



北京日报 新华社

细胞本就存在自我毁灭机制

对于癌症,现有的治疗方法包括手术、化疗、放疗和免疫疗法。其中,手术主要适用于早期癌症,化疗和放疗常有杀敌一千、自损八百的副作用,相较而言,通过增强机体免疫功能来治疗的免疫疗法更加受到青睐。但是,这3种治疗方法都不是攻克癌症的利器。

所以,科学家一直在探索从根源上找到解决办法,比如,让癌细胞自我毁灭。

其实,让细胞自我毁灭不是凭空臆想的,而是一种早就在细胞中发现的机理。细胞作为生命最基本的功能单位,也有生老病死,其中一种就是生理性、主动性的“自觉自杀行为”,而非病理性死亡,这也被称为细胞凋亡或程序性细胞死亡。

细胞自我死亡需要一定的程序,这些程序很多都是基因和一些蛋白分子。英国的布伦纳、美国的霍维茨和英国的苏尔斯顿先后发现,有多个基因可导致细胞程序性死亡。如nuc-1基因,该基因编码的蛋白质能使DNA降解,因此被称为细胞死亡基因;ced-3和ced-4也是细胞死亡基因;细胞还有一个基因ced-9,即抗凋亡基因,这些基因经过相互制约和拮抗,最终决定细胞的自我死亡。由于发现了细胞凋亡的规律,上述三位科学家共同获得了2002年的诺贝尔生理学或医学奖。

后来,研究人员又陆续发现很多基因和分子都可以诱发细胞凋亡。其中,一种被称为泛素的多肽在需要能量的蛋白质降解过程中扮演着重要角色。这种多肽由76个氨基酸组成,最初是从小牛的胰脏中分离出来的。它就像标签一样,被贴上标签的蛋白质就会被运送到细胞内的“垃圾处理厂”(溶酶体)中降解,还可通过一系列分子机制诱导细胞凋亡。由于发现了这一机理,以色列的赫什科、美国的罗斯共同获得了2004年的诺贝尔化学奖。

1992年,日本科学家大隅良典发表了酵母细胞自噬现象的论文,1997年他克隆了第一个酵母自噬基因(ATG),并在2000年参与克隆了目前广泛使用的自噬标志物LC3。之后,研究人员又发现并克隆了40多个ATG基因。正是由于发现了细胞的自噬作用,大隅良典获得了2016年诺贝尔生理学或医学奖。

在上述探寻细胞凋亡机理的基础研究中,任何一项都为人类治疗疾病打下了基础,其重要性从多次获得诺贝尔奖足以证明。从逻辑上来看,如果能让癌细胞凋亡、自我毁灭,我们就有可能不战而屈人之兵,战胜癌症。

癌细胞的死穴找到了?

死亡受体诱导癌细胞自毁

让癌细胞也如细胞一样,运行自我毁灭的机制,需要找到触发的“开关”。大量的研究发现,触发癌细胞死亡有很多分子和路径,理论上只要利用其中的某一个分子或多个分子,就有可能让癌细胞死亡。

