
聚焦“铁死亡”三阴性乳腺癌治疗找到新策略

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/20441.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！

聚焦“铁死亡”三阴性乳腺癌治疗找到新策略。10月17日，《细胞代谢》在线发表复旦大学附属肿瘤医院乳腺外科教授邵志敏、江一舟团队的最新研究。该研究发现，铁死亡在三阴性乳腺癌复旦分型的其中一个亚型——腔面雄激素受体型(LAR)中表现更为活跃，以谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)为核心的谷胱甘肽代谢在LAR型三阴性乳腺癌铁死亡调控中具有重要地位。

GPX4抑制剂联合免疫治疗可能成为LAR型三阴性乳腺癌的潜在新治疗策略。

探索精准治疗新策略

三阴性乳腺癌是乳腺癌大家族中的一员，相较于其他亚型，其异质性高、预后差、复发转移风险高，因而成为乳腺癌研究中亟需攻克的顽固堡垒。

从2019年起，该团队针对三阴性乳腺癌开展了系列攻关，从复旦分型的提出，到FUTURE(一项针对最难治三阴性乳腺癌进行的分型及基因检测研究)系列精准治疗临床试验的开展，团队成功将多线治疗无效的晚期三阴性乳腺癌患者的客观缓解率(接受某种治疗的患者中，病情缓解人数占总人数的比例)从10%提高到29%，极大地改善了三阴性乳腺癌患者的预后。

然而，复旦分型仍需丰富和完善。部分三阴性乳腺癌，如LAR分子亚型，对现有的精准治疗策略不太敏感，仍是三阴性乳腺癌中的一个治疗难题。为此，邵志敏、江一舟带领团队从蛋白、代谢、免疫、微生物等多个角度不断深化复旦分型，探寻新的治疗靶点，以期待突破部分三阴性乳腺癌亚型的治疗瓶颈。

发现铁死亡特征

通过前期对三阴性乳腺癌‘复旦分型’的完善，我们已经证实代谢和免疫视角下的治疗方案可能对三阴性乳腺癌的精准治疗带来明显获益。邵志敏表示，‘铁死亡’是近年发现的与代谢密切相关的调节性细胞死亡方式，在肿瘤研究领域表现活跃，我们尝试从该角度入手研究，以发现新的三阴性乳腺癌治疗突破口。

细胞的花样死亡有多种形式，铁死亡是其中一种。这种形式的死亡是由铁依赖的脂质过氧化驱动而得名，特点是容易受到多条代谢通路的调节。通过大样本转录组与代谢组数据研究，团队首先系统性解析了三阴性乳腺癌的铁死亡特征。

研究发现，铁死亡相关的细胞代谢通路和代谢物均在LAR型乳腺癌中高度活跃，提示其可能是对

铁死亡最敏感的亚型。另一方面，以GPX4为核心的谷胱甘肽代谢在LAR亚型中显著上调，是该亚型肿瘤最主要的逃避铁死亡的途径。

进一步的机制研究发现，雄激素受体(AR)是调控LAR亚型铁死亡的关键因子。然而AR对三阴性乳腺癌铁死亡的调控作用是正负双向的，既可以促进GPX4的表达协助肿瘤细胞逃避铁死亡，又可以增加铁死亡相关的不饱和脂质的合成。这可能部分解释了临床试验中AR受体抑制剂治疗LAR型乳腺癌疗效不佳的原因。

有望成为精准治疗新靶点

团队进一步利用小鼠模型、类器官模型和回顾性临床试验数据，探索靶向铁死亡在LAR亚型中的临床价值。结果发现，GPX4抑制剂不仅可通过促进铁死亡抑制肿瘤，还可重塑肿瘤免疫微环境，使LAR亚型肿瘤冷转热。GPX4抑制剂与免疫治疗联用，可以进一步激活肿瘤微环境中的T细胞，双药治疗的疗效显著高于单药治疗。该结果表明靶向铁死亡与免疫治疗的联用，可能是LAR亚型乳腺癌的精准治疗的新方向。

本项研究是我们三阴性乳腺癌研究体系的进一步拓展，研究模式也十分新颖。江一舟表示，研究从关键临床问题出发，选择新颖的角度，在充分利用多组学数据的基础上，结合扎实的实验论证，最终回归临床治疗。

聚焦关键临床科学问题，开展对病人真正有用的研究是邵教授对我们的一贯要求。该团队成员肖毅说，作为年轻一辈，我们有幸站在‘巨人的肩膀上’，不断拓展三阴性乳腺癌精准治疗的深度和广度，希望能为更多患者带来福音。(来源：中国科学报张双虎 黄辛)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.09.021>

作者：邵志敏等 来源：《细胞代谢》

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