
有望解决转移瘤耐药难题，科学家揭示肿瘤“免疫围墙”形成机制

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/38357.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！

有望解决转移瘤耐药难题，科学家揭示肿瘤“免疫围墙”形成机制

。2021年1月，王广川离开了工作五年的美国耶鲁大学，加入中国科学院分子细胞科学卓越创新中心（以下简称分子细胞卓越中心）任研究员，开展肿瘤免疫逃逸机制和免疫治疗相关研究。

彼时，他心里带着一个疑问：肿瘤在转移的过程中，会形成独立的转移灶，对应着特定的肿瘤微环境。而这独特的“生态系统”，直接影响着免疫治疗的疗效。这背后的机制是什么？

依托于分子细胞卓越中心在生命科学前沿基础研究与应用基础研究方面的积淀，王广川一边组建实验室，一边找“帮手”。王广川了解到，陈洛南（现上海交通大学讲席教授）团队在生物信息领域深耕多年，景乃禾（现广州实验室研究员）团队具有基于激光显微切割的转录组测序技术方面的技术优势。一个干湿结合的联合团队很快组建起来。

随着项目稳步推进，他们逐渐搭建起一套新型技术平台——空间CRISPR筛选与激光显微切割介导的转录组测序解析肿瘤免疫微环境（CLIM-TIME）。基于该平台，研究团队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，新发现的微环境重塑分子则有望为解决转移瘤耐药难题提供新策略。2月12日，这项研究成果发表于《细胞》。

。



王广川团队。分子细胞卓越中心供图，下同

利器在手，迈向高通量空间解析

人体内存在一支精密运作的“护卫队”——免疫系统。它们持续巡逻，识别并清除异常细胞，维系机体稳定。但在一些情况下，这支护卫队会陷入被动，比如遇到肿瘤时。

早在1968年，赫尔斯特罗姆夫妇便发现，淋巴细胞在体外可以有效识别和杀伤肿瘤细胞，但在体内却无法有效阻止肿瘤的进展。这一现象后来被称为赫尔斯特罗姆悖论。

到现在，人们已经明白，影响淋巴细胞发挥作用的除“免疫检查点分子”外的另一个关键原因就是肿瘤微环境。可以说，肿瘤微环境是肿瘤细胞赖以生存的“生态系统”，不仅影响肿瘤转移和发展，也在很大程度上决定着临床疗效。近年来，免疫检查点抑制剂和T细胞疗法等免疫治疗手段为许多肿瘤患者带来了希望。然而，现有免疫疗法在多数实体瘤中的总体响应率仍然有限。

“肿瘤微环境是限制实体瘤免疫疗效的一个关键障碍。”王广川将肿瘤比作犯罪分子，周围正常的细胞是普通民众，免疫T细胞就是警察。肿瘤微环境像一堵无形的围墙，阻挡免疫T细胞“缉拿”肿瘤细胞。此外，即便进入了肿瘤内部，由于各种抑制性因素存在，免疫T细胞也不能有效识别和清除肿瘤细胞。

