

Life Med 抗癌药物耐受的代谢调控

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/36919.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！

Life Med 抗癌药物耐受的代谢调控。 论文标题：Metabolic orchestration of drug-tolerant persister cells in cancer

期刊：Life Medicine

作者：Meng Nie, Zeping Hu

发表时间：15 Dec 2024

DOI：10.1093/lifemedi/lnae040

微信链接：[点击此处阅读微信文章](#)

肿瘤耐药性是临床癌症治疗的核心难题。目前研究已阐明获得性耐药形成的多维度机制，包括驱动基因的继发性突变、代偿性信号通路的异常激活以及肿瘤微环境的动态重塑等。值得注意的是，获得性耐药细胞在时空异质性和表型可塑性等多层次呈现高度复杂性，导致现有治疗手段难以实现根治性清除。因此，目前亟需发掘克服肿瘤耐药性的潜在新靶点和联合治疗新策略。

OXFORD
ACADEMIC



Life Medicine



Higher Education Press

JOURNAL ARTICLE

Metabolic orchestration of drug-tolerant persister cells in cancer

Meng Nie , Zeping Hu 

Life Medicine, Volume 3, Issue 6, December 2024, lnae040,

2010年，研究人员首次在非小细胞肺癌模型中鉴定出药物耐受持久性肿瘤细胞（drug-tolerant persister cells, DTPs）。这类特殊细胞亚群通过进入可逆的静息状态逃避初始治疗压力，最终发展为获得性耐药。过去十年的研究证实了DTPs在肿瘤耐药和复发中的关键作用，揭示了DTPs的表观遗传重塑和转录重编程机制，更重要的是，DTPs的动态可塑性提示代谢适应性改变可能是重要的驱动因素。基于此，探索DTPs的代谢演化规律和潜在干预靶点，已成为开发克服耐药新策略的重要突破口。近日，清华大学胡泽平研究员在Life Medicine上发表了题为Metabolic orchestration of drug-tolerant persister cells in cancer的亮点文章，阐明了代谢重塑在DTPs形成及肿瘤耐药演进过程中的关键调控作用。

代谢重塑对DTPs的调控作用

首先，多项研究揭示了DTPs与氧化应激密切关联。例如，醛脱氢酶（ALDH）通过清除活性氧（ROS）维持DTPs稳态，而药理学手段抑制ALDH活性可导致毒性ROS异常累积，进而引发DNA损伤和细胞凋亡。此外，谷胱甘肽过氧化物酶4（GPX4）被证实是DTPs存活的关键因子，而特异性抑制GPX4可诱导多种癌症DTPs发生铁死亡。另一项研究则揭示脂肪酸氧化代谢途径的异常激活在持续增殖型DTPs亚群中发挥重要作用。有意思的是，DTP生物学特征与胚胎滞育（embryonic diapause）存在显著相似性，其中，脂质代谢调控可能是DTPs形成与胚胎滞育的共同分子基础。近期，研究人员利用单细胞多组学系统绘制了肿瘤细胞在药物治疗压力下的动态适应轨迹，提出抗性连续体（resistance continuum）的理论模型。该过程涉及转录重编程、表观遗传改变和代谢重塑等多层次的调控。重要的是，这项研究利用基于CRISPR代谢基因文库筛选技术系统解析了耐药连续演化过程中的代谢依赖性，包括核苷酸代谢、戊糖磷酸途径、胆固醇代谢相关等通路改变，并提出靶向代谢脆弱性的创新治疗策略。

