

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2016.04.017

• 肿瘤资讯 •

## Oncotarget：首次利用光遗传学控制肿瘤发生



在一项新的研究中，来自美国塔夫斯大学的研究人员基于青蛙模型首次证实利用光控制细胞之间的电信号，阻止肿瘤形成，以及在肿瘤形成后，让它们正常化。这项研究是首次报道利用光遗传学特异性地操纵生物电信号，从而阻止癌基因诱导的肿瘤形成，和导致癌基因诱导的肿瘤消退。相关研究结果于2016年3月16日在线发表在Oncotarget期刊上。

相对于细胞外部，几乎所有健康的细胞在细胞内部维持着更大的负电压；打开和关闭细胞膜中的离子通道能够导致电压变得更加正性（让细胞去极化）或更加负性（让细胞极化）。在其他方面正常的条件下，利用肿瘤的异常生物电信号特征就能够检测它们。

青蛙是一种用于癌症基础科学研究较好的模式生物，这是因为青蛙和哺乳动物的肿瘤拥有很多相同的特征，其中包括快速的细胞分裂、组织破坏、血管生长增加、浸润性和含有异常内部正电压的细胞。论文第一作者Brook Chernet博士将编码突变RAS癌基因的RNA注射进非洲爪蟾（*Xenopus laevis*）胚胎细胞，其中已知这种突变RAS癌基因导致类似癌症的生长。研究人员也激活了一种蓝光激活的正电压离子通道ChR2D156A，或者一种绿光激活的质子泵Archaerhodopsin（Arch）。无论是激活ChR2D156A还是激活Arch，都会让青蛙胚胎细胞超极化，诱导一种电流产生，从而导致这些细胞从一种类似癌症的去极化状态转向一种正常的更加负性的极化状态。激活这两种离子通道显著地降低肿瘤发生率，也会增加肿瘤退化为正常组织的概率。

利用光控制离子通道是一种突破性工具，它用于研究神经系统和大脑，但是光遗传学在此之前并未用于癌症。该文通信作者Michael Levin博士说，“这是一种新型疗法提供概念验证，它利用光压制癌基因突变的作用。利用光特异性地靶向作用于肿瘤将避免让全身接触毒性的化疗药物或类似的试剂。”（来源：生物谷）

## Nature子刊深入揭示癌细胞为何发生恶性转化

最近对黑色素瘤细胞从良性向恶性转化的过程，以及癌细胞与微环境的复杂关系如何影响癌症进展进行了一项细致研究。来自美国耶鲁大学的研究人员将研究成果发表在国际学术期刊Nature Materials上，这对于开发新的癌症诊断和治疗方法具有重要启示。

辐射状生长的良性黑色素瘤细胞如何转变为纵向生长的恶性细胞一直困扰着科学家们。在该项研究中，研究人员发现细胞刚度在指引细胞迁移通过复杂环境方面发挥重要作用。最重要的是，细胞能够感知并受到细胞外基质中纳米级环境特征的指引，向特定方向迁移。

研究人员发现处在细胞外基质中的黑色素瘤细胞会向特定密度的基质区域迁移：良性细胞会向着致密的区域移动，在这些区域细胞无法自由迁移，因此停留在基质表面；恶性细胞会向着稀疏的区域迁移，它们能够附着到基质中的纤维成分，从而更加高效地传播。

研究发现细胞的迁移方向反映了细胞的刚度特性，相比于刚性更大的细胞来说，弹性较大的细胞更易传播，而细胞的刚度又依赖于细胞外基质触发的PI(3)K-Akt和ROCK-MLCK两条信号途径的平衡，哪条信号通路占主动细胞就向哪个方向迁移。这种信号途径网络的平衡会受到细胞外基质提供的信号，药物干预以及基因突变特别是PTEN基因缺失的影响。

研究人员表示：“我们现在已经深入理解了这种信号网络背景下发生的基因变化，这也让我们知道为何基因改变可能导致癌细胞转移扩散。”这些发现还表明，不需要完全恢复PTEN基因，只需要通过操纵基因或使用一些药物将信号通路的平衡恢复到原始状态就可以逆转细胞的侵袭性。（来源：生物谷）

## 中国科学家发现“肿瘤免疫治疗”新方法

中科院上海生科院生物化学与细胞生物学研究所许琛琦研究组和李伯良研究组，近日找到了提升T细胞抗肿瘤效应的新方法，即通过调控T细胞的关键靶点改变其代谢状态。由此，该团队还找到了新的药物靶点，为开发新的“肿瘤免疫治疗”方法奠定了基础。相关成果已于3月17日在线发表于国际权威期刊《自然》上。

该研究组在研究T细胞的抗肿瘤免疫功能时发现，T细胞代谢通路中的胆固醇酯化酶（ACAT1）是一个很好的调控靶点，抑制其活性可以大大提高杀伤性T细胞的抗肿瘤功能。同时，在小鼠动物实验中，科学家发现ACAT1的小分子抑制剂Avasimibe具有很好的抗肿瘤效应。如果将该抑制剂与现有“肿瘤免疫治疗”临床药物anti-PD-1联合使用，效果更好，一方面可以提高治疗肿瘤的有效性，另一方面还能降低药物的剂量、毒性和副作用。（来源：新华社）

## 宫颈癌与HPV的10大常见误区

美国安德森癌症中心的医学专家认为有几种HPV类型与宫颈癌相关，中心的Sturgis教授近期发表了一项十大误区的文章，警示人们知道下面事实可以预防很多HPV相关的肿瘤。

