

《自然》：新策略助力胰腺癌早筛早诊

●本报记者 刁雯蕙 李思辉

近日,南方科技大学教授田瑞军团队、华中科技大学同济医学院附属同济医院胆胰外科教授秦仁义团队和中国科学院分子细胞科学卓越创新中心、美国索尔克生物研究所的专家,历时7年完成的一项研究成果在线发表于《自然》。在这项研究中,联合研究团队开发了多维度临床功能蛋白质组学分析策略,系统解析了胰腺癌肿瘤微环境中的细胞间信号转导网络,为发现新的胰腺癌标志物和药物靶点提供了系统功能蛋白质组大数据和新思路。

一项跨越7年的研究

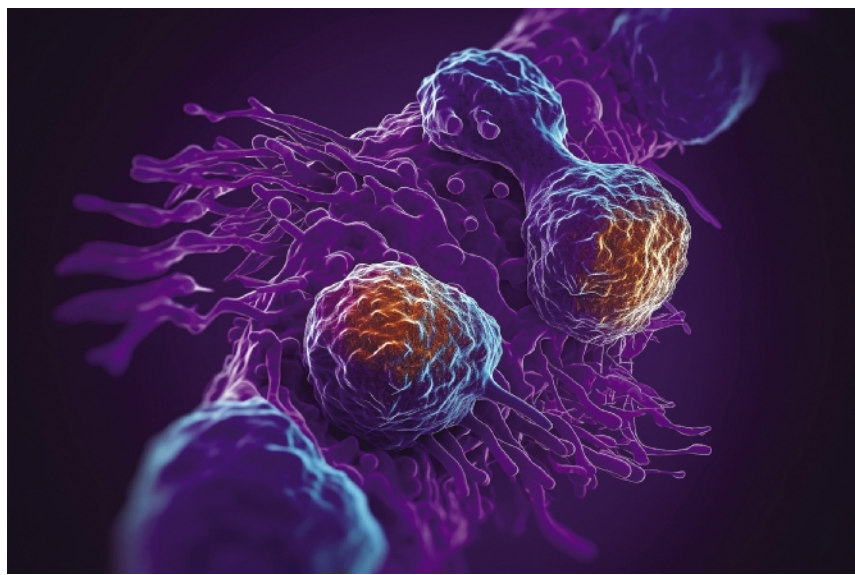
胰腺癌是恶性程度最高的肿瘤之一,被称为“癌中之王”。胰腺癌早期缺乏特异性症状,通常患者确诊时已经进入中晚期,且大部分已发生转移扩散。而且胰腺癌预后极差,术后极易复发转移,总体5年生存率不足8%。因此,开发可靠的早期诊断生物标志物和有效靶向药物,对胰腺癌治疗、改善预后至关重要。

2019年,田瑞军团队与索尔克生物研究所研究团队合作在《自然》发表研究。他们发现了胰腺癌治疗的潜在靶点与生物标志物——LIF(白血病抑制因子)。成果发布后,在领域内引发关注,也推动了此次的深入合作。

“有患者家属联系我们,希望把靶向LIF的抗体药物用到家人身上。很遗憾,当时该靶向药物还在美国推进临床试验,不能用在患者身上,最终没能帮到他们。”田瑞军回忆道。这也让他更加深刻地认识到,胰腺癌研究必须进行下去。

“事实上,我们的胰腺癌联合研究从7年前就开始了。2019年我们的研究方式是在培养细胞上进行功能蛋白质组学研究,找到潜在靶点并在动物模型上进行验证,最后推动临床样本的验证。此次则不同,我们在技术上进行了更新迭代,带来了更多新发现。”田瑞军介绍。

团队采用全新的临床功能蛋白质组学研究策略,直接从一个黄豆粒大小的临床手术样品出发,从分泌蛋



图片来源:摄图网

他们的研究无论从早期诊断还是靶向治疗发展方面,都发现了大量新线索。除了发现近3000种S-PM蛋白外,他们还解析出600多种关键的细胞间信号轴,成功预测了20多种高可信的发生膜外区酶切脱落的膜蛋白。

