

科学家发现结直肠癌中NF κ B和STAT3通路激活的新机制

文章来源：上海生命科学研究院

发布时间：2014-06-26

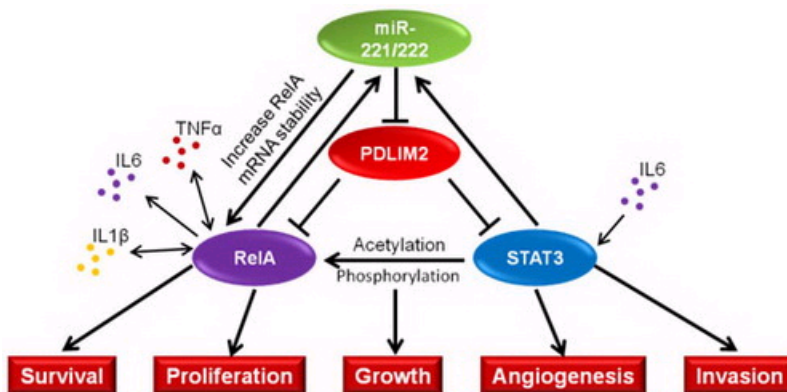
【字号：小 中 大】

6月12日，国际胃肠病学期刊*Gastroenterology* 在线发表了中国科学院上海生命科学研究院/上海交通大学医学院健康科学研究所张笑人研究组的最新研究成果：*A microRNA 221- and 222-mediated feedback loop, via PDLIM2, maintains constitutive activation of NF κ B and STAT3 in colorectal cancer cells*, 揭示miR-221/22介导的炎症信号正反馈环路在结直肠癌发生和发展过程中的重要作用。

结直肠癌是胃肠道系统中最常见的恶性肿瘤之一，其发病率居恶性肿瘤第三位，患者死亡率高居恶性肿瘤死因第二位。近年来，我国结直肠癌的发病率和死亡率呈明显上升趋势。越来越多的证据表明，慢性炎症和结直肠癌的发生发展存在着密切的关系。其中，转录因子NF κ B和STAT3两条通路的过度激活在慢性炎症和结直肠癌的发生发展过程中扮演着关键的作用。然而，目前导致这两条通路激活的分子机制仍不是十分清楚。

副研究员刘三宏和博士研究生孙小华在张笑人研究员的指导下与上海交通大学医学院附属瑞金医院的王明亮教授合作研究发现，miR-221/222介导的正反馈环路促进NF κ B和STAT3通路的激活，并促进结直肠癌的发生和发展。miR-221/222一方面通过稳定NF κ B通路中的核心转录因子RelA的mRNA稳定性，维持RelA的高表达；另一方面通过抑制RelA和STAT3共有的E3泛素化连接酶PDLIM2，维持RelA和STAT3的蛋白稳定性，从而促进NF κ B和STAT3通路的组成性激活。同时，NF κ B和STAT3可以诱导miR-221/222的表达，由此形成正反馈环路，结果显示该反馈环路也存在于临床肿瘤样本中。在小鼠结肠癌AOM/DSS模型中，通过尾静脉注射能特异结合miR-221/222的“海绵”，可有效阻断NF κ B和STAT3通路的激活，并抑制小鼠结肠癌的发生和发展。该研究发现了miR-221/222、NF κ B和STAT3正反馈环在结肠癌中的重要作用，为结肠癌的诊断和治疗提供了新的潜在靶点。

该研究得到了国家科技部、国家自然科学基金委和中国科学院等经费资助以及复旦大学附属中山医院侯英勇教授的大力支持和帮助。



科学家发现结直肠癌中NF κ B和STAT3通路激活的新机制

