



# 患者来源类器官-免疫共培养体系结合多组学分析 技术解析尿路上皮癌免疫治疗耐药机制

姜珊<sup>1,2</sup>, 宋宇轩<sup>1</sup>, 彭云<sup>1</sup>, 鄢冉<sup>2</sup>, 牛蕴泽<sup>3</sup>, 陈保强<sup>2</sup>, 林佳兴<sup>4</sup>, 吴际林<sup>1</sup>  
王诗翔<sup>5</sup>, 杜依青<sup>1</sup>, 秦彩朋<sup>1</sup>, 林一瀚<sup>2</sup>, 徐涛<sup>1</sup>

<sup>1</sup>北京大学人民医院泌尿外科

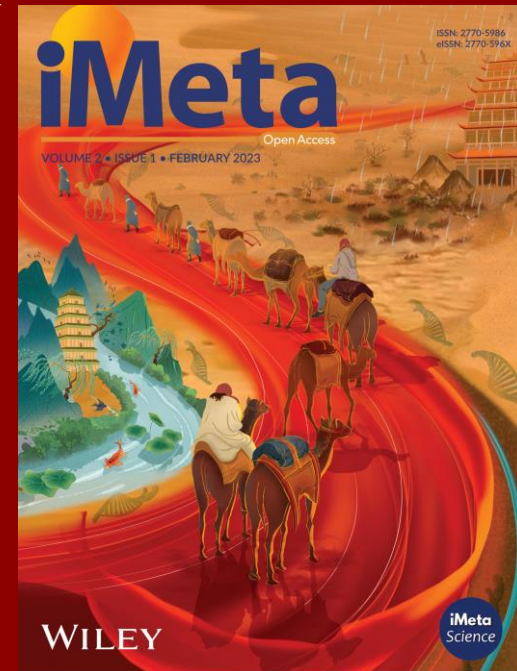
<sup>2</sup>北京大学前沿交叉学科研究院, 定量生物学中心

北大-清华生命科学联合中心

<sup>3</sup>首都医科大学附属北京朝阳医院

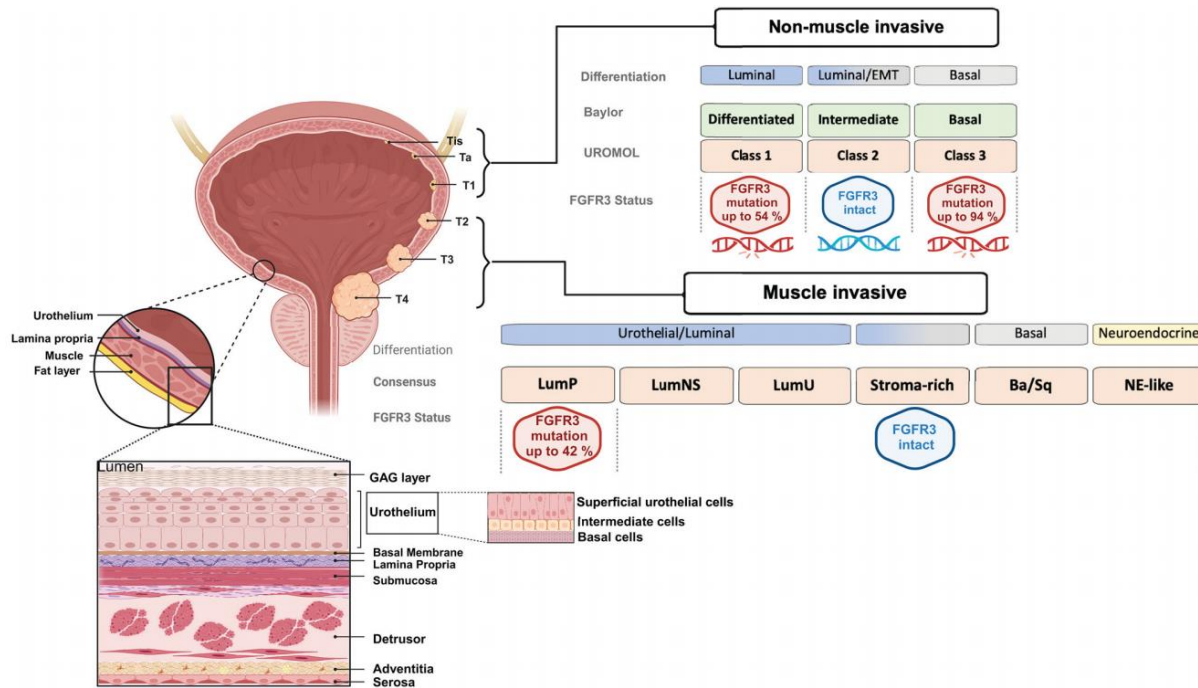
<sup>4</sup>福州大学附属省立医院泌尿外科

<sup>5</sup>中南大学生命科学学院



