

新研究发现尿路上皮癌治疗抵抗机制

作者：writer 来源：科学网

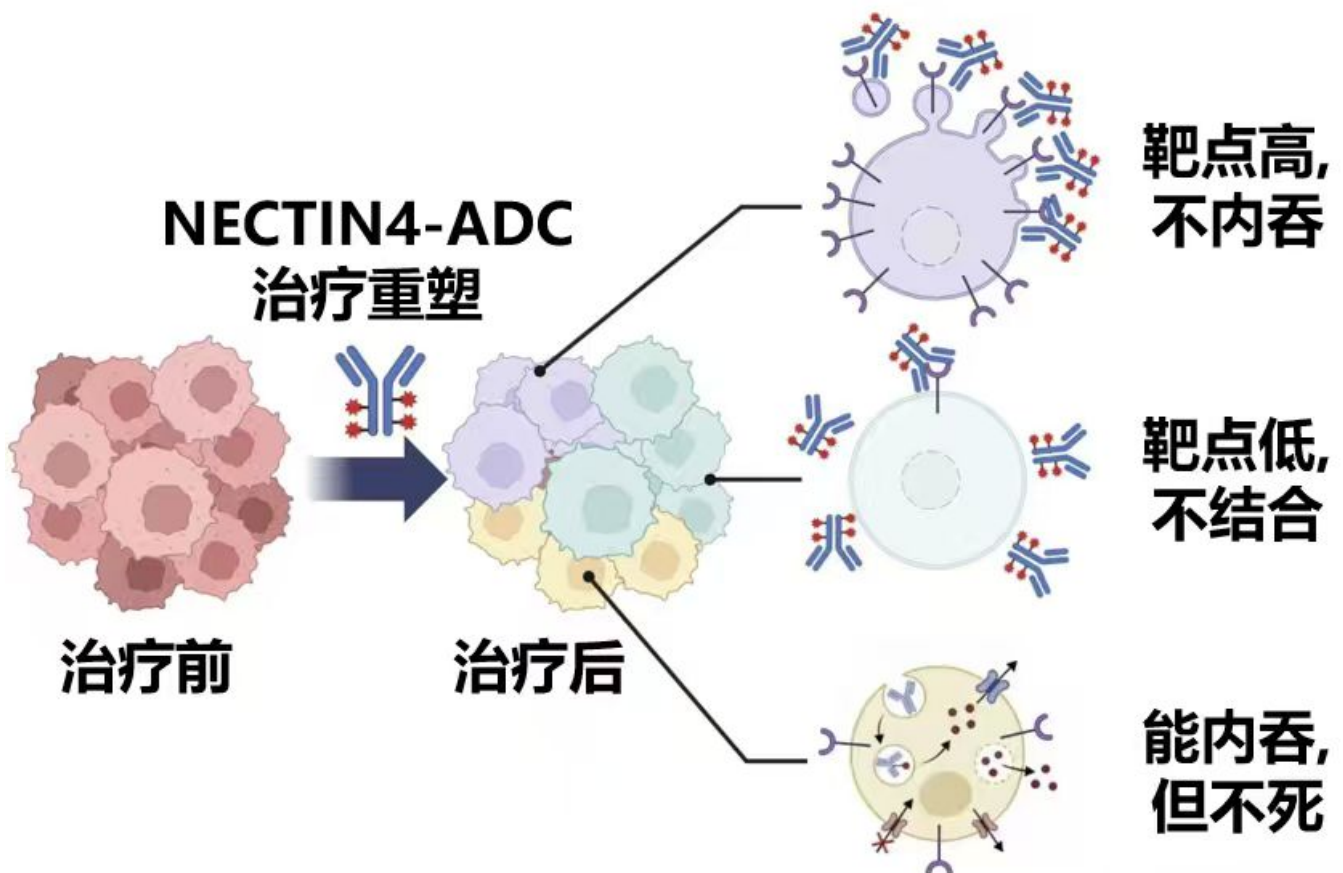
本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/40022.html>

