
克服胰腺癌化疗和免疫治疗耐药有了新策略

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/27075.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！

克服胰腺癌化疗和免疫治疗耐药有了新策略

。胰腺癌是一种致死率极高的恶性肿瘤，5年生存率不到10%。天津医科大学肿瘤医院郝继辉教授团队经多年研究，证明抑癌基因EHF在趋化因子受体CXCR2阳性中性粒细胞浸润中的抑制作用，以及硝味莫司能够提高EHF的表达，抑制CXCR2阳性中性粒细胞浸润和招募，进一步提高胰腺癌在化疗和免疫治疗中的敏感性，为胰腺癌治疗带来新的希望。近日，该研究成果发表于国际消化系统杂志《胃肠病学》。

据介绍，目前以吉西他滨为基础的化疗，仍是治疗胰腺癌患者的主要方法。但是由于这种治疗措施的反应率极低，大多数患者会迅速对化疗方案产生耐药性。

目前，随着癌症整体诊治水平的进步和药物的不断研发，PD-1/PD-L1等免疫治疗药物提高了多种癌症患者的生存率。但可惜的是，由于免疫微环境（IME）的抑制，胰腺癌患者对免疫疗法的反应仍旧不理想。由于胰腺癌对化疗和免疫疗法的反应较差，探寻新的靶点和化合物以克服治疗耐药问题非常必要。

体细胞TP53是所有癌症中最常发生突变的抑癌基因，其缺失或突变会影响髓系细胞和T细胞的募集和活性，从而导致免疫微环境重塑和耐药。郝继辉介绍，据估计，60%—70%的胰腺癌病例中存在TP53突变。因此，识别TP53突变和免疫环境相关基因的特征有助于克服胰腺癌患者的化疗和免疫治疗耐药性，为胰腺癌患者探寻并制定更好的治疗策略。

科研团队分析了基因组单核苷酸多态性测序、单细胞RNA测序和空间转录组学，进行了多重免疫组织化学和流式细胞术，开展临床队列和临床前基因小鼠模型分析，调查CXCR2阳性中性粒细胞的比例。此外，团队还使用多重细胞因子分析和染色质免疫沉淀实验来研究机制。

结果显示，胰腺癌中TP53突变介导的肿瘤抑癌基因EHF缺失，增加了CXCR2阳性中性粒细胞的招募，并调节了它们的空间分布，进一步促进了化疗和免疫治疗抵抗。

“从机制上看，EHF缺失会诱导CXCL1转录，以增强体内和体外CXCR2阳性中性粒细胞迁移。”郝继辉表示，CXCL1或CXCR2阻断完全消除了中性粒细胞迁移的效应，表明EHF以CXCL1-CXCR2依赖的方式调节CXCR2阳性中性粒细胞迁移。CXCR2阳性中性粒细胞的减少，能够阻止EHF缺失导致的化疗和免疫治疗耐药。

此外，临床前的转化研究表明硝味莫司可显著促进EHF的表达并降低微环境中CXCL1-CXCR2信号轴。更重要的是，硝味莫司还可同时抑制JAK1/STAT1途径，进一步抑制CXCR2阳性中性粒细胞的免疫抑制功能，从而克服胰腺癌化疗和免疫治疗抵抗作用。

作者：陈曦 来源：科技日报

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](http://www.iikx.com)转发