

肿瘤领域近期研究进展

吴 慧, 仇晓春

上海交通大学 医学院图书馆, 上海 200025

[摘要] 该文总结最近 1 个月肿瘤领域研究进展, 分别从肿瘤研究前沿和抗肿瘤药物研发 2 个方面对重要期刊 (*Nature*、*Science*、*Lancet*、*Cell*、*Cancer Res* 等) 来源的重大研究成果进行盘点, 以为为科研人员提供信息参考。

[关键词] 肿瘤; 癌症; 进展; 靶点; 机制; 药物

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2018.02.023 **[中图分类号]** R73 **[文献标志码]** A

Recent research progress in the field of tumor

WU Hui, QIU Xiao-chun

Library, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

[Abstract] This article summarizes the research progress in the field of cancer in the recent month, and carries out an inventory of the frontier of tumor research from important journals (such as *Nature*, *Science*, *Lancet*, *Cell*, *Cancer Res*) in order to provide references for scientists.

[Key words] cancer; tumor; progress; target; mechanism; drug

近几年来, 肿瘤的发病率和病死率有所降低。据美国癌症协会发布的 2018 年癌症统计报告^[1], 在过去 10 年的数据中, 女性癌症发病率 (2005—2014 年) 稳定, 男性每年下降约 2%, 而癌症病死率 (2006—2015 年) 男女每年下降约 1.5%; 2018 年 1 月 30 日, *Lancet* 发布的最新癌症数据分析显示各种癌症 5 年生存率都有所提高^[2]。这得益于肿瘤研究的深入及肿瘤治疗的进展。据 PubMed 数据库统计, 近 20 年来发表的肿瘤相关研究论文呈现逐年增长的趋势, 从 1997 年的 54 226 篇增长到 2016 年的 122 229 篇。近年来抗肿瘤创新药物的激增以及研发进程的强劲表现也持续推动肿瘤治疗的进展。2017 年美国 FDA 批准了 12 种抗肿瘤药物, 占获批药物的 26%^[3]。本文对最近 1 个月来肿瘤研究的最新进展进行盘点, 以期对科研人员有所启发。

1 肿瘤研究前沿进展

最近 1 个月, 在肿瘤进展的分子机制、肿瘤治疗的新靶点、肿瘤检测方法等方面都有了一些新的重大研究成果。

1.1 *Nature*: 染色体不稳定性导致癌症转移

美国纪念斯隆-凯特林癌症中心和威尔康奈尔医学院的 Bakhoun 等^[4]研究人员指出肿瘤细胞中的 DNA 长期泄漏能够触发癌症转移。通过使用乳腺癌和肺癌模型, 他们证实染色体不稳定性能够导致来自癌细胞核的 DNA 泄漏, 从而导致这些癌细胞中出现一种慢性炎症反应。研究还发现降低抗病毒蛋白 cGAS-STING (cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon gene, 环鸟苷酸-腺苷酸合成酶-干扰素基因刺激蛋白) 水平可降低炎症反应, 并抑制侵袭性肿瘤细胞发生转移的能力。根据近期对转移性肿瘤特性的研究, 研究人员估计约有一半的人类转移瘤以这种方式发生, 因此他们正在研究阻断这个过程的策略。

1.2 *Nat Genet*: 脂质代谢为前列腺癌提供能量

瑞士提契诺大学 Andrea 等和其他机构的合作研究^[5]表明在脂质合成不足的情况下, 糖酵解也无法让前列腺癌细胞生长并转移。他们发现前列腺癌细胞需要线粒体用于调节特殊的代谢过程。线粒体可以通过丙酮酸脱氢酶复合体 (pyruvate dehydrogenase complex, PDC) 调节脂质的

[基金项目] 上海交通大学医学院转化医学协同创新中心合作研究项目 (TM201626) (Shanghai Jiao Tong University School of Medicine Translational Medicine Collaborative Innovation Center Cooperative Research Project, TM201626)。

[作者简介] 吴 慧 (1977—), 女, 副研究馆员, 硕士; 电子信箱: hwu@shsmu.edu.cn。

[通信作者] 仇晓春, 电子信箱: tsg2@shsmu.edu.cn。



合成。前列腺癌细胞中 PDC 的活性是正常增殖细胞的 10 倍, 因此这些细胞可以储存几种脂质。他们还发现几种药物可以选择性地抑制促进肿瘤生长的线粒体酶, 因此可以限制脂肪合成, 但是不影响正常细胞。

