让癌细胞“ 自作自受 ”为癌症患者带来新的治疗选择

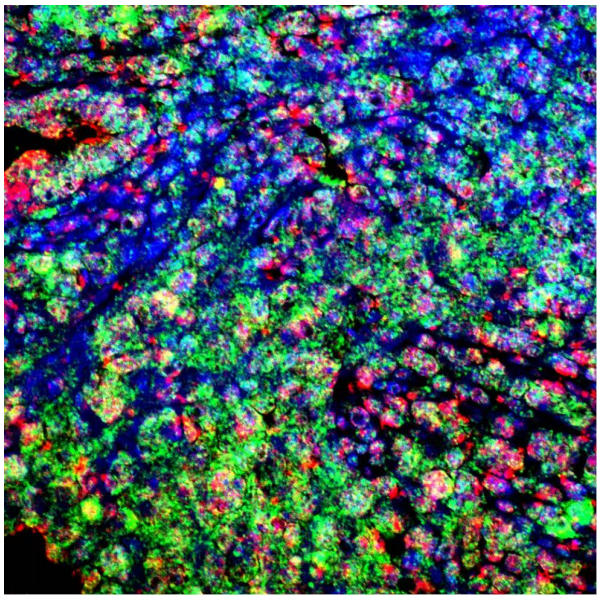
作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/43006.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！

让癌细胞“ 自作自受 ”为癌症患者带来新的治疗选择

。11月4日，浙江大学医学院/良渚实验室毛圆辉研究员团队在《自然》发表题最新研究论文，让忙中出错的癌细胞亲手消灭自己。研究揭示了肿瘤细胞的核糖体更易在特定序列的影响下发生核糖体移码，团队据此开发了人工基因回路FAST（frameshifting-activated synthetic therapeutic），为癌症治疗提供了全新的思路和手段。



胰腺癌小鼠模型中展示的移码现象，红色部分为荧光标记存在移码的细胞。（浙大供图）

癌细胞也会忙中出错

人体细胞像一座座忙碌的工厂，日复一日地生产蛋白质。毛圆辉团队发现：当面临生产KPI的压力时，癌细胞也和人一样，容易忙中出错。

能发现癌细胞的‘失误’，源于我回国以后研究对象的转向。毛圆辉所说的失误指的是细胞中一种名为移码的现象，意思是细胞中工厂中的核糖体在读取基因图纸时，会偶尔读错行。

毛圆辉一直对蛋白质翻译这一基础细胞分子过程感兴趣。经常思考如何将蛋白质翻译的基础研究置于重大疾病治疗的背景下开展。

团队将目光转向了癌细胞中的核糖体移码。这一转变带来了意外的发现：过去在普通细胞中不容易观察到的移码，在一些癌细胞中竟然十分明显。在团队测试的非癌细胞中，特定序列诱导的移码频率平均只有约3%，而在部分癌细胞中，这一频率甚至接近40%。

发现癌细胞中高频的移码现象，已经是生命科学基础研究中的重大突破，但毛圆辉团队没有止步于此。

让癌细胞犯错后承受代价

癌症为什么难治疗？就是因为很多治疗手段无法有效区分正常细胞和癌细胞。我们在思考，该怎么利用癌细胞和正常细胞在移码频率上的差异？又该怎么把这种差异转化成治疗方案？论文第一作者，浙江大学医学院博士生王秋懿说。

经过不懈的探索，团队设计了名为FAST的人工基因回路。FAST的基本原理是，把杀伤癌细胞的蛋白质编码信息放在另一套阅读框架中，并在前方安排容易诱发移码的短序列。正常细胞中的核糖体大多沿原有框架读取，较难产生杀伤癌细胞的效应蛋白；而在移码活跃的癌细胞中，部分核糖体会进入新的阅读框架，让原本难以读取的治疗信息得到表达。

打个比方，FAST就像在细胞工厂使用的图纸中人为添加了一段自爆炸弹的生产配方，同时还给这个配方上了一段加密口令。癌细胞，则可以通过移码绕过这段加密口令，并忠实地按照这段人为添加的生产配方生产出自爆炸弹，并且尝到这颗自爆炸弹带来的苦果。

这个自爆炸弹是一种名为Gasdermin D的活性片段对应的效应分子。它能够在细胞膜上形成小孔，引发细胞焦亡，直接杀伤癌细胞。这一过程还可能释放危险信号，吸引免疫系统参与抗肿瘤反应。细胞实验显示，FAST能够在多种移码活跃的癌细胞中发挥作用，对所测试的正常细胞影响较小。调整移码序列的种类和数量，还能够改变这一回路的输出强度，显示出进一步优化设计的空间。

为患者带来新的治疗选择

过去，癌症的精准治疗主要关注癌细胞有什么，比如携带哪些异常基因、表达哪些特定蛋白。而FAST则关注癌细胞如何工作，关注它们怎样读取遗传信息、合成蛋白质，以及这些过程与正常细胞有何不同。从寻找特定分子靶点，再到识别细胞内在的异常状态，可以说FAST为肿瘤精准治疗提供了一个全新的视角。

团队并没有止步于细胞研究。一套巧妙的基因回路，只有在复杂的生物体内仍然有效，才有走向应用的希望。毛圆辉说。于是，团队开展了动物模型实验，利用成熟的递送方案，将FAST递送至小鼠体内。

在结直肠癌小鼠模型中，团队发现FAST显著抑制了肿瘤生长，有一些小鼠的肿瘤甚至完全消退。同时，肿瘤组织中还出现了更活跃的免疫细胞浸润，团队给肿瘤清除的小鼠再次接种同类癌细胞后发现，接受FAST治疗的小鼠没有形成新的肿瘤，说明FAST治疗后可能诱导抗肿瘤的免疫记忆，为小鼠提供长期的肿瘤免疫屏障。

团队又将FAST用于更具挑战性的胰腺癌小鼠模型。结果显示，它不仅减轻了原发肿瘤负担，还减少了肝、肺等器官的转移病灶。FAST与抗PD-L1免疫治疗联用时，抗肿瘤作用得到了进一步增强。从结直肠癌到胰腺癌，FAST展现出了跨越不同肿瘤模型发挥作用的巨大潜力。

肿瘤细胞选择性与治疗安全性是另一项重要挑战。研究团队检测了多种正常细胞、正常组织及重要器官的安全指标，在常规实验条件下没有观察到FAST有明显的正常组织毒性。这些结果初步展现了FAST未来应用的巨大前景。

目前，毛圆辉团队正积极与临床及相关机构开展合作，加快推进FAST的临床转化。接下来，团队将围绕基因递送、治疗效果和安全性等关键问题，进一步优化FAST治疗系统，推动其从实验室研究逐步走向临床应用。毛圆辉希望，这项从基础科学研究中诞生的新技术，未来能够发展成为一种全新的肿瘤基因治疗方案，为更多癌症患者带来新的治疗选择。（来源：中国科学报 崔雪芹，岳思聪）

相关论文信息：https://doi.org/10.1038/s41586-026-11200-4

作者：毛圆辉等 来源：《自然》

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