
卵巢癌耐药问题有新解

作者：刘如楠 李晨阳 来源：中国科学报

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/4371.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！

卵巢癌耐药问题有新解。马女士是在中国医学科学院肿瘤医院就诊的卵巢癌患者。仅仅持续化疗一个多月后，她就出现了严重的耐药反应。她的腹腔、盆腔因肿瘤细胞的扩散变得硬邦邦的，还伴随着胸闷、发烧、下肢肿胀等症状。令人遗憾的是，这种耐药反应并不罕见，而且已经成为制约卵巢癌治疗的一大障碍。

近日，中国医学科学院肿瘤医院分子肿瘤学国家重点实验室教授刘芝华课题组发现了卵巢癌耐药的一个调控轴，并据此提出联合使用两种抑制剂克服耐药的方法。相关成果发表在美国《国家科学院院刊》上，中国医学科学院肿瘤医院博士吴晓巍和罗擎宇为共同第一作者。

阻击耐药的罪魁祸首

卵巢癌是最常见的妇科恶性肿瘤之一，5年生存率小于30%，病死率高居妇科肿瘤之首。以铂类为基础的化疗是维持患者生存期的主要手段，但较多患者都会在手术和化疗后出现耐药、肿瘤复发转移的问题。

一旦出现耐药，临床治疗就只能退而求其次，选择多西他赛、脂质体阿霉素等有效性低的药物治疗。

探究卵巢癌的耐药机制，寻找有效的靶点和药物，提高卵巢癌细胞对化疗药物的敏感性，对于改善治疗和提高卵巢癌患者的5年生存率具有重要意义。

化疗耐药是一个受多因素影响的复杂过程，肿瘤细胞的凋亡逃逸在其中起着非常关键的作用。MCL1是抗凋亡蛋白BCL-2家族中的重要成员之一，其在包括卵巢癌在内的多种恶性肿瘤中表达较高，从而导致药物抵抗。

但因MCL1的分子结构特殊，针对它的特异性抑制剂很少。目前仅有的一种抑制剂只在血液系统中有效，对于卵巢癌等实体瘤的抑制作用不明显。因此，研究人员想要找到它的上游分子，通过对上游分子的调控实现对MCL1的抑制。

环环相扣的调控轴

泛素化和去泛素化都是蛋白的修饰类型，分别会促进和抑制蛋白降解的过程。因为它们能调控许多重要癌基因与抑癌基因的表达，因此是近年来肿瘤研究的热点。

刘芝华课题组对泛素化与去泛素化酶有一定的研究基础，他们希望找到能够调控MCL1的去泛素化酶。

研究人员利用文库筛选的方法，在人胚胎肾细胞中探究66个去泛素化酶对MCL1的调控作用，最终发现，DUB3能够显著上调MCL1蛋白水平，是稳定MCL1的最主要的去泛素酶。在9株卵巢癌细胞系中，DUB3与MCL1的表达水平也有显著的相关性。

为了验证结果，他们分别进行了体外实验和动物水平实验，结果表明通过RNA干扰技术敲降DUB3可导致卵巢癌细胞发生凋亡、增殖减慢，这种作用能够被MCL1的恢复实验逆转。稳定过表达DUB3可以显著促进卵巢癌细胞的存活与药物抵抗。

弄清楚分子机制后，为了解决临床问题，研究人员想要找到一种合适的抑制剂。在分别试验了30多种目前已被临床证明有效的抑制剂对DUB3的调控作用后，他们发现，Patrin-2对DUB3的高表达有抑制作用。而Patrin-2已被证实是甲基转移酶MGMT的抑制剂。MGMT有没有可能与DUB3相关呢？

研究人员发现，过表达MGMT能够显著提高DUB3的mRNA水平，同时经过9株卵巢癌细胞系实验验证，也发现MGMT的蛋白水平和DUB3的mRNA水平存在明显的正相关关系，这说明MGMT转录激活DUB3。

至此，这个调控轴就串起来了。Patrin-2对MGMT有抑制作用，MGMT可转录激活DUB3，而DUB3又与MCL1正相关，起着稳定MCL1的作用，MCL1是抗凋亡的重要蛋白，影响着卵巢癌耐药性。

小偷与警察

Patrin-2也有其局限，它只在DUB3高表达的细胞中作用明显，吴晓巍在解释二者关系时说：DUB3就像小偷，没有小偷的时候，警察Patrin-2不发挥作用。如果小偷猖獗，警察自然也要全力应战。

实验过程中，他们还得到了一个意外的发现。此前的研究已经表明，抑制剂库中的HDAC家族抑制剂具有诱导肿瘤细胞凋亡的作用，但在此通路外，研究人员发现它也会间接导致化疗耐药的基因DUB3表达升高，这像是个副作用。

如果把Patrin-2和HDAC抑制剂联用，就等于利用了HDAC抑制剂的这种‘副作用’，使‘小偷’的数量增多，这样‘警察’Patrin-2的工作积极性也会变高。这就能够实现因卵巢癌患者的个体差异导致DUB3低表达时，Patrin-2照样起到抑制抗凋亡蛋白MCL1的作用。吴晓巍说。

我们的研究揭示了MGMT/DUB3/MCL1调控轴在卵巢癌耐药中的重要作用，并提出联合使用Patrin-2和HDAC抑制剂可以有效克服卵巢癌的耐药问题，在今后的临床治疗中具有潜在应用前景。刘芝华说。

中科院昆明动物研究所研究员陈策实在接受采访时表示，卵巢癌是一种恶性妇科肿瘤，多年来5年生存率没有改善。这项研究发现了已知的小分子药物干预蛋白质泛素化修饰可以克服卵巢癌耐药，具有重要的理论意义和应用价值。

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