1.3 *Mol Cell Biol*: SRC 增加 mRNA 表达促进乳腺癌进展

美国加利福尼亚大学的 Abdullah 等^[6]发现雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 阳性的乳腺癌细胞受到雌激素刺激, 会通过酪氨酸激酶 SRC 依赖性的 RNA 结合蛋白 Δ N-IMP1 使 MYC 的 mRNA 变得稳定。研究还表明, 即使在没有雌激素刺激的情况下, 肿瘤抑制因子 p53 的缺失会增加 MYC 的 mRNA 水平。然而在携带野生型 p53 的细胞中, SRC 仍然能够克服 p53 介导的对受雌激素刺激的细胞周期的抑制。因此 SRC 以 2 种方式促进乳腺癌细胞的增殖: 稳定 MYC mRNA 和抑制 p53 的功能。由于 ER 阳性乳腺癌通常表达野生型 p53, 因此该研究也为以 p53 的表达水平来预测 SRC 抑制剂在这种乳腺癌亚型中的有效性建立了合理的解释。

1.4 *Cancer Res*: 抗雌激素疗法治疗乳腺癌的机制

美国范德堡大学的 Ludwik 等^[7]利用 ER+ 乳腺癌的多种体外和体内模型发现 ER α 能够将激活的核糖体 S6 激酶 2 (ribosomal S6 kinase 2, RSK2) 隔离到细胞核内, 并促进转移性肿瘤生长。研究发现 RSK2 通过其 N-末端与 ER α 发生物理相互作用, 以激活对乳腺 ER+ 谱系关键的促肿瘤转化的转录调控网络, 由此提供了根据 ER α 状态有效分层患者肿瘤的基因标签。研究还发现 ER+ 肿瘤生长强烈依赖于核 RSK2, 并且经设计的在乳腺中稳定表达核 RSK2 的转基因小鼠会在原位发展为高级的导管癌。抗雌激素药物能够破坏 RSK2 和 ER α 之间的相互作用, 驱动 RSK2 进入细胞质并抑制肿瘤形成。这些发现确立了 RSK2 是 ER α 介导的转录调控程序、肿瘤发生及对雌激素疗法不同反应的必要参与者。

1.5 *Nature*: 血液肿瘤治疗的新靶标

德国癌症研究中心等机构的研究人员^[8]发现位于以前被标记为“超级增强子”的 Myc 基因的 1.7 兆碱基下游的进化保守区域, 对于在小鼠和人的正常造血干细胞或白血病干细胞中的 Myc 表达水平的调节是必需的。在小鼠中该区域的缺失导致造血干细胞和祖细胞中 Myc 的表达完全丧失, 从而导致分化停滞的多能祖细胞的聚集和骨髓细胞及 B 细胞的丧失, 类似于由造血干细胞中 *Mx1-Cre* 介导的 Myc 基因条件缺失引起的表型。这种超级增强子包含

多种具有选择性活性的增强子模块, 这些增强子模块募集了一系列转录因子, 包括独立生长因子 1B (growth factor independent 1b transcriptional repressor, GFI1B)、runt 相关转录因子 1 (runt related transcription factor 1, RUNX1) 和 MYB。对携带个别增强子模块缺失的小鼠的分析表明, 在大多数造血系统中, 特定的 Myc 表达水平受到个体增强子模块的组合和相加活性的控制, 其共同作为“血液增强子簇” (blood enhancer cluster, BENC) 起作用。研究还显示 BENC 对于小鼠中维持 MLL-AF9 驱动的血白血病也是必需的。研究结果为更好地评估患者血液中的急性骨髓性白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 干细胞提供了可能性, BENC 可能会成为治疗血液肿瘤的新靶标。

1.6 *Leukemia*: MLL 基因重排型白血病进展的新机制

中国科学院北京基因组研究所的研究人员^[9]发现编码组蛋白三甲基转移酶的 SETD2 (SET domain containing 2) 基因发生失活突变, 会通过改变组蛋白甲基化修饰水平, 参与混合谱系白血病 (mixed lineage leukemia, MLL) 基因重排型急性白血病的进展。他们发现对于 MLL 重排型白血病来说, 白血病细胞内组蛋白 H3 第 79 位赖氨酸二甲基化 (H3K79me2) 和组蛋白 H3 第 36 位赖氨酸三甲基化 (H3K36me3) 的水平都异常升高, 并且富集在一组基因附近。SETD2 的失活会导致 H3K36me3 的整体水平发生下降, 而 H3K79me2 的水平则会进一步升高, 但不会改变已知 MLL 融合靶基因的表达。这种组蛋白甲基化修饰的改变与一组新基因的转录失调有关, 其中一些肿瘤抑制因子 (如 *ASXL1*) 会发生下调, 而一些癌基因 (如 *ERG*) 则会发生上调。该研究揭示了 DOT1L-H3K79me2 致癌轴和 SETD2-H3K36me3 抑癌轴在对靶基因的调控方面存在相互作用。这些发现在分子水平上为了解 SETD2 突变如何通过对新的抑癌基因和癌基因进行差异调节, 加速 MLL 重排型白血病的发生发展提供了新的见解。

