) receptor 3-positive B cells link interleukin-17 inflammation to protumorigenic macrophage polarization in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2015;62:1779-1790.

[10] Wang XY#, **Wei Y#**, Hu B#, Liao Y#, Wang X#, Wan WH, Huang CX, Mahabati M, Liu ZY, Qu JR, Chen XD, **Chen DP**, **Kuang DM***, Wang XH*, Chen Y*. c-Myc-driven glycolysis polarizes functional regulatory B cells that trigger pathogenic inflammatory responses. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7:105.

[11] **Chen DP**, Ning WR, Li XF, **Wei Y**, Lao XM, Wang JC, **Wu Y***, **Zheng L***. Peritumoral monocytes induce cancer cell autophagy to facilitate the progression of human hepatocellular carcinoma. *Autophagy*. 2018;14:1335-1346.

[12] Yang YB#, Wu CY#, Wang XY#, Deng J#, Cao WJ#, Tang YZ, Wan CC, Chen ZT, Zhan WY, Shan H*, **Kuang DM***, **Wei Y***. Targeting inflammatory macrophages rebuilds therapeutic efficacy of DOT1L inhibition in hepatocellular carcinoma. *Mol Ther*. 2023;31:105-118.

[13] Zhao Q, Huang ZL, He M, Gao Z, **Kuang DM**. BTLA identifies dysfunctional PD-1-expressing CD4+ T cells in human hepatocellular carcinoma. *Oncoimmunology*. 2016;5:e1254855.

[14] He M, Peng A, Huang XZ, Shi DC, Wang JC, Zhao Q, Lin H, **Kuang DM***, Ke PF, **Lao XM***. Peritumoral stromal neutrophils are essential for c-Met-elicited metastasis in human hepatocellular carcinoma. *Oncoimmunology*. 2016;5:e1219828.

[15] **Wei Y**, Huang CX, Xiao X, **Chen DP**, Shan H, He H, **Kuang DM**. B cell heterogeneity, plasticity, and functional diversity in cancer microenvironments. *Oncogene*. 2021;40:4737-4745.

[16] **Wei Y#**, Xiao X, **Lao XM***, **Zheng L***, **Kuang DM***. Immune landscape and therapeutic strategies: new insights into PD-L1 in tumors. *Cell Mol Life Sci*.

10.完成人情况，包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、完成单位，对本项目的贡献

邝栋明，第一完成人，教授，副院长，中山大学，中山大学，项目总负责人，全面负责项目的组织和实施，把握课题方向及进展，总结分析结果和撰写论文等。是支撑项目主要基金的负责人。对科学发现点（1-3）均做出重要贡献；是代表作 1-4、6-10、12、13、15、16 的通讯作者，代表作 5、14 的共同作者。

魏瑗，第二完成人，副教授，无，中山大学，中山大学，参与本项目部分课题的设计、实验操作、结果分析、论文撰写等，负责本项目部分研究平台和资源库的建立。对科学发现点 1-3 做出重要贡献；是代表作 1 和 12 的通讯作者（含共同），代表作 4、6、8、10、15 和 16 的第一作者（含共同），代表作 2、3、7、9 和 11 的共同作者。

郑利民，第三完成人，教授，无，中山大学，中山大学，参与把握本项目课题研究方向、实验设计、结果分析、论文撰写等。对科学发现点 1-3 做出了重要贡献；是代表作 5、11 和 15 的通讯作者（含共同），代表作 1-4 和 6-9 的共同作者。

劳向明，第四完成人，主任医师，科室主任，中山大学肿瘤防治中心，中山大学肿瘤防治中心，参与本项目部分课题的设计、实验操作、结果分析、论文撰写等，负责本项目标本资源库的建立。对科学发现点 1-3 做出了重要贡献；是代表作 7、14 和 16 的通讯作者（含共同），代表作 1-4、6 和 8 的共同第一作者，代表作 9 和 11 的共同作者。

陈东萍，第五完成人，副教授，无，中山大学，中山大学，参与部分课题的设计、实验操作、结果分析、论文撰写等，对科学发现点 2 和 3 做出了重要贡献；是代表作 1、5、8 和 11 的第一/共同第一作者，代表作 2、3、6、9 和 10 共同作者。

吴艳，第六完成人，教授，无，中山大学，中山大学，参与把握本项目课题研究方向、实验设计、结果分析、论文撰写等。对科学发现点 1-3 做出了重要贡献；是代表作 5 和 11 的通讯/共同通讯作者。

11.完成单位情况，包括单位名称、排名，对本项目的贡献
中山大学，中山大学肿瘤防治中心。

1.中山大学和中山大学肿瘤防治中心本项目的主要完成单位。

2.本项目的科学发现点（1-3）均在中山大学和中山大学肿瘤防治中心完成。

3.中山大学和中山大学肿瘤防治中心为本项目提供了良好的支撑条件，包括项目所需的所有大型仪器设备及完善的技术平台。

4.中山大学肿瘤防治中心为本项目提供了所需的主要的临床资源。

5.中山大学和中山大学肿瘤防治中心以完成单位承担了与本项目相关的各项课题申请、项目结题及论文发表等工作。