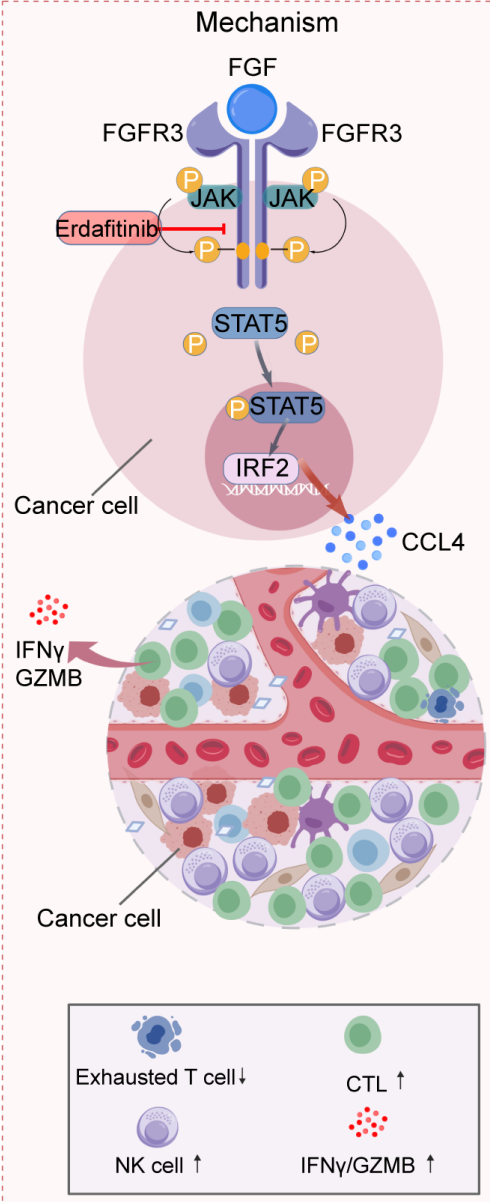
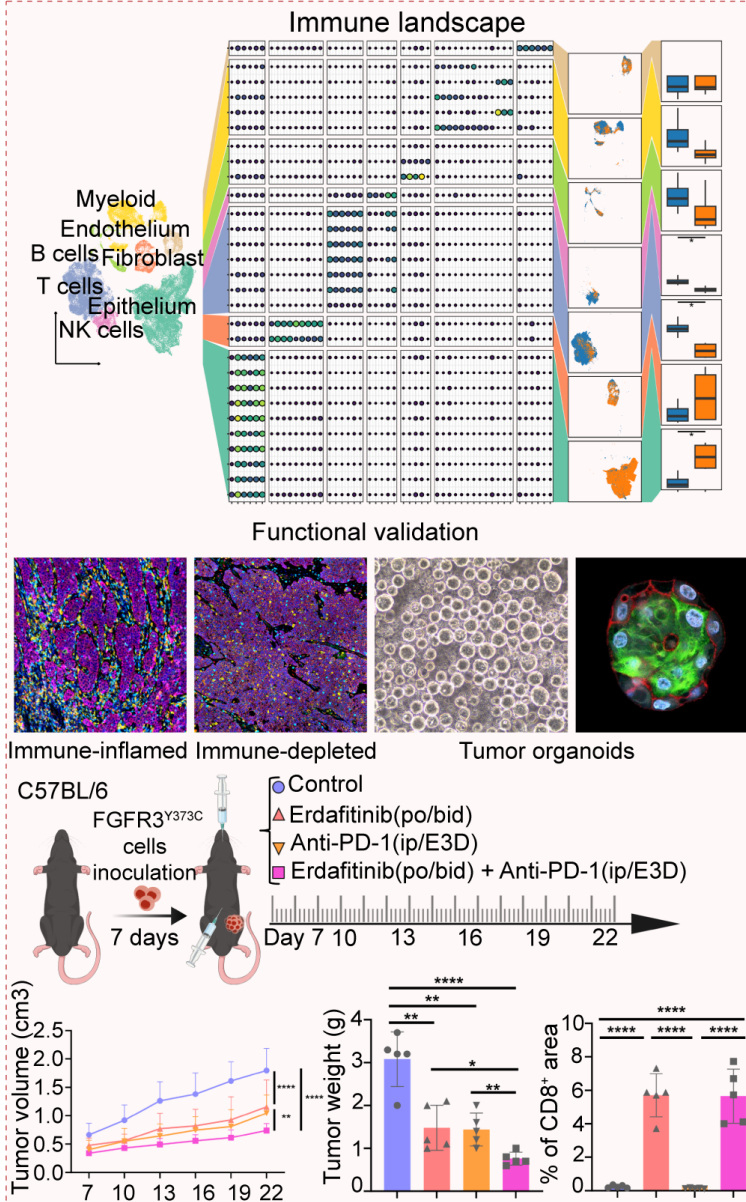
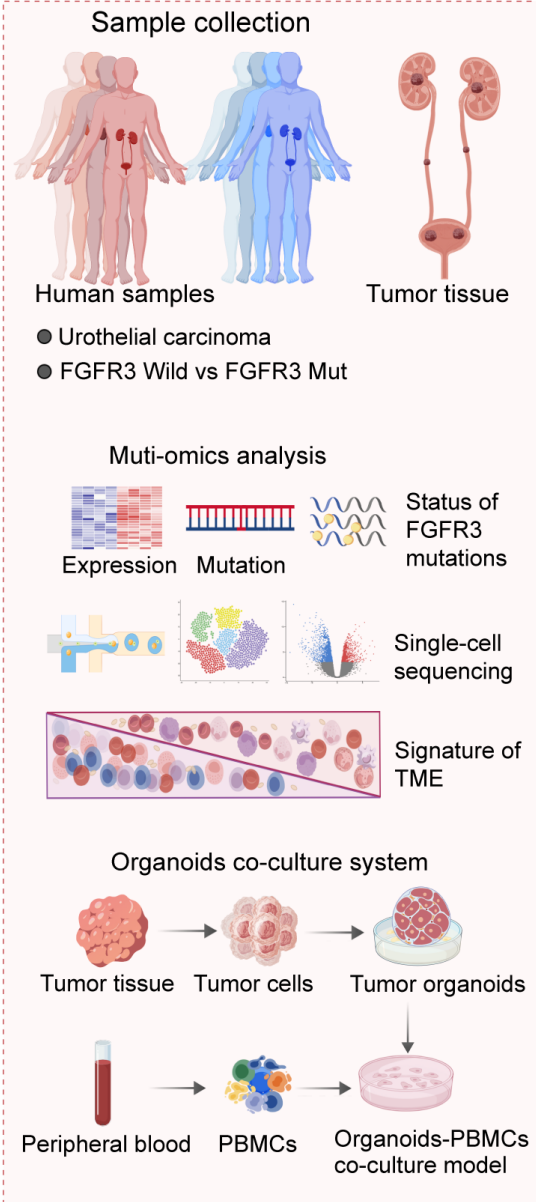
Shan Jiang, Yuxuan Song, Yun Peng, Ran Yan, Yunze Niu, Baoqiang Chen, Jianxing Lin, et al. 2026. Patient-derived organoid-immune co-cultures integrated with multi-omics reveal immunotherapy resistance mechanisms in urothelial carcinoma. *iMeta* 5: e70130. <https://doi.org/10.1002/imt2.70130>

# 简介



- FGFR3是尿路上皮癌最常见的致癌驱动突变之一
- FGFR3的激活突变与肿瘤免疫抑制相关
- 前期研究多基于相关性临床数据或细胞系模型
- 目前仍缺乏患者来源模型探究相关机制，建立因果关系

