
登上《自然》！老药新用逆转肿瘤耐药

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/27944.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！

登上《自然》！老药新用逆转肿瘤耐药

。放化疗是癌症治疗的重要手段，但随着治疗，肿瘤细胞会逐渐产生耐药性，给治疗带来巨大挑战。

中山大学附属第七医院（深圳）教授何裕隆、张常华团队和中山大学孙逸仙纪念医院、英国癌症研究院的研究人员合作，首次确认了一种DNA修复蛋白（NBS1）乳酸化修饰在肿瘤化疗耐药中的关键调控作用，并创新性地提出通过靶向抑制NBS1的乳酸化修饰或调控乳酸代谢通路，逆转化疗耐药的全新方案。相关研究7月4日发表于《自然》。

在动物实验中，研究团队首次证实司替戊醇可阻断DNA损伤修复，有效提高肿瘤放化疗敏感性，显著抑制肿瘤生长并延长小鼠生存期。目前，该团队已启动临床研究，招募常规治疗无效的腹膜转移癌患者进行前瞻性 期临床试验。



何裕隆（右）、张常华（中）在做手术。受访者供图

破解百年谜题

“肿瘤细胞非常‘狡猾’。”张常华告诉《中国科学报》，“临床上，放化疗、靶向药物初期疗效通常很好，但五六个疗程后就开始出现耐药性。此前虽然很多团队都在进行耐药机制研究，但一直缺少解决肿瘤耐药问题的有效措施。”

中山大学附属第七医院有多个团队长期关注肿瘤耐药机制问题。令人头痛的是，尽管研究人员一直紧锣密鼓地进行基因突变、信号通路和代谢途径等多个方向的探索，但仍不能彻底扭转患者白细胞一天天降低、肝功能受损严重、神经细胞受到伤害的局面。

2019年，一篇《自然》上的论文，吸引了张常华团队博士后陈恒星的注意。

“当时看到美国芝加哥大学教授赵英明团队发表的论文，首次揭示了乳酸可以作为酰化修饰的供体，调控底物蛋白功能。”陈恒星说，“这立即引起我的兴趣——临床上，我们和乳酸打过很多‘交道’。”

在放化疗过程中，患者肿瘤组织出现乳酸脱氢酶和乳酸“高表达”情况是临床已知的现象。学界一直认为，乳酸是一种“代谢废物”，因此这种“高表达”并未引起研究人员太多关注。赵英明

团队的论文指出乳酸并非代谢废物，这让陈恒星产生了好奇心。

“既然乳酸是能调节生理、病理过程的代谢分子，肿瘤细胞产生那么多乳酸做什么？”陈恒星猜测，“乳酸可能在肿瘤存活中发挥了一定作用。”

在不久后的组会上，陈恒星汇报了阅读文献的心得和疑问，这让张常华“眼前一亮”。

“过去乳酸的作用问题一直被忽视，蛋白乳酸化修饰调控功能是一个全新科研视角。”张常华说，“我高兴的是恒星不但提出一个非常有创新性的想法，而且在此基础上做了很多资料整理和样本分析，我们当时就判断这应该是个可行的研究方向。”

在肿瘤放化疗过程中，肿瘤细胞不断受到药物攻击，导致DNA双链发生断裂。如果攻击继续，肿瘤细胞会因此死掉。遗憾的是，此时肿瘤细胞会紧急召集自己的“急救团队”，迅速修复断裂的DNA。

“乳酸相当于肿瘤细胞的‘医生’。肿瘤细胞产生大量乳酸，为的是在DNA断链后，能迅速‘自救’。”陈恒星说。

100多年前，科学家就发现肿瘤细胞和正常细胞的蛋白、脂肪等代谢模式相似，只有糖代谢情况不同。正常细胞在无氧情况下才产生乳酸，比如剧烈运动后身体酸痛，但肿瘤细胞无论有氧还是无氧代谢，均会产生大量乳酸。肿瘤细胞这种糖酵解方式被称为有氧糖酵解。尽管人们早就发现肿瘤细胞倾向于通过糖酵解途径产生能量，但一直未弄清为什么肿瘤细胞会以这种方式进行糖代谢。

