

新靶点让癌细胞铁死亡更“敏感”

● 本报记者 王昊昊

日前,中南大学湘雅三医院儿科教授杨明华团队在《自然-通讯》发表研究成果,揭示肿瘤细胞抵抗铁死亡的新型代谢机制,并首次提出靶向磷脂转运酶溶质载体家族47成员1(SLC47A1)介导的脂质代谢重编程增敏铁死亡新策略。

诱导铁死亡是肿瘤治疗新策略

肿瘤治疗的目标是清除肿瘤细胞,减少或不损伤正常细胞。但由于肿瘤耐药的存在,肿瘤防治仍充满挑战。因此,探索不同细胞死亡模式的信号通路和分子机制,有助于寻找新的抗肿瘤策略或优化现有治疗方案。

铁死亡最初被定义为一种选择性杀死癌基因RAS的非凋亡性细胞死亡方式。目前,学界认为铁死亡是一种可调控性的坏死样细胞死亡方式,其发生发展主要依赖细胞内铁离子聚集和脂质过氧化物的产生,最终导致细胞膜崩解破裂。

研究人员认为,深入探讨铁死亡的分子机制和代谢基础,有望开拓诱导铁死亡在肿瘤治疗中的应用。然而,癌细胞可以通过激活或重塑应激途径逃避细胞铁死亡,限制了铁死亡诱导剂的抗肿瘤作用。

“我们长期致力于白血病及肿瘤细胞死亡调控机制研究。”论文通讯作者杨明华说,该团队近年来通过大量研究发现,铁死亡可能是促进肿瘤死亡和克服肿瘤耐药的又一路径。

异常的脂质代谢是癌症的重要特

征之一,与肿瘤的发生发展密切相关。脂质是铁死亡发生时的氧化底物,靶向脂质代谢重编程诱导铁死亡成为肿瘤治疗的新思路。

磷脂转运酶是转运细胞膜内外磷脂的关键分子,对于维持细胞膜的流动性和细胞内的脂质稳态尤其重要。磷脂转运酶的表达异常和功能失调可引起脂质代谢紊乱,甚至导致细胞死亡。

“尽管磷脂转运酶参与细胞凋亡的调控,但其是否调控铁死亡未见报道。”论文第一作者、湘雅三医院儿科博士研究生林芝表示,在该研究中,团队提出靶向脂质代谢重编程的某个关键靶点,可以诱导铁死亡,达到治疗癌症的目的,这为抗癌提供了新思路。

发现铁死亡脂质代谢检查点

据悉,目前已知的磷脂转运酶大约有49种。为了揭示磷脂转运酶在铁死亡中的作用,杨明华团队在多个被诱导发生铁死亡的肿瘤细胞系中检测了49个磷脂转运酶的表达变化,结果发现SLC47A1是肿瘤细胞发生铁死亡过程中上调最显著的磷脂转运酶,提示SLC47A1可能是铁死亡的关键调控因子。

该团队通过大规模的脂质组学分析和体内外功能实验进一步发现,“沉默”的SLC47A1将激活合成酶长链家族成员4(ACSL4)-甾醇-O-酰基转移酶1(SOAT1)信号通路,介导多聚不饱和脂肪酸胆固醇酯在细胞中的大量累积,进而增敏铁死亡诱导剂

(RSL3或Erastin)诱导的铁死亡。

“上述结果提示,磷脂转运酶SLC47A1是铁死亡过程中的脂质代谢检查点,参与维持细胞内胆固醇酯稳态,并调控肿瘤细胞铁死亡。”杨明华说。

“我们还发现一种具有脂质调控作用的转录因子——过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPARA),可正向调控SLC47A1表达。PPARA和SLC47A1缺失均可增加细胞对铁死亡诱导剂的敏感性,而SLC47A1的过量表达可以逆转PPARA缺失细胞对铁死亡的敏感性。”杨明华表示,这意味着PPARA和SLC47A1均有望成为增敏肿瘤铁死亡的新靶点。

