



科学研究

科研动态

当前位置: 首页 > 科学研究 > 科研动态

科研概况

科研动态

科研成果

技术服务

科研支撑条件

合作交流

管理制度

下载专区

药学院陈钧课题组采用微环境调节和肿瘤细胞特异性靶点干预联合治疗胰腺癌取得新进展

发布时间: 2019-06-03 阅读次数: 1300

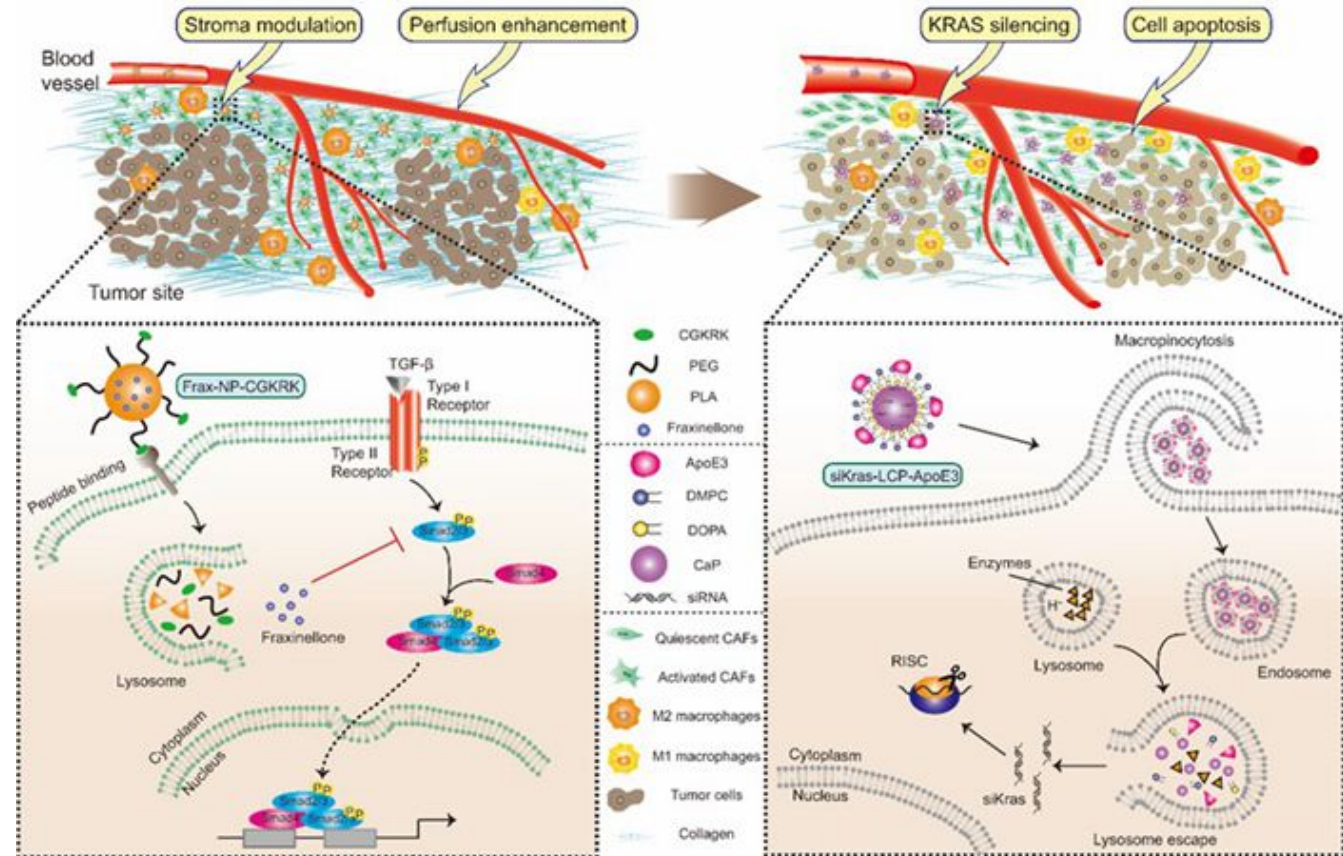
胰腺癌是死亡率最高的肿瘤之一，五年生存期仅有7%。化疗是治疗的重要环节，但临床上的一线治疗药物吉西他滨及联合治疗方案系统毒性较严重，患者生存期延长有限且预后较差，新的治疗方案亟待开发。

胰腺癌化疗效果有限主要归咎于两方面：肿瘤微环境造成的递送屏障和治疗靶标的非成药性。胰腺癌肿瘤微环境中含有多重间质细胞和致密的胞外基质，共同形成坚固的屏障阻止药物向肿瘤内部递送及渗透。这一屏障的形成与微环境中转化生长因子（TGF-β）信号激活癌症相关成纤维细胞（CAFs）密切相关。另一方面，胰腺癌患者中90%存在KRAS突变，由于该靶点的非成药性，目前临床上使用的化疗药物无法干预这一靶点。另外，全基因组学分析已证实TGF-β和KRAS两种信号的突变在胰腺癌的各种分型中均扮演重要角色，且在肿瘤发展各个过程中会发生交互作用。因此，同时靶向这两条信号通路以弱化药物递送障碍、采用小干扰RNA沉默癌基因可能是提高胰腺癌疗效的有效方法。

复旦大学陈钧教授和上海交大高小玲研究员团队合作报道了联用微环境调节和肿瘤细胞靶点干预以提高胰腺癌疗效的研究。首先筛选得到具有TGF-β调节作用的天然产物栲酮，并将其包载于靶向纳米制剂中，其能抑制CAFs的活化，减少胶原的分泌，促进肿瘤血管正常化，弱化屏障作用而有利于后续制剂在肿瘤部位的渗透。其次，构建具有沉默KRAS突变功能的包载SiRNA的仿生化高密度脂蛋白纳米系统，该体系能够通过胰腺癌细胞攫取外界营养物质所依赖的大胞饮机制，从而被肿瘤细胞大量摄取；磷酸钙纳米内核可使SiRNA从溶酶体

中有效逃逸并释放至胞浆，发挥基因沉默的作用。在胰腺癌原位模型上，将两种制剂贯序给药可起到高效低毒的治疗效果，显著延长荷瘤裸鼠的生存期。该研究可为基质丰富且无药可靶的肿瘤治疗提供设计思路 and 理论依据，具有较高参考价值。

相关成果以“Sequential Targeting TGF- β Signaling and KRAS Mutation Increases Therapeutic Efficacy In Pancreatic Cancer (贯序给药靶向调节TGF- β 信号和KRAS突变以提高胰腺癌的治疗效果)”为题，在线发表于《Small》杂志。复旦大学药学院硕士研究生裴圆圆为论文的第一作者，复旦大学药学院陈钧教授和上海交通大学高小玲研究员为论文的共同通讯作者。该研究获得国家自然科学基金、上海市教委及上海市教育发展基金会资助的“曙光”项目的支持。



贯序给药靶向调节TGF- β 信号通路和沉默KRAS突变联合治疗胰腺癌示意图

友情链接

[复旦大学](#)

[复旦大学上海医学院](#)

[国家自然科学基金委](#)

[国家科技部](#)

[中国药学会](#)

[北京大学药学院](#)

[四川大学华西药学院](#)

[中国药科大学](#)

[沈阳药科大学](#)

地址：上海浦东新区张衡路826号 电话：(021)51980001 邮编：201203

© 2019 复旦大学药学院 版权所有