

“新钥匙”打开乳腺癌耐药“锁”

为相关药物研发开拓新思路

■本报记者 李晨

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤。数据显示,乳腺癌发病率位列女性恶性肿瘤之首,2020年我国乳腺癌发病人数约为42万,且呈持续上升趋势。

作为一种激素依赖性肿瘤,乳腺癌发生、发展与癌细胞上的雌激素受体的表达密切相关。根据病理分型,大约70%的乳腺癌患者是雌激素受体(ER)阳性,临床上均需接受内分泌治疗。然而,这种疗法所使用的雌激素受体抑制剂很容易发生耐药。如何开发新一代雌激素受体抑制剂对抗耐药性,成为临床的迫切需求。

近日,美国《国家科学院院刊》在线发表了湖北大学生命科学学院、省部共建生物催化与酶工程国家重点实验室联合国外科研单位完成的最新成果。他们设计合成了一类双机制雌激素受体抑制剂(DMERIs),并揭示了一种有效抑制雌激素受体活性的全新构象模式,为内分泌耐药性乳腺癌药物研发提供了新策略。

耐药性严重威胁乳腺癌治疗

“雌激素可调节多种生理过程,例如细胞生长、增殖、发育和分化。而雌激素受体与雌激素结合可激活相关通路从而产生一系列生物学效应。”论文第一作者、湖北大学副教授闵鉴告诉《中国科学报》,雌激素信号在乳腺癌的发生发展中至关重要。

论文通讯作者、美国克利夫兰研究所研究员 Kendall Nettles 说:“过去几十年,人们致力于研究雌激素信号通路在乳腺癌中的潜在作用机制,并发展了抗雌激素疗法。”人们普遍认为雌激素受体能够促进雌激素靶基因的表达,从而导致雌激素刺激下的乳腺癌的发生发展。

目前,临床上通常使用雌激素受体抑制剂,作为内分泌治疗的主要药物,在雌激素受体阳性的乳腺癌治疗中发挥着不可或缺的作用。

然而,论文共同通讯作者、伊利诺伊大学香槟分校教授 John Katzenellenbogen 介绍,随着雌激素受体抑制剂的广泛使用,绝大部分患者在治疗过程中会出现耐药性,使药物对癌细胞的杀伤作用减弱或停止。

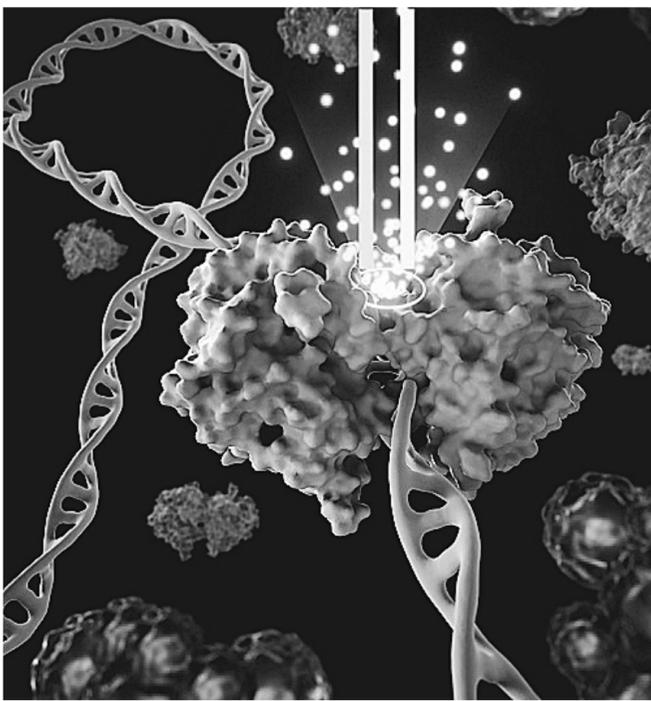
“耐药性是乳腺癌治疗失败的主要原因之一,导致癌症很快复发或恶化,最终造成患者死亡。这是癌症患者和家属、医护人员和癌症研究者共同面临的最具挑战性的问题之一。”Katzenellenbogen 说。

