



吴青峰团队破解颅咽管瘤治疗难题：从精准模型构建到创新疗法的全方位探索

发布时间:2024.12.19

颅咽管瘤是一种罕见但侵袭性较强的颅内肿瘤，发生于下丘脑-垂体轴区域。尽管其病理特性被归类为良性，颅咽管瘤对周围脑组织的侵袭性以及由此引发的严重内分泌和代谢并发症，给临床治疗带来了巨大挑战。目前，手术切除仍是主要治疗手段，但传统手术方法往往伴随较高的复发率和严重的术后并发症。神经内镜经鼻微创手术的应用为患者带来了一定的福音，但下丘脑损伤、垂体柄离断等所导致的内分泌和代谢紊乱依然不可忽视。因此，明确颅咽管瘤的发病机制，并探索全新的治疗策略，已成为神经肿瘤研究领域亟待解决的科学难题。

北京时间2024年12月19日，中国科学院遗传与发育生物学研究所吴青峰团队在Science Translational Medicine杂志在线发表了题为“Modeling craniopharyngioma for drug screening reveals a neuronal mechanism for tumor growth”的研究论文。该研究通过构建精准的动物模型、解析肿瘤的转录组特征、开展高通量药物筛选，并结合神经调控研究，系统揭示了颅咽管瘤的发生与发展机制，鉴定了潜在的治疗药物，为这一疑难肿瘤的治疗提供了全新的研究思路 and 方向。

精准动物模型构建：再现肿瘤病理全貌

研究团队联合北京天坛医院桂松柏主任和北京儿童医院吴迪主任，解析了颅咽管瘤的基因突变特征，并基于前期关于颅咽管瘤细胞起源的研究基础，首次成功构建了两种自发性乳头型颅咽管瘤的动物模型。这些模型不仅在分子病理学和影像学层面高度还原了人类颅咽管瘤的特征；还呈现出与患者相似的转录组学特性，通过群体、单细胞和空间转录组分析进一步揭示其分子特征。此外，肿瘤模型还诱发了类似患者的内分泌失调和代谢紊乱。这一突破使研究者能够在实验室中系统地观察颅咽管瘤的发展过程，并模拟其与下丘脑区域的复杂交互，为揭示颅咽管瘤的发病机制和筛选治疗药物奠定了坚实的实验基础，填补了以往研究中缺乏精准动物模型的空白。

从千药中觅良方：高通量药物筛选

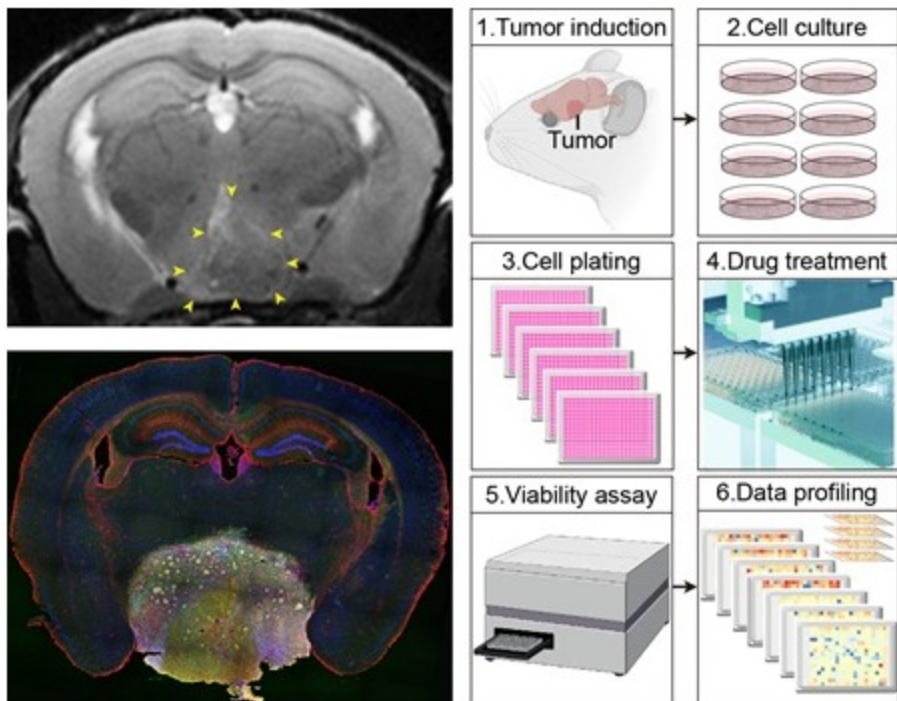
在动物模型的支持下，研究团队与北京生命科学研究所齐湘兵研究员合作，利用高通量药物筛选技术，从3100余种小分子化合物中筛选出具有抗颅咽管瘤活性的潜在药物。最终，研究人员鉴定出74种具有显著抗肿瘤作用的候选化合物。其中，苯磺酸氨氯地平（SAB）在体内药效表现尤为突出，而克唑替尼虽在体外药效显著，却在体内无效。SAB是一种广泛应用于高血压治疗的钙离子通道阻滞剂。令人意外的是，这一传统药物在颅咽管瘤的治疗中展现出非凡的潜力。研究表明，SAB通过阻断钙离子通道，显著降低肿瘤细胞内的钙瞬变，进而削弱了神经元与肿瘤之间的化学突触信号传递。

