

铁死亡关键基因可预测乳腺癌新辅助化疗疗效，仁济医院《柳叶刀》子刊发表新研究成果

2021年09月23日

作者：陶婷婷

EBioMedicine

Published by THE LANCET

Volume 71, September 2021, 103560



Original Research

Predictive and prognostic impact of ferroptosis-related genes ACSL4 and GPX4 on breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy

Rui Sha¹, Yaqian Xu¹, Chenwei Yuan, Xiaonan Sheng, Ziping Wu, Jing Peng, Yaohui Wang[✉], Yanping Lin, Liheng Zhou, Shuguang Xu, Jie Zhang, Wenjin Yin^{✉2}, Jinsong Lu[✉]

Department of Breast Surgery, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, People's Republic of China

近日，上海交通大学医学院附属仁济医院乳腺外科主任陆劲松团队在The Lancet（《柳叶刀》）子刊EBioMedicine杂志上在线发表重要学术论文，首次揭示了调控铁死亡的重要基因ACSL4和GPX4可作为接受新辅助化疗乳腺癌患者的新型预测和预后生物标志物。二者之间的失衡状态可能提示新辅助化疗诱导乳腺癌细胞铁死亡程度，独立预测患者能否达到病理完全缓解以及无瘤生存，而这一过程可能在无家族史的患者中表现更为明显。

铁死亡（Ferroptosis）是近年来新发现的一种细胞程序性死亡形式，其特征是铁依赖性的一种细胞主动性程序化死亡方式，有别于细胞凋亡、细胞坏死和自噬等形式。铁死亡异常产生可能是多种疾病的发生和发展原因，其在肿瘤细胞中的调节失衡可能是化疗耐药性的重要机制之一。

既往基础研究发现，基因ACSL4和GPX4是调节铁死亡发生的关键基因。多种肿瘤治疗方式包括化疗、靶向治疗和放疗等原则上可诱导癌细胞的铁死亡发生，但是对于接受相同的治疗模式的乳腺癌患者，究竟哪些患者可以有效诱导铁死亡从而表现为临床病灶缓解并提高生存率、尤其在乳腺癌新辅助化疗中如何有效预测疗效是目前临床亟待解决的重要课题。

为了解决这一科学课题，该研究分析了铁死亡重要基因ACSL4和GPX4与乳腺癌新辅助化疗的疗效关系。研究纳入了参与仁济医院乳腺外科开展的前瞻性新辅助临床试验的患者，研究数据首次观察到乳腺癌组织中ACSL4水平可作为乳腺癌新辅助化疗后病理完全缓解和无瘤生存的独立预测因素。重要的是，ACSL4/GPX4之间失衡状态可提示细胞接受新辅助化疗的铁死亡水平，从而有效区分不同病理完全缓解率和无瘤生存的患者，随着ACSL4增高及GPX4下降，患者的病理完全缓解率逐步提升。同时本研究还首次观察到ACSL4/GPX4联合水平在无家族史的患者中对于病理完全缓解的预测价值较好，这可能意味着对于没有家族史的乳腺癌患者而言，铁死亡可能是含铂化疗诱导肿瘤细胞死亡的主要模式。此外，该研究还通过生物信息学分析探索了ACSL4和GPX4影响乳腺癌新辅助化疗疗效的通路，并通过体外实验验证了相关基因变化。


未来将需要通过前瞻性、大样本、随机化的临床试验设计，进一步探究铁死亡基因对于乳腺癌患者接受新辅助化疗的疗效影响，从而有望借助铁死亡基因检测筛选新辅助化疗方案的潜在应答者，指导化疗方案决策。

上海交通大学医学院附属仁济医院乳腺外科沙瑞博士和许雅芊博士为论文共同第一作者，副主任医师殷文瑾、主治医师王耀辉和主任医师陆劲松为共同通讯作者。

文章链接：[https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(21\)00353-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(21)00353-4/fulltext)

编辑：liuchun 审核：liuchun

证件信息：沪ICP备10219502号 (<https://beian.miit.gov.cn>)

 沪公网安备 31010102006630号 (<http://www.beian.gov.cn/portal/registerSystemInfo?recordcode=31010102006630>)

中国互联网举报中心 (<https://www.12377.cn/>)

Copyright © 2009-2022

上海科技报社版权所有

上海科荧多媒体发展有限公司技术支持



([//bszs.conac.cn/sitename?method=show&id=5480BDAB3ADF3E3BE053012819ACCD59](http://bszs.conac.cn/sitename?method=show&id=5480BDAB3ADF3E3BE053012819ACCD59))