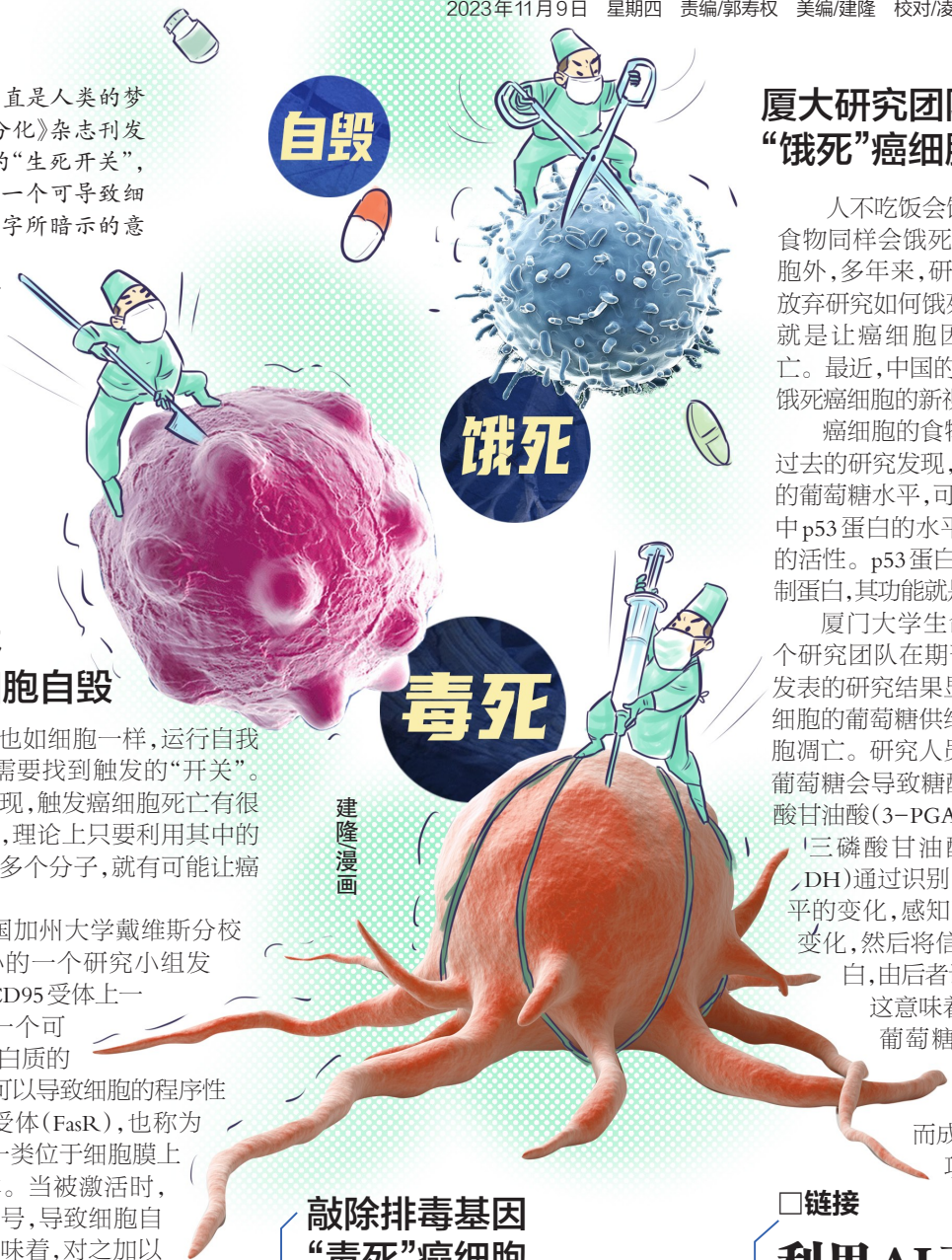
最近,美国加州大学戴维斯分校综合癌症中心的一个研究小组发现,癌细胞的CD95受体上一个关键表位(一个可以激活较大蛋白质的蛋白质部分),可以导致细胞的程序性死亡。CD95受体(FasR),也称为死亡受体,是一类位于细胞膜上的蛋白质受体。当被激活时,它们会释放信号,导致细胞自我毁灭。这意味着,对之加以利用,便能产生新的治癌方式。

事实上,研究人员发现,癌细胞上普遍存在CD95受体,也因此把它们归类为肿瘤坏死因子(TNF)家族。不过,CD95受体发挥作用还需要与其他分子结合,以及结合免疫疗法才能发挥作用。前文提到,免疫疗法是当前较受重视的抗癌疗法,CAR-T就是一种新型针对肿瘤的免疫细胞疗法,近几年通过优化改良在临床肿瘤治疗上取得了不错的效果。CAR-T中的“T”指T淋巴细胞,这是人体白细胞的一种,来源于骨髓造血干细胞,在血液、淋巴和周围组织器官中发挥免疫功能,其作用相当于人体内的“战士”,能够抵御和消灭肿瘤、外来异物等“敌人”。通过提取癌症患者的部分T细胞并进行基因处理,便生成了CAR(嵌合抗原受体),这些嵌合抗原受体可以将T细胞改造成“超级战士”,去识别癌细胞表面的抗原(或标记),并杀死癌细胞。

遗憾的是,目前CAR-T只对血液癌的疗效比较显著,对其他实体癌的疗效却不明显,因为肿瘤微环境会阻止CAR-T和其他免疫细胞靠近肿瘤细胞,使它无法发挥抗击癌细胞的作用。

正因如此,研究人员需要找到另一种让CAR-T靠近癌细胞的方法。经过长期探索,研究人员发现,CD95受体能起到这种吸引CAR-T的作用,当CAR-T上的CD95配体与肿瘤细胞上的CD95受体相互识别后,就能既启动癌细胞的程序性死亡,又能提高CAR-T对癌细胞的杀伤功效,从而使CAR-T细胞免疫疗法更有效。

总的来看,利用死亡受体对付癌症这种疾病的最大优势在于,死亡受体是一种广谱通用的细胞死亡靶点,基于此,未来可以研发激活癌细胞通用死亡受体靶点的药物,以达到无差别杀灭肿瘤细胞的目的。



敲除排毒基因“毒死”癌细胞

癌细胞是一种疯狂生长的细胞,而不像其他正常细胞一样会在一定周期内自行死亡,其原因在于癌细胞有一种独特的解毒机制。如果破坏这种自我解毒机制,癌细胞也会死亡,从而使治疗癌症成为可能。

