

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

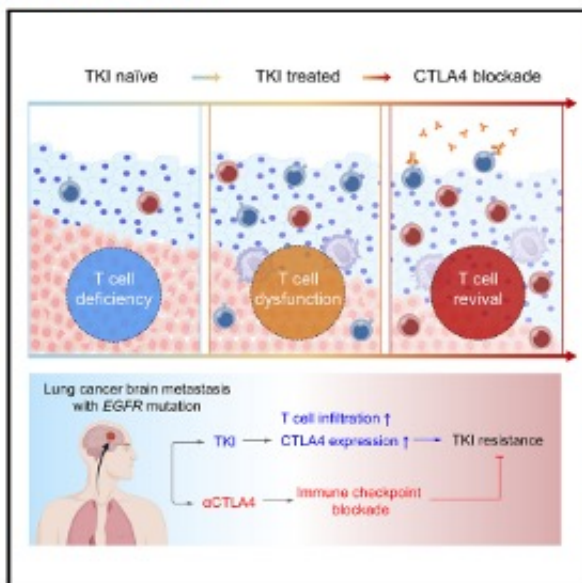
。2024年10月17日，复旦大学附属华山医院毛颖教授、花玮教授、迟喻丹研究员团队在国际肿瘤学权威期刊Cancer Cell在线发表一项最新研究成果。该研究对肺癌脑转移样本进行单细胞测序，发现酪氨酸激酶抑制剂（如奥希替尼）会重塑肺癌脑转移免疫微环境，在增加T细胞浸润的同时造成免疫检查点CTLA4的高表达，导致免疫逃逸。研究进一步在肺癌脑转移动物模型中证实，靶向治疗和CTLA4单抗联合用药能够有效激活T细胞，克服免疫逃逸，为临床克服肺癌脑转移靶向治疗耐药问题提供了新方案。

Cancer Cell

Article

Overcoming tyrosine kinase inhibitor resistance in lung cancer brain metastasis with CTLA4 blockade

Graphical abstract



Authors

Minjie Fu, Jiayu Zhao,
Licheng Zhang, ..., Yudan Chi, Wei Hua,
Ying Mao

Correspondence

chiy@fudan.edu.cn (Y.C.),
drhuawei@fudan.edu.cn (W.H.),
maoying@fudan.edu.cn (Y.M.)

In brief

Fu et al. present a comprehensive analysis of the immune landscape within lung cancer brain metastases spanning different genetic backgrounds and TKI treatment scenarios. They report that CTLA4 blockade has synergistic efficacy with TKI in *EGFR*-mutant lung cancer brain metastases, offering a novel therapeutic avenue to combat TKI resistance.

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](http://www.iikx.com)转发