换言之，肿瘤可以通过遗传突变“改造”特定微环境并形成免疫屏障，导致免疫治疗疗效受限。

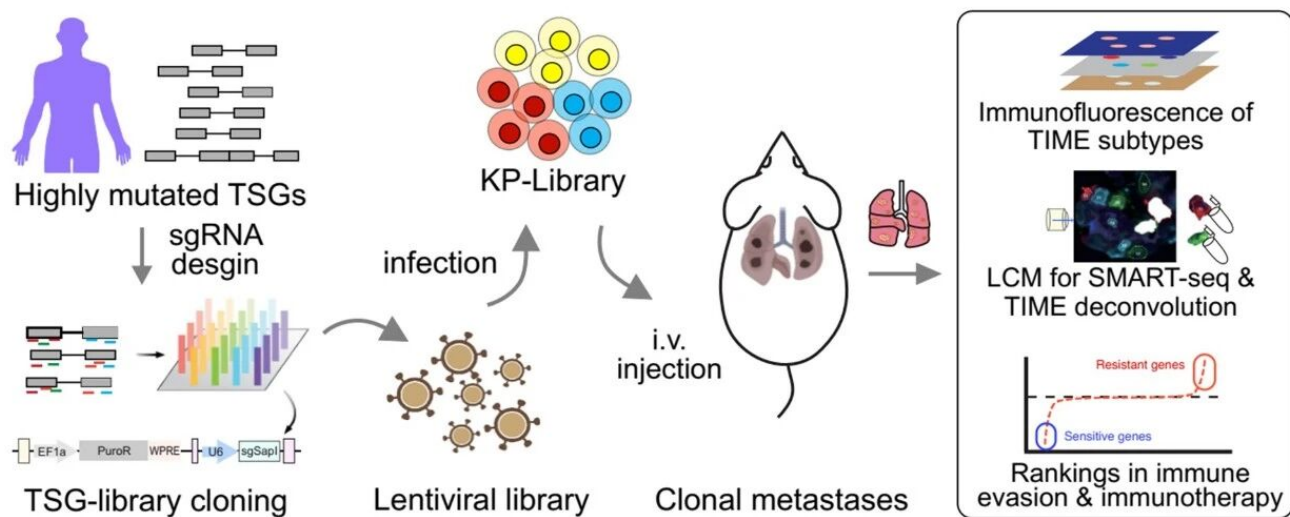
那么，这是如何实现的？

此前，已经有不少团队开展“点”上的研究。他们从某一个或几个与肿瘤微环境相关的基因着手，推动学界对于免疫治疗与肿瘤微环境之间关系的认知不断提升，部分工作已向临床推进。

王广川和合作者们，则想从更宏观的角度切入。他们将肿瘤微环境视为一个整体，通过探究其形成规律，解析肿瘤微环境导致免疫治疗耐药的机制。

王广川表示：“肿瘤在转移过程中，每一个肿瘤细胞都会形成自己独立的微环境。如果对每个细胞进行不同的基因敲除或者扰动，就可以研究相应的微环境特征，以及微环境与免疫之间的关系。”

