

新研究揭示铁死亡抗肿瘤免疫关键机制

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/37723.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！

新研究揭示铁死亡抗肿瘤免疫关键机制。1月5日，《细胞》发表了由上海交通大学医学院附属胸科医院教授王佳谊团队、广州医科大学附属第三医院研究员柳娇团队、美国德克萨斯大学西南医学中心教授唐道林团队、法国巴黎西岱大学教授Guido Kroemer团队等合作的最新成果。他们系统揭示了一种限制铁死亡诱导抗肿瘤免疫反应的关键分子机制，为提升肿瘤治疗疗效、优化联合治疗策略提供了新理论依据和潜在新型干预靶点。



柳娇研究员（前排中）及其团队。研究团队供图

论文第一作者兼共同通讯作者柳娇介绍，铁死亡是一种由铁依赖性脂质过氧化驱动的调控性细胞死亡形式，近年来被认为具有重要抗肿瘤治疗潜力。然而，研究团队发现，与凋亡、坏死性凋亡或铜死亡等细胞死亡方式相比，经铁死亡诱导的肿瘤细胞在激活抗肿瘤免疫方面免疫原性相对较弱。

研究团队系统比较不同细胞死亡方式的免疫效应后发现，肿瘤细胞在发生铁死亡过程中会特异性释放谷胱甘肽过氧化物酶4（GPX4）。与细胞内抑制脂质过氧化的经典功能不同，细胞外GPX4发挥免疫抑制型损伤相关分子模式的作用，进而限制铁死亡诱导的抗肿瘤免疫反应。

机制研究显示，释放到细胞外的GPX4可直接结合树突状细胞（DC）表面的ZP3受体，激活cAMP-PKA信号通路，抑制树突状细胞糖酵解代谢，阻断其成熟和抗原呈递功能，最终削弱CD8+T细胞的有效活化与抗肿瘤免疫应答。

在多种小鼠肿瘤模型中，阻断GPX4-ZP3相互作用可显著增强铁死亡诱导的抗肿瘤免疫反应，大幅提高化疗、放疗及免疫化疗的治疗效果。这种免疫增强效应高度依赖CD8+T细胞，表明GPX4-ZP3轴在调控抗肿瘤免疫中起关键作用。临床相关性明确：对胰腺癌患者样本分析发现，对一线化疗方案不敏感的患者，其血清GPX4水平显著升高，肿瘤组织中DC细胞ZP3表达明显增强。

基于肿瘤基因组图谱数据库的进一步分析显示，ZP3在多种实体瘤中高表达，且与患者不良生存结局显著相关。这些结果表明，GPX4-ZP3轴不仅是铁死亡免疫调控的关键分子通路，还具有作为治疗反应预测指标和临床预后生物标志物的潜在价值。

该研究首次提出并系统阐明了全新概念：铁死亡可通过释放特定免疫抑制型损伤相关分子模式信号限制肿瘤免疫原性，拓展了铁死亡在肿瘤生物学与肿瘤免疫领域的研究范式。研究团队指出，靶向GPX4-ZP3通路有望成为铁死亡诱导治疗的重要免疫增敏策略，为未来肿瘤化疗、放疗与免疫治疗的联合应用提供全新优化方向。（来源：中国科学报 朱汉斌）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.12.002>

作者：王佳谊等 来源：《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](https://www.iikx.com)转发