

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2017.10.0001

• 肿瘤资讯 •

## 研究发现肿瘤细菌能降解癌症药物

研究人员发现了为何化疗药物有时不起作用的其中一个原因：癌细胞内的细菌会摧毁一些药物，使其变得无效。相关成果日前发表于《科学》杂志。此项发现或许可解释为何药物“吉西他滨”在治疗胰腺癌患者时极少能成功。在113例胰腺癌患者中，有34例活体组织检查发现了能降解“吉西他滨”的细菌。

作出上述发现的团队表示，该药物还被用于治疗结肠癌和膀胱癌，因此同样的效应可能在患有这些癌症的患者中也发挥了一定作用。

来自以色列魏茨曼科学研究所的Ravid Straussman及其团队探究了为何健康细胞会变成癌细胞的“共犯”，从而通过某种方式帮助它们抵抗药物。他们无法解释为何一组特定的皮肤细胞会阻止“吉西他滨”杀死附近的癌细胞。虽然Straussman和同事Leore Geller注意到皮肤细胞被支原体细菌感染，但起初认为它只是一种污染物。“我几乎放弃了这个项目。”Straussman表示。事实上，研究表明，这种细菌能摧毁“吉西他滨”。“我们发现，这种细菌会将药物吸收然后将其降解，从而使药物失去活性。”Straussman介绍说，它通过产生胞苷脱氨酶做到了这一点。在分析了113个胰腺癌组织的样本后，研究人员发现，有86个感染了能制造胞苷脱氨酶的细菌类型，其中包括大肠杆菌、沙氏门菌等很常见的细菌。

在随后接受测试的2 674个（一些已知生活在人体内的）细菌种类中，有11%的细菌能产生胞苷脱氨酶；近一半无法产生这种酶；其他细菌会制造无法降解药物的其他形式的酶。此项发现同其他实验室获得的细菌感染会阻碍化疗的结果相一致。在随后的试验中，Straussman证实，抗生素能阻止细菌摧毁“吉西他滨”。（来源：环球网）



## 上海药物所发现阿司匹林抗肿瘤转移的作用机制

阿司匹林是经典的非甾体类抗炎药，从发现至今已沿用百年。在过去的三十年间，大量流行病学、临床试验、动物实验研究发现，长期使用阿司匹林能显著降低肿瘤发生率、延缓恶性肿瘤病程、减少肿瘤远端转移发生风险以及降低肿瘤死亡率，但其抗肿瘤作用机制仍不明确。

为剖析阿司匹林的抗肿瘤转移的作用靶点，中国科学院上海药物研究所研究人员从药物-蛋白质组学研究出发，首次发现乙酰肝素酶为阿司匹林潜在的抗肿瘤转移作用靶点。乙酰肝素酶是哺乳动物体内唯一能够识别HSPG多糖侧链-HS结构的内源性 $\beta$ -葡萄糖醛酸酯酶，与肿瘤的转移密切相关。研究表明，阿司匹林通过结合于调节乙酰肝素酶的酶活关键氨基酸Glu225位，抑制酶活功能，调控相关信号通路，从而抑制肿瘤的血管新生和转移。

该研究为全面认识阿司匹林抗肿瘤作用机制提供了新的理论基础。同时，考虑到目前处于研发前沿的乙酰肝素酶抑制剂均为肝素类似物，而相关的小分子抑制剂研发工作无突破性进展，该研究也为乙酰肝素酶小分子抑制剂的研发提供了新的方向。

研究成果于近日在线发表于Clinical Cancer Research。（来源：中国科学院上海药物研究所）

## 无症状非治愈性前列腺癌: 立即vs.延迟去势治疗

2017年9月，发表在《Lancet Oncol》的一项由澳大利亚和加拿大科学家进行的随机、多中心、非盲、Ⅲ期试验，在无症状非治愈性前列腺癌患者中，比较了立即和延迟去势治疗的健康相关生活质量（TROG 03.06和VCOG PR 01-03[TOAD]）。

去势治疗对于仅有前列腺特异性抗原水平增加（仅PSA复发）或在诊断时即为非治愈性但无症状的前列腺癌患者生命质量产生的不良影响，有时可能大于疾病本身。研究者旨在TOAD试验纳入的男性中，比较立即和延迟去势治疗对5年健康相关生活质量的影响。

研究于2004年9月至2012年7月期间，招募293例男性并随机分配：延迟治疗组151例，立即治疗组142例。之后2年，两组的整体健康相关生活质量没有差异。之后5年中，整体生活质量、身体功能、角色功能或情感功能、疲劳、呼吸困难、失眠或感觉男性气质缺乏没有显著统计学差异。6月和12月时，立即治疗组的性活动度低于延迟治疗组，立即治疗组的激素治疗相关症状更多。至于个体症状，立即治疗组5年的潮热发病临床显著较高（ $P < 0.0001$ ），乳头或乳房症状在立即治疗组同样较高（ $P = 0.00013$ ）。

立即进行去势治疗与特定激素治疗相关症状的早期损害相关，但对总体功能或健康相关生活质量没有明显影响。这些证据可用来帮助这一疾病的男性做出有关初始治疗的决策。（来源：环球医学）