1.7 *Hepatology*: 单细胞水平分析肝癌遗传异质性

美国国立癌症研究院的华人学者 Zheng 等^[10]在单细胞水平对肝癌干细胞的异质性进行了全面分析, 揭示了肝癌遗传异质性的重要原因。肝细胞癌的肿瘤内分子异质性部分归因于肝癌干细胞的存在。他们结合肝细胞癌的转录组学和功能分析, 在单细胞水平评估了肝癌干细胞的异质性程度。研究表明肝癌干细胞在单细胞水平上存在表型、功能和转录方面的异质性。他们还发现不同的癌症干细胞亚群包含不同的分子特征; 有趣的是, 不同癌症干细胞亚群中的不同基因都与肝细胞癌患者的预后呈独立相关, 提

示肝癌干细胞转录组的多样性影响了肿瘤的异质性和肿瘤进展。该研究从一个独特的视角分析了癌症干细胞亚群的多样性,其分子异质性进一步突出了其在肿瘤异质性、预后和肝癌干细胞治疗方面的重要作用。

1.8 *Nature*: 仅利用抗 PD-1 疗法或能有效治疗促纤维增生性黑色素瘤

美国加利福尼亚大学等机构的研究人员^[11]发现,促纤维增生性黑色素瘤或许对免疫激活的抗程序性细胞死亡受体-1 (programmed death-1, PD-1) / 程序性死亡受体-配体 1 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1) 疗法表现得更为敏感。他们分析了 60 名经 PD-1 或 PD-L1 免疫检查点抑制剂治疗的晚期促纤维增生性黑色素瘤患者,发现其中 42 名患者产生了明显的反应,其中 19 例完全缓解。还发现促纤维增生性黑色素瘤患者机体肿瘤细胞中 PD-L1 蛋白水平较非促纤维增生性黑色素瘤患者高,这些细胞与肿瘤浸润边缘的 CD8 密度和 PD-L1 表达增加高度相关。因此,单一制剂的 PD-1 或 PD-L1 免疫检查点抑制治疗或许就足以使晚期促纤维增生性黑色素瘤患者获益。这种益处很可能是由高突变负担和由 PD-L1 表达限制的预先存在的适应性免疫反应造成的。

1.9 *Cancer Res*: 恢复氧感受器功能阻止肺癌转移和治疗抵抗

德国吉森大学的 Acker 等^[12]发现在肺肿瘤微环境中氧感受器分子脯氨酸羟化酶 3 (prolyl hydroxylase 3, PHD3) 能够连接低氧信号与上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 调节。PHD3 会受到 EMT 诱导信号的抑制,并作为 EMT、癌细胞转移和治疗抵抗的负调节因子。EMT 的诱导因子转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 或启动子甲基化会导致肿瘤细胞中 PHD3 的表达受到抑制,增强 EMT 过程和自发转移。表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 的配体 TGF- α 还会以低氧诱导因子-1 (hypoxia inducible factor-1, HIF) 依赖性的方式发生表达上调。反过来, TGF- α 能够刺激 EGFR, 激活 SMAD 信号, 加强 EMT 过程和转移。在肺癌临床样本中发现, PHD3 表达降低与患者不良预后以及对 EGFR 抑制剂 (如 erlotinib 等) 治疗抵抗有关。PHD3 在肺癌细胞中重新表达能够抑制 EMT 和转移, 使肺癌细胞恢复对 erlotinib 的敏感性。研究结果确立了 PHD3 在肺癌转移和药物抵抗方面的关键作用, 认为可以通过干扰由 PHD3 沉默激活的前反馈信号机制来改善患者的治疗效果。

1.10 *Science*: 一种血液测试方法可同时筛选 8 种癌症

美国约翰霍普金斯大学等研究机构的研究人员^[13]开发出一种能够同时筛选 8 种常见癌症的血液测试方法,并有助于确定癌症所在的部位。这种被称作 CancerSEEK 的测试方法是通过评估循环蛋白水平和游离 DNA 突变来检测 8 种常见的癌症类型。研究人员应用这种测试方法对 1 005 名非转移性卵巢癌、肝癌、胃癌、胰腺癌、食管癌、结直肠癌、肺癌或乳腺癌患者进行了评估。CancerSEEK 测试在 8 种癌症类型的阳性中值为 70%, 对于没有可用筛查评估方法的 5 种癌症类型 (卵巢癌、肝癌、胃癌、胰腺癌和食管癌), CancerSEEK 测试的敏感度为 69%~98%, 该测试方法的特异度超过 99%。研究人员目前正在进行针对这种测试方法的更大规模的研究。

