



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Tumor tissue architecture, immune cells and molecular characteristics in relation to immune escape in colon cancer: what rises must fall

Zhu, H.

Citation

Zhu, H. (2026, July 9). *Tumor tissue architecture, immune cells and molecular characteristics in relation to immune escape in colon cancer: what rises must fall*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4307839>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4307839>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

中文摘要

结肠癌是一种常见恶性肿瘤，其临床结局具有显著异质性，而这种异质性并不能被传统的临床病理分期完全解释。肿瘤免疫微环境特征以及通过 HLA class I 介导的抗原呈递，是决定肿瘤进展和治疗应答的关键因素。同时，结肠癌也是一个复杂的生物学系统，其中生殖系 HLA 背景、肿瘤内在通路以及局部免疫微环境在不同组织层级之间相互作用。系统生物学视角强调，这些相互作用会产生诸如有效免疫控制或免疫逃逸等属性，而这些属性无法通过孤立地分析单一标志物加以理解。本论文的总体目标，是通过整合 T 细胞空间分布模式、HLA class I 组织表达、HLA class I 生殖多样性，以及分子特征和临床结局之间的关系，深化对结肠癌中肿瘤免疫相互作用的认识。本研究建立于结肠癌多尺度图谱基础之上，并采用系统生物学视角，将免疫微环境特征、经由 HLA class Ia 和 HLA class Ib 介导的抗原呈递，以及 HLA-A、HLA-B 和 HLA-C 位点特异性特征，视为同一肿瘤免疫系统中彼此关联的组成部分进行研究。

本论文的第 2 章节介绍了用于研究癌症及肿瘤免疫的系统生物学框架。该章阐明了为何还原论式的单一标志物模型不足以解释复杂表型，并提出了一个基于涌现属性、自下而上因果、自上而下因果以及跨组织层级多重可实现性的因果支架。该章还概述了多组学、单细胞技术、空间分析以及计算建模如何将分子层面的变异和网络行为，与组织层面的免疫微环境特征以及患者层面的临床结局连接起来。该框架将结肠癌定位为一个整合性的肿瘤免疫系统，在这一系统中，肿瘤内在程序与微环境共同塑造免疫控制状态和免疫逃逸状态。该章为后续研究提供了理论动机，即通过整合性测量将空间免疫结构与抗原呈递生物学及分子背景联系起来，并为后续章节中对 T 细胞空间组织，以及与免疫特征和结局相关联的 HLA class Ia 和 HLA class Ib 抗原呈递特征的定量分析奠定了概念基础。

第 3 章节研究了结肠癌中肿瘤浸润 T 细胞亚群的空间组织结构。研究采用多重免疫荧光检测方法，识别 CD3+CD8+T 细胞、CD3+FoxP3+调节性 T 细胞，以及 CD3+CD8-FoxP3-T 细胞。进一步将增殖性 Ki67+T 细胞和细胞毒性 granzyme B+T 细胞相对于肿瘤上皮、基质和侵袭边缘的位置进行空间定位，并与免疫相关

转录组特征相联系。结果显示, CD3+CD8-FoxP3-T 细胞构成了浸润 T 细胞中数量最多的亚群, 而 CD3+CD8+T 细胞和 CD3+FoxP3+T 细胞的密度则相近。Ki67+和 granzyme B+T 细胞在肿瘤上皮内富集, 提示其与恶性细胞之间存在频繁的直接接触。具有较高免疫排斥反应常数 (ICR) 评分的肿瘤, 表现出更高的 T 细胞密度, 以及 CD3+CD8+T 细胞与肿瘤细胞之间更短的空间距离。基质中较高密度的 CD3+FoxP3+T 细胞与更好的生存相关。这些发现表明, T 细胞的空间定位及其功能状态可作为组织层面的涌现属性, 提供超越单纯密度测量的结局相关信息。

