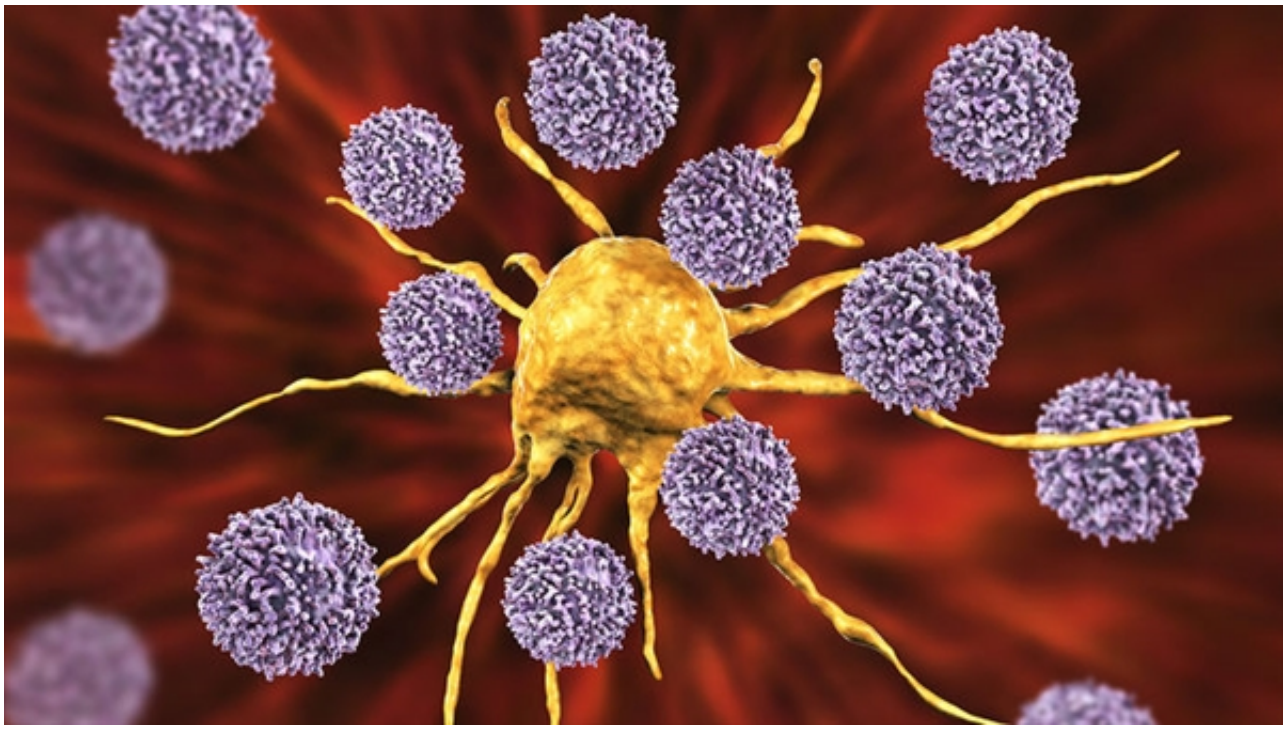
改良癌症药物可饿死肿瘤

作者：赵熙熙 来源：中国科学报

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/7189.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！



改良癌症药物可饿死肿瘤。T细胞扑向肿瘤细胞，这是被一种新药刺激的结果。图片来源：KATERYNA KON/SCIENCE SOURCE 肿瘤就像一头猪，吞噬着营养物质，从而为它们失控的生长提供能量。几十年来，研究人员一直试图开发出新药物，切断它们的粮食供应。

11月8日发表的一项研究表明，一种失败的抗癌药物的升级版不仅能够阻止肿瘤细胞摄取一种必需的营养物质，而且还能刺激免疫细胞攻击肿瘤细胞的生长。 这是一篇非常引人注目的论文。并未参与该项研究的美国达拉斯市得克萨斯大学西南医学中心癌症生物学家Ralph DeBerardinis说，只需一种药物，你就可以让肿瘤细胞挨饿，同时增强免疫细胞。 肿瘤细胞吃东西是为了获取对生存和复制至关重要的分子，但它们的暴饮暴食也会把周围环境变成一条酸性、缺氧的壕沟，从而阻碍免疫细胞消灭这些肿瘤细胞。 名为谷氨酰胺的氨基酸是许多肿瘤大量需要的一种营养物质，它为制造分子，如脱氧核糖核酸(DNA)、蛋白质和脂质提供了基础。

谷氨酰胺对细胞新陈代谢非常重要。马里兰州巴尔的摩市约翰斯·霍普金斯大学医学院免疫学家Jonathan Powell说。 从20世纪50年代开始，研究人员就试图改变肿瘤对谷氨酰胺的依赖，并开发了阻断其代谢的药物。例如，一种名为DON的细菌衍生化合物通过抑制几种帮助肿瘤细胞摄取

谷氨酰胺的酶从而杀死肿瘤。然而，在临床试验中，这种药物引发了包括恶心和呕吐在内的严重副作用，因此从未获得批准。 如今，Powell和他的同事已经研制了一个新版本的DON，可能更容易被胃吸收。这种药物携带了两个化学基团，从而使其保持惰性直至到达肿瘤附近。在那里，通常在肿瘤周围游荡的酶会移除这些分子的手铐，进而释放药物到肿瘤细胞中。

Powell说，利用这种方法，绝大多数的活性药物都能够到达我们想要去的地方。 为了测试他们的新化合物，Powell和同事将4种类型的肿瘤细胞注射到小鼠体内，从而诱发了肿瘤。然后研究人员给一些啮齿动物注射了下一代DON。科学家在最新出版的《科学》杂志上报告说，这种药物对所有4种肿瘤都有效。 例如，在未经治疗的小鼠体内，结肠癌肿瘤在大约3周后增长了5倍以上。但接受了DON治疗的啮齿动物，则肿瘤缩小，并几乎消失。研究人员发现，这种药物不仅能抑制谷氨酰胺的代谢，还扰乱了细胞生物化学的其他方面，比如它们利用葡萄糖的能力。 靶向肿瘤细胞代谢药物的一个问题是，它们也会毒害正常细胞，包括与肿瘤作斗争的免疫细胞。但是Powell和同事发现，他们的DON可以加速T细胞摧毁肿瘤细胞的进程。 科学家发现，被DON夺取了谷氨酰胺的T细胞可以用一种替代来源转换合成DNA和其他关键分子所需的原材料，而肿瘤细胞却不能这样做。

Powell说，有了DON的新版本，我们破坏了肿瘤增殖和逃避免疫系统的能力。
印第安纳波利斯市印第安纳大学医学院肿瘤生物学家Ji Zhang说，这项研究的结果令人惊讶，但却是一个很好的发现。这篇论文首次表明，T细胞和肿瘤细胞对谷氨酰胺抑制的反应是不同的。
德国柏林市马克斯·德尔布鲁克分子医学中心生物化学家Stefan Kempa说：这种化合物不能抑制T细胞，这真是一个奇迹，它可能使这种药物成为一种癌症治疗方法。但他警告说，在小鼠实验中表现出色的药物通常都不会在人体中发挥作用，但如果这种化合物能被转化用于人类，它将有一个光明的未来。
而这一光明的未来有可能在明年开始——Powell说，届时将开始进行药物的人体安全测试。

相关论文信息：https://doi.org/10.1126/science.aav2588

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