
研究阐明肿瘤转化正常成纤维细胞新机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/40477.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！

研究阐明肿瘤转化正常成纤维细胞新机制

。肿瘤细胞的恶性增殖是患者预后不良的关键因素。然而，肿瘤细胞擅长从肿瘤微环境中招募肿瘤相关成纤维细胞（CAFs）。这些成纤维细胞需要深入肿瘤组织核心，提供促进肿瘤细胞生长的营养物质。那么，肿瘤细胞究竟依靠哪些“秘密武器”完成对正常成纤维细胞的改造与招募？

近日，中国科学院北京基因组研究所（国家生物信息中心）揭示了肺腺癌细胞与微环境之间的通讯机制，发现了肿瘤细胞通过分泌外泌体调控正常的成纤维细胞，解除FOXN3基因的“封印”，使其转化为具有强迁移能力的CAFs，并最终通过改变分泌蛋白谱反哺肿瘤，驱动其恶性增殖的完整机制。该研究完善了肿瘤微环境网络理论，为高增殖特征的肺腺癌提供了潜在的靶向治疗新策略。

研究团队结合大规模转录组学、单细胞测序、蛋白质组学及丰富的体内外模型，探明了肿瘤对微环境细胞的改造过程。

临床数据显示，CAFs数量越多的肿瘤组织，往往恶性程度越高。研究分析多个中心的肺腺癌患者的临床数据发现，在高增殖评分的肿瘤组织中，CAF特异性标志物的表达量急剧升高。单细胞测序数据也证实，与正常组织相比，肿瘤组织中的成纤维细胞处于高度激活状态。这说明肿瘤的快速增殖离不开CAFs大量集结。

研究发现，肺腺癌细胞会释放富含特定微小RNA的外泌体。这些外泌体被正常成纤维细胞吞噬后，会共同靶向并下调关键的转录抑制因子——FOXN3。FOXN3的缺失，解除了对成纤维细胞的抑制。研究结合体外3D悬浮球实验和体内小鼠移植瘤模型验证发现，敲低FOXN3的成纤维细胞获得高迁移能力，并向肿瘤团块内部迁移浸润。在机制上，FOXN3下调直接或间接激活了以FN1和ITGB3为核心的促迁移通路，并重塑了细胞骨架与细胞外基质，为CAFs侵入肿瘤铺平了道路。

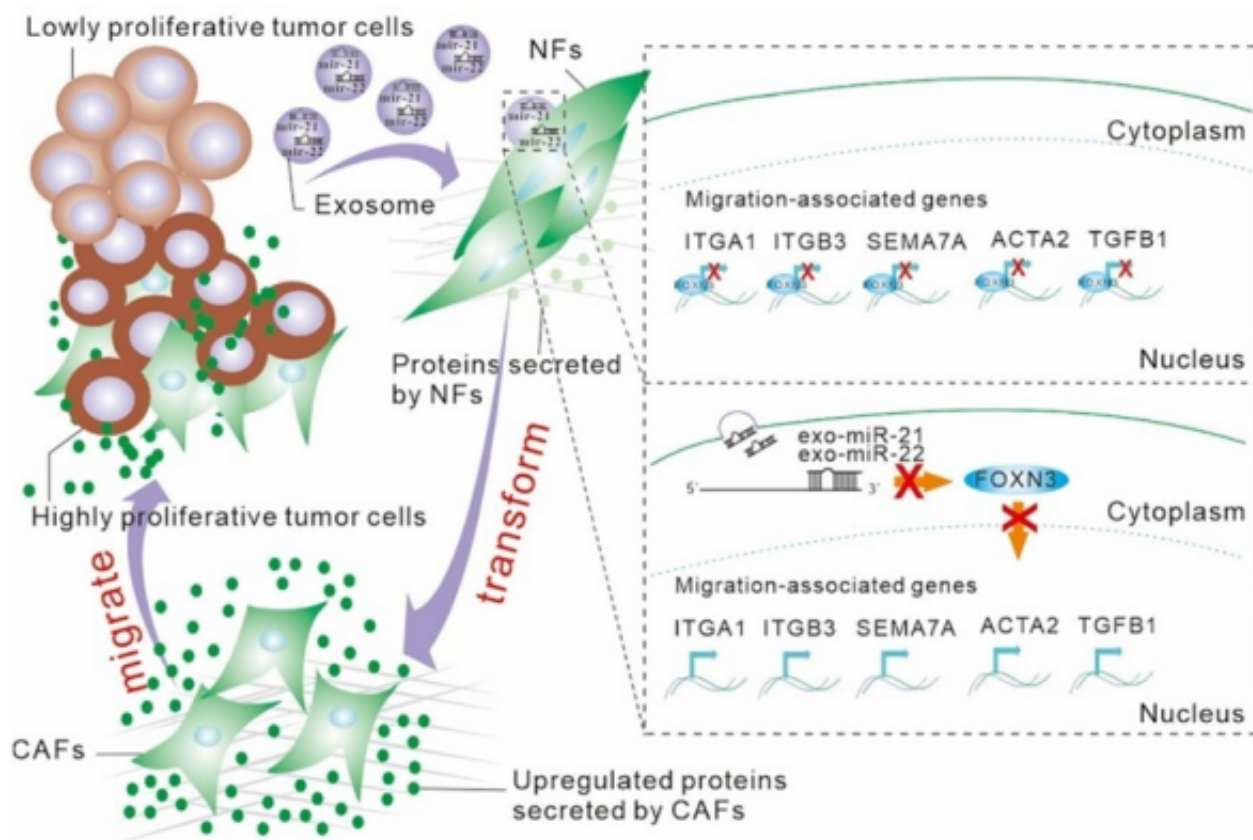
团队利用质谱技术分析了CAFs的分泌蛋白谱。结果发现，FOXN3下调的成纤维细胞，其分泌的多种细胞外基质核心蛋白和调节蛋白发生改变。体内活体成像实验证实，将这些被“洗脑”的成纤维细胞与肺腺癌细胞混合注射到小鼠体内后，肿瘤的生长速度呈现快速增长。

此外，基于鉴定的CAFs异常分泌蛋白，团队在肿瘤细胞上锁定了与之对接的关键受体——ITGB1。大规模药物敏感性数据库分析发现，高表达ITGB1且具有高增殖特征的肺腺癌，对靶向药物表现出极高的敏感性。这为对传统治疗耐药的高增殖肺腺癌患者提供了新的用药方向。

这项工作描绘了肿瘤微环境通讯图景，明确了肺腺癌特异性外泌体miRNA FOXN3抑制 分泌组重塑这一促癌网络，解析了正常成纤维细胞被诱导转化为恶性CAF的原因；跳出了以往直接“杀死癌细胞”的思路局限，提出了切断“肿瘤—微环境通讯受体”新思路，并筛选出潜在的靶向药物。

相关研究成果发表在Journal of Nanobiotechnology上。

[论文链接](#)



外泌体介导的肿瘤细胞与CAF通讯促进肿瘤细胞增殖

研究团队单位：北京基因组研究所

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://iikx.com)转发