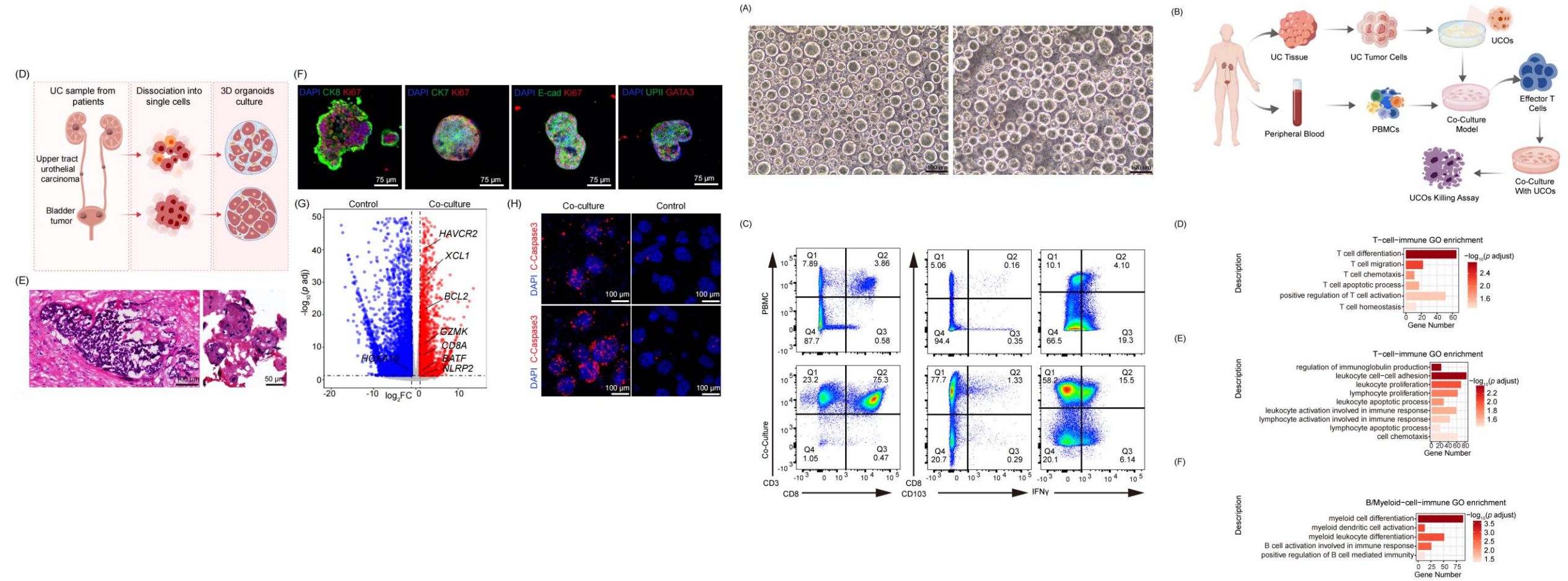
# 亮点



- ◆ 类器官共培养结合多组学整合分析，解析肿瘤组织中异质性的肿瘤-免疫相互作用
- ◆ FGFR3-STAT5-IRF2信号轴抑制趋化因子产生，驱动形成免疫缺失型肿瘤微环境，并伴随T细胞耗竭
- ◆ 靶向FGFR3信号通路可将免疫抑制性的“冷”肿瘤微环境重塑为免疫浸润状态
- ◆ 联合PD-1阻断治疗可诱导协同抗肿瘤效应，支持FGFR3靶向治疗与免疫治疗联合策略的临床转化



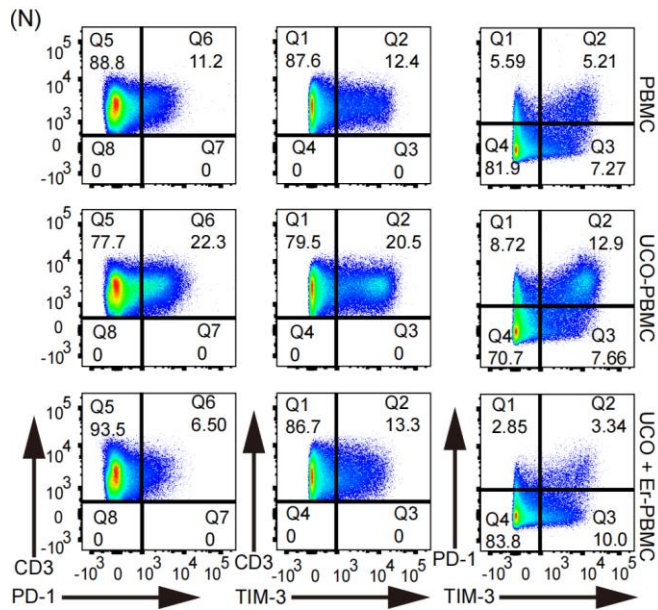
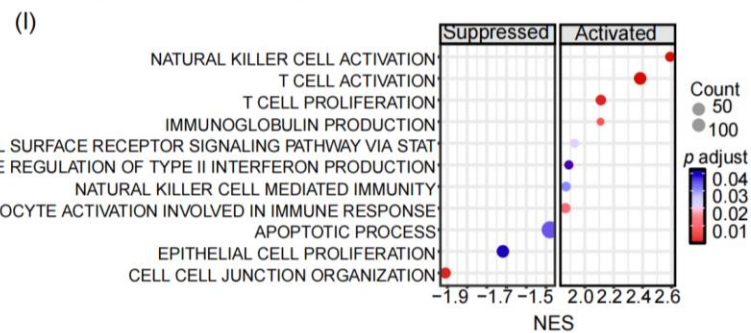
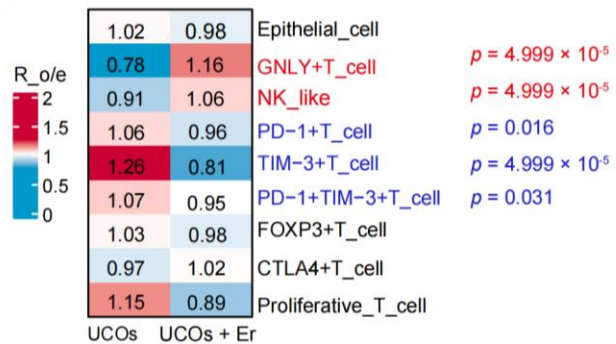
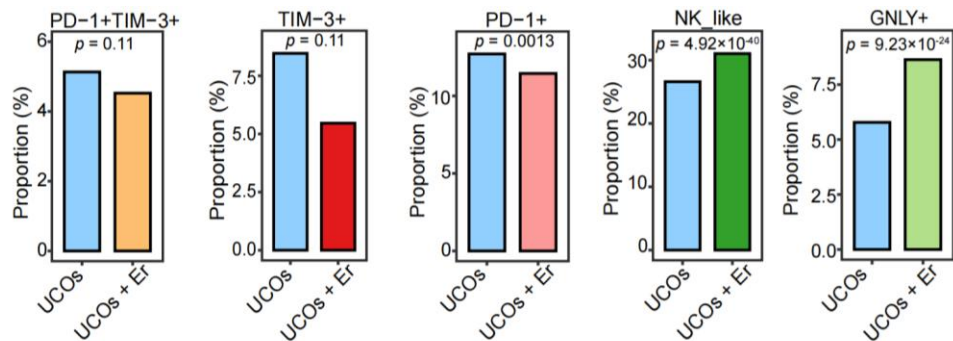
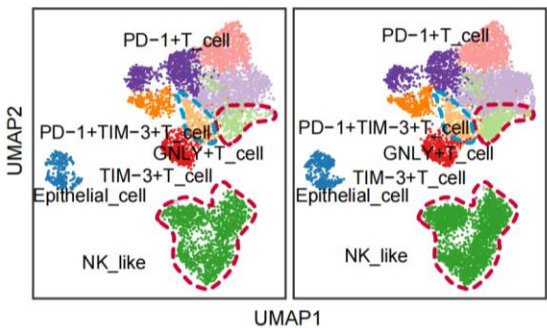
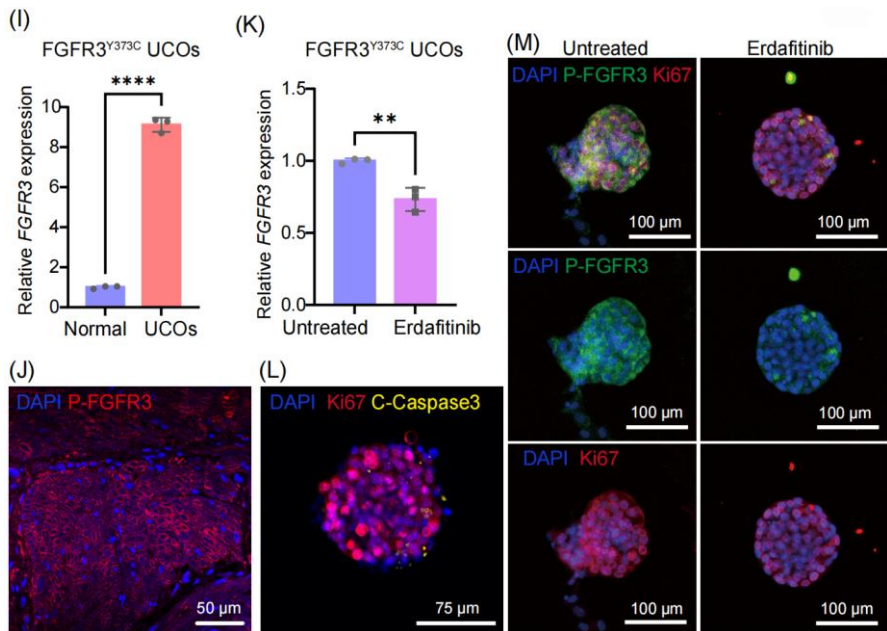
# 研究结果：FGFR3突变驱动免疫抑制的微环境



