
苏州医工所肿瘤多药耐药现象发生机制研究取得进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/13455.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！

随着工业发展与环境恶化，癌症威胁着人类健康。化疗是目前肿瘤治疗的主要手段之一，但其疗效往往受多药耐药现象的限制。这一现象导致化疗药物失效，还会使其对多种结构不同、作用靶点不同的药物产生耐药性，因而成为肿瘤复发、转移以及90%以上化疗患者死亡的主要原因。

自1970年首次发现以来，以多药耐药蛋白、多药耐药相关蛋白为代表的ABC转运蛋白（ATP Binding Cassette Transporters）即被认为是肿瘤细胞产生多药耐药现象的主要原因。之后研究展开长期探索，筛选有效抑制剂以克服多药耐药现象，收效甚微。这是由于多药耐药蛋白的内在调控机制很大程度上处于未知。同时，纳米粒子因其粒径较大及独特的增强渗透滞留效应（纳米颗粒及一些大分子药物更易渗透进入肿瘤组织并长期滞留的现象）而越来越多的被尝试用做药物载体以绕过多药耐药现象。进一步研究表明，纳米粒子自身或起到转运蛋白抑制剂或诱导剂的作用，反而有助于或不利于肿瘤治疗。因而使ABC转运蛋白与纳米粒子之间的相互作用更复杂，需要进一步研究。

近日，中国科学院苏州生物医学工程技术研究所蛋白质组学中心团队以肺癌细胞（A549）及宫颈癌细胞（Hela）系为模型，以纳米金及二氧化钛纳米粒子为代表，探究了其ABC转运蛋白的可能作用。结果表明，由于所用粒径较大，ABC转运蛋白并未介导纳米粒子的外排与直接解毒。而当所用的几种纳米粒子浓度提高至具有明显肿瘤细胞致死效应时，存活的细胞中ABC转运蛋白表达水平及功能显著上升，且该蛋白显著降低了细胞中的活性氧水平，从而起到保护细胞的功能。通过对孕烷X受体PXR和氧化应激相关因子Nrf2进行抑制的结果表明，PXR与Nrf2参与了这一非特异性的ABC转运蛋白调控。

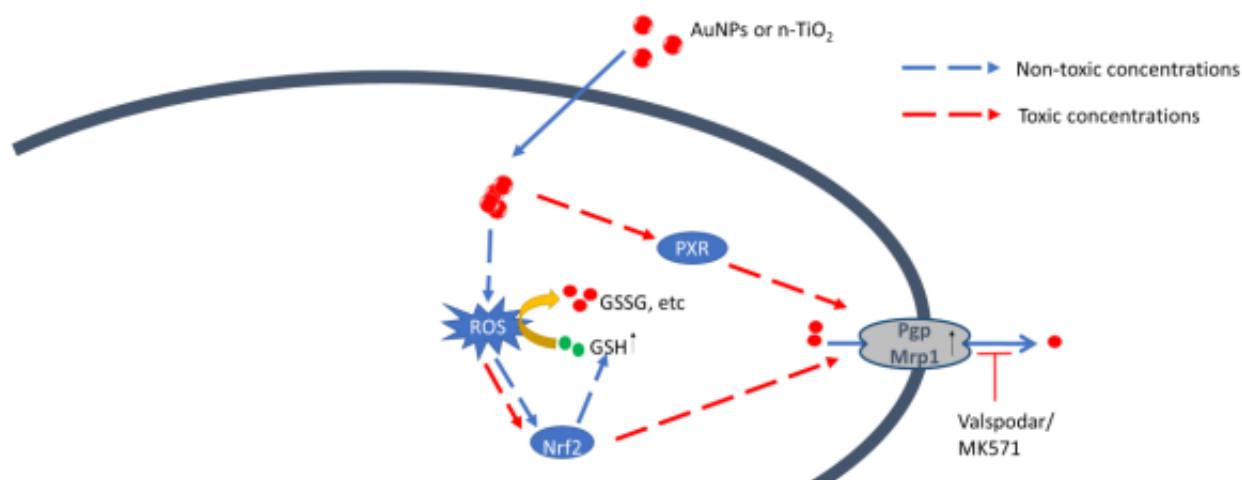
多药耐药现象被认为是化疗药物使用后对肿瘤细胞中转运蛋白的诱导作用造成的，但研究无法解释上升的转运蛋白可对几乎所有的化疗药物产生抗性，且针对转运蛋白的特异性抑制剂无法起到预期的效果。该研究对这一现象提供了可能的解释，即多药耐药蛋白可能针对威胁细胞存亡的氧化应激压力进行上调，并通过外排氧化产物解毒。同时，仅针对特定多药耐药蛋白进行抑制的处理，无法避免各种转运蛋白之间的相互补偿效应。在此情况下，针对调控转运蛋白上升的主要转录因子进行靶向抑制可能具有更好的效果。

相关研究成果以 *Involvement of ABC transporters in the detoxification of non-substrate nanoparticles in lung and cervical cancer*

cells为题，发表在 *Toxicology*

上。研究工作得到国家自然科学基金、中科院青年创新促进会、江苏省自然科学基金等的资助。

论文链接



纳米金及二氧化钛诱导肿瘤细胞中ABC转运蛋白的作用机制。纳米粒子进入细胞后，肿瘤细胞通过消耗细胞内的GSH实现初步解毒，但当GSH被消耗过度后所产生的大量氧化产物将诱导转运蛋白表达，上升的转运蛋白通过外排氧化产物来降低细胞内的过氧化压力，进而实现解毒。该过程中，转录因子PXR与Nrf2起着重要的调控作用。

研究团队单位：苏州生物学工程技术研究所

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://www.iikx.com)转发