研究破解肿瘤微环境免疫治疗耐药的密码

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/38277.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！

研究破解肿瘤微环境免疫治疗耐药的密码

。肿瘤转移环境是肿瘤细胞赖以生存的生态系统，肿瘤微环境的特征和类型与免疫治疗的效果密切相关。肿瘤会通过遗传突变“ 改造 ”其微环境特征，给自己打造一道免疫“ 屏障 ”，让免疫治疗的效果打折扣。

近期，为了寻找肿瘤内在的遗传突变与转移瘤微环境特征，以及免疫治疗关联的“ 源头 ”，破解“ 屏障 ”形成的机制，中国科学院分子细胞科学卓越创新中心等单位的科研人员建立了一种新型技术平台——CLIM-TIME，揭示了肿瘤遗传突变“ 改造 ”微环境进而导致免疫治疗耐药的基本规律，成功识别了能够显著提升免疫T细胞功效发挥及治疗疗效的靶点。

研究团队通过CLIM-TIME技术研究免疫细胞的组成及空间分布后，把391种常见肿瘤抑癌基因驱动形成的转移瘤微环境，分成了7种类型。DNA损伤修复基因缺失形成的转移瘤微环境，有大量免疫细胞“ 入驻 ”，肿瘤对免疫药物特别“ 敏感 ”；而导致YAP激活的抑癌基因缺失，会形成“ 髓系细胞富集但T细胞排斥型 ”转移瘤微环境，肿瘤对免疫药物“ 反应迟钝 ”，限制了免疫治疗疗效。

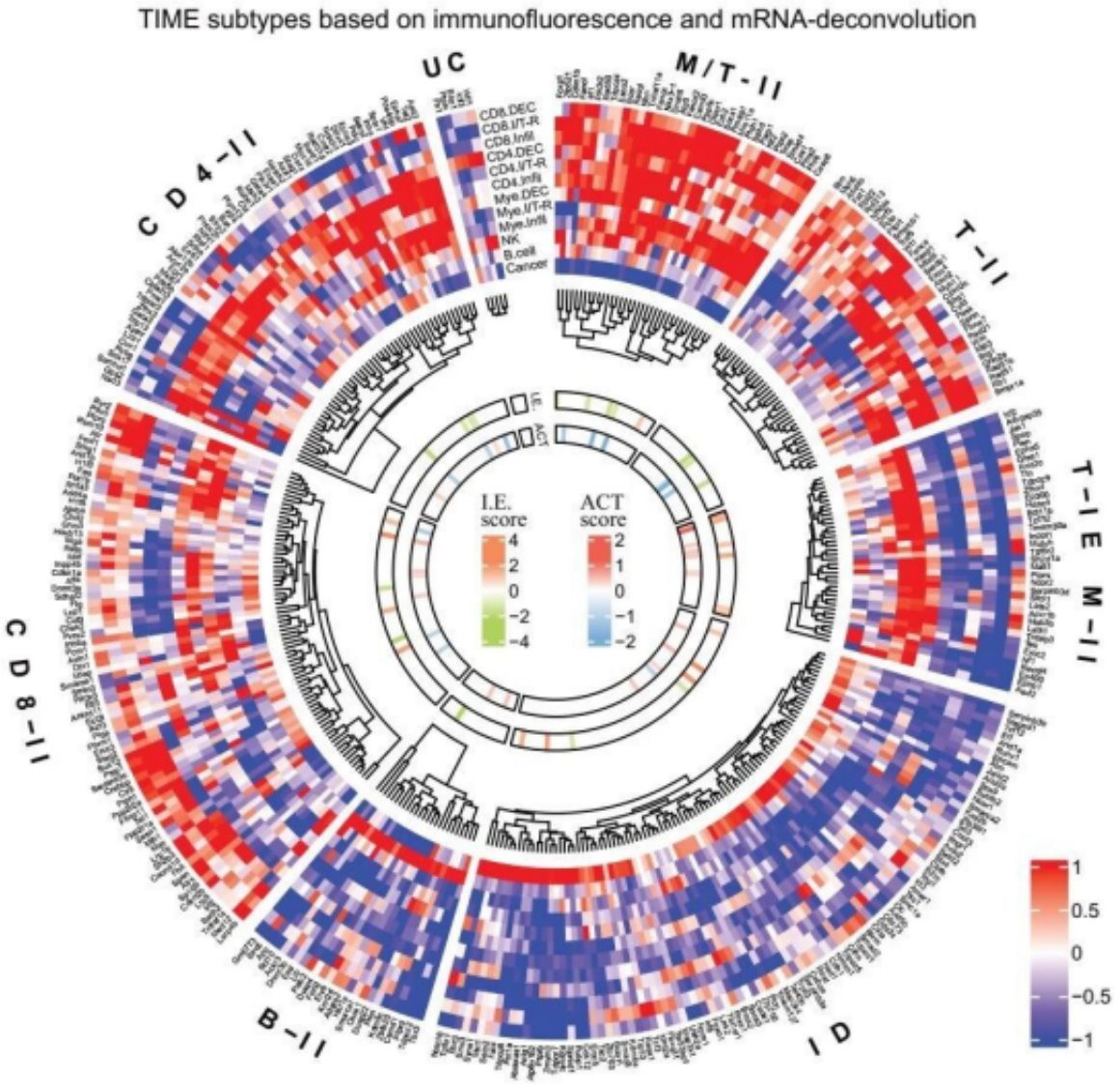
为了“ 唤醒 ”对免疫药物“ 无动于衷 ”的肿瘤，科研团队以“ 髓系细胞富集但T细胞排斥型 ”转移瘤微环境为研究对象，发现这类微环境中胶原蛋白过度沉积，并使肿瘤组织结构更加致密，阻碍T细胞进入肿瘤内部。

围绕如何攻破这道“ 屏障 ”，研究团队锁定了维持微环境“ 屏障 ”结构的一个关键分子——赖氨酸氧化酶样蛋白2（LOXL2）。实验表明，靶向LOXL2可显著减少肿瘤中的胶原蛋白沉积，使被阻挡的T细胞能够成功突破“ 屏障 ”，并顺利进入肿瘤内部进行“ 杀伤 ”。在多种小鼠以及肺转移瘤动物模型中，这一策略都成功增强了免疫治疗的抗肿瘤效果。

团队进一步利用机器学习，找到了决定转移瘤免疫状态的因果基因，并构建了基于30个特征基因的准确预测免疫治疗效果的模型。

该研究首次在高通量尺度上建立了“ 肿瘤内在遗传扰动—微环境结构—免疫治疗效果 ”之间的因果联系，为解析转移瘤免疫治疗耐药提供了技术平台。同时，新发现的微环境重塑分子，有望为解决转移瘤耐药难题提供新策略。

相关研究成果在线发表在《细胞》（*Cell*）上。



基因突变塑造的免疫微环境特征及免疫功能解析

研究团队单位：分子细胞科学卓越创新中心

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