
研究发现逆转结直肠癌细胞铂类耐药的新策略

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/17593.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！

2月28日，《信号转导和靶向治疗》杂志在线发表了中山大学肿瘤防治中心教授徐瑞华团队最新研究成果。该研究发现逆转结直肠癌细胞铂类耐药的新策略。研究团队对结直肠癌患者肿瘤组织中半胱氨酸脱硫酶表达水平和临床指标进行相关性分析，发现高表达半胱氨酸脱硫酶的患者对奥沙利铂有效率低、预后差。

含奥沙利铂化疗方案是晚期结直肠癌患者最常用的方案，化疗耐药是治疗失败的主要原因。因此，迫切需要揭示耐药机制，寻求有效的干预策略来提高化疗敏感性，进而改善结直肠癌患者的生存和预后。

代谢重编程是肿瘤细胞的重要特征。代谢酶在代谢重编程中发挥着不可或缺的作用，其异常表达或活性与肿瘤发生、进展及化学敏感性密切相关，靶向和抑制这些代谢酶可用以提高肿瘤细胞的化学敏感性。铁硫簇代谢参与多种细胞生物学过程，包括铁稳态、能量代谢和脂质生物合成等。铁硫簇代谢在结直肠癌化疗敏感性中的作用和机制仍有待阐明。

在本项工作中，研究人员发现了结直肠癌细胞对奥沙利铂耐药的新机制，铁硫（Iron-sulfur, Fe-S）簇合成酶半胱氨酸脱硫酶依赖其Ser293磷酸化水平抑制结直肠癌细胞发生多种细胞死亡，进而降低肠癌对铂类的敏感性，半胱氨酸脱硫酶缺失可增敏肠癌细胞对奥沙利铂的敏感性。

研究人员利用CRISPR-Cas9代谢酶基因敲除文库体内筛选影响结直肠癌细胞奥沙利铂化疗敏感性的代谢酶基因，发现半胱氨酸脱硫酶基因在奥沙利铂处理组明显增加；体内、外实验显示，半胱氨酸脱硫酶缺失明显增加结直肠癌细胞对奥沙利铂的敏感性。

进一步开展机制研究发现，敲降半胱氨酸脱硫酶增强铂类化疗药介导的氧化应激压力，诱导结直肠癌细胞同时发生多种细胞死亡，包括细胞凋亡、细胞坏死性凋亡、细胞焦亡和铁死亡。同时，铂类药物处理能明显增加半胱氨酸脱硫酶蛋白丝氨酸磷酸化修饰水平，进一步实验发现半胱氨酸脱硫酶受转录因子MYC的转录调控，并依赖其Ser293磷酸化水平抑制结直肠癌细胞发生多种细胞死亡。

该研究首次发现抑制半胱氨酸脱硫酶能够增强铂类化疗药介导的氧化应激压力，从而诱导结直肠癌细胞发生多种细胞死亡，增加铂类药物敏感性，表明代谢酶半胱氨酸脱硫酶是具有前景的铂类药物疗效预测指标，同时也是潜在的联合治疗靶点。（来源：中国科学报朱汉斌）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41392-022-00889-0>

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。

作者：徐瑞华等 来源：《信号转导和靶向治疗》

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