“直接拮抗”并不能打败耐药性

闵鉴介绍,雌激素受体抑制剂主

要把癌细胞看做要攻克的城池,雌激素受体就是城门,雌激素受体上的配体结合域就相当于一把“锁”,治疗药物是我们掌握的一把“钥匙”。

耐药性会让配体结合域的蛋白质发生突变,也就是“锁”发生了变化,这时原来的“钥匙”肯定开不了“锁”,就需要寻找新“钥匙”打开新“锁”,才能攻下城池。



双机制雌激素受体抑制剂对抗乳腺癌治疗耐药性示意图。受访者供图

要分为两类。

一类是选择性雌激素受体调节剂(SERM),这类药物通过取代雌激素从而阻断乳腺癌细胞和雌激素受体结合,并阻止雌激素刺激癌细胞生长和分裂,如他莫昔芬及其类似物托瑞芬芬、巴泽多昔芬和托索福昔芬。

另一类是选择性雌激素受体下调剂(SERD),这类药物可以显著下调雌激素受体蛋白水平,如氟维司群。

闵鉴强调,上述药物只能部分抑制雌激素受体的活性,且均包含单一精准定位的化学侧链。在对蛋白晶体结构的研究中发现,该侧链能够直接干扰雌激素受体的配体结合域中一个

关键基团——螺旋12的正确定位,阻止雌激素受体对共激活因子的有效识别,从而切断下游信号通路,阻止雌激素受体激活癌细胞。

“这种通过直接的空间接触来干扰螺旋12,从而发挥抑制作用的药物机制,被称为‘直接拮抗’。”闵鉴说,目前临床上使用的雌激素受体拮抗剂都是基于直接拮抗机制的。

“如果把癌细胞看做要攻克的城池,雌激素受体就是城门,雌激素受体上的配体结合域就相当于一把‘锁’,治疗药物是我们掌握的一把‘钥匙’。”闵鉴解释,耐药性会让配体结合域的蛋白质发生突变,也就是“锁”发生

了变化,这时原来的“钥匙”肯定开不了“锁”,就需要寻找新“钥匙”打开新“锁”,才能攻下城池。

这把新“钥匙”就是该团队在研究中发现的“间接拮抗”机制。

双管齐下开启新锁

Nettles 介绍,他们的研究筛选了非常多的化合物,希望从中找到新的乳腺癌治疗药物。终于在在5,6-二芳基-7-氧代双[2.2.1]庚环-5-烯N-芳基磺酰胺(OBHSN)结构为母核的一系列化合物中观察到了独特的“间接拮抗”机制。

详细的晶体结构分析表明,上述化合物不需要“直接拮抗”中的化学侧链,仅仅通过磺酰胺链接的芳环影响关键螺旋12相邻的螺旋11的位置,从而间接影响了螺旋12的正确定位,获得对野生型乳腺癌细胞的完全抑制,这种独特的机制被称为“间接拮抗”。

为了设计独特的“新锁”解决突变以后的耐药蛋白,该团队研究人员在药物设计中,在用于直接拮抗作用的侧链之外,添加了特定基团来引起间接拮抗作用,从而将直接拮抗和间接拮抗两种不同的分子元素设计在一个化合物上。

“我们设计合成了一系列双机制雌激素受体抑制剂(DMERIs),其中最具有潜力的两个化合物在乳腺癌细胞中特异性靶向雌激素受体,对乳腺癌细胞有非常显著的杀伤作用,特别是在各种耐药细胞模型中非常有效。”闵鉴说。

为了进一步研究双机制雌激素受体抑制剂拮抗作用背后的结构生物学机制,他们进行了大量结构生物学研究。

该团队发现,其中一种双机制雌激素受体抑制剂对螺旋12产生巨大的干扰,使配体结合域中一个表面更加开放而易于接近,更容易结合共抑制因子,获得对癌细胞更完全的增殖拮抗。

“这项研究跳出了传统的固定思维,极大地扩展了不作为拮抗主要驱动因素的化合物侧链的潜在设计原则,将两种化学靶向方法——直接拮抗和间接拮抗结合到单一化合物中,使其成为潜在的乳腺癌治疗药物。我们还探明了双机制雌激素受体抑制剂的结构机制,为新的雌激素受体定向疗法提供了一个灵活的平台,为内分泌耐药性乳腺癌的药物研发开拓了新的思路。”闵鉴说。