神经递质乙酰胆碱是驱动DTPs形成的关键因素

近日，研究人员揭示了神经递质乙酰胆碱（acetylcholine, ACh）在非小细胞肺癌EGFR酪氨酸激酶抑制剂（TKI）诱导的DTPs中呈现显著积累，并作为关键驱动因子调控DTPs的形成。其中，EGFR TKI通过激活YAP信号通路显著上调ACh合成限速酶—胆碱乙酰转移酶（choline acetyltransferase, ChAT）的表达，进而导致肿瘤细胞内ACh的异常积累。研究进一步通过基因编辑技术或药理学手段干预ACh生物合成通路或阻断其信号转导，可显著抑制DTPs形成。重要的是，采用FDA批准的毒蕈碱受体3（muscarinic receptor 3, M3R）特异性抑制剂达非那新（darifenacin）靶向抑制ACh/M3R信号轴，能显著延缓体内肿瘤复发进程，具有较高的临床转化价值。在分子机制层面，该研究阐明ACh代谢异常通过M3R受体激活WNT信号通路，进而调控肿瘤细胞药物耐受性的形成。临床相关性分析显示，非小细胞肺癌患者血浆ACh水平和肿瘤组织ChAT表达与EGFR TKI治疗响应以及无疾病进展生存期呈现显著相关性，可作为潜在疗效预测标志物。上述发现提示，靶向ACh/M3R/WNT信号轴有望成为逆转EGFR TKI耐药的新型治疗策略。值得关注的是，前沿研究已证实肿瘤-神经交互作用在肿瘤发生、演进及转移等过程中发挥关键功能。未来应进一步探究肿瘤来源ACh是否通过介导微环境中肿瘤-免疫互作进而调节肿瘤治疗响应，深入解析肿瘤-神经-免疫在药物耐受微环境中的代谢互作机制将为开发基于神经信号调控的联合治疗策略提供创新性理论基础。

