
多篇重磅级文章解读癌症耐药性研究新进展

作者：writer 来源：本站

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/1179.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！

2018年7月17日讯，在对癌症患者治疗的过程中，总有一部分患者会对疗法产生一定的耐受性，近年来，科学家们逐渐将目光聚焦于对癌症耐药性的研究上，同时他们也取得了很多研究成果，本文中，就对近期相关重要研究成果分享给大家！

【1】Science Cell：重磅!结构性研究解读癌细胞对化疗耐受的分子机制!

doi：10.1126/science.aar7389 doi：10.1016/j.cell.2017.12.005 doi：10.1016/j.cell.2017.01.041

近日，一篇刊登在国际著名杂志Science上题为Molecular structure of human P-glycoprotein in the ATP-bound, outward-facing conformation的研究报告中，来自南加州大学Norris综合癌症研究中心的科学家通过进行结构性研究解释了为何癌细胞会对化学疗法产生耐受性。

为了能够杀灭癌细胞，化疗药物必须首先进入体内，但癌细胞非常聪明，在化疗药物开始发挥作用之前，癌细胞就能够利用分子泵排出这些药物，文章中，研究人员通过研究阐明了癌细胞吐掉药物分子的作用机制和过程。

文章中，研究人员利用一种名为电子冷冻显微镜的技术进行研究，这种成像技术能在一层薄冰上冻结分子，基于该技术，科学家们清楚阐明了名为MRP1分子泵的精微结构，此前研究人员通过研究揭示了这种分子泵如何在细胞内部抓住货物的过程，而本文研究中，研究人员重点关注了细胞中的货物是如何被释放到细胞外部的，研究者发现，MRP1的微小重排就能够促进这一释放过程，相关研究刊登于Cell杂志上。

【2】Nat Med：重磅!科学家阐明癌细胞对抗癌药物产生耐受性的新型分子机制!

doi：10.1038/nm.4424

靶向性的抗癌疗法：西妥昔单抗和帕尼单抗是晚期结直肠癌的主要治疗手段，结直肠癌是美国癌症相关死亡的第二大原因，然而很多患者机体中携带的遗传突变肿瘤常常会对这些抗表皮生长因子受体(EGFR)单克隆抗体疗法产生耐受性，或者在患者治疗期间癌症会不断对疗法产生耐受性；因此研究人员不断在深入研究希望能够理解癌细胞内在耐药和获得性耐药的机制，而研究者主要将目光聚焦于基因突变上，比如能够激活突变发生的癌基因KRAS。

近日，来自范德堡大学医学中心的研究者就通过研究发现了癌细胞对药物西妥昔单抗产生耐药性的一种新型非遗传性原因，相关研究刊登于国际杂志Nature Medicine上。医学博士Robert Coffey

说道，这就好像我们在灯柱底下看一样，我们不仅看到了基因，还发现了基因突变;我们所发现的是另外一种形式的耐受性，并不是由于基因突变，而是药物耐受性的一种表观遗传学模式所致。

研究者利用3D细胞培养系统来培养结肠癌细胞，最开始这些细胞对西妥昔单抗敏感，当接触西妥昔单抗四个月后，研究人员在培养系统中发现了耐药性的细胞克隆;随后研究人员对这些细胞进行研究来评估和西妥昔单抗耐药性相关的基因突变，但他们并未发现任何异常。一旦研究人员排除了任何已知的耐药性遗传原因后，他们对于一些有趣的发现越感兴趣，这就驱使他们会不断深入思考。

【3】Cancer Cell：死了都要癌!死亡的癌细胞竟会使活着的胶质瘤细胞更耐药

doi：11.2018.05.012

凋亡细胞外囊泡(apoptotic extracellular vesicles，apoEVs)可以促进产生更恶性、更耐受治疗的神经胶质瘤(glioblastoma，GBM);apoEVs特异性富含剪接体蛋白和snRNAs;apoEVs会影响受体GBM细胞的mRNA剪接;RBM11是导致apoEVs介导的受体GBM细胞发生恶性变化的部分原因所在。