在动物实验中，研究团队发现，SAB的持续给药不仅能够有效抑制遗传性动物模型中的肿瘤生长，还在患者来源的异种移植（PDX）模型中也具有良好的疗效。这一发现为SAB的“老药新用”提供了强有力的科学依据，同时也提示钙信号通路可能成为治疗颅咽管瘤的全新靶点。

颅咽管瘤生长的神经调控机制

近年来，神经系统在肿瘤发生与发展中的作用逐渐引起广泛的关注。然而，下丘脑神经元活动是否直接影响颅咽管瘤的肿瘤进展仍然是未知的。该研究利用化学遗传学技术，精准调控下丘脑内分泌神经元的电活性，首次验证了下丘脑神经元活动对颅咽管瘤发展的双向调控作用。

实验结果表明，激活下丘脑内分泌神经元可显著加速肿瘤增长，而抑制神经元活动则明显减缓肿瘤细胞扩增。因此，颅咽管瘤可能通过劫持下丘脑神经元的信号传递来促进其生长和侵袭。该结果具有重要的理论和临床意义：理论上，它揭示了神经肿瘤交互的新机制，为理解肿瘤如何利用周围环境资源提供了新视角；临床上，这为开发以神经调控为靶点的治疗手段提供了坚实的实验依据。



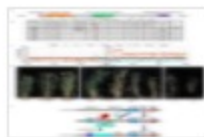
图：颅咽管瘤的模型构建、药物筛选和神经调控机制

综上所述，该研究成功构建了一个高度模拟人类颅咽管瘤特征的可靠小鼠模型，并借助高通量药物筛选技术，鉴定出包括SAB在内的一系列具有潜在临床应用价值的抗肿瘤化合物。此外，研究还深入探讨了神经元与肿瘤细胞之间相互作用在颅咽管瘤发生与发展中的关键作用，进一步深化了对肿瘤神经生物学机制的认识。这一发现不仅为颅咽管瘤的治疗开辟了新的药物开发方向，也为其他类型脑肿瘤治疗策略的探索提供了研究范式。这项研究也促使我们重新审视已有药物的潜在应用价值。

中国科学院遗传发育所吴青峰研究员、北京生命科学研究所齐湘兵研究员、北京天坛医院桂松柏主任和北京儿童医院吴迪主任为该论文的共同通讯作者。中国科学院遗传发育所、中国科学院大学博士生李斯为该论文的第一作者，承担并完成了主要研究工作。遗传发育所博士生李薇、北京儿童医院博士生苗玉麒、北京华大生命科学研究院助理研究员高美茜和天坛医院已出站博士后贾艳飞为共同第一作者。该研究在开展过程中得到了北京生命科学研究所曹鹏研究员、中国科学院遗传发育所文有为研究员、北京儿童医院张鹏研究员、北京天坛医院田永吉主任和宫创主任、清华大学李寅青教授、华大生命科学研究院刘龙奇、邓子卿和朱红梅研究员、上海华山医院叶红英主任的大力支持。在经费上，该研究得到科技部、国家自然科学基金委、中国科学院和北京市科委的资助。

科研进展

更多 +



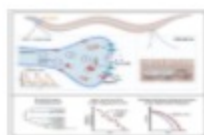
遗传发育所植物免疫团队解密小麦杂种坏死百年未解之谜

2025.03.20



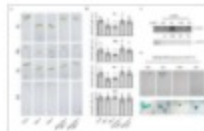
孤独症突变犬模型痛觉感知加工异常的神经机制

2025.03.19



田烨研究组发现神经元钙震荡调节神经-肠道线粒体信号传递新机制

2025.03.19



曹晓风研究组揭示植物光形态建成的表观遗传调控机制

2025.03.14

通知公告

更多 +

关于2025 年中华医学科技奖候选项目的公示

2025.03.21

关于2025年度教育部科学研究优秀成果奖(自然科学)拟提名项目的公示

2025.03.19

关于参与2025年度山东省科学技术奖提名项目的公示

2025.03.17

关于参与2025年度华夏医学科技奖项目的公示

2025.03.05

关于2024 年北京医学科技奖申报公示

2024.12.03

