

# 破解肿瘤与细菌的“秘密对话”

●本报记者 刁雯蕙

近日,一项发表于《细胞》的研究给癌症治疗带来了新希望。科学家成功破解肿瘤与细菌之间的“对话”机制,首次揭示了细菌抗肿瘤的关键原理,为利用细菌治疗恶性实体瘤提供了全新思路。

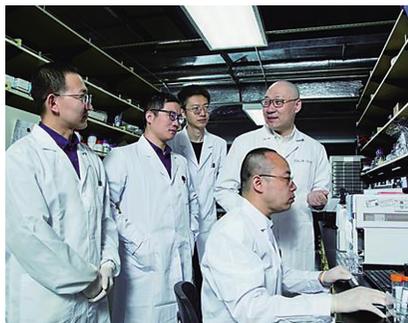
该研究由中国科学院深圳先进技术研究院研究员、定量合成生物学全国重点实验室主任刘陈立牵头,联合中国科学院上海营养与健康研究所研究员肖意传团队完成。

据介绍,2024年,刘陈立与中国科学院院士、中国科学院分子植物科学卓越创新中心研究员赵国屏,首次阐释了“定量合成生物学”的研究范式和学科内涵。这项研究正是定量合成生物学在生物医药领域的生动示范。

## 细菌疗法的百年突破

虽然科学家早在150多年前就用细菌治疗实体瘤,但由于缺乏安全性和稳定的疗效,细菌疗法如昙花一现,最终湮没在历史中,鲜有问津。

近年来,合成生物学技术的飞速发展让细菌疗法重新焕发生机。尽管越来越多的“细菌制剂”被报道,但未有成功走向临床的案例。究其原因,细菌疗法仍存在几个关键问题未解决——细菌怎么逃避先天免疫系统的攻击、细菌如何激发抗肿瘤免疫、如何确保细菌疗法的安全性,等等。



研究团队交流实验进展。受访者供图

“与传统药物不同,细菌是活的。细菌能在肿瘤中存活,说明它们能逃避免疫系统的攻击。同时,细菌又能抑制肿瘤生长,表明它们还能激活抗肿瘤的免疫反应。”刘陈立解释说,“这种现象看似矛盾,其实是因为我们对细菌与肿瘤之间的‘对话’机制还不了解。弄清楚这种‘对话’机制,对于设计出更安全有效的治疗方案很重要。”

为此,2017年起,刘陈立团队将定量合成生物学的思路应用于细菌治疗肿瘤研究。研究团队历时8年,成功揭示了肿瘤与细菌之间的“对话”机制。这项研究不仅填补了细菌治疗肿瘤领域的理论空白,还为未来的癌症治疗提供了全新策略。

## 细菌与肿瘤到底说了什么

这项研究始于刘陈立团队对细菌治疗肿瘤的早期观察。他们通过构建一种特殊的合成菌株,发现合成细菌在结

肠癌、黑色素瘤、膀胱癌等多种疾病动物模型上具有优异的治疗效果,展现了治疗肿瘤的潜在靶向性和广谱性。

那么,细菌究竟是如何抑制肿瘤的?又如何不被机体的免疫系统当作“敌人”消灭?细菌与肿瘤之间到底“说了什么”?

研究人员发现,细菌通过一种叫白介素-10的信号分子与肿瘤内的免疫细胞进行“对话”,让肿瘤内的巨噬细胞产生更多的白介素-10,向细菌的天敌——中性粒细胞施展“定身术”,使其无法运动,从而躲过免疫细胞的“追捕”。

与此同时,细菌为了自身生存所发出的白介素-10信号分子,碰巧“唤醒”了肿瘤内的“沉睡士兵”CD8<sup>+</sup>T细胞,使它们重新武装起来,对肿瘤发起猛烈攻击。正是这种“歪打正着”的机制让细菌既躲过了“追杀”,又攻击了肿瘤。