相关论文信息: <https://doi.org/10.1073/pnas.2101657118>

新知

近日,《生物医学和药物治疗》杂志在线发表了中国科学院广州生物医学与健康研究院(GIBH)的一项关于耐药结核治疗的研究。研究显示,经过动物实验证明,一种治疗性活疫苗可辅助治疗耐药性结核病。GIBH研究员、呼吸疾病国家重点实验室结核病学组组长张天宇为论文通讯作者。

结核病俗称痲病,是由结核分枝杆菌引起的致死性疾病,以肺部结核最为常见。世界卫生组织发布的2020年度《全球结核病报告》显示,2019年全球约1000万人新发结核病,约140万人死于结核病。我国2019年约有83.3万人发病,其中3.3万人死亡。

目前,临床唯一使用的预防性结核疫苗是卡介苗(BCG),其是一种减毒的牛结核分枝杆菌,与人感染的结核分枝杆菌非常相近,基因组的序列同一性超过99%。

那么,BCG是否可以用于结核病辅助治疗呢?张天宇告诉《中国科学报》,这在理论上讲可能不行,因为治疗结核药物几乎都对BCG有效,BCG还来不及起作用可能已经被抗结核药杀死了。

因此,研究人员提出了制备选择性耐药的BCG,即赋予制备的BCG对治疗结核选用的药物具有抗性。此外,一些基因重组BCG过表达某些基因后,的确显示出对结核免疫增强保护的作用。

“我们挑选了2个蛋白Ag85B和Rv2608,它们分别在活跃期和休眠状态有较高水平的表达,且有报道它们具有良好的免疫保护效果。”张天宇说,Ag85B增强BCG在宿主巨噬细胞内的存活并刺激保护性免疫的表达,而Rv2608刺激保护性免疫细胞的产生并帮助BCG克服宿主内的应激事件。

医讯

合理膳食纤维有助肠道健康

本报以“揭秘膳食纤维健康从‘肠’议”为主题的专家与媒体面对面活动日前在山西太原举办。专家围绕功能农业发展现状、膳食纤维与肠道关系、膳食纤维在慢病管理方面的应用价值等话题进行交流探讨。

山西医科大学第二医院营养科主任张文青介绍,当前人体在植物微量元素缺乏与不良生活习惯的双重效应下,普遍存在蛋白质含量、微量元素摄取严重不足的现象,为此,合理摄取膳食纤维具有重要作用。

山西农业大学山西功能食品研究

随后,研究人员将这两个基因整合到制备好的耐药野生型BCG的基因组中,获得了这两个外源基因在体内外稳定表达的新型重组耐药BCG(RdrBCG-I)。

经过动物实验表明:RdrBCG-I和野生的BCG对于重度免疫缺陷的小鼠都表现出很强的安全性。即便感染大量的BCG,小鼠在5个月观察期内无一死亡,甚至都没有出现病态。并且,RdrBCG-I仅需免疫3次,即可持续杀菌,这是一般药物(组合)在巩固治疗期无法实现的。RdrBCG-I辅助治疗耐药结核还可以改善肺部病理,有望提高愈后的康复质量。

此外,研究也证实了普通BCG添加到现有疗法中不添加的效果几乎一样,不能用于辅助治疗。

“生物医学界一直在开发针对结核病特别是耐药结核的治疗性疫苗,但它们的效果一直缺乏说服力。这次研发的RdrBCG-I已经展示了非常出色的潜力。”张天宇表示,这可能是全球首款与化疗方案(而非单药)合用有效降低菌载量的新型治疗性疫苗。RdrBCG-I为设计针对结核分枝杆菌等难治病原的治疗性疫苗提供了新的设计概念。目前,研究人员已经将该成果申报了国家发明专利和国际专利保护。(汉家斌) 相关论文信息: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112047>

改良卡介苗可辅助治疗耐药结核病

柔性皮肤,光子造!