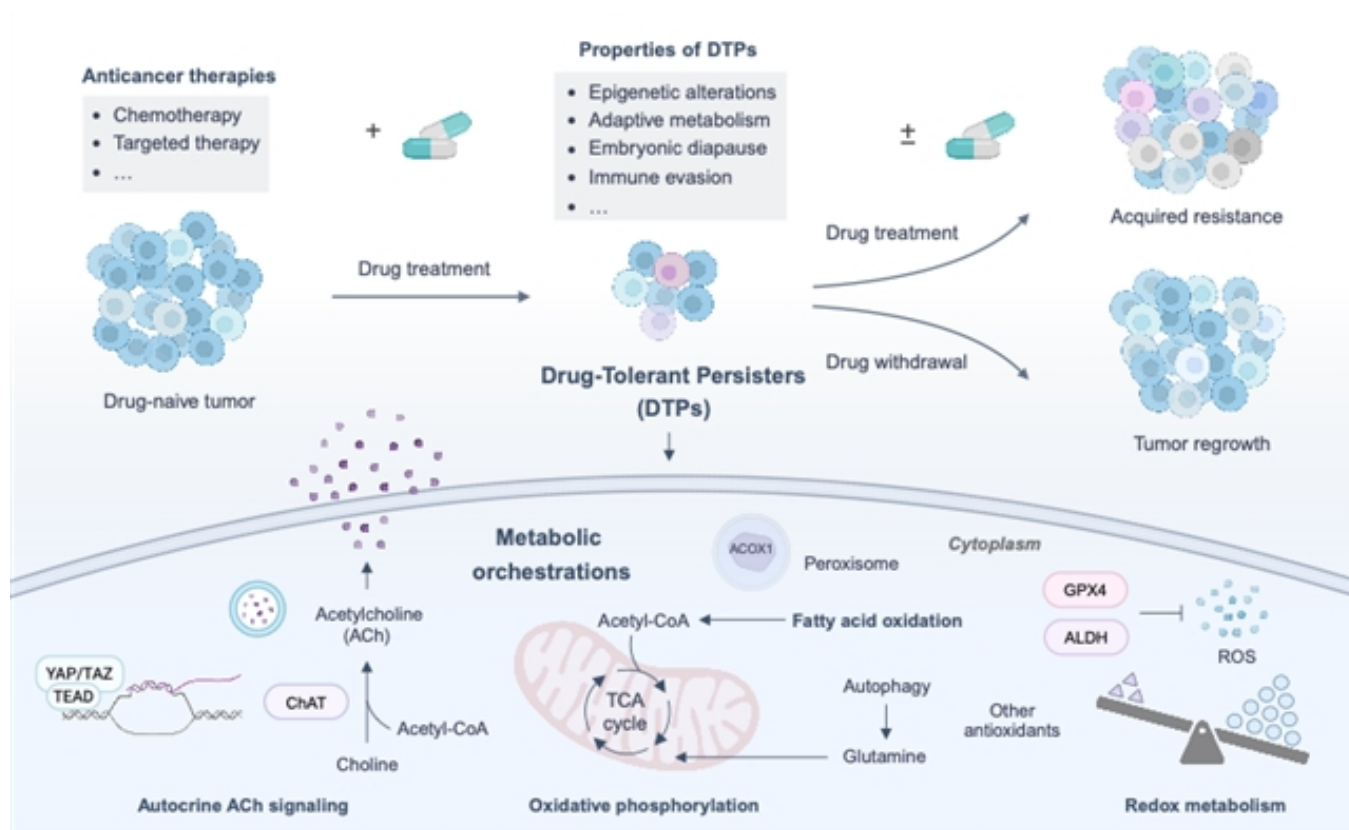


图1. 药物耐受持久性肿瘤细胞（DTP）的代谢重塑调控

上述发现阐明了代谢重塑在DTPs形成及肿瘤耐药演进过程中的关键调控作用（图1）。然而，现有研究仍存在重要局限：首先，当前关注点多聚焦于氧化应激与能量代谢调控，缺乏对DTPs代谢重塑的系统性解析。其次，DTPs与肿瘤微环境中免疫细胞、成纤维细胞等不同类型细胞之间的复杂代谢互作网络仍有待深入探索，这对开发靶向代谢微环境的治疗具有重要科学价值。为突破上述研究瓶颈，未来亟需整合单细胞时空多组学等高通量技术，系统绘制DTPs在耐药演进过程中代谢重塑的动态图谱，这不仅揭示新的代谢依赖性特征，更有望发现具备临床转化潜力的精准干预靶点。其次，亟需构建能够真实模拟临床癌症患者高度异质性DTP状态的新型实验模型和体系。最后，加强基础研究者与临床医生跨学科协作，在时间尺度系统采集癌症患者纵向队列样本和多组学数据，构建多维生物信息数据库，为阐明肿瘤药物耐受演进过程的动态生物学机制提供重要资源支撑。

英文全文链接：

<https://doi.org/10.1093/lifemedi/lnae040>

引用本文：

Meng Nie, Zeping Hu, Metabolic orchestration of drug-tolerant persister cells in cancer, Life Medicine, Volume 3, Issue 6, December 2024, lnae040, <https://doi.org/10.1093/lifemedi/lnae040>

作者简介

胡泽平

清华大学

胡泽平 清华大学药学院研究员，长聘副教授，生命科学联合中心研究员，教育部长江学者特聘教授。先后主持或参与国家基金委面上项目、国家基金委重点项目、重大研究计划重点项目、集成项目、未来生物技术原创探索项目；科技部国家科技重大专项、重点研发专项（共2项）等共8项国家级科研项目以及国际头部药企资助的新药研发合作项目。担任Nature Metabolism, Nature Communications, Science Advances等多个期刊审稿人，Life Metabolism等期刊编委以及国家基金委和科技部的项目评审专家。研究方向包括肿瘤和心血管等疾病的代谢重塑规律、功能与调控分子机制解析，超灵敏、单细胞代谢组学技术开发，以及AI辅助的多组学数据整合分析技术与大模型研发。近年来，以通讯作者（含共同）在Cell Metabolism, Nature Metabolism, Nature Cancer, Science Translational Medicine, Journal of Clinical Investigation等期刊发表论文多篇。



《前沿》系列英文学术期刊

由教育部主管、高等教育出版社主办的《前沿》（Frontiers）系列英文学术期刊，于2006年正式创刊，以网络版和印刷版向全球发行。系列期刊包括基础科学、生命科学、工程技术和人文社会科学四个主题，是我国覆盖学科最广泛的英文学术期刊群，其中12种被SCI收录，其他也被AHCI、Ei、MEDLINE或相应学科国际权威检索系统收录，具有一定的国际学术影响力。系列期刊采用在线优先出版方式，保证文章以最快速度发表。

中国学术前沿期刊网

<http://journal.hep.com.cn>



特别声明：本文转载仅仅是出于传播信息的需要，并不意味着代表本网站观点或证实其内容的真实性；如其他媒体、网站或个人从本网站转载使用，须保留本网站注明的“来源”，并自负版权等法律责任；作者如果不希望被转载或者联系转载稿费事宜，请与我们联系。

来源：Life Medicine

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://iikx.com)转发