## 多国科学家首次证明 溶瘤病毒联合PD-1抑制剂免疫治疗可以大幅提升癌症响应率

美国加州大学洛杉矶分校Jonsson综合癌症中心Antoni Ribas领导的一个国际团队，由美国、瑞士、西班牙、澳大利亚四国科学家进行了晚期黑色素瘤患者I b期临床试验，联合使用溶瘤病毒和PD-1抑制剂治疗，黑色素瘤肿瘤患者中有82%出现50%以上的消退，肿瘤客观反应率较单药治疗效果提升55%以上，其安全性也得到了验证。研究结果发表在《Cell》杂志2017年第170卷第6期中。

为了对抗黑色素瘤，FDA曾批准了一系列用于治疗的药物，2015年，溶瘤病毒成为第一种被批准的利用转基因病毒对抗癌症的治疗药物，但实际的抗癌效果并不理想，应用溶瘤病毒治疗，患者肿瘤客观反应率仅为26.4%（包括原肿瘤和新发肿瘤在内所有肿瘤负荷减少50%并维持4周以上，为肿瘤客观反应）。

研究者在实验中选择了PD-1（程序性死亡受体-1）抑制剂。肿瘤细胞表达的PD-L1受体，与T细胞表面的PD-1结合，躲避免疫攻击。PD-1抑制剂则能够阻断PD-1与PD-L1的结合，从而恢复T细胞对肿瘤细胞的攻击。但是如果肿瘤微环境中本身就缺少T细胞的存在，PD-1抑制剂的抗癌作用可能就大打折扣了，以往报道证实了这一点，也许正因如此，PD-1抑制剂治疗黑色素瘤患者的客观反应率仅为35%~40%。

研究人员招募了21例ⅢB~Ⅳ期、已不能手术的晚期皮肤黑色素瘤患者。这些患者均至少有一个皮肤黑色素瘤病损直径大于10 mm，且有一个以上直径大于10 mm的皮肤、皮下或结节肿瘤可用于瘤内注射。一开始，研究人员采用瘤内注射的方式，对患者进行溶瘤病毒治疗。6周后，开始静脉注射PD-1抑制剂。到第18周时，各期患者原发灶肿瘤及转移灶肿瘤均有消退反应。试验中观察发现，肿瘤客观反应率达到62%，完全反应率为33%（肿瘤完全反应为所有肿瘤负荷消失并持续4周以上），对比单药治疗，肿瘤的客观反应率提升了55%以上。研究人员还专门观察了7名ⅢB、ⅢC期患者，16个注射溶瘤病毒的皮肤黑色素瘤和10个未注射溶瘤病毒的皮肤黑色素瘤，注射溶瘤病毒者93.7%出现缩小，未注射溶瘤病毒者60%出现缩小。

在安全性方面，试验结果也是可喜的，此次试验中除出现两种药物单独治疗时存在的不良反应外，联合治疗过程中21位受试者均未出现新的药物不良反应。

研究者认为，这个I b期临床试验虽然规模不大，却是第一个取得极高的肿瘤总体缓解率和完全缓解率的免疫疗法联合应用的人体试验。研究人员表示，目前人数为660人的Ⅲ期临床试验已在开展过程中。（来源：奇点网）

## 科学家首次完成对亚洲前列腺癌患者的大规模基因组测序工作

近期，由上海长海医院、深圳华大生命科学研究院（原“深圳华大基因研究院”）、芬兰奥卢大学、美国梅奥医学中心等机构组成的研究团队，首次完成了对亚洲前列腺癌患者的大规模基因组测序工作，其研究成果发表在《欧洲泌尿学》（European Urology）杂志。

以往的一些研究已经确定了前列腺癌的基因图谱特征，鉴别出了许多潜在的癌症驱动基因（如SPOP、FOXA1、TP53、PTEN等）、受影响的细胞通路（如AR，RASRAF，PI3K，RB signaling等）以及最为频发的基因融合事件（TMPRSS2-ERG）。然而这些研究都是基于西方人群中搜集的前列腺癌样本。考虑到东西方人前列腺癌上可能存在的差异，以及前列腺癌在中国乃至亚洲不断上升的发病率，对来自亚洲人的前列腺癌样本进行基因图谱测序分析具有重大意义。

在这项研究中，研究人员对210个前列腺癌患者的样本进行了基因组和转录组测序分析。通过与已发表的欧美人前列腺癌基因组进行对比，研究人员发现，在亚洲人群中，除了存在已知的显著突变基因SPOP、TP53和PTEN等外，还存在高频的CHD1基因缺失以及AR通路上游调控基因的突变；同时，研究发现，PCDH9在前列腺癌中起着抑癌基因的作用，其低表达被认为是一个潜在的预后标志物；此外，一些轴突引导通路相关的基因也存在着大量的突变，其中PLXNA1基因扩增突变和高表达与前列腺癌的复发和生存明显相关。

该项研究首次完成了亚洲人前列腺癌基因组图谱构建，揭示了东西方人前列腺癌基因组图谱的巨大差异，发现了与前列腺癌预后及生存相关的新基因，将为前列腺癌的治疗、诊断和预后检测提供新的基础。（来源：科学网）