■本报记者 甘晓

最近,马斯克宣称特斯拉将出品“人型机器人”的消息不胫而走。不管特斯拉的“人形机器人”到底如何,只要是个机器人,它就不光要有人的外形,关键还得像真正的人一样拥有触觉、温觉和痛觉——它需要有感觉的皮肤。

在中国科学院化学研究所的实验室中,科研人员让一只人手模型摆出不同的手势,贴在模型上的传感芯片感受到了手指的关节活动。

这是该所研究员赵永生带领的科研团队研制出的最新款人造光子皮肤。这项工作首次提出用柔性有机激光材料制备出具有传感功能的激光阵列的思路,并发展了“双层电子束直写技术”实现了这一思路,创新性地设计出“三维支撑性微盘结构”,最终展示了其类皮肤的机械传感应用。近日,这项成果发表在《科学—进展》上。

采用新材料

健康监测、人机交互、增强现实、义肢、仿生机器人……许多酷炫的新科技都需要模仿或者增强人的皮肤功能,“人造智能皮肤”前景光明。当前,继柔性电子学原理设计的人造智能皮肤已经取得长足进展后,柔性光子学原理成为吸引科学家关注的新方向。

“光子学具有非侵入性、超灵敏性、无电干扰以及并行处理等优点,有望进一步推进人造智能皮肤的发展。”长期致力于有机激光材料研究的赵永生告诉《中国科学报》。

据了解,有机激光材料是一种具有潜力的新材料,在受到激发时会“升级

成“激发态”,产生激光信号。同时,有机材料具有柔性、结构可设计等优势。因此,用这类新材料制备人造光子皮肤成了一项绝佳选择。

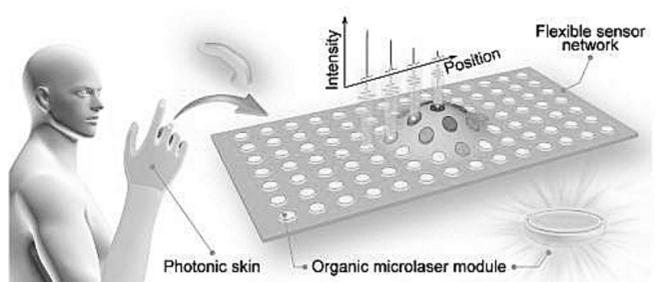
前期工作中,赵永生团队围绕有机激光材料开展了深入研究。一系列研究工作表明,有机激光器的输出信号对光、热、化学等刺激具有非常灵敏的反应,有望用于高灵敏的传感器件构筑。同时,他们还致力于探索柔性有机激光材料的可控加工,为最终实现具有传感功能的柔性光子皮肤奠定了基础。

“写”出“阵列”

在最新的这项工作中,科研人员首次提出了“基于柔性有机微纳激光阵列实现人造光子皮肤”的新思路。为了实现灵敏感知的功能,他们在透明的聚合物衬底上对许多微型有机微纳激光器进行“排兵布阵”。类似于电子屏幕上像素点越多分辨率就越高,激光器越多,则光子皮肤的“感觉”越细腻。

想要在类似皮肤的柔性衬底上构筑“阵列”面临严重的技术困难。在硅基材料加工领域相对成熟的光刻技术对于绝大多数有机材料很难适用。为此,他们发展了“双层电子束直写技术”,相当于用一种特殊的“笔”把有机激光材料“写”在衬底上。

电子束直写技术是一种具有高分辨率、高灵活性的图形加工技术,已经在纳米材料及其器件制造领域具有广泛应用。据了解,这是科学家第一次采用这项技术来制作光子皮肤。



基于有机微纳激光阵列实现人造光子皮肤的概念示意图。受访者供图

- 首次提出用柔性有机激光材料制备出具有传感功能的激光阵列的思路。
- 发展了“双层电子束直写技术”。
- 创新性地设计出“三维支撑性微盘结构”。

在业内专家看来,基于有机激光阵列的大规模柔性光子学传感网络的设计和构筑是实现人造光子皮肤的关键所在。

“微盘结构”创新

在“写”“阵列”的过程中,科研人员还发明了一种特殊的结构。“如果把有机微纳激光器平整地‘贴’在柔性的‘皮肤’上,随着关节活动它可能会发生不可逆的结构碎裂和变形,这样会对光子学性能产生不利影响。”赵永生解释。

为此,他们设计出一种三维的“支撑型微盘结构阵列”。实验证明,该结构能够维持“皮肤”的机械稳定性,不受关节活动影响。同时,它还可以有效抑制光场向衬底的泄露,让微盘腔具有较强的光学限制能力。

正是基于支撑型微盘结构,可以用作高性能传感信号源的柔性微激光阵列得以完成。

最后,科研人员进一步将这样的微盘构筑成了“耦合微盘腔”,实现了单微激光输出,显著地增强了传感信号的辨识度与准确度。在此基础上,他们还将一个悬浮微米级导线集成到耦合微腔上,构筑了对柔性衬底形变响应的传感单元,并用于人体运动探测。