体外构建肿瘤类器官模型，其在组织学形态及分子标志物表达方面均保留原代肿瘤的特征。搭配对应的免疫共培养体系，诱导抗原特异性T细胞激活，模拟肿瘤-免疫相互作用。



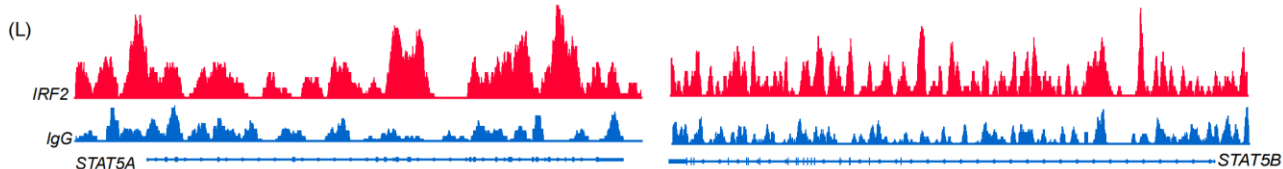
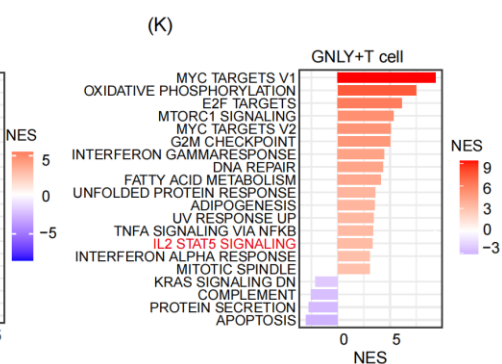
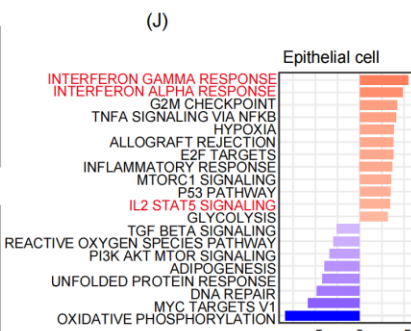
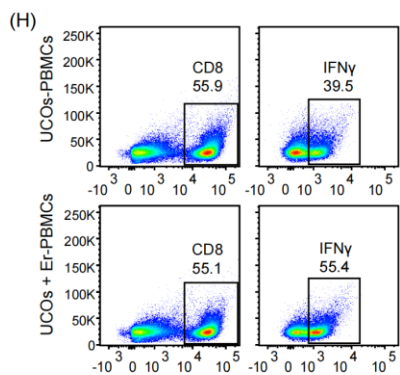
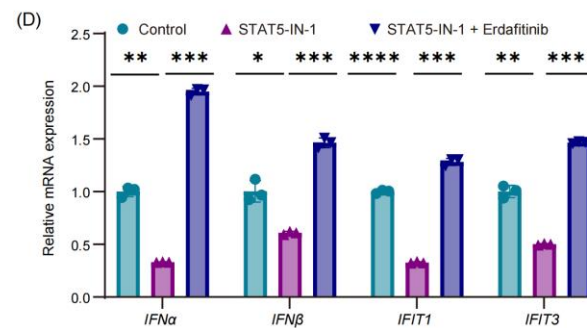
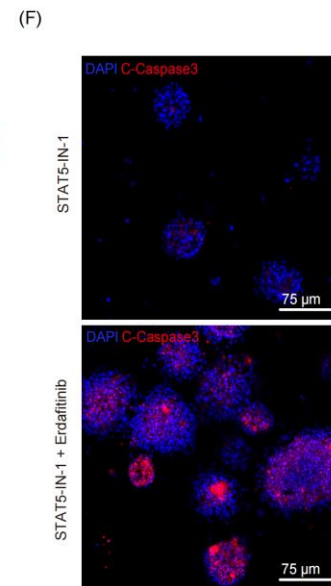
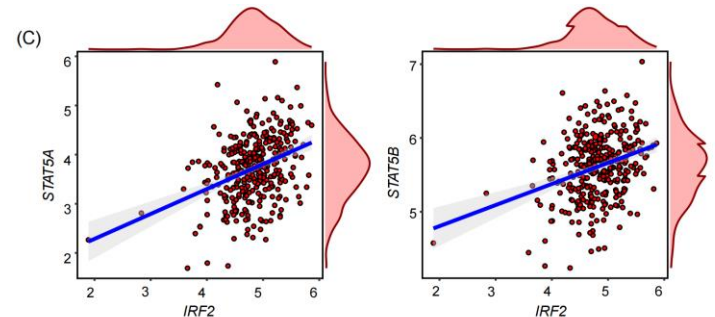
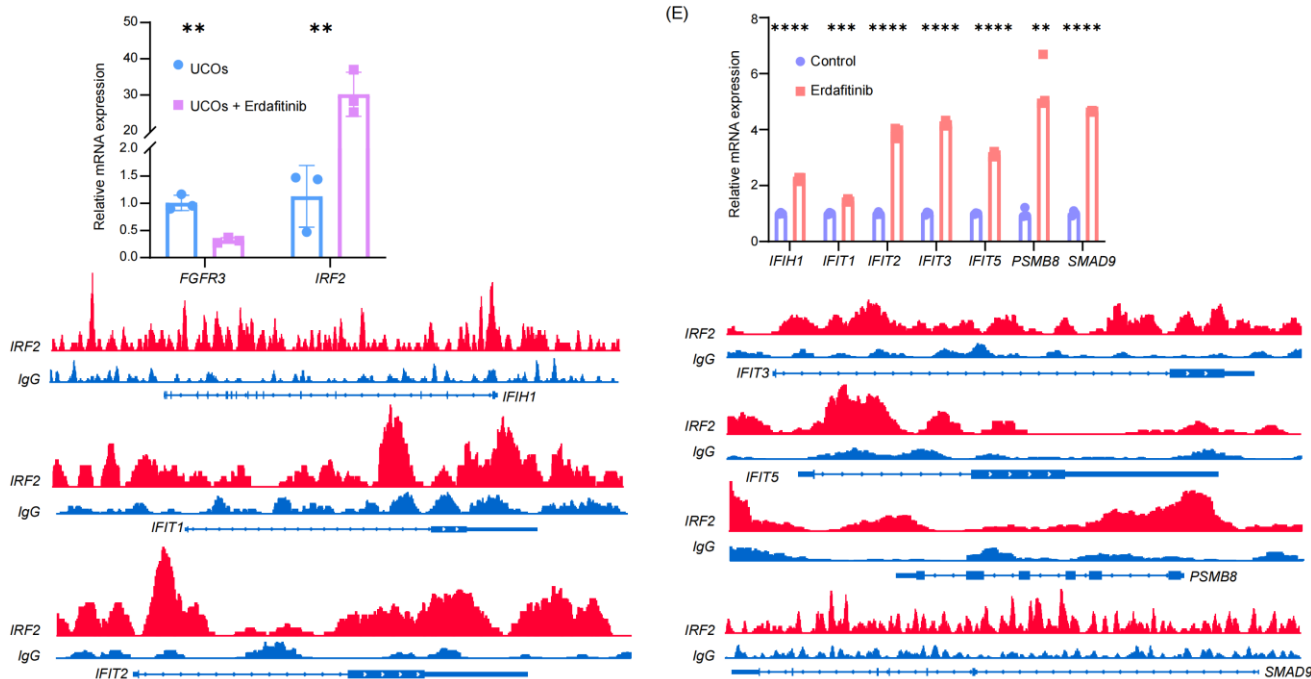
# 研究结果：FGFR3抑制增强抗肿瘤免疫