第 4 章节探索了肿瘤上皮中 HLA class I 表达与肿瘤免疫浸润组成之间的关系。在一个规模较大且注释完善的回顾性队列中, 研究结合了针对 HLA class Ia 重链、 $\beta 2$ 微球蛋白以及 HLA class Ib 分子 HLA-E、HLA-F 和 HLA-G 的免疫组织化学染色, 并在组织微阵列中对 CD45+ 免疫细胞及特定淋巴细胞亚群进行了定量评估。同时利用免疫相关基因特征来表征其转录层面的生物学背景。结果显示, 高 HLA class Ia 表达联合高 CD45+ 细胞密度定义了一类具有免疫活跃微环境特征、较高 ICR 评分并与更有利结局相关的肿瘤。相反, 发生 HLA class Ia 丢失或下调的肿瘤, 表现为免疫浸润减少以及与免疫排斥相关特征表达降低。HLA class Ib 的表达模式则更加异质, 并与免疫浸润和生存呈现依赖具体背景的关联, 提示其可能在微环境中发挥免疫调节作用。这些观察结果支持这样一种模型, 即经由 HLA class Ia 介导的抗原呈递与稳健免疫浸润的存在共同构成一个耦合系统, 并共同与患者结局相关。

第 5 章节聚焦于结肠癌中的生殖系 HLA class I 多样性及位点特异性 HLA class I 表达。研究利用生殖系 HLA-A、HLA-B 和 HLA-C 等位基因计算位点特异性的 HLA evolutionary divergence (HED), 以反映预测的免疫肽组广度。这些生殖系指标与分子亚型、微卫星不稳定状态、免疫基因特征, 以及使用表位特异性抗体检测的 HLA-A、HLA-B 和 HLA-C 重链蛋白水平表达相整合。大多数肿瘤保留了整体 HLA class I 表达, 但采用位点特异性抗体的分析揭示出不同的丢失模式。部分肿瘤中观察到 HLA-B 或 HLA-C 的选择性丢失, 并且这些丢失模式与特定免疫细胞组成相一致, 在某些丢失模式中可见中性粒细胞富集。HED 与免疫活跃型肿瘤中的免疫基因特征相关, 其中 HLA-B 的贡献较 HLA-A 或 HLA-C 更为显著。尽管 HED 各指标对应的风险比幅度较小, 但本研究仍构建了结肠癌中 HLA class I 的空间和分子图谱, 并提示位点特异性的 HLA 特征与免疫微环境之间存在重要相互作用。

综合第 3 章节至第 5 章节的结果可见，T 细胞空间组织、HLA class I 组织表达以及生殖系 HLA class I 多样性，构成了肿瘤免疫生物学中彼此互补的多个层面，并在不同组织层级上发挥作用。生殖系 HLA 背景塑造潜在免疫肽组，肿瘤内在通路调节上皮细胞上的 HLA class I 表达，而局部信号则引导肿瘤床内 T 细胞的空间部署及功能状态。这些过程共同在组织和患者层面产生涌现属性，例如免疫炎症型或免疫冷型状态，以及较有利或较差的临床结局。通常而言，保留 HLA class Ia 表达、具有较广 HLA-B 分化度、拥有高密度且在空间上与肿瘤紧密相互作用的 T 细胞浸润，并伴随较高 ICR 评分的肿瘤，更倾向于与较有利的结局相关。相反，HLA class Ia 表达改变或降低、存在位点选择性丢失、T 细胞浸润稀少或远离肿瘤细胞、并表现出免疫冷型基因特征的肿瘤，则更常与较差结局相关。从系统生物学角度看，这些状态代表了肿瘤免疫系统的不同稳定构型，它们来源于分子和细胞层面的自下而上因果作用，并受到组织损伤、全身炎症及治疗等自上而下因果作用的维持或重塑。因此，本论文提供了一个整合性的图景，即宿主 HLA class I 背景、肿瘤内在抗原呈递能力以及局部空间免疫微环境，共同塑造了结肠癌的临床进程。本研究展示了如何将系统生物学框架转化为具体的组织层面测量方法，并为进一步发展基于免疫微环境特征的生物标志物，以及用于患者分层和免疫治疗策略的多尺度模型提供了支持。