细菌治疗肿瘤怎么保证安全性?刘陈立团队发现,免疫细胞中存在一种“迟滞效应”机制,从而使肿瘤组织中的白介素-10受体水平变高,正常组织中的白介素-10受体水平变低。通过采集分析27种不同癌症患者的临床样本,团队验证了这一机制。这种差异性使细菌只能在肿瘤内躲避抗菌免疫细胞的追杀,并在正常组织器官中被有效清除,从而保证了细菌治疗的安全

全性。

## 癌症治疗有望迈入“精准时代”

研究人员将该疗法在多种动物模型中进行了验证。结果显示,这种合成生物改造的细菌能够显著抑制多种肿瘤的生长、复发和转移。

这项研究的突破性意义在于,团队首次揭示的细菌抗肿瘤关键机制,为利用合成生物技术精准改造细菌提供了理论指导。该研究标志着细菌疗法从“以毒攻毒”迈向“精准调控”的新时代。

研究团队表示:“通过合成生物学实验和定量数学模型相结合,我们精确模拟了细菌在肿瘤内的行为,从而设计出更高效的疗法。这就像发现了合成生物系统和免疫系统的‘神秘对话’,使科学家能够重新编程合成生物系统,为癌症治疗打开全新思路。”

目前,该研究正在向临床试验推进。未来,医生通过检测肿瘤组织中白介素-10受体的表达水平,可精准筛选出适合接受细菌治疗的患者,为制定个性化治疗方案提供科学依据。同时,工程化改造的抗菌菌可以作为智能递送载体,实现治疗药物的精准释放。这种创新模式成功突破了传统给药系统的局限性,有望为恶性肿瘤治疗开辟新路径。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.02.002>

# 研究揭示“死神”蛋白如何让细胞走上不归路

**本报讯**中国科学院院士施一公团队解析了BAX线状/环状聚合物共享的基本重复单元结构,解答了“死神”BAX究竟如何让细胞走上死亡命运的不归路。近日,相关研究成果发表于《科学》。

BCL-2蛋白家族是线粒体介导的细胞凋亡的重要调控者,决定了细胞是活下去还是走向死亡。其中,“死神”BAX属于促凋亡蛋白。激活后的BAX在线粒体外膜上“打孔”,破坏膜的稳定性。BAX打的孔不是规则的蛋白通道,而是形状多样、大小不一的“伤

口”。随着时间推移,被激活的BAX越来越多,这些“伤口”会越来越大。这个打孔过程,被称为“线粒体外膜通透性增加”。一旦广泛发生,它会使原本被“封印”在线粒体内部的一些“促凋亡因子”逃出,让细胞走上不归路。

研究人员在制备的冷冻样品中观察到尺寸不一且具有柔性的BAX聚合物,就像手串上的一个个串珠。他们由此推测,BAX聚合物具有相同的基本重复单元,并进一步发现每个基本重复单元实际包含4个BAX原聚体。

“我们使用的是全长的BAX聚合

物,而此前科学家解析结构时用的是截短后的版本。”团队成员、清华大学博士生张颖说。

BAX聚合物具有柔性,这种柔性使BAX可以不断调整形态,牢牢扒在柔软的线粒体外膜上。研究人员发现,每个基本重复单元,也就是每颗“珠子”的两侧,各有一对 $\alpha 9$ 螺旋——相当于每颗珠子两侧分别有一个卡扣,珠子与珠子之间可以通过卡扣相互连接,最终搭出线状、弧状的BAX“死亡阵型”。而当线状BAX聚合物首尾相接时,环状阵型便出现

了。研究人员尝试拿掉 $\alpha 9$ 螺旋或“改造”BAX蛋白后,BAX在履行“死神”职责时出现了问题——要么摆不出阵型,要么无法打孔。

该研究不仅揭示了BAX聚合物的基本重复单元长什么样,确定了线状、弧状、环状的BAX聚合物采用完全相同的组装方式,也证明了BAX聚合物的形成在细胞凋亡过程中的重要作用。

(温才妃)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1126/science.adv.4314>