新研究揭示膀胱癌干性和化疗抵抗新机制

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/21099.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

新研究揭示膀胱癌干性和化疗抵抗新机制。记者从中山大学肿瘤防治中心获悉，该中心教授刘卓炜团队联合深圳华大生命科学研究院副研究员殷建华研究揭示膀胱癌干性和化疗抵抗新机制。相关研究12月1日发表于《癌细胞》(Cancer Cell)。

该研究在膀胱癌组织中首次鉴定出一类高表达尿素转运子(SLC14A1)的成纤维细胞新亚群，证实了干扰素信号可以诱导这一亚群的分化，并通过分泌WNT5A活化肿瘤细胞β-catenin蛋白及其下游通路，从而增强肿瘤干性和介导化疗抵抗。

膀胱癌是泌尿系统中最常见的恶性肿瘤。虽然近年来免疫治疗、靶向治疗等多种治疗方式不断涌现，但目前以顺铂为基础的化疗在进展期膀胱癌的治疗中仍有不可撼动的地位。但总体而言，化疗的有效率仅为50%左右，对化疗不敏感的这部分患者预后较差。因此，如何提高膀胱癌患者的化疗疗效是一个亟待解决的问题。

癌症相关成纤维细胞(CAF)是肿瘤免疫微环境中最丰富的间质细胞，其在介导肿瘤发生发展、治疗抵抗、免疫抑制的过程中发挥着重要的功能。近年来的研究发现成纤维细胞还存在不同的细胞亚群，如高表达IL6，LIF等促炎因子的炎性成纤维细胞(iCAF);高表达ACTA2和细胞外基质相关基因的肌成纤维细胞(mCAF)等。因此，进一步揭示膀胱癌微环境中成纤维细胞亚群的异质性对深入了解膀胱癌的发生发展和治疗抵抗有重要的临床意义。

在该项工作中，研究人员通过单细胞测序对膀胱癌患者的肿瘤组织和配对癌旁组织中的成纤维细胞进行了无监督聚类，鉴定了一类SLC14A1高表达的成纤维细胞新亚群，并发现该亚群的富集与膀胱癌患者的不良预后和化疗抵抗相关。

在此基础上，研究人员通过小鼠模型和一系列体外实验进一步证实SLC14A1+的成纤维细胞主要通过分泌WNT5A并作用于肿瘤细胞，从而增强肿瘤干性并介导化疗抵抗。既往研究表明，成纤维细胞亚群的分化往往需要依赖某类细胞因子和转录因子的调控。研究者通过对单细胞测序数据的进一步分析和体、内外实验发现肿瘤cGAS-STING来源的一型干扰素信号可以诱导这一亚群的分化并维持其功能。

该研究进一步阐明了恶性肿瘤成纤维细胞亚群的多样性及其功能的差异性，论证了干扰素信号在促进免疫活化和介导肿瘤进展的两面性，对于开发靶向成纤维细胞的新型治疗方案有重要的临床意义。同时，该研究为改善中、晚期膀胱癌患者的化疗疗效和预后提供了新的思路，为膀胱癌精准治疗方案的制定提供了重要理论基础。

该研究工作得到了中山大学孙逸仙纪念医院教授苏士成的友好指导。刘卓炜教授、梁晓雨博士后、殷建华副研究员为该论文共同通讯作者，马梓坤博士研究生、李向东副主任医师、毛苡泽主治医师、魏晨博士研究生为共同第一作者。(来源：中国科学报 朱汉斌)

相关论文信息：https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.11.005

作者：刘卓炜等 来源：《癌细胞》

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发