“100年来，人们一直在讨论肿瘤有氧糖酵解的作用，却从未说清楚。这项研究回答了这个问题，即肿瘤细胞通过产生乳酸，使蛋白质进行乳酸化修饰，从而迅速修复肿瘤细胞DNA断裂的双链，促进自身修复和存活。”张常华说，“这解答了一个百年未解的谜题。”

痛击癌细胞“急救团队”

发现乳酸在肿瘤细胞DNA修复中的作用机制后，研究团队并未选择快速发表论文，而是决定搞清楚该机制并找到一种可以转化的药物，让科研成果真正造福肿瘤耐药患者。

“听到他们有这样的想法我很欣慰。”张常华说，“发现这个重要机制已经可以发表一篇非常有分量的论文了，但大家一致认为应该把研究做得更深入些，发一篇既有机理，又有临床转化价值的文章。这才是医者和科研工作者该做的。”

2020年，联合团队在各方支持下正式启动相关研究。“如果将化疗药物比作警察手中的武器，肿瘤细胞就可以看作歹徒。‘歹徒’受伤后，会立即召唤他的‘急救团队’修复伤口。”陈恒星解释说，肿瘤细胞为存活下来，会迅速启动修复机制，修复DNA断链，使得肿瘤细胞“逃逸死亡”，从而产生耐药现象。

因此，阐明乳酸在肿瘤细胞DNA修复中的作用机制后，研究团队靶向抑制乳酸，研发提高放化疗敏感性的治疗方案。

“就像警察一边攻击歹徒，一边攻击歹徒的急救团队，让歹徒受伤后无法自救，从而迅速制服歹

徒。”陈恒星说，这就好比军事战术中常用的“围城打援”，在围攻肿瘤细胞的同时，打掉前来“增援”的乳酸，最终消灭肿瘤细胞。

老药新用“捡到宝”

后续研究中，研究团队发现乳酸脱氢酶抑制剂司替戊醇确实可以抑制肿瘤细胞乳酸的产生和乳酸化过程，从而破坏细胞DNA修复机制，使肿瘤细胞重新对放化疗药物敏感。

在动物实验中，研究人员发现在对照组肿瘤小鼠存活30多天的情况下，该药和顺铂联合用药后，实验小鼠经过70天（该实验只观察了70天）后依然活跃。

“我们发现司替戊醇可以作为放化疗增敏剂和其他药物配合使用，使原本产生耐药性的肿瘤细胞变得敏感。”张常华说，“它的意义还在于，原来的放化疗在药物不敏感后要不断加大剂量，导致毒副作用不断增大。司替戊醇增敏后，不用增加放化疗剂量也能有良好的疗效，降低了放化疗对人体正常细胞的伤害。”

此外，该研究还拓宽了进行DNA损伤修复研究的思路。此前科学家已充分认识到正常人体细胞DNA损伤的危害，却没有理想的解决办法，而该机制加深了人们对正常细胞DNA损伤修复问题的了解。

更关键的是，司替戊醇作为治疗儿童癫痫的药物，已经在临床上使用了多年。

“这属于‘老药新用’，司替戊醇在世界多个国家和地区上市，安全性已经明确，我们可以直接从剂量、适应证和有效性的临床试验开始。”张常华说，“因为是和其他药物联合使用，现在需要确定药物的剂量参考范围和安全范围，一期临床研究成功后就可以开展多中心随机对照有效性研究。”

很多肿瘤患者经过艰难的放化疗后依然未能幸免，这让像张常华一样有丰富临床经验的科学家非常痛心。

“从药物研发角度说，一生能做出一种药进入临床就非常令人振奋了。”张常华说，“如果司替戊醇最终能实现临床转化，切实帮助患者，对医务工作者来讲简直就像捡到了宝。”

团队成员蔡楠认为，虽然这是针对胃癌进行的研究，但分子机制适用于所有癌症。“这项研究从临床中发现问题，通过基础研究阐述了肿瘤耐药的分子机制，靶向蛋白乳酸化筛选出化疗增敏药物，研究非常完整。筛选出的老药更容易进入临床转化阶段，使患者更早受益。”

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41586-024-07620-9> 《中国科学报》(2024-07-04第1版要闻)
作者：张双虎 来源：中国科学报

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://iikx.com)转发