CLIM-TIME应运而生。该平台集成了空间扰动筛选、免疫荧光染色、转录组测序等技术，无需对所有样本进行单细胞测序，即可实现对肿瘤微环境的高通量空间解析。



CLIM-TIME工作流程图。

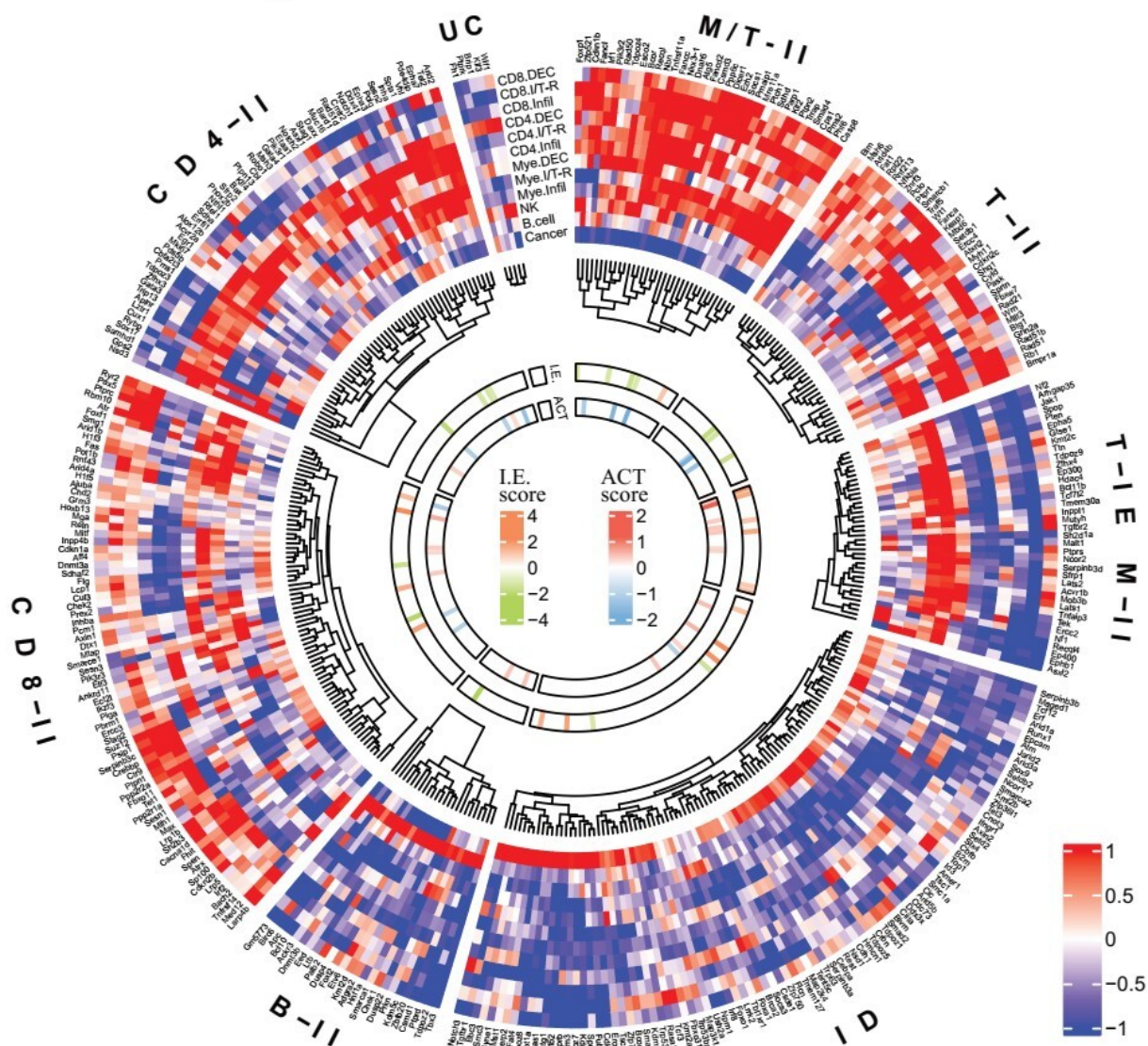
有了“利器”，还需要大量的数据支撑。团队在肺癌的肺转移小鼠模型中，共获取3000多个转移灶样本，进行系统的实验分析和验证。

“这项技术的核心在于能够进行高通量分析，可同时解析数百种基因对肿瘤免疫微环境的影响。”王广川说道。

直击源头，攻破免疫屏障

在CLIM-TIME技术的帮助下，研究团队对391种临床上常见的肿瘤抑癌基因驱动形成的转移瘤微环境进行了系统分析，并结合微环境中细胞分布特点、对免疫药物耐受性等不同特点，将肿瘤微环境划分为7种类型。

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。

举例而言，DNA 损伤修复的基因缺失形成的转移瘤微环境中有大量免疫细胞“入驻”，肿瘤对免疫药物“敏感”；而另一种导致Hippo通路中转录激活因子YAP蛋白激活的抑癌基因缺失，则会形成“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”，免疫治疗效果受限。

进一步地，研究团队将目光锁定在“髓系细胞富集但T细胞排斥型”转移瘤微环境上。他们通过多种实验手段发现，这类微环境中胶原蛋白的沉积显著增加。过度沉积的胶原使肿瘤组织结构更加致密，阻碍T细胞进入肿瘤内部。

“这些胶原就像蜘蛛织的网，不仅为肿瘤提供支撑，还能‘招募’免疫细胞前来。这些免疫细胞如同被网捕获的猎物，使得这张网越发致密，从而将T细胞阻挡在外。”王广川解释道。