在新陈代谢的过程中,癌细胞会产生大量的有毒代谢性产物尿苷二磷酸葡萄糖醛酸(UDPGA),这种产物是通过特定的酶代谢合成的,这种酶被称为尿苷二磷酸葡萄糖脱氢酶(UGDH)。如果前者在癌细胞中积聚到一定浓度,就会杀死癌细胞,但是癌细胞竟然能自己解毒,它通过自己拥有的代谢酶UXS1,来降解有毒代谢性产物,避免毒素在细胞内累积。

于是,研究人员利用肿瘤细胞系综合性分析数据库(Dep Map),评估不同肿瘤细胞系对代谢酶UXS1的依赖程度。结果发现,当肿瘤细胞中能降解毒素的代谢酶UXS1表达缺失(浓度低)时,能合成有毒产物的尿苷二磷酸葡萄糖脱氢酶的水平就会升高,那么,癌细胞就发生细胞周期异常和细胞凋亡。

研究人员因此得出结论,要让癌细胞凋亡,至少可以找到两个作用靶点:一是增加“产毒”的尿苷二磷酸葡萄糖脱氢酶,二是减少“排毒”的代谢酶UXS1,这样均可增加毒素在癌细胞内的浓度。

目前,已有研究人员在探索用基因敲除的方法来毒死癌细胞。小鼠实验发现,在肺癌、乳腺癌等部分癌症类型中,敲除负责“排毒”的UXS1基因能够明显减缓肿瘤的生长速度并延长小鼠的生存期。更好的消息是,敲除UXS1的靶向治疗对癌细胞具有特异性,对正常细胞是无害的,没有两败俱伤的副作用。

虽然上述研究成果尚未转化落地,但显然与找到癌细胞死亡开关是同一种思路,即通过让癌细胞自我凋亡来战胜癌症。

厦大研究团队:“饿死”癌细胞有新进展

人不吃饭会饿死,癌细胞没有食物同样会饿死。除了杀死癌细胞外,多年来,研究人员一直没有放弃研究如何饿死癌细胞,实质上就是让癌细胞因缺少食物而凋亡。最近,中国的一项研究提供了饿死癌细胞的新视角。

癌细胞的食物之一是葡萄糖。过去的研究发现,如果限制癌细胞的葡萄糖水平,可以提高肿瘤细胞中p53蛋白的水平,并提高该蛋白的活性。p53蛋白又被称为肿瘤抑制蛋白,其功能就是抑癌、抗癌。

厦门大学生命科学学院的一个研究团队在期刊《细胞研究》上发表的研究结果显示,如果限制癌细胞的葡萄糖供给,可以促使癌细胞凋亡。研究人员发现,低水平的葡萄糖会导致糖酵解产生的3-磷酸甘油酸(3-PGA)减少,细胞内的三磷酸甘油酸脱氢酶(PHG-DH)通过识别3-磷酸甘油酸水平的变化,感知到葡萄糖水平的变化,然后将信号传递给p53蛋白,由后者诱导癌细胞凋亡。这意味着,对癌细胞限制葡萄糖的供给,可以在癌症发生早期清除癌细胞,从而成为治癌的一种选项。

□链接

利用AI工具治疗癌症

以色列理工学院近日发布公报说,该校研究人员开发出一种结合生物学、化学和人工智能工具的创新方法,用于治疗癌症。相关论文发表在国际期刊《控制释放杂志》上。

公报称,这一疗法基于“元协同”概念,即在高效的人工智能工具帮助下,使不同药物协同工作,通过自组装的化学过程形成纳米颗粒,实现比单一药物更加显著的治疗效果。这一工具产生的纳米药物可有效对癌细胞实施靶向治疗,在抗癌方面较为成功,且毒性小、副作用少。

癌症治疗时经常会多种药物组合用药,但哪些药物可以组合往往需要进行长期试验才能确定。公报说,研究团队开发的人工智能系统广泛汇集了相关生物协同信息,将找到的药物配对汇编到了一个综合数据库中,然后预测哪些药物可搭配,自组装形成纳米颗粒。换言之,人工智能模型犹如“媒人”,可根据药物的生物兼容性和组合形成纳米颗粒的潜力对药物进行配对,从而产生出有效的“元协同”药物。

根据公报,研究团队已开发出一个在线工具,可识别出最有希望治疗不同类型癌症的药物配对,目前已识别出1985种药物组合,产生了治疗70种癌症的协同纳米药物。计算演示和实际实验都表明,本研究提出的结合疗法可以将药物引导到肿瘤并在那里释放药物,对治疗癌症非常有效。