据介绍,这一发现打破了学术界对磷脂转运酶SLC47A1的传统认识,不仅揭示了SLC47A1介导铁死亡抵抗的新机制,还丰富了脂质代谢的分子生物学理论。

老药新用或成抗癌“新利器”

据悉,一种抗癌新药从研发到上市平均耗时15年,并且需投入大量精力和财力。因此,新药研发的速度远跟不上肿瘤耐药的速度。另外,研发成本之高也导致抗癌新药价格不菲,普通人难以承受。

“我们是不是能从现有的药品中筛选出一些既便宜又好用的药物?”这是杨明华反复思考的问题。



杨明华(中)和团队成员开展相关研究工作。 受访者供图

在针对SLC47A1寻找抑制剂时,一种临床常用药物——西咪替丁,吸引了他的注意。

西咪替丁作为一种选择性H₂受体阻断剂,是常用的止呕护胃药,临床上主要用于治疗胃、十二指肠溃疡及上消化道出血等。

“西咪替丁同时也是公认的选择性SLC47A1抑制剂。”杨明华说,鉴于SLC47A1负性调控铁死亡的功能,团队推测西咪替丁与铁死亡诱导剂可协同发挥抗肿瘤效应。

目前,杨明华团队已经在小鼠皮下移植瘤模型上初步证实了西咪替丁与铁死亡诱导剂IKE的协同抗肿瘤效应。该团队后续将构建肿瘤病人来源的移植瘤模型,进一步验证西咪替丁的抗肿瘤效应,有望为该研究的临床转化夯实基础,同时为西咪替丁在肿瘤领域的“老药新用”提供有力依据。

杨明华也希望能尽早地在临床上验证用西咪替丁靶向增敏肿瘤细胞铁死亡。“相比研发一种新药需要花费的成本,一种便宜且有效的老药也许更是患者所急需的。”

相关论文信息:<https://doi.org/10.1038/s41467-022-35707-2>

科学家提出生育力保存新方法

本报讯中国科学技术大学(以下简称中国科大)信息科学技术学院教授赵刚与生命科学学院教授史庆华、安徽医科大学附属第一医院生殖医学中心教授曹云霞合作,基于结构仿生和空间物理场的协同抑冰效应,成功实现了小鼠卵泡的高质量深低温保存。该结果对基于卵泡的女性生育力保存具有重要参考价值。相关研究成果日前发表于《自然-通讯》。

中国科大低温生物医学研究团队开

发了基于协同抑冰策略的小鼠卵泡低浓度低温保护剂玻璃化保存方法。他们将磁热和光热空间复温与水凝胶微封装结合,实现了协同抑冰,将渗透性保护剂的浓度降低了75%(仅为原来的约25%)。该方法兼具传统程序降温冷冻法所需低温保护剂浓度较低、毒性较小的优点,以及传统玻璃化法降温过程操作便捷的优点。

赵刚解释说:“空间复温技术可以

有效提升小鼠卵泡复温速率和温度分布均匀性,抑制复温过程可能出现的反玻璃化/重结晶,避免过大的细胞损伤。水凝胶封装既可提供关键生化和力学微环境的调控,有力支撑复温后小鼠卵泡的3D培养体外发育,又可提供结构仿生低温保护,减少毒副性低温保护剂的需求,还可以实现卵泡与外界磁热和光热材料的物理隔离,提高生物安全性。”

经过此方法保存的卵泡冷冻复苏后

存活率提高了约30%,经体外3D培养后可成功排出成熟的卵母细胞。该卵母细胞进一步体外受精并移植到代孕小鼠体内,可使后者产下健康的子代小鼠。

总的来说,此次研究建立了一个集微封装、冷冻、复温和3D培养为一体的平台,为卵泡的保存和充分利用提供了一套独特的解决方案。

(王敏)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1038/s41467-022-34549-2>