
科学家发现肿瘤免疫治疗耐药新机制

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/32216.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！

科学家发现肿瘤免疫治疗耐药新机制。复旦大学附属华山医院教授刘杰、研究员骆菲菲团队，揭示了STING激动剂诱导单核细胞内源性PD-L1介导免疫抑制的全新机制，并提出通过STING信号重编程提升治疗疗效的新策略。3月10日，相关研究发表于《肿瘤细胞》。

cGAS-STING通路是固有免疫系统识别胞质DNA并启动免疫应答的重要分子开关，其下游包括IRF3-I型干扰素（IFN-I）和NF- κ B两条主要的信号轴，在肿瘤等重大慢病中发挥关键作用。靶向激活STING的策略在肿瘤免疫治疗中极具潜力，已有多种STING激动剂进入临床转化阶段，但均面临疗效有限等挑战。

团队研究发现，STING信号激活在触发抗肿瘤免疫应答的同时，通过经典STING-IRF3-IFN-I信号轴，诱导肿瘤微环境中PD-L1^{high}单核细胞显著扩增。PD-L1^{high}单核细胞体内转输可明显加速小鼠肿瘤进展，而当这群单核细胞的PD-L1被敲除时，其促癌功能转变为抑癌功能。此外，单核吞噬系统中PD-L1的缺失可系统性增强STING激动剂的抗肿瘤效果。系列结果表明，STING诱导的单核细胞内源性PD-L1是其治疗抵抗的关键，为提升STING激动剂临床疗效提供靶点。

进一步地，团队提出了通过模拟NF- κ B信号重定向STING下游通路的治疗理念。单核细胞中高表达的TLR2信号具有作为STING调控通路的潜能，TLR2激动剂预处理可显著抑制STING诱导的PD-L1上调及促肿瘤功能。机制上，TLR2信号通过诱导STING的K63泛素化，增强其与TRAF6的相互作用，促进NF- κ B活化并抑制IRF3-IFN信号轴，从而使得单核细胞转化为PD-L1^{low}/ - 抗癌型细胞。

在结直肠癌、乳腺癌、肺癌、黑色素瘤等多种小鼠模型，以及人源化免疫系统-肿瘤移植模型中，TLR2/STING激动剂联合治疗均显著抑制肿瘤生长，并诱导系统性抗肿瘤免疫应答。（来源：中国科学报 江庆龄）

相关论文信息：<http://doi.org/10.1016/j.ccell.2025.02.014>

作者：刘杰等 来源：《肿瘤细胞》

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](http://www.iikx.com)转发