
Nature：利用CRISPR改善化疗药物甲氨蝶呤的抗癌疗效

作者：writer 来源：本站

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/1197.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18日，作为一种经典的化疗药物，甲氨蝶呤(methotrexate)已在临床上使用了将近70年。它的基本作用机制是众所周知的。这种药物抑制二氢叶酸还原酶(DHFR)，其中DHFR是一种产生被称作四氢叶酸(THF)的叶酸功能形式的酶。THF是制备核酸---比如携带细胞遗传信息的DNA和参与蛋白表达的RNA---所需的原料所必不可少的。细胞增殖必须复制它们的DNA，因此它们需要大量的THF，而且即便不发生分裂的细胞需要产生RNA，它们也需要THF。

甲氨蝶呤经常被用来治疗一种被称作急性淋巴细胞白血病(ALL)的儿童白血病，而且当作为一种多层面治疗计划的一部分时，它是高度有效的。但是这是有代价的。鉴于甲氨蝶呤不仅会损害癌细胞，而且也会损害健康组织，因此必须非常小心地使用它。对接受高剂量甲氨蝶呤治疗(这是针对ALL的一种主流的治疗方法)的儿童患者来说，这可能意味着需要在医院度过几天以便接受严格的临床监测。

对其他类型的癌症而言，甲氨蝶呤的疗效是更加不确定的。比如，在小儿骨肉瘤(pediatric osteosarcoma)中，仅65%的患者作出反应。不幸的是，医生们当前无法确定谁将会作出反应和谁将不会作出反应。

在一项新的研究中，来自美国麻省理工学院怀特黑德生物医学研究所的David Sabatini、Sabatini实验室博士后研究员Naama Kanarek及其同事们开创性地利用CRISPR/Cas9基因组编辑技术筛选参与甲氨蝶呤敏感性的因素。他们取得的一组令人吃惊的发现指出组氨酸降解是癌细胞对甲氨蝶呤敏感的一种重要的决定因素。这一发现不仅有助于阐明甲氨蝶呤的生物学特性，而且也提示着一种简单的膳食补充剂可能有助于扩大它的治疗窗口和降低它的毒性。相关研究结果于2018年7月11日在线发表在Nature期刊上，论文标题为Histidine catabolism is a major determinant of methotrexate sensitivity。

如今，Kanarek开展的CRISPR/Cas9筛选结果进一步有助于阐明甲氨蝶呤的分子机制。她和她的同事们发现另一种被称作FTCD的酶也参与组氨酸降解。令人关注的是，FTCD也需要THF发挥它的功能，不过不同于作为甲氨蝶呤的主要靶标的DHFR的是，FTCD并不是甲氨蝶呤的主要靶标。尽管这两种酶对THF存在着不同的需求，但是它们都从相同的THF库中获取它。

在正常情形下，这个THF库是非常充足的，因此这两种酶不会竞争THF资源，即便是在快速分裂的细胞中，也是如此。但是当THF的数量有限---就像接受甲氨蝶呤治疗的细胞中的那样---时，情况就完全不同了。就这种情形而言，FTCD的活性就存在严重的问题，这是因为THF库中没有足够的THF来支持细胞增殖和组氨酸降解。当这种情形发生时，细胞就会死亡。这让Kanarek更

多地考虑组氨酸：这种氨基酸是否可以提供一种方法来调整FTCD的活性，并且利用癌细胞自身的代谢，让它们对甲氨蝶呤更加敏感呢？为了探究这个问题，这些研究人员通过将人白血病细胞移植到免疫受损小鼠的皮肤下培育出白血病小鼠模型。其中的一小部分小鼠接受甲氨蝶呤和组氨酸注射。

Kanarek猜测这种组合拳打击应当会提高FTCD的功能，更快地消耗THF库中的THF，从而使癌细胞对甲氨蝶呤的杀癌作用更加敏感。这正是Sabatini团队观察到的结果。值得注意的是，这些实验涉及注射低于正常剂量的甲氨蝶呤，这提示着癌细胞应当对这种抗癌药物更加敏感。再者，这些实验还包括一种称为SEM的人白血病细胞系，这种细胞系携带着与患者预后特别差相关的特定基因突变，这进一步突出了组氨酸降解通路削弱癌细胞防御的能力。如今，Kanarek和她的同事们正在努力通过开展进一步的临床前研究来扩展这些初步的研究结果，并确定如何最好地评估组氨酸补充剂对癌症患者的潜在益处。他们的最终目标是：进行临床试验来评估组氨酸改善甲氨蝶呤在人体中的疗效的能力。

除了让癌细胞对甲氨蝶呤更加敏感外，这项新的研究也有望解决另一项治疗挑战：确定哪些患者将对药物作出反应或不作出反应。另外的两种酶与FTCD一起降解组氨酸。其中的一种酶(被称作HAL)的水平似乎与癌细胞对甲氨蝶呤的敏感性相关：具有高水平HAL的癌细胞往往对这种药物更加敏感。还需开展更多的研究来确定这种相关性是否扩展到更广泛的患者样本，以及它是否具有临床预测价值。尽管如此，Kanarek和她的同事们已经开始在这方面开展研究工作了。这些研究人员还想要研究HAL水平是否能够预测淋巴瘤患者对甲氨蝶呤作出的反应。

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