浙江大学团队发现一平价老药可用于基底样乳腺癌治疗

作者：writer 来源：医脉通

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/522.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！

2018年5月12日讯，近日刊登在Journal of Experimental Medicine 上的一篇文章，发现用来治疗骨质疏松症的常见药唑来膦酸(ZA)能够有效的抑制基底样乳腺癌(BLBC)扩散和转移。

随着回顾性数据充实，越来越多的药被发现与癌症存在联系，只是大部分机制都尚不明确。本次ZA的抗癌机制是由浙江大学医学院董辰方教授课题组发现的，ZA主要作用于乳腺癌中的一种代谢酶尿苷二磷酸糖基转移酶8(UGT8)。

BLBC约占所有乳腺癌的10%~20%，占高级别乳腺癌的25%。多发生于年轻女性，恶性度高，侵袭性强，一般不表达ER、PR、HER2，治疗方案少且治疗反应差，临床上存在巨大未满足的治疗需求。

尽管进行了广泛的研究，但目前BLBC几乎没有有效的药物靶点。因此，迫切需要确定这种乳腺癌亚型的治疗靶点。

UGT8和乳腺癌

董辰方教授课题组通过对5000多个乳腺癌病例分析后发现，BLBC患者体内代谢酶UGT8水平显著升高。UGT8水平越高，肿瘤大小越大，肿瘤分级越高，患者生存期越短。

UGT8催化硫酸酯合成的第一步，硫酸酯是一种脂质，存在于细胞表面，与癌症进展有关。他们发现高表达UGT8的乳腺癌细胞产生大量硫酸酯，这反过来又激活了对基底样乳腺癌的生存和转移至关重要的信号通路。

唑来膦酸和乳腺癌

ZA是广泛用于治疗包括骨质疏松症在内的各种骨病的药物，被列入世界卫生组织对全球健康至关重要的安全有效药物清单。

越来越多的证据表明，ZA能诱导癌细胞凋亡并抑制癌细胞的迁移和侵袭能力。最近的临床数据表明，辅助使用ZA可以降低绝经后乳腺癌患者的循环雌激素水平，并显著提高无病生存率，降低局部和远处复发风险。

已经进行了40多项临床试验来调查ZA的潜在抗癌活性。然而，很少有临床试验关注三阴性乳腺癌(TNBC)或BLBC。最近，有两项对比ZA+化疗对和单纯化疗的回顾性研究，尽管TNBC患者的样本量相对较小，但在TNBC中观察ZA组有明显的生存优势。

唑来膦酸和UGT8

董辰方教授课题组发现ZA是UGT8的直接抑制剂，它可以有效地抑制UGT8的酶活性并阻断硫苷脂的生成。

详细的微阵列分析表明，ZA治疗和UGT8敲除具有高度相似的基因表达谱，为ZA是UGT8抑制剂的观点提供了强有力的支持。这一发现尤其重要，因为ZA可能成为抑制BLBC进展的潜在有价值的靶向药物。

事实上，ZA在体外显著抑制癌细胞迁移和侵袭，可以抑制小鼠模型中BLBC细胞的肺转移，表现出对BLBC的明显效力。

UGT8的其他机制

但是ZA在移植瘤实验(尚未发表)中没有表现出明显的肿瘤抑制，而UGT8敲除仍导致肿瘤生长显著抑制。

这种差异可能有两个原因。首先，ZA单剂量注射后，其在循环血浆水平的维持时间短。这种剂量可能不足以抑制肿瘤生长，但可以抑制肿瘤转移。其次，ZA抑制UGT8的酶活性，但不影响UGT8的表达。

因此，我们不能排除UGT8除酶活性之外还有其他的作用机制。需要进一步的研究来揭示这个问题。

老药新用的潜力

开发老药的新功能是一种新的有效策略，因为上市已久的药，安全性情况和药代动力学数据都比较完备，可以减少研发成本，投入使用也更方便。使用ZA治疗乳腺癌值得进一步探索，因为与常用的辅助治疗药物相比， 它具有相对较低的毒性，并且可能更适用于癌症治疗。

董辰方教授课题组的研究表明UGT8是BLBC的潜在预后指标和可用药物靶标。结合现有回顾性资料结果，强烈支持ZA是UGT8的直接抑制剂，并且TNBC或BLBC可能是最有希望的亚型，为这种具有挑战性的疾病提供了新的机会。

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