像GBM这样的恶性肿瘤中持续增殖的肿瘤细胞周围掺杂着许多凋亡的细胞，但是研究人员此前并没有注意过这些凋亡细胞和活细胞之间的细胞间信号交流。在近日一项发表在《Cancer Cell》上的研究中，来自阿拉巴马大学伯明翰分校的研究人员发现凋亡的GBM细胞竟然可以通过分泌富含不同剪接体组分的apoEVs来促进存活的GBM细胞持续增殖，并提高它们耐受治疗的能力。

apoEVs会改变受体GBM细胞的RNA剪接，因此促进这些细胞向着更耐药、更恶性、更容易迁移的表型转变。

【4】JEM：联合疗法破解结肠癌耐药难题!

doi：10.1084/jem.20171455

在结直肠癌中，驱使肿瘤进展的信号通路是很有潜力的系统治疗靶标。除了WNT和MAK通路之外，大多数肿瘤中也发现了NOTCH信号的激活。

近日，来自德国慕尼黑大学的研究人员在David Horst教授的带领下发现高NOTCH活性标志着一种结肠癌细胞亚群，它们的WNT和MAPK信号水平低下，同时具有显著的上皮表型特点。靶向MAPK信号通路的药物对肿瘤生长的抑制作用有限，会引起NOTCH高活性的癌细胞扩增，而一旦靶向NOTCH，高MAPK活性的癌细胞又会获胜。

【5】Cell：肿瘤耐药新突破!这种新疗法竟然专门杀伤耐药黑素瘤细胞!

doi：10.1016/j.cell.2018.04.012

本文研究亮点：1)BRAF抑制剂抵抗型黑素瘤的ROS水平升高;组蛋白脱乙酰化酶抑制剂会通过抑制SLC7A11来增加ROS水平;BRAF抑制剂抵抗性引起对组蛋白脱乙酰化酶抑制剂的易感性;在病人体内，组蛋白脱乙酰化酶抑制剂会选择性地杀伤耐药细胞。

采用BRAF和MEK激酶抑制剂治疗BRAF(V600E)突变的黑素瘤总是会产生耐药性，这通常由于有丝分裂元激活蛋白激酶(mitogen activated protein kinase , MAPK)通路再次激活导致。为了找到适合这些病人的新疗法，来自荷兰肿瘤研究所等机构的研究人员在Rene Bernards教授的带领下试图找到MAPK抑制剂抵抗性黑素瘤病人获得的缺陷。

【6】Nat Genet：冗余DNA对于癌细胞演化以及耐受性产生的影响

新闻阅读：The role of extra DNA in cancer evolution and therapy resistance

胶质瘤是最常见的恶性脑癌之一，常规疗法的治疗效果甚微，患者的两年存活率仅有15%左右。而最近一项研究发现神经胶质瘤内部不同细胞的个体差异，这些差异或许导致了治疗耐受性的产生。该研究的终极目标是寻找能够阻断胶质瘤恶化的通路。

为此，来自jackson lab的研究者们对小鼠肿瘤移植模型以及接受治疗前后的患者样本进行分析，探究了演化过程中基因组的变化趋势，相关结果发表在最近一期的《Nature Genetics》杂志上。在这一研究中，作者发现肿瘤的恶化往往是由染色体上的"冗余"DNA片段中的促癌基因介导。

通过对小鼠以及患者样本中的肿瘤细胞进行分析，作者发现发展阶段的同一细胞中一些基因的拷贝数存在明显差异。具体地，当癌基因的数量增加，即发生扩增，会导致癌化的发生或者维持癌化的特征。因此基因的扩增差异对于肿瘤的发展具有十分重要的作用。

【7】Oncotarget：肿瘤微环境如何介导癌细胞对常规化疗产生耐受性？

doi：10.18632/oncotarget.11121

近日，刊登于国际杂志Oncotarget上的一项研究报告中，来自Bellvitge生物医学研究所的研究人员通过研究揭示了肿瘤微环境在结直肠癌对疗法产生耐受性过程中的关键作用，结直肠癌是全球第四大常见的癌症，也是引发癌症患者死亡的主要原因。文章中，研究者揭示了肿瘤微环境中特定分子如何保护肿瘤细胞免于常规化疗方法的杀灭，对疗法产生耐受性是如今很多癌症患者面临的巨大治疗障碍，因此阐明癌细胞对疗法产生耐受性的机制就显得尤为重要了。

癌相关的成纤维细胞(CAFs)是和原发性肿瘤细胞非常相近的一类正常细胞，研究者David G. Mollerví表示，由CAF分泌的特定细胞因子、炎症趋化因子及其它可溶性因子能够诱导减缓细胞循环的过程，从而影响肿瘤细胞的增殖；当在常规化疗存在的情况下，诸如上述因子就会稳定并且激活分泌的下游蛋白，从而尽可能地减少疗法的效用，然而目前有报道表明，对许多细胞因子有偏好的JAK/STAT信号通路的抑制或许就可以逆转上述过程。