2 抗肿瘤药物研究进展

在刚刚过去的 2017 年, FDA 共批准 46 个新药。癌症新疗法仍是研发热点, 包括跨时代的基于生物标志物而不是肿瘤来源的癌症治疗方法。2017 年批准的癌症新药包括治疗急性淋巴细胞白血病的药物 besponsa、治疗默克尔细胞癌 (Merkel's cell carcinoma, MCC) 的药物 bavencio、治疗 AML 的药物 idhifa、治疗淋巴瘤的药物 aliqipa、治疗卵巢癌或原发性腹膜癌的药物 zejula 以及治疗乳腺癌的 3 个药物 kisqali、nerlynx 和 verzenio^[14]。进入 2018 年, 抗肿瘤药物研发也有一些新的进展。

2.1 *Cell Rep*: 眼部疾病药物治疗髓细胞性白血病

美国爱荷华大学的华人学者 Xiu 等^[15]报道, NF- κ B 诱导激酶 (NF- κ B-inducing kinase, NIK) 能够抑制 AML。从机制上来说, NIK 的稳定表达能够激活 NF- κ B 非经典信号, 抑制经典信号途径; 除此之外, NIK 诱导的 NF- κ B 非经典信号途径可以上调 DNA 甲基转移酶 3A (DNA methyltransferase 3 α , DNMT3A)、下调肌细胞增强因子 2C (myocyte enhancer factor 2C, MEF2C), 这 2 个因子分别可以抑制和促进 AML 发展。研究人员还利用基因表达谱数据库 Connectivity Map 对 NIK 稳定表达以后, 白血病干细胞内上调和下调的基因进行了分析, 发现治疗眼部疾病的药物 verteporfin 具有抗 AML 的效果, 表明对 verteporfin 进行重定向用以靶向 AML 值得进行更进一步的临床检测。

2.2 FDA 批准首个与乳腺癌基因相关的肿瘤药物

美国 FDA 批准了乳腺癌新药 Lynparza (olaparib, 奥拉帕尼), 旨在治疗与 BRCA 基因突变有关的乳腺癌。



Lynparza 为多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶 (poly ADP-ribose polymerase, PARP) 抑制剂, 是这类药物中第一个被批准用于预防乳腺癌的药物。PARP 抑制剂已经被用来治疗晚期 *BRCA* 突变的卵巢癌, 现在被批准用于治疗 *BRCA* 突变的特定类型的乳腺癌^[16]。

2.3 肝癌新药 cabozantinib Ⅲ期临床达终点

美国 Exelixis 和法国 Ipsen 公司公开了一项肝癌新药 cabozantinib 的关键 Ⅲ 期临床试验 CELESTIAL 的详细结果, 针对接受过先前治疗的晚期肝细胞癌患者, cabozantinib 达到了研究的主要终点, 统计学有临床意义, 显著地延长了患者总生存期。Cabozantinib 是一种小分子抑制剂, 能够有效地抑制受体酪氨酸激酶 MET、AXL 以及血管内皮细胞生长因子受体 1 (vascular endothelial growth factor receptor 1, VEGFR-1)、VEGFR-2、VEGFR-3 等。这些受体均参与肿瘤的血管生成、侵入、转移和耐药等一系列与疾病相关的进程^[17]。

2.4 头颈癌新药 RM-1929 获快速通道认定

专注于癌症靶向精准治疗的美国 Aspyrian Therapeutics 生物技术公司于 2018 年 1 月 16 日公布, 美国 FDA 已授予 RM-1929 药物用于二线疗法失败的头颈部复发性鳞状细胞癌患者治疗的快速通道认定。RM-1929 是一款使用

IRDye 700DX 作为光敏剂的 cetuximab 偶联药物, 靶向 EGFR。该公司的关键临床研究还包括 RM-1929 单药或与免疫调节剂联用治疗局部或转移性头颈癌的疗效评价, 旨在探索 RM-1929 联合 T 细胞介导抗癌激活的协同效应^[18]。

