

---

# 我国科学家开发解析肿瘤微环境免疫治疗耐药的新技术

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/38289.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！*

## 我国科学家开发解析肿瘤微环境免疫治疗耐药的新技术

。2月12日，国际学术期刊Cell在线发表了中国科学院分子细胞科学卓越创新中心（生物化学与细胞生物学研究所）王广川团队联合上海交通大学陈洛南团队及广州实验室景乃禾团队的合作研究成果“CLIM-TIME identifies metastatic microenvironment modulators for T cell therapy response”，该研究建立一种新型微环境空间扰动筛选平台——CLIM-TIME（CRISPR-Laser-captured microdissection Integration Mapping of Tumor Immune Microenvironment）。该平台整合了CRISPR筛选、转移肿瘤灶的激光显微切割（LCM），并结合转录组学、去卷积分析及免疫荧光检测，实现对转移肿瘤微环境的系统性空间解析。本研究不仅系统揭示了肿瘤内在突变与肺转移微环境空间结构及免疫治疗应答之间的因果联系，还鉴定出重塑转移灶微环境来提升T细胞浸润及治疗疗效的关键靶点。

肿瘤转移是造成癌症患者死亡的主要原因。转移过程中形成的转移瘤微环境是肿瘤细胞赖以生存的“生态系统”。近年来的研究发现，微环境的特征和类型与免疫治疗的效果密切相关，肿瘤细胞可通过内在遗传改变重塑特定的免疫微环境，建立免疫屏障，从而限制免疫治疗的效果。然而，传统肿瘤免疫筛选方法通常依赖组织消化，导致微环境空间信息的丢失。目前，对于“肿瘤内在遗传改变如何塑造特定免疫微环境并最终决定免疫治疗应答”的系统性认识仍然有限，相关研究手段亦亟待完善。

借助CLIM-TIME平台，研究人员对391种常见抑癌基因缺失所形成的肺转移灶进行了系统分析，涵盖转录组特征、免疫细胞空间分布、免疫逃逸能力以及T细胞治疗应答等多个维度。研究团队将文库基因驱动形成的转移瘤微环境划分为七种类型。进一步分析揭示了不同微环境类型的转录组特征。综合分析表明，对T细胞治疗耐受的转移瘤主要呈现两类微环境特征：“髓系细胞富集且T细胞排斥型（T-IE/M-II）”和“免疫荒漠型（immune desert, ID）”。其中，T-IE/M-II型微环境显著富集胶原相关的细胞外基质（extracellular matrix, ECM）重塑通路以及细胞黏着斑激酶（FAK）等信号通路。

进一步分析发现，Hippo信号通路中多个抑癌基因的缺失突变倾向于诱导形成T-IE/M-II的转移灶微环境，并导致T细胞治疗耐药。以Nf2缺失为代表的机制研究显示，此类转移灶中T细胞浸润显著减少，而髓系细胞浸润明显增加，并伴随胶原沉积增强。分子机制层面，Nf2缺失的肿瘤细胞不仅自身上调包括胶原交联酶LOXL2在内的一系列ECM相关基因的表达，还通过重塑微环境诱导募集的髓系细胞中ECM相关基因表达增强，并呈现M2样免疫抑制特征，从而共同促进T细胞