【8】免疫卫士竟然是肿瘤耐药帮凶

在癌症患者体内，肿瘤浸润B细胞(tumor-infiltrating B cell)往往被认为是免疫卫士。不少研究发现，肿瘤中这些细胞的水平与乳腺癌、肺癌、卵巢癌、宫颈癌等癌症的良好预后高度相关。科学家们也推断，这与B细胞的抗原呈递或抗体制造功能有关。

然而人体免疫系统的复杂程度远超我们的想象。在一些癌症中扮演卫士角色的B细胞，在另一些癌症中则成为了肿瘤的帮凶。一项来自多个研究机构合作的研究发现，在晚期黑色素瘤中，肿瘤浸润B细胞竟然会导致病情进展，以及对多种疗法的耐受。这个意外的结果今日在线发表于《自

然》子刊《Nature Communications》上。

研究人员关注的晚期黑色素瘤是一种难治的疾病。这些肿瘤细胞会对大部分疗法产生耐受，让患者得不到有效的治疗。了解这种难治疾病背后的耐受机制，对于攻克黑色素瘤来说非常重要。

目前，人们已经意识到了肿瘤微环境对于治疗的重要价值。在黑色素瘤中，科学家们发现了浸润T细胞与浸润B细胞的存在。前者与较好的预后有关，而后者虽然占到了所有浸润免疫细胞的三分之一，其功能却没有得到很好的阐明。因此，研究人员想要了解，肿瘤浸润B细胞是否也能为晚期黑色素瘤的治疗带来积极的影响。

【9】Cell Rep：肿瘤干细胞为什么耐受治疗!可能是由于这个通路!

doi：10.1016/j.celrep.2017.11.025

结肠癌是世界上第三大常见癌症以及第四大常见死因。结肠癌组织包含不同的细胞，这些细胞发挥着不同的作用以促进肿瘤生长。癌症的发展和转移被认为由一小群具有干细胞特点(包括具有自我更新、分化和耐药能力等)的细胞引起。这些肿瘤干细胞也是初期治疗成功后复发的原因。

作为OncoTrack项目的一部分，查理特综合癌症中心(CCCC)的Joseph Regan博士及其同事与马克斯普朗克分子遗传学研究所、格拉茨医科大学和拜耳公司的研究人员合作研究了一种靶向清除肿瘤干细胞的疗法。这种方法具有显著提高疗效的潜力，但是需要深入分析干细胞中相关的细胞交流信号通路以及调节这些通路的基因。

【10】iScience：科学家阐明癌症药物耐受性发生的分子奥秘

doi：10.1016/j.isci.2018.05.021

近日，一项刊登在国际杂志iScience上的研究报告中，来自奥塔哥大学的研究人员通过研究阐明了为何帮助治疗转移性黑素瘤的新型癌症疗法无法总是在患者机体中发挥作用，相关研究或能帮助研究人员开发新型策略来预测哪些患者能因特定药物的治疗而获益。

研究者表示，文章中我们发现了为何诸如纳武单抗(nivolumab)和派姆单抗(pembrolizumab)等新型免疫检查点抑制疗法无法在很多癌症患者机体中发挥作用，2016年新西兰政府首次批准这两种药物用来治疗转移性黑色素瘤。新型免疫疗法药物的开发或许预示着癌症治疗的重大进展，当这些疗法能够有效治疗某些黑色素瘤患者时，其却对另外一部分癌症患者并没有作用，而且大多数患者最后都会对免疫疗法产生一定的耐药性。

免疫检查点机制的一个关键组分就是癌细胞表面一种被称之为PD-L1的特殊蛋白，其能够潜在接受或阻断癌症免疫疗法的效力。这项研究中，研究人员表示，表观遗传学修饰(DNA修饰)并不能直接改变DNA的序列，但却能够改变细胞使用特殊基因的频率，即特异性的DNA甲基化，从而就会影响癌细胞表面是否会表达PD-L1蛋白。研究者Chatterjee长期从事于癌症转移的表观遗传学研究，他表示，黑色素瘤是一个全球性的问题，但新西兰人群的发病率较高，因此我们就需要投入大量精力去深入剖析其中的原因。

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