我国科学家提供克服肺癌脑转移靶向治疗耐药新方案

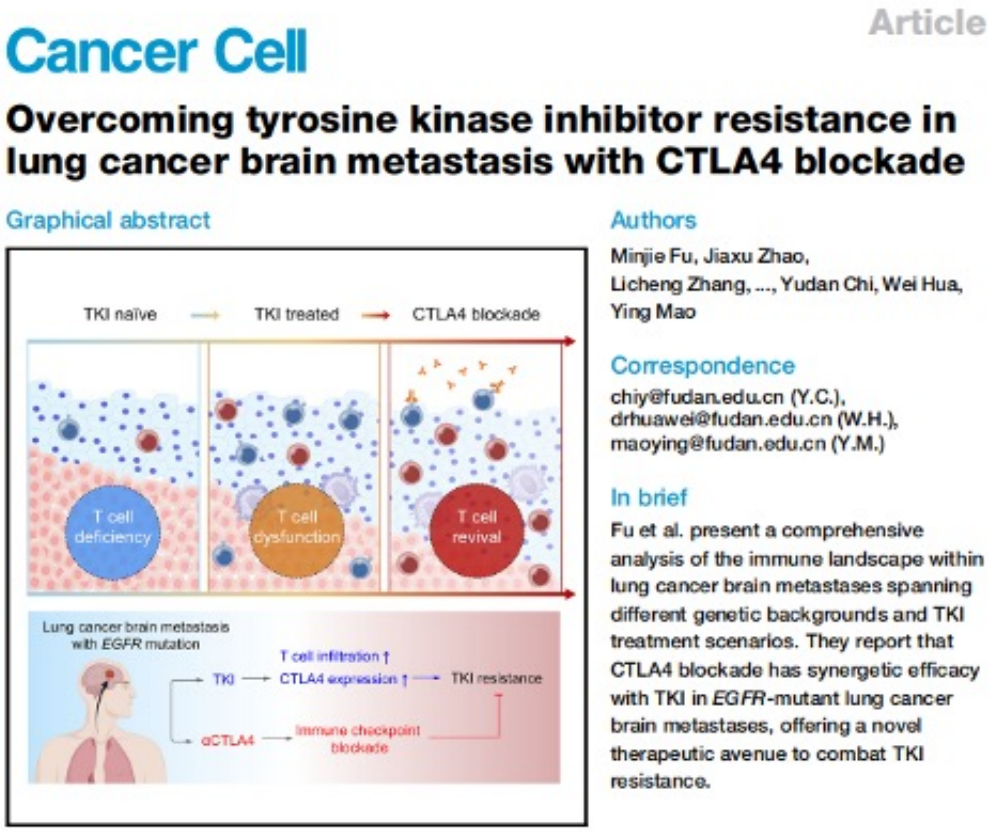
作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/29868.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！

我国科学家提供克服肺癌脑转移靶向治疗耐药新方案

。2024年10月17日，复旦大学附属华山医院毛颖教授、花玮教授、迟喻丹研究员团队在国际肿瘤学权威期刊Cancer Cell在线发表一项最新研究成果。该研究对肺癌脑转移样本进行单细胞测序，发现酪氨酸激酶抑制剂（如奥希替尼）会重塑肺癌脑转移免疫微环境，在增加T细胞浸润的同时造成免疫检查点CTLA4的高表达，导致免疫逃逸。研究进一步在肺癌脑转移动物模型中证实，靶向治疗和CTLA4单抗联合用药能够有效激活T细胞，克服免疫逃逸，为临床克服肺癌脑转移靶向治疗耐药问题提供了新方案。



发布的论文。华山医院供图

肺癌是全球第一大肿瘤，20%-65%的肺癌患者在病程中会发生脑转移，预后更差。近年来，肺癌脑转移的治疗手段不断丰富，其中，根据具体基因突变开展的靶向治疗一定程度上能够抑制肿瘤生长、延长生存期，但是耐药现象的存在导致靶向治疗的精准性和长效性受到削弱。为了解决这一问题，科学家致力于研究肿瘤细胞对靶向药物的耐药机制，以及如何通过改变传统治疗手段克服这种耐药性。

华山医院神经外科毛颖教授团队立足临床问题，将临床与基础研究紧密结合，利用国家神经疾病医学中心的优势，对此问题展开了研究。

此项发现是基于对肺癌脑转移患者的肿瘤样本进行的研究，团队收集了31例涵盖不同基因突变和靶向治疗过程的肺癌脑转移肿瘤样本，使用单细胞转录组测序技术，在单个细胞分辨率上检测基因表达情况，详细分析肿瘤中免疫细胞的功能状态。

研究发现，使用靶向治疗后，虽然肿瘤中能够识别并杀伤肿瘤细胞的免疫细胞T细胞的数量增加了，但同时这些T细胞上免疫检查点CTLA4蛋白也增加了。免疫检查点是T细胞发挥功能的开关，CTLA4的高表达会下调免疫应答，意味着T细胞失去了攻击肿瘤的能力。这一结果提示，靶向治疗虽然“招募”到更多的T细胞进入到肿瘤中，但招募到的T细胞并不能完全发挥相应的功能。研究人员在其他196例的临床样本中进行了验证，发现靶向治疗后T细胞杀伤肿瘤的功能被显著地削弱了。

为了探索新的治疗方法改善靶向治疗耐药的问题，研究团队同时构建了一种新型的肺癌脑转移小鼠模型，模拟临床上具有特定基因突变（如EGFR）的肺癌脑转移并在小鼠模型上进行了实验，发现如果将靶向治疗药物和CTLA4抗体，即一种可以阻断CTLA4蛋白、恢复T细胞攻击能力的免疫治疗药物联合使用，能够增加有功能的T细胞比例，克服免疫逃逸，提升机体抵抗肿瘤的能力。

综上，研究详细刻画了靶向治疗前后肺癌脑转移免疫微环境的变化，揭示了靶向治疗通过削弱T细胞的免疫功能，导致肺癌脑转移在靶向治疗后出现耐药情况。通过联合靶向治疗和免疫检查点抑制剂，研究在动物模型中实现了免疫重振，为临床治疗靶向耐药的肺癌脑转移患者提供新的思路。

复旦大学附属华山医院神经外科毛颖、花玮教授，迟喻丹研究员为该论文共同通讯作者。复旦大学附属华山医院神经外科傅敏杰博士、复旦大学脑转院赵加旭博士后为共同第一作者。

（原标题：克服肺癌脑转移靶向治疗耐药有了新方案，华山医院发表研究成果）

作者：陈斯斯 来源：澎湃新闻

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