靶向抑制FGFR3信号通路降低了耗竭性T细胞亚群的比例，包括PD-1<sup>+</sup>、TIM-3<sup>+</sup>以及PD-1<sup>+</sup> TIM-3<sup>+</sup>双阳性的终末耗竭T细胞，同时显著增加GNLY<sup>+</sup> CTLs及NK细胞的比例。这一变化伴随关键细胞毒性效应分子GNLY和IFN $\gamma$ 表达上调，并增强NK细胞介导的细胞毒活性。



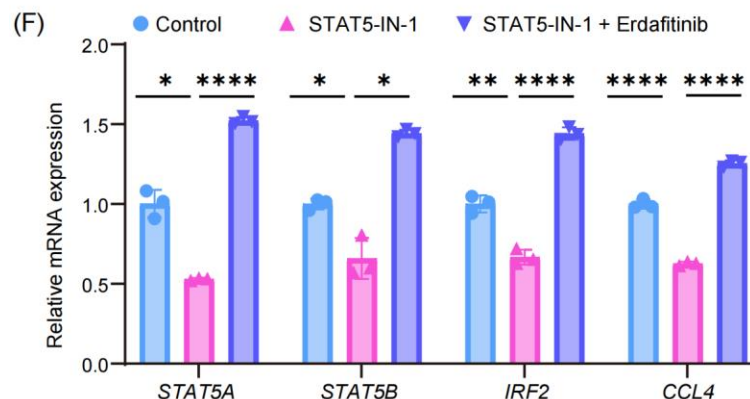
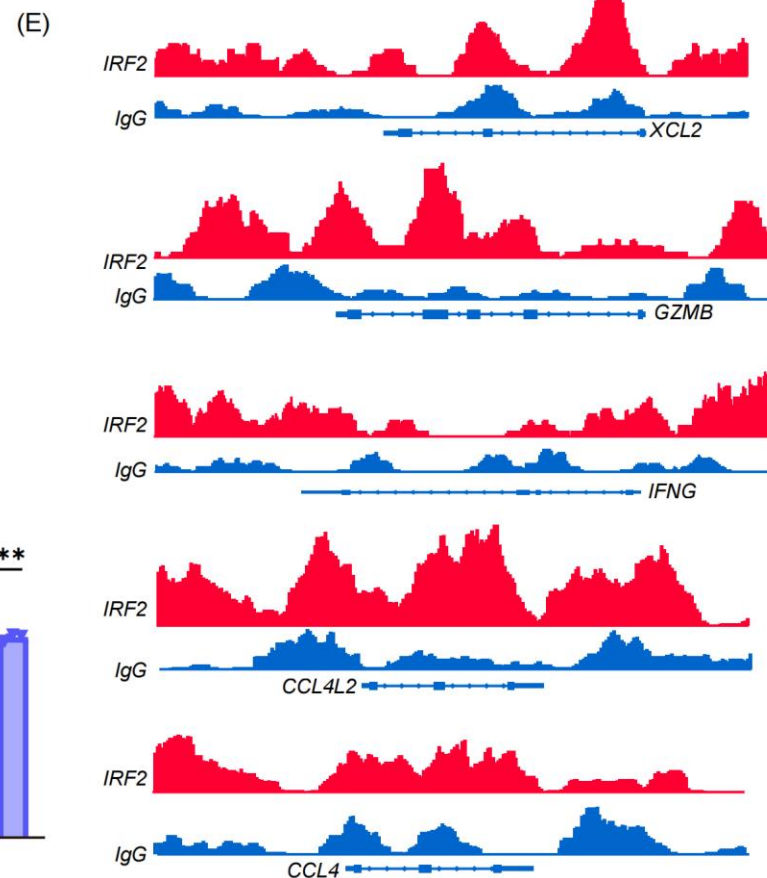
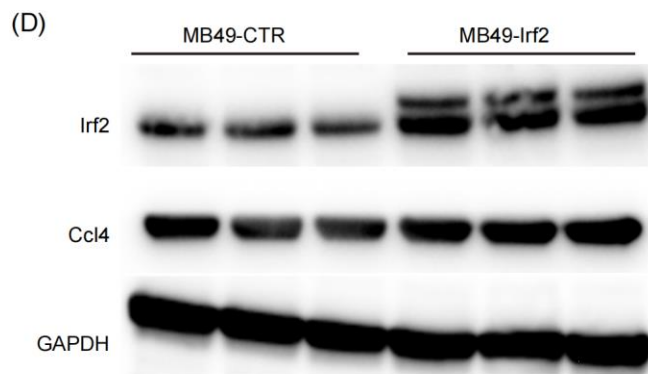
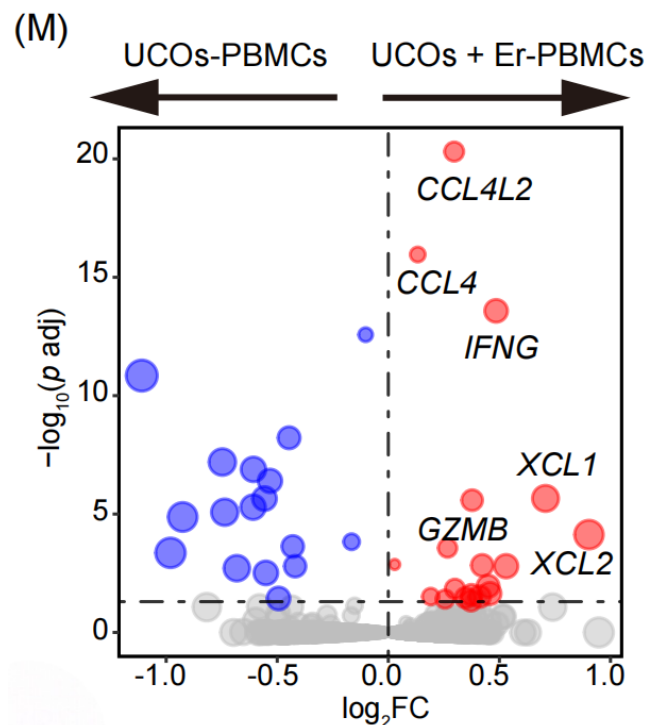
# 研究结果：STAT5-IRF2轴调控IFN基因表达



