

用细菌“打败”肿瘤？可以有！

新研究成功破解肿瘤与细菌“对话”机制，为利用细菌治疗恶性实体瘤提供全新思路



■团队交流实验进展。

在与癌症的长期斗争中，一种微小却神奇的生物——细菌，正逐渐展现出攻克肿瘤的强大潜力。3月4日，一项发表于国际学术期刊《细胞》的最新研究有望给癌症治疗带来全新希望：科学家们成功破解了肿瘤与细菌之间的“对话”机制，首次揭示了细菌抗肿瘤的关键原理，为利用细菌治疗恶性实体瘤提供了全新的思路，细菌疗法从“以毒攻毒”迈向了“精准调控”的新时代。

该项研究由中国科学院深圳先进技术研究院研究员、定量合成生物学全国重点实验室主任刘陈立牵头，联合中国科学院上海营养与健康研究所肖意传研究员团队完成。

■采写:新快报记者 陈慕媛 ■图片:受访者提供

1百年突破 揭示肿瘤与细菌的 “对话”机制

“用细菌治疗肿瘤并不是一个新的概念。早在一百多年前，人们就发现，感染细菌的肿瘤病人，肿瘤会缩小，甚至消失，但是细菌本身是有致病性的。彼时很难平衡细菌的有效性和安全性。”研究团队指出，虽然早在150多年前，就有科学家用细菌来治疗实体瘤。然而，由于细菌疗法缺乏安全性和稳定疗效，其如昙花一现般匿迹在历史中，鲜有问津。

近年来，合成生物学技术的飞速发展让人们能大规模地、理性地改造细菌的基因组，也让细菌疗法重新焕发生机。尽管越来越多的“细菌制剂”被报道，但尚未有成功走向临床的案例，究其原因是细菌疗法仍存在几个关键问题未能解决。比如，“细菌怎么逃避先天免疫系统的攻击”“细菌如何激发抗肿瘤免疫”“如何确保细菌疗法的安全性”等。

“与传统药物不同，细菌是活的，细菌能在肿瘤中存活，说明它们能逃避免疫系统的攻击；同时，细菌又能抑制肿瘤生长，这表明它们还能激活抗肿瘤的免疫反应。”刘陈立解释说，“这种看似矛盾的现象，让我们十分好奇细菌在肿瘤里到底经历了什么。正是因为我们对细菌与肿瘤之间的‘对话’机制还不了解。弄清楚这种‘对话’机制对于设计出更安全有效的治疗方案很重要。”

为此，2017年起，刘陈立团队开始将定量合成生物学的研究思路应用于细菌治疗肿瘤的研究中。研究团队经历8年攻关，成功揭示了肿瘤与细菌之间的“对话”机制。这项研究不仅填补了细菌治疗肿瘤领域的理论空白，还为未来的癌症治疗提供了全新的策略。

2秘密对话 信号分子向天敌施展“定身术”

新快报记者获悉，这项研究始于刘陈立团队对细菌治疗肿瘤的早期观察。他们对沙门氏菌进行理性设计和改造，构建出了一种新型细菌(Designer Bacteria)，让它们不仅在肿瘤内部生长，并且只能在肿瘤内部制造和释放药物。这种特殊的合成菌株，在结肠癌、黑色素瘤、膀胱癌等多种疾病动物模型上具有优异的治疗效果，展现了其治疗肿瘤潜在的靶向性和广谱性。

