

赵丽敏课题组在三阴性乳腺癌靶向治疗敏感性调控机制研究中取得新进展

三阴性乳腺癌（Triple-negative breast cancer, TNBC）是一类高度侵袭性的乳腺癌亚型，缺乏明确的靶向治疗靶点，临床治疗效果有限。尽管表皮生长因子受体（EGFR）在多数 TNBC 患者中高表达，并被视为潜在治疗靶点，但 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂（EGFR-TKIs）在乳腺癌中的疗效并不理想。此前，我们长期聚焦于 RNA/DNA 结合蛋白 TDP43 在乳腺异常发育与肿瘤发生发展的核心功能，并取得了一系列重要研究进展（*Nat Commun.* 2020. doi: 10.1038/s41467-019-14183-1; *Cell Death Dis.* 2022. doi: 10.1038/s41419-022-04867-w; *Stem Cells Dev.* 2019. doi: 10.1089/scd.2019.0011）。然而，TDP43 在乳腺癌靶向治疗耐药网络中扮演何种角色，仍有待深入解析。

赵丽敏课题组近期研究揭示了 EGFR 抑制剂在乳腺癌中疗效受限的关键分子机制。研究发现，TNBC 对 EGFR-TKIs 治疗反应不佳与氧化磷酸化（oxidative phosphorylation, OXPHOS）增强及乳腺癌干细胞（breast cancer stem cells, BCSCs）富集密切相关，而且 TDP43 表达水平与 EGFR-TKIs 治疗不敏感性显著正相关。机制研究表明，在 EGFR-TKI 刺激下，TDP43 发生空间重定位，由细胞核转位至线粒体，进而促进 OXPHOS 代谢活性，从而驱动 BCSCs 富集并诱导药物耐受。敲低 TDP43 表达可显著增强 TNBC 对 EGFR-TKIs 的敏感性并抑制耐药发生。

研究团队进一步筛选并验证了已上市药物阿托伐醌（atovaquone）作为 TDP43 抑制剂的潜在应用价值。结果显示，atovaquone 可有效抑制 OXPHOS 过程，降低肿瘤干细胞水平，从而显著增强 EGFR-TKIs 的抗肿瘤效果。该研究阐明了“TDP43 - 线粒体 - OXPHOS - 干细胞”调控轴在 TNBC 耐药中的关键作用，并提出了将 TDP43 作为潜在治疗靶点的临床应用新前景。





该项研究成果近期以原创性研究论文（Original Article）的形式发表在《Free Radical Biology and Medicine》（IF8.2）中，文章标题为“Downregulation of TDP43 by atovaquone inhibits oxidative phosphorylation and enhances sensitivity of triple-negative breast cancer to EGFR-TKIs”。

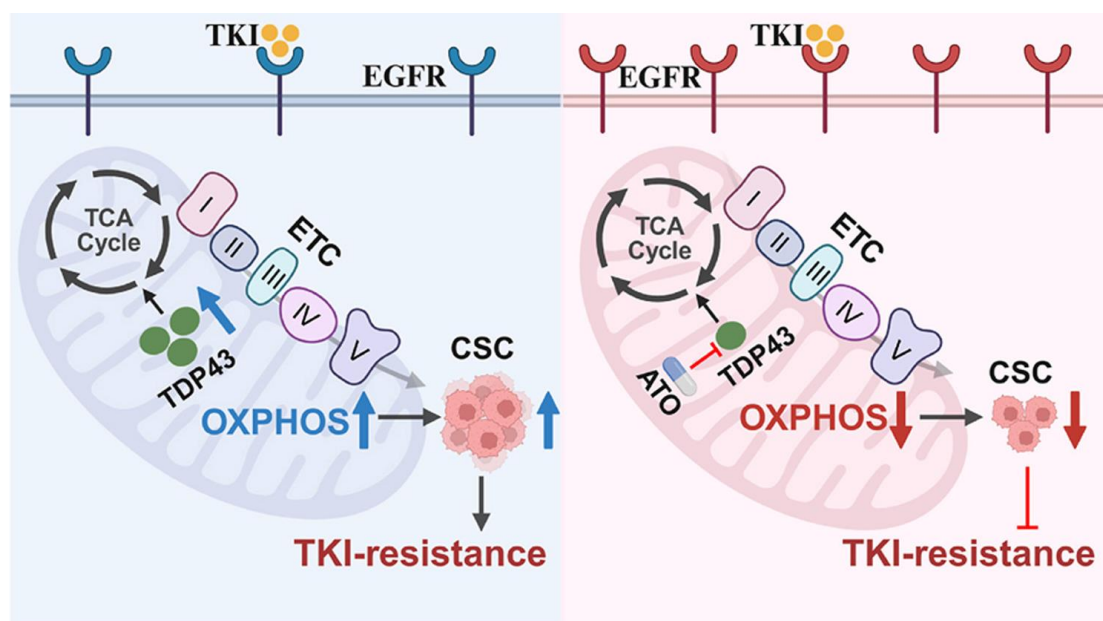
文章链接：<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891584926002388>

博士生林亮等为本文第一作者。南昌大学赵丽敏教授为本文通讯作者。该研究工作受到焦保卫研究员、叶世慧等的帮助与建议。该研究受到了国家自然科学基金和江西省“双千”计划等项目的资助。



Downregulation of TDP43 by atovaquone inhibits oxidative phosphorylation and enhances sensitivity of triple-negative breast cancer to EGFR-TKIs

Liang Lin ^{1#}, Hao Ke ^{2#}  , Mengxin Chen ^{1#}, Yi Zhang ^{3 4#}, Shiting Fu ⁵, Fan Yu ¹, Jianbin Su ¹, Xing Yang ⁴, Yingqi Guo ⁶, Qianzhe Ding ¹, Yuhang Zhang ¹, Limin Zhao ^{1 7}  



该论文作用机制图