关键在于想办法打破这张网。研究团队筛选发现了一个维持肿瘤微环境“屏障”结构的关键分子——赖氨酸氧化酶样蛋白2（LOXL2）。将LOXL2突变或者敲除后，肿瘤微环境中的胶原沉积显著减少。由此，被阻挡的T细胞能够成功突破“屏障”，顺利进入肿瘤内部进行“杀伤”。值得一提的是，研究团队在多种小鼠以及肺转移瘤动物模型中都进行了验证，该策略均增强了免疫治疗的抗肿瘤效果。

与此同时，团队利用机器学习，找到了决定转移瘤免疫状态的因果基因，并构建了凭借“30个特征基因”可准确预测免疫治疗效果的模式。

“在小鼠肿瘤模型中，我们的预测模型准确率高，超过80%。”陈洛南表示，“未来随着技术进一步向临床落地，可以和影像学和液体活检等诊断方法相结合，提升患者免疫治疗的预后准确度。”

“这项工作主要是在动物模型上开展的，我们也希望将来有临床的机会。”王广川补充道，“我们建立的这套技术体系，也可以用于肿瘤微环境相关的其他基础研究。”

以老带新，探索建制化攻关模式

在分子细胞卓越中心副主任许琛琦看来，王广川团队的此项工作也是研究所在科研体制机制改革探索中的一个代表性案例。

近几年，聚焦“抢占科技制高点”这一新时代下的新任务，分子细胞卓越中心积极探索生命科学领域的建制化攻关模式。

2024年，许琛琦牵头成立了“淋巴细胞赋能”攻关团队。团队成员最初只有许琛琦、杨巍维和王广川3位研究员，后来韩硕和赵祥两位青年科研人员也加入进来。他们的研究方向各有侧重，很好地形成了互补。

团队采用“以老带新”的模式，许琛琦和杨巍维两位更有经验的科研人员负责把控大方向，为3位年轻PI提供针对性建议；年轻人活跃的学术思想，也能给“前辈”带来新思路。同时，分子细胞卓越中心也为团队提供了稳定的经费支持。

许琛琦补充：“未来也会适当补充一些新鲜力量，但团队整体不会太大。六十年前由我所和中国科学院有机化学研究所、北京大学合作完成的人工全合成结晶牛胰岛素，最后三方协作阶段的核心团队规模也不大。对生命科学领域的基础研究来说，关键不在人数多少，而在于核心技术突破。”

在瞄准国家重大需求的基础上，分子细胞卓越中心鼓励团队科研人员开展自由探索。目前，“淋巴细胞赋能”攻关团队每周召开一次联合组会，一方面碰撞思维火花，另一方面探讨实验方法和技术，加速各组推进项目。

“目前，3位年轻成员均已成长起来。”许琛琦说道。除了此次进展，韩硕团队开发的“基于邻近标记的抗原扩增技术”，于2025年9月发表于《自然》，赵祥团队也有望在近期发表重要成果

。

值得一提的是，这些前沿的基础研究成果，也在向临床迈进。如许琛琦团队正在与君实生物合作开展CAR-T

治疗临床研究，杨巍维团队则正在推进肠息肉（早期肠腺瘤）的代谢干预临床转化。

“我们希望能够走通理论探索到疗法创新以及临床落地的全流程，进而给其他人一些参考经验。”许琛琦同时强调，“对于聚焦基础研究的科研院所来说，核心仍是开展从‘0’到‘1’的探索，‘1’到‘10’则是随着研究推进自然而然发生的。”

目前，分子细胞卓越中心共有包括“淋巴细胞赋能”在内的3个攻关团队。“我们希望每个团队都有比较鲜明的特色，由资深科研人员牵头、年轻人参与，最终形成团队成员共同进步的良好生态。”许琛琦说道。

相关论文信息：<http://doi.org/10.1016/j.cell.2025.12.042>

作者：江庆龄 来源：中国科学报

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