

微生物所长链非编码RNA与免疫细胞癌变研究获进展

文章来源：微生物研究所

发布时间：2014-05-21

【字号：小 中 大】

Abelson鼠白血病病毒（A-MuLV）是一种可以诱导小鼠淋巴细胞癌变的逆转录病毒，*v-Abl*是A-MuLV的癌基因。*Bcr-Abl*癌基因是由位于人类9号染色体的*c-Abl*基因和22号染色体的*Bcr*基因断裂易位融合而成，编码的Bcr-Abl融合蛋白可以诱发人的慢性粒细胞白血病（CML）和急性淋巴细胞白血病（ALL）。Abl（*v-Abl*，*Bcr-Abl*）诱导的免疫细胞癌变涉及许多与细胞凋亡和增殖相关信号转导通道的异常调控、相关信号分子的突变或者修饰以及短链非编码RNA（miRNA）的异常表达等生物学过程。近年来大量的实验证据表明长链非编码RNA（long noncoding RNA，lncRNA）在细胞生命活动中发挥重要作用，但是lncRNA在Abl诱导免疫细胞转化过程中的作用仍不清楚。

中国科学院微生物研究所陈吉龙研究员领导的病毒感染与肿瘤发生机理研究组针对lncRNAs在鼠白血病病毒的*v-Abl*、人类*Bcr-Abl*癌基因诱导的细胞癌变中的功能展开研究。利用lncRNA表达谱芯片分析了Bcr-Abl转化的人白细胞系K562中lncRNA的表达情况，发现K562细胞中存在多种lncRNAs的表达，干扰Bcr-Abl导致其中许多lncRNAs的表达水平发生显著变化。经过初步的功能试验筛选，集中在lncRNA-BGL3（lncRNA Beta Globin Locus 3）和H19进行了深入的研究。研究发现Bcr-Abl能够抑制lncRNA-BGL3在K562细胞和CML临床病人白血病细胞中的表达。lncRNA-BGL3的过表达能够促进Abl转化细胞走向凋亡，并且抑制细胞在裸鼠体内诱导的肿瘤生长。利用lncRNA-BGL3过表达转基因小鼠模型，发现lncRNA-BGL3的过表达能够削弱Bcr-Abl诱导小鼠骨髓细胞转化的能力，说明lncRNA-BGL3是作为负调控因子参与到Abl诱导的白细胞恶性转化过程。研究lncRNA-BGL3的作用机理，发现lncRNA-BGL3和PTEN具有相同的miRNA反应元件，两者都是miR-17，miR-93，miR-20a，miR-20b，miR-106a和miR-106b的靶基因。lncRNA-BGL3可以作为竞争性内源RNA（competitive endogenous RNA，ceRNA）竞争性结合这些miRNA，影响这些miRNA对PTEN的抑制作用，调控PTEN的表达，从而影响细胞的存活。另一方面，研究H19在Bcr-Abl诱导细胞转化中的作用，发现干扰H19的表达能够促进K562细胞的凋亡，并且抑制细胞在裸鼠体内诱导的肿瘤生长，表明H19在Bcr-Abl诱导白细胞癌变中同样发挥重要作用。

此项研究揭示了特异lncRNAs在Abl诱导免疫细胞癌变中的重要作用，加深了对白血病病毒及Abl诱导细胞恶性转化机制的认识，为Abl阳性白血病的治疗提供有意义的参考。该研究成果已分别在线发表于国际学术刊物*Oncogene*、*FEBS Letters*上。

该项研究得到国家自然科学基金和“973”计划的支持。

论文链接：[1](#) [2](#)

打印本页

关闭本页