靶向抑制FGFR3信号通路通过STAT5-IRF2信号轴调控并增强肿瘤细胞的炎症性IFN信号，同时免疫共培养体系中IFN $\gamma$ 细胞毒性因子分泌增多，解除FGFR3突变型尿路上皮癌的免疫抑制状态，重塑肿瘤微环境并促进抗肿瘤免疫反应。



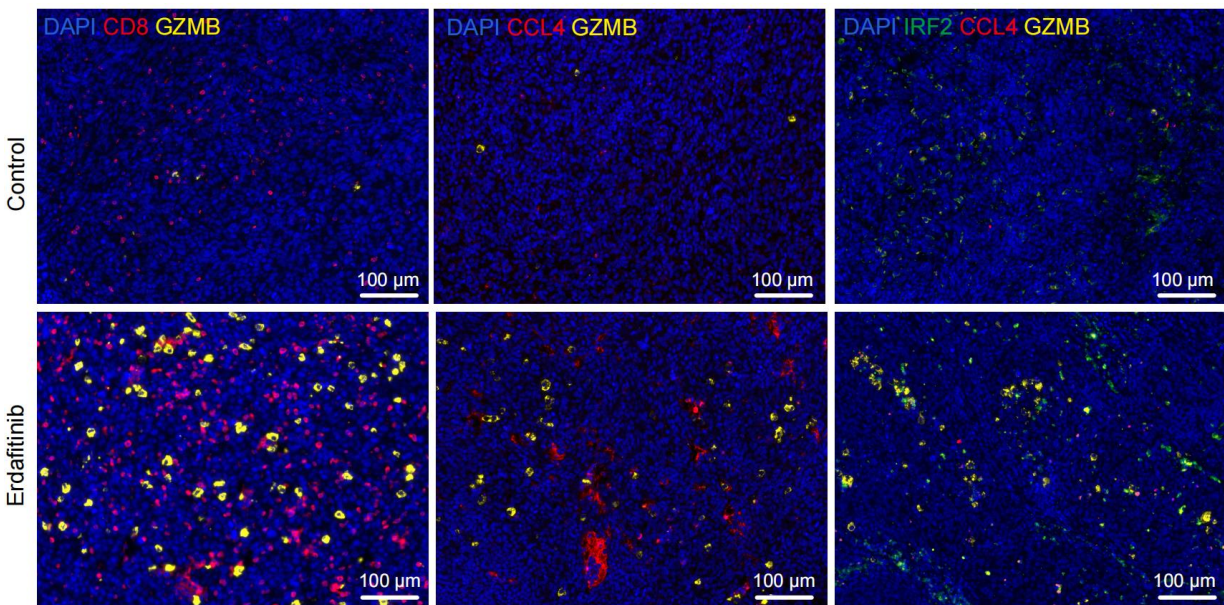
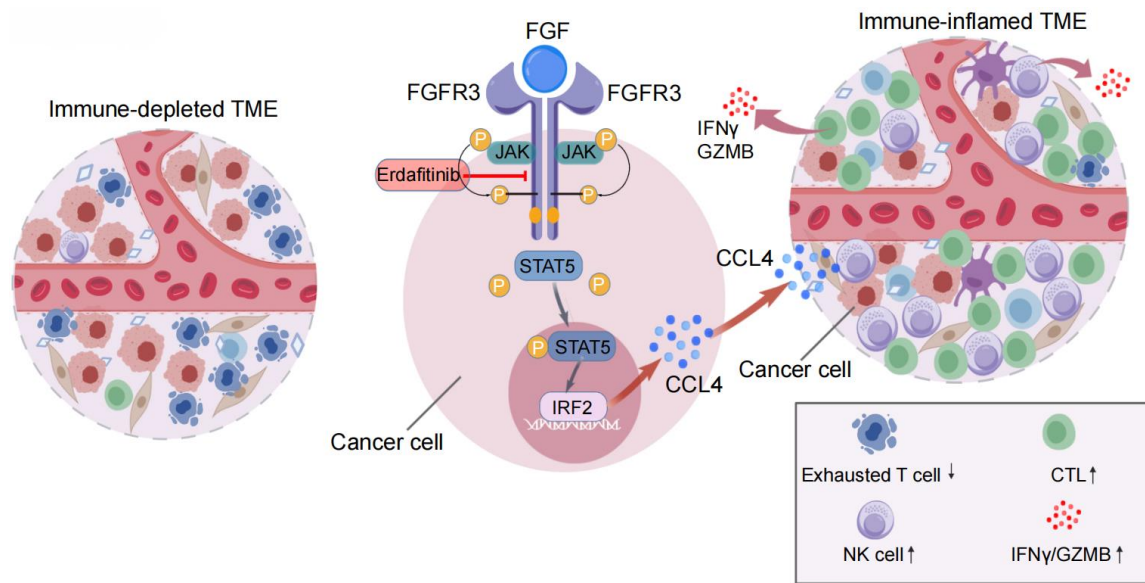
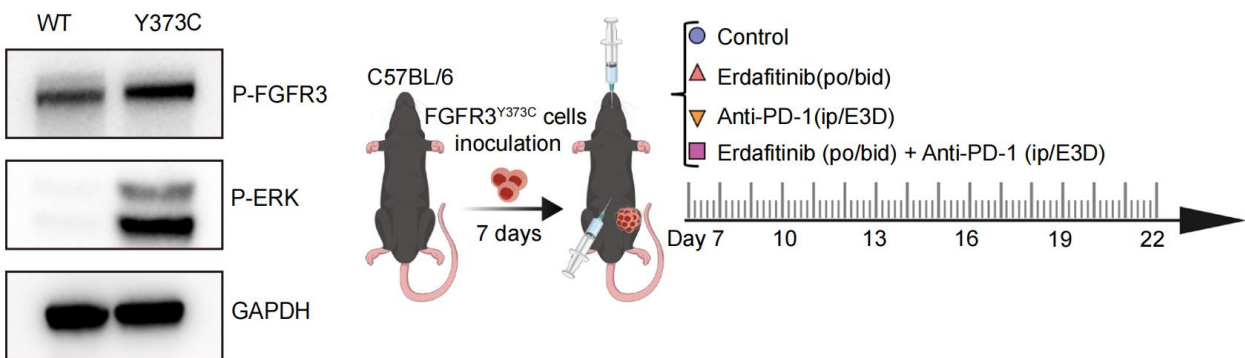
# 研究结果：IRF2转录调控趋化因子