概念性光子皮肤展示实验中,科研人员将柔性耦合线一盘传感芯片贴在人手模型上,实现了多种手势的识别。据称,原则上,所有伴有关节运动的人体动作都可以用该类芯片进行识别。

专家表示,这种新型柔性光子学芯片在人的本体感觉重构、人机交互和机器人自保护系统等领域具有广泛的应用前景。

相关论文信息: <https://doi.org/10.1126/sciadv.abh3530>

全健康研究中心上海崇明基地揭牌

本报近日,由上海市崇明区政府、上海交通大学和上海交通大学医学院共同举办的“崇明建设与全健康发展论坛”在崇明举行。在开幕式上,全健康研究中心崇明基地正式揭牌,全健康研究网络同时成立。

据悉,此次全健康研究中心崇明基地将推进人兽共患病风险预警、微生物耐药控制、食品安全等技术的实证研究,建立整合人—动物—环境界面研究的大数据平台,使之成为“全健康”理念在我国真实世界研究的第一个“试验田”和“示范区”,以期有效加速全健康研究成果向政策成果转化,加速推动全健康体系在我国的落地实施。

同时成立的全健康研究网络将着力聚集全健康领域各方力量,联合开

展全健康技术、理论、法律和产业研究,共同探索全健康理论体系和技术体系,推进技术、产业与应用研发,开展试点示范,广泛开展国际合作,形成全球化的合作平台。

随后,中科院院士高福和中科院计算生物学重点实验室副主任李亦学分别作了题为“用全健康理念推进生态健康建设和新发传染病防控”和“科学大数据分析技术在全健康领域中的应用”的报告。

在圆桌讨论中,来自微生物、兽医、环境、动物、传染病、生物信息、法学等领域的专家纷纷建言献策,从“人类—动物—环境”健康的整体视角围绕全健康理念在崇明的实践展开讨论。(童宽)

肿瘤电场治疗纳入“北京普惠健康保”

本报 胶质母细胞瘤起源于脑神经胶质细胞,是最常见的恶性原发性脑肿瘤,被认为是神经外科领域治疗中最棘手、难治性肿瘤之一,具有恶性程度高、病程短、致死率高等特点。去年我国批准上市的肿瘤电场治疗,给胶质母细胞瘤的治疗带来新机遇。

据了解,肿瘤电场治疗是一种通过便携式、无创的医疗器械实施的疗法,可供患者连续使用。体外和体内研究已经证实,肿瘤电场治疗能够通过抑制肿瘤细胞的有丝分裂,干扰肿瘤细胞分裂和复制过程,从而延缓和逆转肿瘤生长。

14天无间断血糖监测系统在海南海南启用

本报 近日,海南省药品监督管理局准予进口拜耳持续葡萄糖监测系统(CGMS系统)在博鳌乐城先行区展开临床使用。据悉,该CGMS系统通过提供连续的组织间液葡萄糖信息,为患者自我管理提供依据。

CGMS系统可实现每分钟一次的葡萄糖监测频率,能够提供和反馈更接近人体真实血糖变化情况的数据;创新的微丝感测技术能够减轻佩戴

据首都医科大学附属北京天坛医院神经外科肿瘤四病区主任林松介绍,国外一项研究显示,电场治疗使5年生长期由5%提高到13%。如果坚持佩戴,每天戴22个小时,5年生长期可达到27%,极大延长了病人的存活时间。

但这种治疗的花费非常昂贵,仪器价格上百万,给患者家庭带来巨大的经济压力。利好的消息是,近日,北京市推出普惠性商业健康保险“北京普惠健康保”,肿瘤电场治疗已被纳入报销目录,为北京胶质母细胞瘤患者减负。(李惠钰)

区域的炎症反应,提供了几乎无痛的佩戴体验,有利于长期佩戴;高、低血糖报警与预警的功能能够帮助患者尽早发现血糖变化的特殊状况;可连续14天的佩戴时长,与2021年美国糖尿病协会指南推荐CGMS系统的佩戴天数一致,能够更好地满足糖尿病患者自我管理的需求,为患者提供创新和智能化的全程管理模式,同时为临床医生指导和调整患者的治疗方案提供有力支持。(李木子)