
诱导“组合拳”让癌细胞露“破绽”

作者：黄辛 袁蕙芸 来源：中国科学报

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/7039.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！

诱导“组合拳”让癌细胞露“破绽”。先诱导癌细胞衰老，再给予其致命精准重击。上海交通大学医学院附属仁济医院上海市肿瘤研究所覃文新研究团队与荷兰癌症研究所教授勒内·伯纳兹实验室合作，通过基因敲除筛选技术CRISPR-Cas9结合高通量化合物筛选，首次发现可通过诱导TP53突变的肝癌细胞，使之发生衰老，进而特异清除肝癌细胞，同时对正常生长细胞无影响的肝癌治疗策略。10月3日，这一研究成果在线发表于《自然》。

肝癌是一种多基因参与、多因素介导、病理机制复杂的恶性肿瘤。研究发现许多信号通路中的相关基因突变与肝癌发生发展密切相关，但肝癌的主要基因突变类型并不能直接作为有效的药物靶点。临床上，使用非特异性的多靶点药物是中晚期肝癌患者的标准疗法，但临床疗效十分有限。针对细胞增殖特点研发的抗癌化疗药物在杀死癌细胞的同时，也会杀死体内正常细胞，可谓杀敌一千、自损八百，毒副作用严重。

在这项研究中，研究人员首次发现，细胞分裂周期激酶(CDC7)抑制剂能特异地诱导TP53基因突变肝癌细胞衰老，而对TP53野生型肝癌细胞和正常细胞无衰老诱导作用，在肺癌和结肠癌细胞中也观察到了类似实验结果。据悉，TP53突变的患者约占肝癌患者的35%至40%。同时，他们发现，抑郁症治疗药物舍曲林可以特异地促进这些衰老的肝癌细胞凋亡。

该论文共同通讯作者覃文新形象地将此策略称为组合拳式治疗模式。第一招类似拳击的虚招，即利用肿瘤细胞存在的特异突变，将其特异地诱导到某种特定状态，如细胞衰老状态，使肿瘤细胞露出破绽，而对人体内其他增殖的正常细胞没有影响或影响较小。第二招则是实招，即特异地将衰老的肿瘤细胞清除。

目前，该团队已在肝癌动物模型中证实，CDC7抑制剂和mTOR抑制剂联合使用，能显著抑制肝癌进展，其作用优于多靶点药物索拉非尼等。目前，CDC7抑制剂和mTOR抑制剂均已处于临床试验阶段，有望为肝癌治疗提供新方法。覃文新表示，若临床试验取得积极效果，未来相关药物将主要用于中晚期肝癌患者的诊疗。

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41586-019-1607-3>

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](http://iikx.com)转发