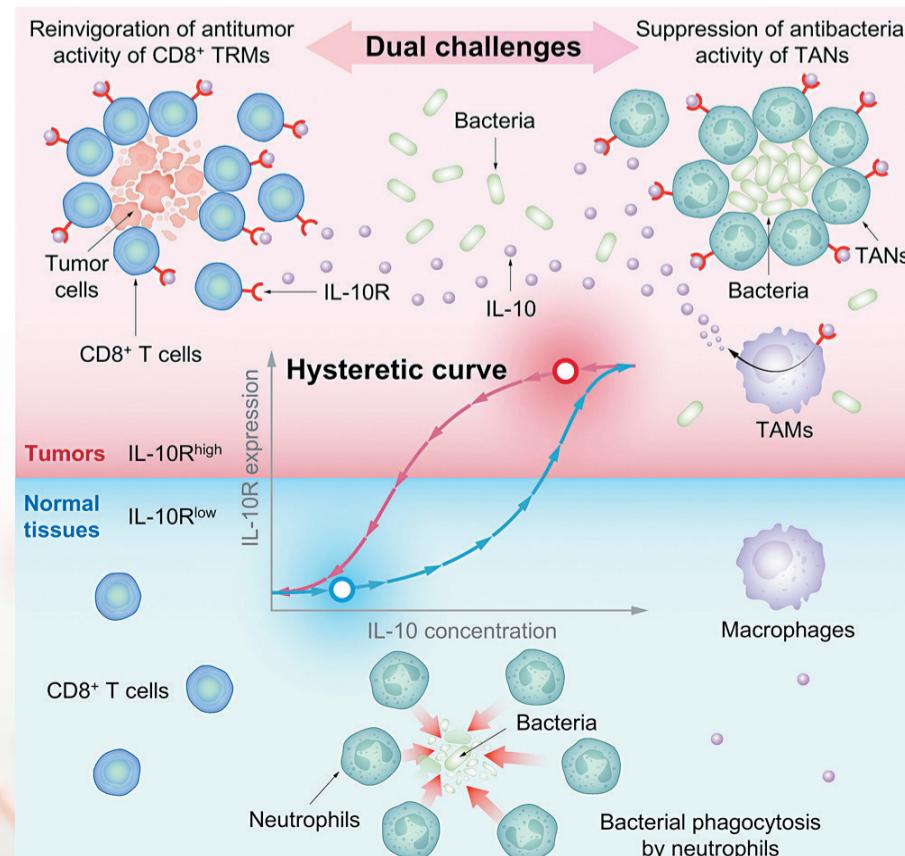
那么，细菌究竟是如何抑制肿瘤的？又是如何不被机体的免疫系统当作“敌人”消灭？细菌与肿瘤之间到底“说了什么”？

研究人员发现，细菌通过一种叫作白介素-10的信号分子与肿瘤内的免疫细胞进行“对话”，让肿瘤内的巨噬细胞产生更多的白介素-10，向细菌的天敌——中性粒细胞施了“定身术”，使其无法运动，从而让细菌

躲过免疫细胞的“追捕”。

与此同时，细菌为了自身生存所激发出的白介素-10信号分子，碰巧“唤醒”了肿瘤内的“沉睡士兵”CD8⁺T细胞，使它们重新武装起来，对肿瘤发起猛烈攻击。正是这种“歪打正着”的机制让细菌既躲过了“被杀”，又攻击了肿瘤。

那么，细菌治疗肿瘤怎么保证安全性？刘陈立团队发现免疫细胞中存在一种“迟滞效应”机制，这种机制使肿瘤组织中的白介素-10受体水平高，正常组织中的白介素-10受体水平低。通过采集分析27种不同癌症患者的临床样本，团队验证了这一机制。这种差异性使细菌只能在瘤内躲避抗菌免疫细胞的追杀，并在正常组织器官中被有效清除，从而保证了细菌治疗的安全性。



3造物致知 从“以毒攻毒” 迈向“精准调控”

研究人员将该疗法在多种动物模型中进行验证，结果显示，这种合成生物改造的细菌能够显著抑制多种肿瘤的生长、复发和转移。

研究团队介绍道，这项研究的突破性意义在于，研究团队首次揭示了细菌抗肿瘤的关键机制，为利用合成生物技术精准改造细菌提供了理论指导。该研究标志着细菌疗法从“以毒攻毒”迈向了“精准调控”的新时代。

“通过合成生物实验和定量数学模型的结合，我们精确地模拟了细菌在肿瘤内的行为，从而设计出更高效的疗法，这就像发现了合成生物系统和免疫系统的‘神秘对话’，使科学家能够重新编程合成生物系统，为癌症治疗打开全新思路。”研究团队表示。

“我们希望在不久的将来，通过合成生物技术改造的抗肿瘤细菌，可以作为实体肿瘤治疗的新的生物药物，实现安全、精准的治疗。”据透露，目前，这项研究正在向临床试验推进。未来，医生通过检测患者肿瘤组织中白介素-10受体的表达水平，可精准筛选出适合接受细菌治疗的患者，为制定个性化治疗方案提供科学依据。同时，工程化改造的抗瘤菌也可以作为智能递送载体，实现治疗药物的精准释放。这种创新模式，成功突破了传统给药系统的局限性，有望为恶性肿瘤治疗开辟新路径。

■IL-10R迟滞效应导致了肿瘤微环境内的免疫细胞IL-10R高表达特性，细菌利用这一特性，同时实现了其避免被中性粒细胞快速清除，并激活肿瘤内组织驻留记忆CD8⁺T细胞高效杀伤癌细胞。