
策反与背叛，这个团队解密乳腺癌组织的无间道剧本

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/33000.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！

策反与背叛，这个团队解密乳腺癌组织的无间道剧本。肿瘤究竟是一种什么疾病？

每当中国科学院杭州医学研究所（以下简称杭州医学所）、浙江省肿瘤医院教授胡海被问到这个问题，他除了告诉大家，肿瘤本质上是一种基因病，也不忘强调，肿瘤还是一种代谢病。因为任何肿瘤想要真正生长、转移扩散，都需要代谢的配合，为它们提供物质和能量。

最近，胡海团队联合多家单位的科研人员研究发现，乳腺癌细胞竟能利用一种常见的代谢物质——精氨酸，上演一场堪比谍战大片的策反行动，将原本协助剿灭癌细胞的免疫战士彻底策反成叛徒。

这场一直在肿瘤微环境中上演的暗战，经由发表在《癌细胞》上的研究论文第一次被完整呈现出来。

双面特工

作为常年聚焦乳腺癌代谢研究的临床科学家，胡海对精氨酸自然不陌生。

精氨酸是一种可以从多方面影响癌细胞和免疫细胞的关键代谢物。在癌细胞和免疫细胞的对抗战中，精氨酸可以被视为一种战略资源，攻防双方都可以策略性地利用它来达到各自的目的。

一方面，癌细胞可以利用精氨酸进行蛋白质合成，让自己不断生长增殖；另一方面，精氨酸也可以帮助抗肿瘤的主力——T淋巴细胞，增强其抗癌潜力。

可见，在这场肿瘤战争中，精氨酸就是一个双面特工。

但目前关于精氨酸的认知主要来自实验室证据。在人体中，这两种相互矛盾的作用究竟哪一种起主导？能决定这场战争最终走向的又是什么？

近年来，胡海团队在临床样本分析时，有了一些重要的发现。

他们检测了608名乳腺癌患者血清的氨基酸水平后发现，晚期乳腺癌患者的精氨酸水平显著升高，并且精氨酸水平与肿瘤分期高度正相关。

对乳腺癌的单细胞图测序分析显示，精氨酸生物合成的关键酶ASS1表达主要定位于肿瘤细胞，其在晚期肿瘤组织中异常高表达，这说明，癌细胞是肿瘤微环境中精氨酸的主要生产基地。

可问题来了。虽然癌细胞生产了大量精氨酸，但我们看到它自己消耗掉的精氨酸却很少，这跟以往的文献报道不一样。胡海百思不得其解。

癌细胞不要的精氨酸到底去哪儿了？它干了什么，才导致患者的肿瘤快速发展？顺着一连串科学问题，胡海团队完整破解了一场肿瘤组织的阴谋。

代谢阴谋

已有研究表明，巨噬细胞是一类非常独特的免疫细胞，它在不同情况下可以分化为抗肿瘤（M1样）或促肿瘤（M2样）两种截然不同的表型。而精氨酸就可以驯化巨噬细胞向坏的方向发展来帮助肿瘤。

不过，此次研究团队发现，巨噬细胞本身几乎没有生产精氨酸的能力，正是它们消耗了大部分癌细胞生产的精氨酸，目的是策反免疫细胞弃明投暗。

而在这场暗战中，精氨酸还不是最直接的致命武器。

在巨噬细胞内部，摄取的精氨酸被精氨酸酶代谢，这个过程强烈地驱动了多胺生物合成通路，导致细胞内多胺水平升高，进而成功激活了关键的核受体PPAR α 。这个被解除封印的基因立即启动，将巨噬细胞改造成了M2型叛徒。

不仅如此，这些叛徒继续和激活的PPAR α 沆瀣一气，释放出PD-L1、IL10、TGFB1等免疫抑制剂，让抗癌主力CD8 T淋巴细胞失效。

这场有关免疫逃逸的无间道大戏就发生在肿瘤微环境中。

胡海告诉《中国科学报》，肿瘤并不是孤立存在的，而是存在于一个复杂的生态系统中。

本质上说，肿瘤的生物行为都是由肿瘤细胞自身驱动的，特别是各种各样的基因突变、甲基化等，但肿瘤最终能否真正表现出恶性行为，比如增殖、转移、侵袭、耐药等，还取决于它和微环境之间博弈的结果。

肿瘤微环境包含了多种细胞类型，比如癌细胞、巨噬细胞、不同类型的T细胞以及血管内皮细胞等，它们之间存在着多种影响肿瘤发展的代谢交互。如果能精准地找到主导肿瘤发展的关键代谢途径，就可以开发靶向治疗策略。这也是胡海团队坚持肿瘤代谢研究的初衷。

目前，研究团队已经从精氨酸代谢机制中找到了抑制乳腺癌生长的新思路。无论是敲低PPARG转录激活所需的胸腺嘧啶DNA糖基化酶（TDG），或是使用抑制剂靶向细胞间的精氨酸-多胺代谢轴，都能最终通过调节免疫系统来抑制肿瘤生长。

胡海还透露，团队在动物模型实验中发现，最近FDA批准的一种可部分抑制脑胶质瘤进展的药物，对阻断肿瘤细胞-巨噬细胞之间的精氨酸代谢可以起积极作用，再联合免疫治疗，有望成为治疗乳腺癌的新策略。

未来我们还需要找到符合这一治疗策略的生物标志物，比如肿瘤合成精氨酸的关键酶ASS1，从而将这一治疗方案精准对应到真正适用的人群，真正实现肿瘤的精准治疗。

从实验室到临床

有心人也许会问，这场代谢阴谋里还有一个bug。已有文献曾提出，精氨酸也可以支持T细胞的抗肿瘤功能，这一作用为何消失了？

胡海团队通过整合小鼠实验模型与临床肿瘤样本分析，也找到了答案。他们发现，当小鼠免疫系统正常时，补充精氨酸会促进肿瘤发展；而在巨噬细胞或T细胞缺陷的免疫缺陷模型中，即使补充精氨酸，小鼠的乳腺癌生长也没有显著变化。最终，科研人员在进一步对临床病人的数据分析中确认，巨噬细胞利用精氨酸的竞争力比T细胞更强，这就导致精氨酸促癌作用占据了主导地位。

通过这项研究不难看出，已有关于精氨酸的基础研究报道与临床观察分析的结果存在差异。对此，论文共同通讯作者、杭州医学所特聘研究员李洪德解释：实验室研究容易关注精氨酸代谢对某一类细胞功能的影响，这些研究结果是重要的，也是相对独立的，缺乏对不同类型细胞间通讯的考虑，而人体真实的肿瘤环境却是复杂的，因此要从整体全面的角度分析科学问题，研究手段和研究模型也要更加接近临床的实际情况。

从实验室到临床，是医学基础研究的根本要求，它需要相向而行。但在现实中，基础研究常常脱离临床，而对大部分医生而言，很难从临床现象中提炼出真正的科学问题。

胡海坦言，要想弥合两个群体之间的鸿沟，其实没有特殊的路径，就得经常见面、聊天，互相了解最近都在关注什么问题。

作为临床-科研复合型的医学工作者，胡海始终坚持临床工作与基础研究相结合的工作模式。他告诉《中国科学报》，杭州医学所共有8个研究中心，每一个研究中心都有临床医生参与其中，且形成了工作机制，医生和研究所PI每周都有固定时间去彼此单位上班。只有这样，才有机会更加迅速地将临床问题转化成科学问题，再找到科学的解决手段，回归临床，形成闭环。（来源：中国科学报 胡珉琦）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2025.03.015>

作者：胡海等 来源：《癌细胞》

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