靶向抑制FGFR3信号通路后，单细胞RNA测序显示趋化因子CCL4L2、CCL4、XCL1和XCL2表达显著上调，而这些趋化因子已被证实可在多种实体瘤中促进CTLs和NK细胞的募集。在MB49细胞中过表达IRF2后，CCL4在RNA及蛋白水平上均显著上调。ChIP-qPCR分析进一步证实IRF2可直接结合这些趋化因子的启动子区域，提示其对其转录具有直接调控作用。体外共培养实验表明，抑制STAT5显著降低IRF2和CCL4的RNA表达水平，验证了STAT5-IRF2对CCL4的转录调控作用。



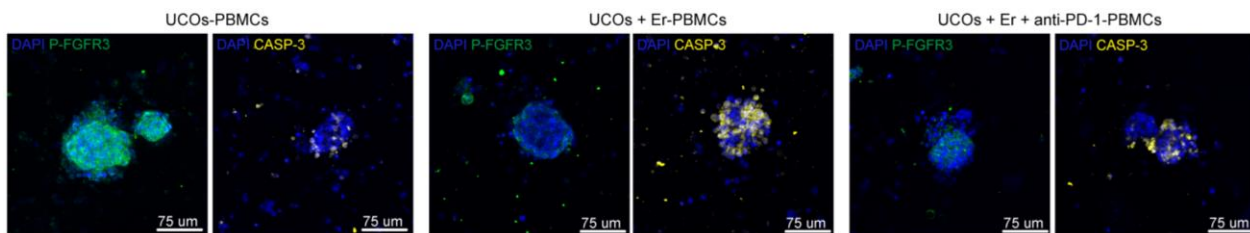
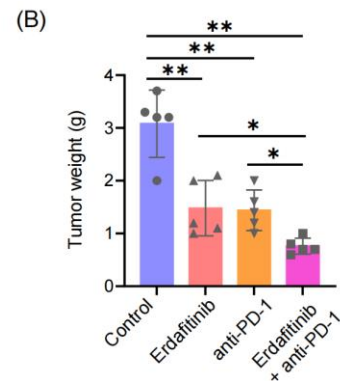
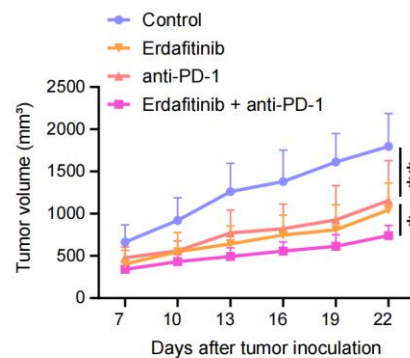
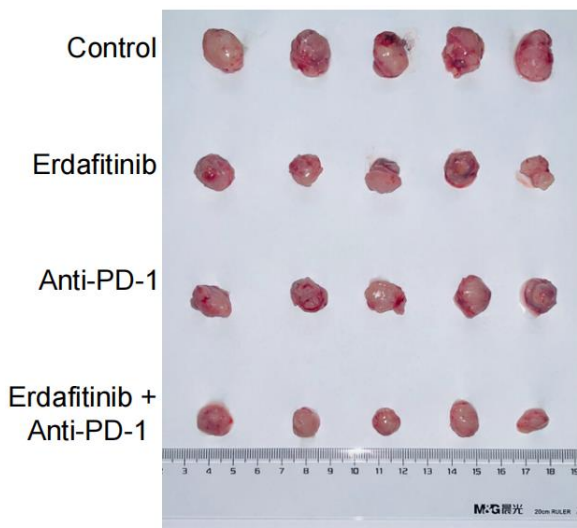
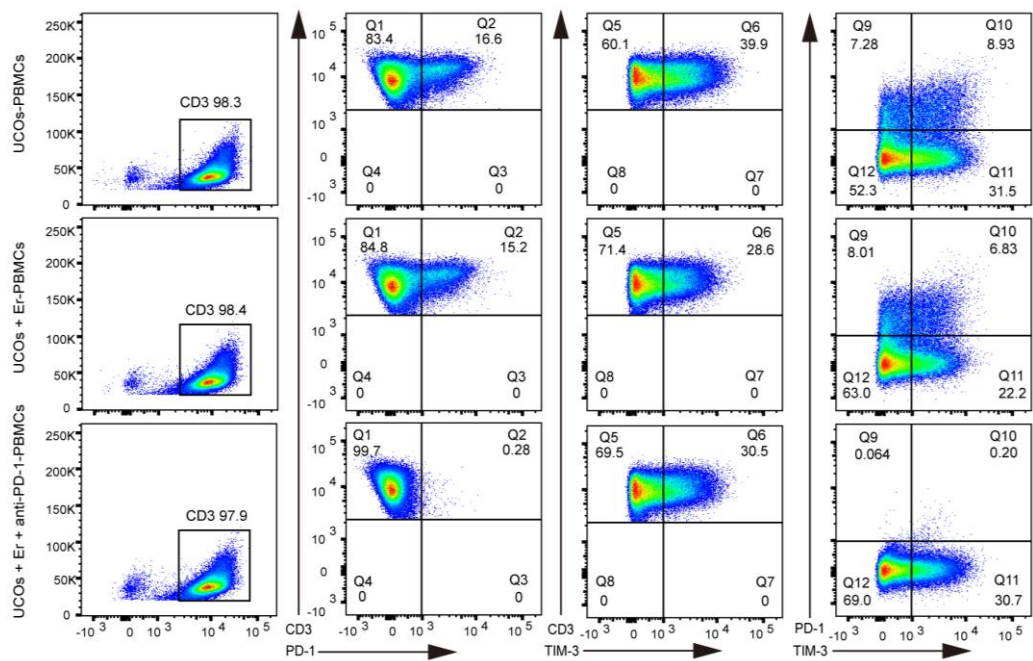
# 研究结果：STAT5-IRF2-CCL4信号轴招募并激活免疫细胞