白和膜蛋白(S-PM蛋白)的规模化分析、空间可视化蛋白质组学分析、S-PM蛋白组随胰腺癌演进的动态变化趋势分析、酪氨酸磷酸化蛋白质组学分析、基于创新预测算法的肿瘤微环境中膜蛋白胞外区脱落分析5个维度,对胰腺癌肿瘤微环境中细胞间信号转导网络进行全面解析,为胰腺癌诊断和治疗提供新的思路和方法。

分析模块过程宛如大海捞针

研究开展不久,田瑞军团队便迎来了第一个挑战——如何获取真正的胰腺癌临床样本。田瑞军说,7年前他还是化学领域的年轻教授,机缘巧合之下,他有幸与秦仁义团队取得了联系。

“全力支持!”在听完田瑞军的研究思路之后,秦仁义毫不犹豫地答应合作,并在3个月内搜集到研究所需的关键组织样本。

作为一名外科医生,秦仁义已经在临床一线工作了30多年,有丰富的外科手术经验,但面对“癌中之王”,他常常感到无助。“我们遇到的80%左右的胰腺癌患者都是中晚期,单靠手术很难解决问题。所以,我们希望找到新的药物,尤其是靶向治疗

药物,延长患者的生存期,减轻他们的痛苦。”

胰腺肿瘤与其他肿瘤不一样,将其完整地切下来并保存好是一大难点,也是目前胰腺癌研究和治疗进展较慢的原因之一。在武汉,田瑞军带着论文第一作者黄培武和高伟娜等,第一次见证了秦仁义团队胰腺癌肿瘤手术的全过程,从完整摘除肿瘤到将其存放进冻存管,整个过程不超过10分钟。

有了秦仁义团队的加持,合作团队顺利完成了超过100例胰腺癌临床样本的收集和研究工作,并鉴定出近3000种S-PM蛋白。S-PM蛋白是细胞间信号转导的关键调控机器,也是最重要的肿瘤生物标志物和药物靶点资源库之一。他们构建了目前规模最大、覆盖面最全的S-PM蛋白组大数据集,为研究胰腺癌细胞间信号转导网络、发现新的胰腺癌生物标志物和药物靶点打下了坚实的大数据基础。

“研究过程中我们遇到了很多困难,但大家总能‘逢山开路,遇水搭桥’,面向关键生物学问题建立适配的分析解决方案。在样本产生了大量数据后,我们有两年一直尝试不同的分析思路。我拿着计算机教程书,从写第一行代码开始慢慢建立分析模

块,这个过程就像大海捞针。”高伟娜感慨道。7年的时间,她已然从一名纯化学背景的博士变成了生物信息学交叉科学研究人员。

助力“癌中之王”治疗和筛查

田瑞军回忆,通过大数据集得到关键分析结果后,为了让研究结果更可靠,需要开展人类器官验证实验。于是,他找到了中国科学院分子细胞科学卓越创新中心研究员高栋。

当时,高栋开展的另一项研究正处于科研攻坚关键阶段,而田瑞军他们的验证实验需要考虑不同种类的药物和剂量,工作量巨大。但听完田瑞军的研究思路后,高栋认为这项研究“更为迫切”。于是,带着博士后李允广等投入研究,在3个月内开展了100多例类器官联合用药的验证实验。

以往关于胰腺癌的研究大部分只聚焦单个靶点或单个蛋白的功能,没有系统地将胰腺癌细胞与周围的正常细胞联合起来研究。田瑞军表示,他们的研究无论从早期诊断还是靶向治疗发展方面,都发现了大量新线索。除了发现近3000种S-PM蛋白外,他们还解析出600多种关键的细胞间信号轴,成功预测了20多种高可信的发生膜外区酶切脱落的膜蛋白。

“通过靶向这些关键功能蛋白并开发试剂和药物进行胰腺癌诊断和治疗,有望改变胰腺癌治疗现状。”秦仁义表示。

田瑞军透露,目前研究团队正在与跨国药企和体外诊断领域企业开展洽谈,探索开发针对胰腺癌早期筛查诊断和靶向治疗的新方法。

采访结束,两位专家又投入到紧张的工作中:田瑞军马上要主持一个重要的学术会议,秦仁义要进行另一台手术。一个做基础研究,一个做临床应用,为了一个共同的理想——让胰腺癌患者少些病痛折磨、延长存活期、提高治愈率,他们的交集越来越多,合作还在继续。

相关论文信息:<https://doi.org/10.1038/s41586-024-08225-y>