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！

新研究发现尿路上皮癌治疗抵抗机制。

近日，中山大学肿瘤防治中心刘卓炜、马梓坤、梁晓雨等人在《癌细胞》（Cancer Cell）上发表了一项最新成果。他们研究发现尿路上皮癌治疗抵抗机制。

论文共同通讯作者刘卓炜表示，团队通过构建人源化小鼠模型，结合单细胞测序、空间转录组学等方法，系统揭示了尿路上皮癌细胞在抗体-药物偶联物（ADC）治疗过程中的适应性耐药重塑规律，鉴别出具有不同耐药机制的肿瘤细胞亚群，并针对不同机制提出了潜在的增敏策略，为优化ADC治疗提供了重要的理论依据。



相关研究机制示意图。研究团队供图

ADC是一类新型的精准肿瘤治疗药物。其原理是利用抗体特异性识别癌细胞表面的靶点，将细胞毒性药物定向递送至肿瘤内部。在尿路上皮癌治疗领域，以Enfortumab Vedotin为代表的NECTIN4-ADC，无论是在晚期治疗还是新辅助治疗中，均取得了重要进展。该药与免疫检查点抑制剂（抗PD-1单抗）的联合方案已被纳入临床指南推荐。

然而，ADC的疗效依赖于一系列精细的细胞事件，包括药物与靶点结合、细胞内吞、药物裂解与释放，以及最终对肿瘤细胞的杀伤。临床数据显示，即使采用NECTIN4-ADC联合抗PD-1的治疗方案，仍有约半数患者未能实现肿瘤完全缓解。这提示肿瘤细胞可能在治疗过程中发生适应性耐药重塑，但其具体机制尚待阐明。

研究团队首先发现，在耐药组织中，肿瘤细胞表现出多向分化的耐药表型，主要分为NECTIN4低表达（NECTIN4^{Low}）和NECTIN4高表达（NECTIN4^{High}）两类亚群。

进一步机制解析表明，两类耐药亚群具有不同的耐药特征：

NECTIN4^{Low}肿瘤细胞：ADC靶点表达下调，同时伴有溶酶体功能障碍、肿瘤干性特征增强，以及药物外排与解毒机制的上调。

NECTIN4^{High}肿瘤细胞：ADC靶点表达反而进一步上调，但其内吞功能显著受抑，细胞转而通过细胞外囊泡途径将膜上的ADC药物清除出去。

机制实验证实，NECTIN4-ADC的细胞摄取主要依赖于AP2M1介导的网格蛋白内吞途径。在NECTIN4^{High}肿瘤细胞中，异常高表达的AKR1C1蛋白与NECTIN4结合，一方面阻断AP2M1对靶点的识别，另一方面招募WWP2启动细胞外囊泡的形成，从而将ADC药物排出细胞外，显著降低胞内药物积累，最终介导治疗抵抗。此外，转录因子ELF3被鉴定为维持该耐药亚群形成及其耐药表型的关键调控因子。

为验证上述发现的临床相关性，研究团队收集了NECTIN4-ADC联合抗PD-1治疗前后的配对尿路上皮癌组织，并进行空间转录组测序分析。结果显示，在患者原位肿瘤组织中同样可以观察到NECTIN4^{High}耐药肿瘤细胞的存在，且其耐药相关分子特征与前期模型中鉴定的机制高度一致，进一步支持了该耐药亚群及其内吞逃逸机制具有临床意义。

该研究提示，临床上单纯依赖免疫组化检测肿瘤ADC靶点表达水平，尚不足以准确预测治疗反应。ADC治疗疗效不仅受靶点丰度影响，还同时受到内吞效率、靶点空间分布以及肿瘤细胞适应性耐药重塑等多重因素的综合调控。

研究团队提出，采用内吞机制不同的双靶点ADC、或毒理机制不同的双载体药物ADC，并同时干预内吞抑制通路，是进一步提高ADC治疗疗效的潜在策略。（来源：中国科学报 朱汉斌）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2026.04.010>

作者：刘卓炜等 来源：《癌细胞》

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