研究构建了表达mFGFR3<sup>Y373C</sup>突变体的MB49膀胱癌细胞系，并在C57BL/6小鼠中建立同系移植瘤模型。结果显示，厄达替尼治疗显著上调IRF2和CCL4表达，并增强GZMB<sup>+</sup> CTLs及NK细胞的浸润，免疫荧光多重染色结果与体外实验及患者组织分析一致。以上研究结果表明：FGFR3抑制通过STAT5-IRF2-CCL4趋化因子轴，在体内驱动CTLs和NK细胞在尿路上皮癌肿瘤微环境中的募集与激活。



# 研究结果：厄达替尼联合免疫治疗表现出协同抗肿瘤作用



厄达替尼 (FGFR3抑制剂) 诱导的肿瘤微环境重塑, 使其成为评估与免疫检查点抑制剂联合治疗的基础。在共培养体系中, 联合治疗进一步减少了终末耗竭的PD-1<sup>+</sup> TIM-3<sup>+</sup> T细胞, 并较厄达替尼单药表现出更优的肿瘤杀伤效果。在表达FGFR3<sup>Y373C</sup>突变的MB49同系移植小鼠模型中, 单药治疗均可抑制肿瘤生长, 但联合治疗显示出显著更强的抗肿瘤效果, 对肿瘤进展及体重下降的抑制作用更为明显。



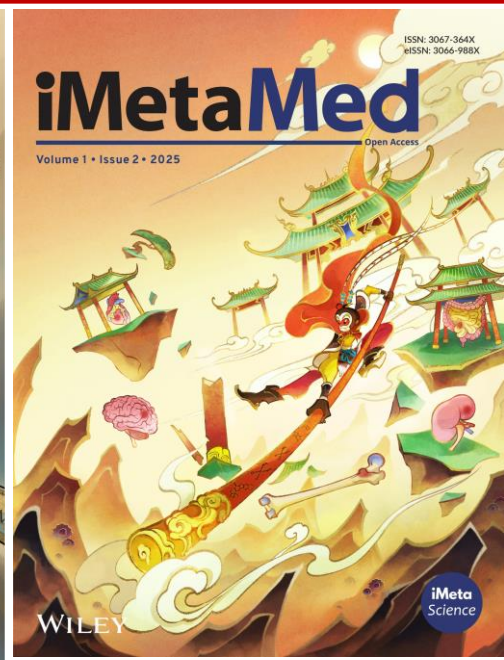
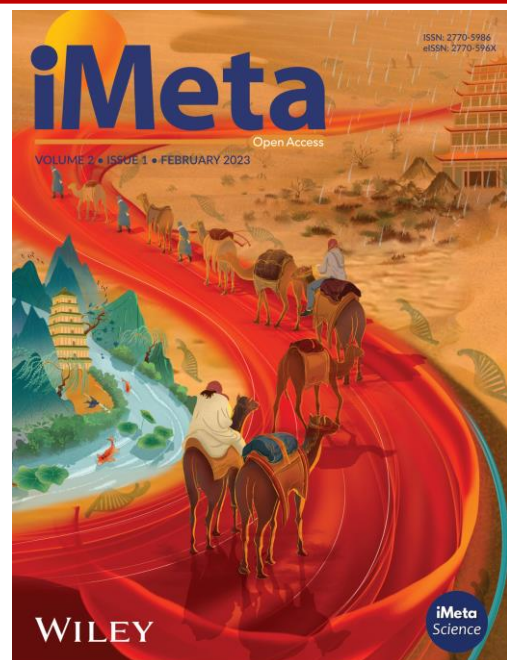
# 总结

- ❑ FGFR3 激活突变诱导免疫抑制微环境并限制肿瘤免疫细胞浸润;
- ❑ 靶向抑制 FGFR3 信号通路可逆转 T 细胞耗竭并促进抗肿瘤的免疫反应;
- ❑ 阻断 FGFR3 信号通路促进了共培养体系中效应 T 细胞扩增与激活;
- ❑ FGFR3 的靶向抑制重塑 STAT5–IRF2–CCL4 通路以促进免疫细胞浸润和抗肿瘤免疫;
- ❑ FGFR3 抑制剂与抗 PD-1 联合治疗在 FGFR3 突变型尿路上皮癌中具有协同抗肿瘤作用

Shan Jiang, Yuxuan Song, Yun Peng, Ran Yan, Yunze Niu, Baoqiang Chen, Jianxing Lin, et al. 2026. Patient-derived organoid-immune co-cultures integrated with multi-omics reveal immunotherapy resistance mechanisms in urothelial carcinoma. *iMeta* 5: e70130. <https://doi.org/10.1002/imt2.70130>

# iMeta(宏): 生物和医学顶级成果发表平台

# iMeta WILEY



**iMeta** (宏)期刊是由宏科学和威立共同出版，对标**Cell**的生物/医学期刊，主编刘双江和傅静远教授，欢迎高影响力的研究、方法和综述投稿。已被**SCIE**、**PubMed**等收录，最新影响因子(IF)33.2，位列全球第65，中国第5，**分区表生物学1区Top**，CNS级成果发表平台，外审平均21天，投稿至发表中位数87天。

**iMetaOmics** (宏组学)，定位IF>15对标**NC/SA**的生物/医学综合期刊，已被**ESCI**、**PubMed**等收录。

**iMetaMed** (宏医学)定位IF>15的医学综合期刊，欢迎投稿！



主页: <http://www.imeta.science>

出版社: <https://wileyonlinelibrary.com/journal/imeta>

iMeta: <https://wiley.atyponrex.com/journal/IMT2>

投稿: iMetaOmics: <https://wiley.atyponrex.com/journal/IMO2>

iMetaMed: <https://wiley.atyponrex.com/journal/IMM3>



[office@imeta.science](mailto:office@imeta.science)

[imetaomics@imeta.science](mailto:imetaomics@imeta.science)



宣传片



[iMeta](#)



更新日期  
2026/3/30