---

排斥和功能耗竭。

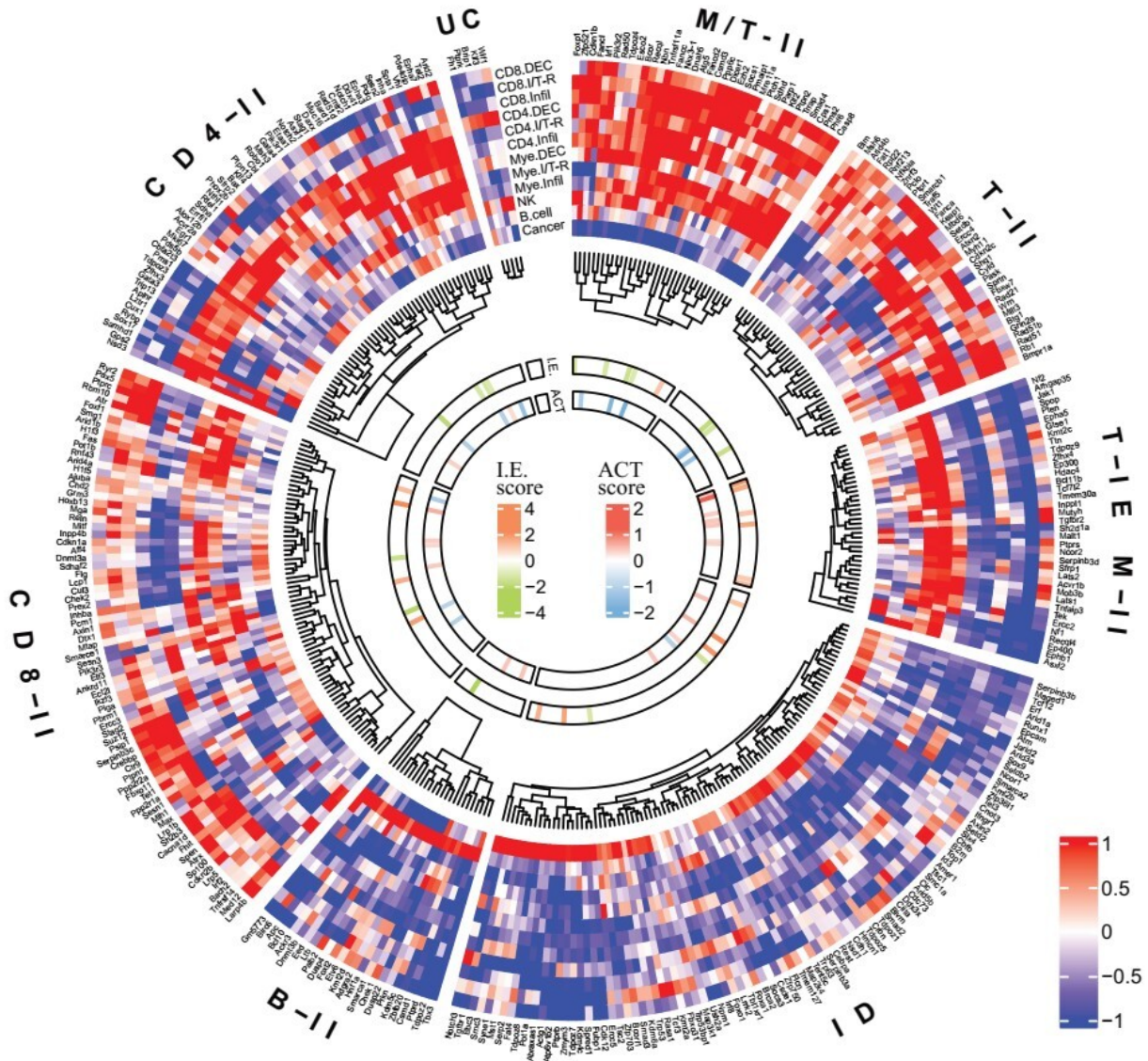
临床数据分析进一步表明，LOXL2高表达的转移瘤患者T细胞浸润水平显著降低，且对免疫治疗反应不佳。敲除LOXL2或突变其酶活性位点，会导致转移灶中胶原沉积减少，髓系浸润减少而T细胞浸润增加，将“T细胞抵抗”型转移瘤转变为治疗响应型。在多种小鼠及人源转移瘤模型中，靶向敲除或小分子抑制LOXL2均显著提升了TCR-T和CAR-T细胞治疗的疗效。

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”之间因果联系，为解析转移瘤免疫治疗耐药提供了新的技术平台。此外，基于上述因果框架，团队还利用机器学习找到了决定转移瘤免疫状态的因果基因，构建了更加准确的免疫治疗应答预测模型。相关发现为克服转移瘤免疫治疗耐药、开发新型干预策略和治疗靶点提供了重要理论依据。

分子细胞卓越中心研究员王广川、上海交通大学教授（原分子细胞卓越中心研究员）陈洛南和广州实验室研究员景乃禾为该论文的共同通讯作者。分子细胞卓越中心博士后王英华，博士生胡维维、夏瑞，广州实验室副研究员杨贤法为共同第一作者。该研究得到复旦大学附属华山医院普外科主任王正昕、分子细胞卓越中心研究员许琛琦、西湖大学教授季红斌，以及分子细胞卓越中心动物实验技术平台、细胞分析技术平台、化学分析平台的大力支持。研究工作获中国科学院战略性先导科技专项、国家重点研发计划、国家自然科学基金、上海市原创探索项目、上海市科技重大专项及国家科技重大专项的资助。

文章链接：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.12.042>

TIME subtypes based on immunofluorescence and mRNA-deconvolution



基因突变塑造的免疫微环境特征及免疫功能解析

来源：中国科学院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](http://www.iikx.com)转发