
新研究揭示胃癌腹膜转移免疫治疗耐药机制

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/30456.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！

新研究揭示胃癌腹膜转移免疫治疗耐药机制。近日，中山大学肿瘤防治中心研究人员在国家免疫数字解码重大计划培育项目的资助下，首次建立了单细胞分辨率的胃癌腹膜转移肿瘤微环境图谱，揭示了胃癌腹膜转移免疫检查点阻断剂耐药机制，并提出了新的潜在干预策略。相关成果在线发表于《消化道》。

在中山大学肿瘤防治中心教授徐瑞华主导下，该中心主任医师骆卉妍联合胃外科副主任医师李元方、实验研究部研究员刘泽先等专家，组建了涵盖肿瘤内科、外科、生物信息、基础研究的多学科联合攻关团队，开展了一项评估免疫治疗联合化疗在胃癌腹膜转移患者中的疗效和安全性的II期临床研究，并从纳入临床研究的患者中收集了21例高质量胃癌腹膜转移样本进行了单细胞转录组测序。

该研究以基础建立了一个包含5种组织类型的>41万细胞的单细胞图谱，以全面表征肿瘤微环境和胃癌腹膜转移的瘤内异质性，并系统地解析与免疫治疗疗效相关的细胞亚群和分子机制为胃癌腹膜转移显著改变的免疫微环境提供了一个系统的视角。这是第一个在单细胞分辨率下探索胃癌腹膜转移对免疫检查点阻断剂反应性的分子机制研究。

该研究发现胃癌腹膜转移灶具有独特的免疫微环境，表现为血管内皮细胞、肿瘤相关成纤维细胞（CAF）等基质成分以及肿瘤相关巨噬细胞（TAM）显著浸润。提示胃癌腹膜转移灶具有不同于原发性胃癌的独特免疫抑制模式。该模式主要由腹膜组织驻留来源的SPP1+ TAMs和THBS2+ mCAFs组成的CAF-TAM生态位主导。

这种CAF-TAM生态位是胃癌腹膜转移中免疫治疗耐药的媒介。进一步的机制研究表明，胃癌腹膜转移中显著富集的THBS2+ mCAFs可通过补体C3-C3AR1轴促进腹膜组织驻留来源的SPP1+ TAMs形成和累积，从而形成促癌和免疫抑制的CAF-TAM生态位。最后，研究团队构建了小鼠体内瘤模型，证实C3-C3AR1轴阻断可破坏CAF-TAM相互作用，从而显著改善免疫治疗疗效。因此，该研究的结果提示，由SPP1+ TAMs和THBS2+ mCAFs组成的CAF-TAM生态位是胃癌腹膜转移免疫检查点阻断剂耐药的主因。

该研究从肿瘤微环境角度为胃癌腹膜转移免疫治疗耐药机制提供了新的见解，并为免疫检查点阻断剂增敏药物的开发提供了新的实用靶点，具有重要的临床意义。（来源：中国科学报 朱汉斌 赵现廷）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2024-333617>

作者：徐瑞华等 来源：《消化道》

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