### 误区一：只有女性会感染HPV

事实：HPV在男性和女性中都很常见，人一生中感染HPV的概率是80%。

### 误区二：HPV感染者会有相应的症状

事实：大部分HPV感染者不知道被感染，也没有相应症状和其他健康问题。90%HPV感染者在两年内可以自行消退。不能消退患者则可能出现如生殖器疣和宫颈癌、直肠癌、阴茎癌和口咽癌等。

### 误区三：感染HPV者一定有性生活

事实：HPV通过密切的皮肤接触传播。大部分的情况下通过性传播，即使没有性生活的人同样可能感染。使用避孕套有助于防止感染，但避孕套有时并不能遮住所有生殖器皮肤。

### 误区四：HPV感染可以治愈

事实：对HPV病毒尚未有治疗方法，但HPV相关疾病有治疗方法，如癌前病变和生殖器疣的处理。

### 误区五：HPV感染者不能妊娠

事实：在大多数HPV感染者中，HPV感染并不影响女性妊娠。如果女性妊娠合并HPV感染，可能会出现生殖器疣或者宫颈细胞改变，需要在医生的指导下进行治疗。接种HPV疫苗后妊娠是安全的，疫苗并不会影响胎儿发育。

### 误区六：HPV疫苗可以保护你一生

事实：目前数据显示，疫苗在10年内是有效的，部分医生认为有效时间可能更长或更短。

### 误区七：HPV疫苗始终如初

事实：美国FDA批准的三种HPV疫苗有显著差异。Cervarix (HPV2) 和Gardasil (HPV4) 预防大部分常见的 HPV 类型及宫颈癌、外阴癌、阴道癌、阴茎癌和口咽癌。Gardasil可以保护HPV感染引起的生殖器疣。这两种疫苗可保护70%女性免予罹患宫颈癌。最新疫苗Gardasil9 (HPV9) 可以保护机体免疫9种HPV类型，其中有5种是其他疫苗不起作用的，同时HPV9保护90%女性免予罹患宫颈癌。

### 误区八：HPV疫苗会导致性成熟

事实：没有研究表明HPV疫苗可以增加性成熟。与未注射者相比，注射HPV疫苗的男性和女性未出现性早熟。

### 误区九：HPV疫苗可能会引起不良反应

事实：HPV疫苗是安全的药物，但和其他的疫苗或药物一样，可能会引起轻微的不良反应，最常见的症状是手臂注射处疼痛或发红。

### 误区十：注射过HPV疫苗可以不进行巴氏试验

事实：不是的。一种疫苗并不能预防所有可致宫颈癌的HPV类型。21~29岁接种过疫苗的女性仍应每三年进行一次巴氏试验。除了进行巴氏试验，30~64岁的女性每五年也应进行HPV检测，检测出相关高危HPV感染并行进一步的筛查。65岁及以上的女性应根据个体情况进行筛查。（来源：丁香园）

## 中国科大发现肿瘤精准干预新切入点

中国科大合肥微尺度物质科学国家实验室与安徽细胞动力学与化学生物学省级实验室等单位研究人员通力合作，成功地揭示了一个调控真核细胞染色体稳定性的CDK1-TIP60-Aurora B信号轴，并详尽阐明了蛋白质磷酸化与乙酰化修饰动态调控Aurora B激酶活性的新机制，将为肿瘤的精准干预提供新的切入点。相关研究论文近日在线发表在国际著名期刊《自然-化学生物学》杂志上。

研究人员通过表型筛选化学小分子库，发掘了一个抑制着丝粒马达蛋白CENP-E的小分子抑制剂—syntelin。syntelin抑制有丝分裂期细胞CENP-E活性、导致染色体排列错误。排列错误的染色体着丝粒呈现较高的TIP60乙酰转移酶活性及稳定的Aurora B激酶活性，以便确保错误排列染色体及时有效地被纠正；相应地，抑制TIP60乙酰转移酶活性、Aurora B激酶或CDK1激酶活性亦可导致染色体的排列错误。基于TIP60乙酰转移酶活性调控的结构-效应关联特征，该研究进一步通过非天然氨基酸嵌入与酶动力学分析，成功地揭示了CDK1-TIP60-Aurora B信号轴在错误衔接染色体排列纠正过程中的级联正反馈机制。鉴于Aurora B激酶功能变异在肿瘤发生与发展过程中的作用，针对Aurora B激酶靶点的多个小分子药物已进入Ⅲ期临床。TIP60调控Aurora B激酶分子机制的揭示将为肿瘤的精准干预提供新的切入点。（来源：央广网）

## 20年临床研究表明干扰素治疗对多数Ⅲ期黑色素瘤患者无益

一项名为“Sunbelt Melanoma Trial”的临床研究最终结果表明，根据目前的临床诊断手段，对于大多数黑色素瘤Ⅲ期患者来说干扰素治疗并不会给他们带来获益。来自美国路易斯维尔大学的研究人员将相关研究结果在线发表在了国际学术期刊Journal of Clinical Oncology上。

这项开始于1997年的临床研究共包含超过3600名患者，这些患者的单个淋巴结中有少量的黑色素瘤，其中一部分患者接受高剂量的干扰素治疗，另外一部分患者只进行简单的观察。研究人员进行了长达10年的跟踪调查以确定患者的无病生存率以及整体生存率。

研究人员表示，这项研究的目的在于观察干扰素治疗是否对低风险的癌症Ⅲ期患者有效，但结果表明干扰素治疗似乎并没有使这些患者获益，甚至没有改善其生存率的趋势。由于干扰素治疗方法也带有一定的毒性，因此这项研究间接地为患者减轻了治疗痛苦，同时节省了治疗费用。基于这些发现，研究人员不推荐只在一个淋巴结中出现少量肿瘤的患者进行干扰素治疗。（来源：生物谷）