

---

# EMBO J：揭开困扰科学家的百年难题！为何癌细胞会选择无效的方式生长繁殖？

作者：writer 来源：本站

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/2046.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9月13日讯，近一个世纪以来，科学家们在癌细胞中观察到了一种奇怪的行为，即癌细胞更喜欢利用低效率的通路来产生能量，正常细胞能够利用有氧糖酵解的方式使用普天堂来产生36个储存能量的ATP分子，而大部分癌细胞尽管在氧气存在的情况下，其也会选择开启无氧糖酵解的方式来产生两个ATP分子。

这就是所谓的沃伯格效应，该过程依赖于一类名为乳酸脱氢酶的特殊酶类，而其中的乳酸脱氢酶A(LDHA)是最突出的成员之一，抑制LDHA就能够阻断癌细胞产生其生长和生存所需要的能量，但研究人员并不清楚如何能更加有效地抑制LDHA，很大程度上是因为缺乏能在体内发挥作用的药理学抑制剂。

近日，一项刊登在国际杂志EMBO Journal上的研究报告中，来自Sanford Burnham Prebys医学探索研究院的科学家们利用遗传学和药理学方法进行研究发现，阻断LDHA或许仅会对黑色素瘤细胞产生有限的效应，因为其会被更改能量的产生;文章中，研究人员鉴别出了一种由ATF4分子驱动的替代生长通路，同时也揭示了一种药物开发的潜在新型靶点。

研究者Gaurav Pathria博士说道，我们开始着手研究当LDHA被抑制后会对黑色素瘤细胞产生什么样的影响，通过研究我们发现，ATF4信号通路能够促进黑色素瘤细胞收集必要的氨基酸来维持肿瘤生长和生存，从而对LDHA的抑制作用产生影响，研究者认为，利用LDHA靶向药物联合作用该通路或许就能帮助开发治疗黑色素瘤的新型疗法。

每年有超过9000名美国人因黑色素瘤而死亡，在过去10年里，靶向作用BRAF和MEK蛋白的个体化疗法将黑色素瘤患者的生存率延长了数月甚至数年，在超过一半的黑色素瘤患者中都能发现这两种特殊蛋白，然而癌细胞会不断适应疗法并且躲避这些药物的作用，即使当患者明显恢复后，癌细胞也会让患者重新回归至疾病状态。研究者Ronai说道，在我的整个职业生涯中，黑色素瘤已经从一种难治的疾病变成了一种潜在的可战胜的癌症，尽管如今黑色素瘤患者能够得到有效的治疗，但患者很快会对所使用的药物产生耐受性，因此研究人员就需要开发出一种新型靶向药物来对患者进行治疗。

## 从ATP到氨基酸

当LDHA被阻断后，黑色素瘤细胞中就会发生多种改变，这些细胞会从产生ATP的有氧糖酵解模式转化成为消耗谷氨酰胺的模式，研究者发现，ATF4能够驱动这一过程，其会呼吁细胞收集更

---

多的氨基酸，氨基酸水平的增加会激活名为mTORC1的主要生长调节子，从而促进癌症生长;阻断LDHA和mTORC1就会抑制癌细胞生长，这也就揭示了靶向作用该通路的治疗潜能，此外研究人员或许还能找到其它潜在的靶点，包括谷氨酰胺的代谢、MAPK通路等。

研究者表示，当他们对来自耐药性黑色素瘤患者机体的肿瘤样本进行观察分析后发现了类似的结果，即ATF4相关的代谢信号通路的水平会在患者样本中升高，这也就表明，癌细胞会利用相同的ATF4驱动生存通路来继续生长。研究者Pathria补充道，本文研究中我们清楚地解析了困扰科学家们近百年的沃伯格效应，即为何癌细胞更喜欢利用一种无效的通路来促进其生长。

研究者发现，相比ATP分子而言，癌细胞更渴望氨基酸，或许其快速生长的细胞会发现看似无用的沃伯格效应实际上会搞笑利用氨基酸来促进癌细胞生长，本文研究结果或能帮助研究人员有效理解限制氨基酸的使用如何在分子水平上影响癌细胞，此外本文研究还能帮助研究人员阐明更多癌细胞的脆弱点以及潜在的疗法靶点。

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