研究揭示肿瘤治疗中干预肿瘤细胞双硫死亡调控机制

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/31131.html

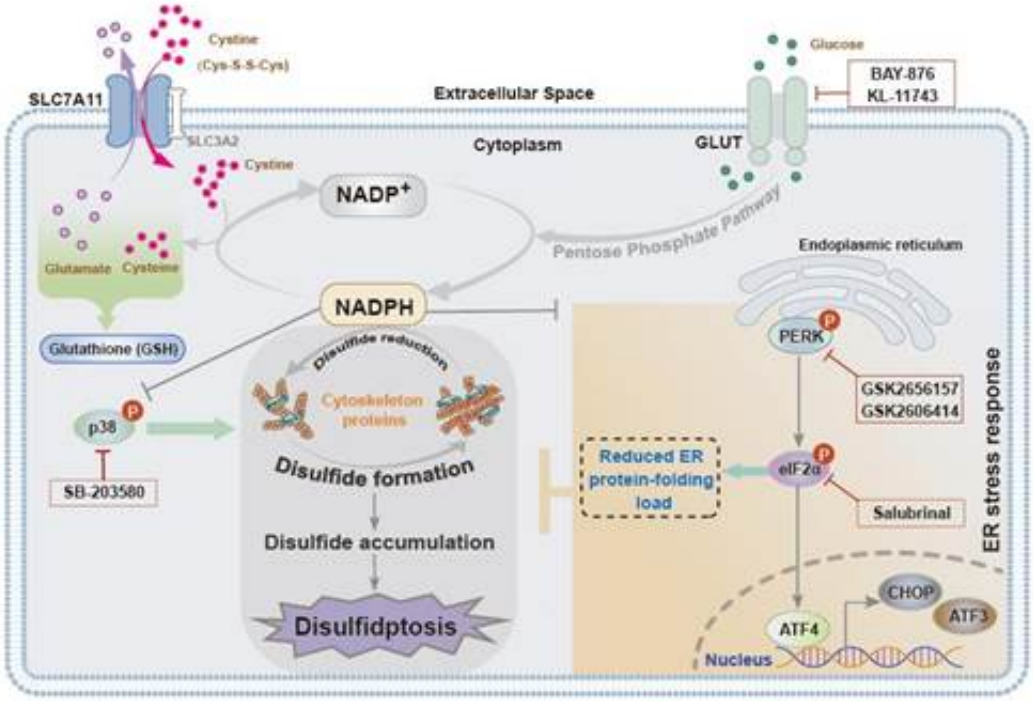
本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

研究揭示肿瘤治疗中干预肿瘤细胞双硫死亡调控机制

。近日，西安交通大学与杭州医学院团队合作研究发现，胱氨酸转运蛋白SLC7A11和葡萄糖剥夺导致的双硫死亡过程中伴随显著的内质网应激反应，并且该过程与葡萄糖缺乏时导致的线粒体功能受阻没有显著关联。通过药理学、遗传学和生理学等诸多实验体系证实，双硫死亡过程中的内质网应激反应依赖于SLC7A11介导的胱氨酸摄取，但并不是下游的谷胱甘肽合成代谢。相关研究成果发表在Advanced Science上。

细胞死亡调控异常在肿瘤、神经退行性疾病、组织缺血再灌注损伤中均发挥重要作用，解析细胞死亡调控的机制对于靶向干预细胞死亡过程进而治疗相关疾病具有重要意义。双硫死亡是由美国安德森癌症研究中心甘波谊教授课题组于2023年首次命名的一种全新的细胞死亡类型，它发生在胱氨酸/谷氨酸逆向转运蛋白SLC7A11高表达的肿瘤细胞中。在限制葡萄糖供给时，磷酸戊糖途径中还原型辅酶Ⅱ（NADPH）产生受阻，而SLC7A11摄取的胱氨酸会加速细胞内NADPH迅速耗竭，导致胞内骨架蛋白异常二硫键化修饰增加，从而诱发细胞双硫压力乃至细胞死亡即双硫死亡。但是，双硫死亡调控的信号途径和关键分子有待深入阐明，靶向双硫死亡调控途径在疾病治疗中的意义亟待明确。

该研究进一步利用内质网应激反应的激动剂和拮抗剂，证明该反应在双硫死亡中发挥保护作用，即抑制内质网应激可以促进无糖或葡萄糖转运蛋白抑制剂介导的双硫死亡。肿瘤细胞因其遗传背景改变发生代谢重编程导致“嗜糖”，因此靶向抑制葡萄糖代谢一直是肿瘤治疗研究中的热点。通过联合使用内质网应激抑制剂和葡萄糖转运蛋白抑制剂，在体内肿瘤模型中证实可以有效促进骨架蛋白二硫键化并抑制肿瘤的生长，提示干预双硫死亡调控在肿瘤治疗中的应用价值，为肿瘤靶向治疗提供新的策略和思路。



研究进一步利用内质网应激反应的激动剂和拮抗剂，证明该反应在双硫死亡中发挥保护作用。（课题组供图）

?

相关论文信息：https://doi.org/10.1002/advs.202408789

作者：严涛 来源：西安交通大学

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转发