3 结语

肿瘤研究一直是医药领域研究的热点和重点, 每月均有大量突破进展发表于重要期刊。在癌症转移方面, 近期发现肿瘤细胞中的 DNA 长期泄漏能够触发癌症转移; 打破一直以来癌细胞需要增加糖代谢才能维持生长的认知, 发现脂质代谢为前列腺癌供能, 促进其增殖和转移。乳腺癌研究揭示了乳腺癌细胞中维持高水平 *MYC* mRNA 的机制以及抗雌激素疗法治疗乳腺癌的机制, 并批准了首个与乳腺癌基因相关的药物 Lynparza。血液肿瘤方面发现了一个新靶标 BENC, 揭示了 *MLL* 基因重排型急性白血病的进展机制, 还发现眼部疾病药物 verteporfin 具有抗 AML 的效果。有些研究结果挑战了此前科学家们的认知, 比如发现单一制剂的抗 PD-1 疗法或许就足以治疗罕见黑色素瘤患者。这些成果都为肿瘤基础研究和临床治疗带来了新的曙光。

致谢 专栏得到上海市转化医学协同创新中心、上海交通大学医学院附属第九人民医院科教处、上海交通大学医学院图书馆和学报编辑部的支持。

参 · 考 · 文 · 献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1): 7-30.
- [2] Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries[J]. Lancet, 2018. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3.
- [3] FDA. Novel drug approvals for 2017 [EB/OL]. [2018-01-30]. <https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/druginnovation/ucm537040.htm>.
- [4] Bakhom SF, Ngo B, Laughney AM, et al. Chromosomal instability drives metastasis through a cytosolic DNA response[J]. Nature, 2018, 553(7689): 467-472.
- [5] Chen J, Guccini I, Mitri DD, et al. Compartmentalized activities of the pyruvate dehydrogenase complex sustain lipogenesis in prostate cancer[J]. Nat Genet, 2018, 50(2): 219-228.
- [6] Abdullah C, Korkaya H, Lizuka S, et al. SRC increases *MYC* mRNA expression in ER+ breast cancer via mRNA stabilization and inhibition of p53 function[J]. Mol Cell Biol, 2017. DOI: 10.1128/MCB.00463-17.
- [7] Ludwik KA, McDonald OG, Brenin DR, et al. ER α -mediated nuclear sequestration of RSK2 is required for ER+ breast cancer tumorigenesis. [J]. Cancer Res, 2018. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-2063.
- [8] Bahr C, von Paleske L, Uslu VV, et al. A *Myc* enhancer cluster regulates normal and leukaemic haematopoietic stem cell hierarchies[J]. Nature, 2018, 553(7689): 515-520.
- [9] Bu J, Chen A, Yan X, et al. SETD2-mediated crosstalk between H3K36me3 and H3K79me2 in *MLL*-rearranged leukemia[J]. Leukemia, 2017. DOI: 10.1038/leu.2017.339.
- [10] Zheng H, Pomyen Y, Hernandez MO, et al. Single cell analysis reveals cancer stem cell heterogeneity in hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2018. DOI: 10.1002/hep.29778.
- [11] Eroglu Z, Zaretsky JM, Hu-Lieskovan S, et al. High response rate to PD-1 blockade in desmoplastic melanomas[J]. Nature, 2018, 553(7688): 347-350.
- [12] Dopeso H, Jiao HK, Acker T, et al. PHD3 controls lung cancer metastasis and resistance to EGFR inhibitors through TGF α [J]. Cancer Res, 2018. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-1346.
- [13] Cohen JD, Li L, Wang Y, et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test[J]. Science, 2018. DOI: 10.1126/science.aar3247.
- [14] FDA. New drug approvals[EB/OL]. [2018-02-01]. <https://newdrugapprovals.org/category/fda-2017/>.
- [15] Xiu Y, Dong Q, Li Q, et al. Stabilization of NF- κ B-inducing kinase suppresses *MLL*-AF9-induced acute myeloid leukemia[J]. Cell Rep, 2018, 22(2): 350-358.
- [16] HealthDay. FDA approves first drug for tumors tied to breast cancer genes[EB/OL]. (2018-01-12) [2018-02-01]. <https://medicalxpress.com/news/2018-01-fda-drug-tumors-tied-breast.html>.
- [17] BioSpace. Exelixis, Ipsen show off liver cancer success in phase Ⅲ trial[EB/OL]. (2018-01-17) [2018-02-01]. <https://www.biospace.com/article/releases/exelixis-ipson-show-off-liver-cancer-success-in-phase-iii-trial/>.
- [18] Aspyrian Therapeutics Inc. Study of RM-1929 and photodynamic therapy in patients with recurrent head and neck cancer[EB/OL]. [2018-02-01]. <http://www.aspyriantherapeutics.com/clinical-trial/>.

[收稿日期] 2018-02-04

[本文编辑] 崔黎明

