

上海九院范先群团队揭示长非编码RNA RBAT1促进视网膜母细胞瘤生长新机制

2020年07月28日

作者：陶婷婷 许玮

上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科范先群教授团队鉴定并命名了全新的长链非编码RNA RBAT1 (Retinoblastoma Associated Transcript-1)，发现lncRNA RBAT1可招募HNRNPL并顺式激活E2F3，靶向RBAT1/E2F3显著抑制视网膜母细胞瘤 (Retinoblastoma, RB) 发生。利用GapmeR小干扰片段在人源移植性肿瘤动物模型(Patient-Derived tumor Xenograft, PDX)中取得显著治疗效果，为视网膜母细胞瘤临床治疗提供新靶点。该项研究成果7月15日被国际学术期刊《分子癌症》(Molecular Cancer, IF=15.302) 在线发表。

He et al. *Molecular Cancer* (2020) 19:115
<https://doi.org/10.1186/s12943-020-01232-3>

Molecular Cancer

RESEARCH

Open Access

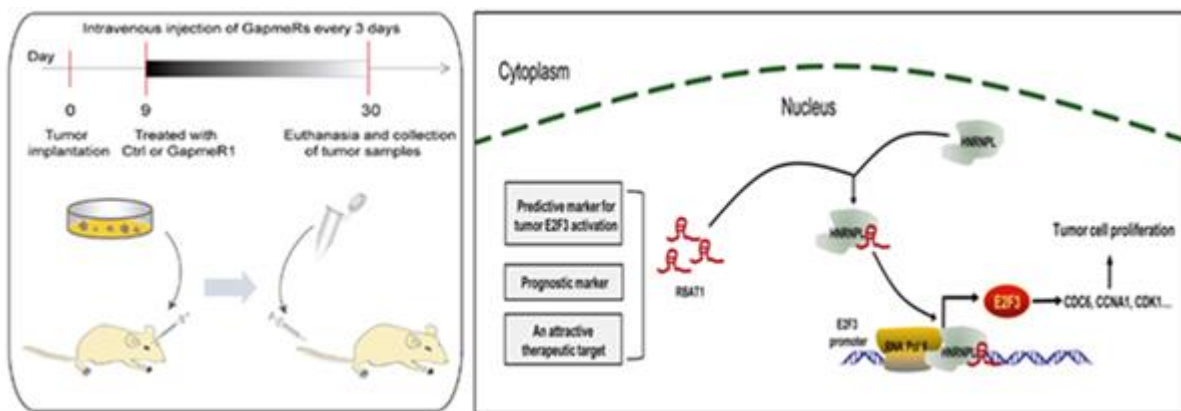
A novel LncRNA transcript, RBAT1, accelerates tumorigenesis through interacting with HNRNPL and cis-activating E2F3



Xiaoyu He^{1,2†}, Peiwei Chai^{1,2†}, Fang Li^{1,2†}, Leilei Zhang^{1,2†}, Chuandi Zhou^{1,2}, Xiaoling Yuan^{1,2}, Yongyun Li^{1,2}, Jie Yang^{1,2}, Yingxiu Luo^{1,2}, Shengfang Ge^{1,2}, He Zhang^{1,2*†}, Renbing Jia^{1,2*†} and Xianqun Fan^{1,2*†}

视网膜母细胞瘤是一种起源于视网膜核层的胚胎性恶性肿瘤，多发生于3岁以下婴幼儿，可单眼和双眼患病，具有家族遗传性，是婴幼儿眼病中性质最严重、危害性最大的一种恶性肿瘤，严重危害患儿生命。视网膜母细胞瘤主要由位于13号染色体的RB1基因突变导致。近年研究发现，表观遗传在RB的发生中起着重要作用。

上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科多年来致力于视网膜母细胞瘤的临床治疗和基础研究。依托临床资源，培养并鉴定了多株RB原代细胞系和转移瘤细胞系，构建了眼肿瘤生物标本库，建立了RB人源移植瘤动物模型平台。研究团队发现RBAT1是一种新型的非编码转录本，是视网膜母细胞瘤中表达上调程度最高的lncRNA之一。细胞研究发现，通过矫正异常RBAT1表达，显著抑制视网膜母细胞瘤细胞的增殖与成瘤，并在小鼠移植瘤模型中观察到一致的效果；RBAT1在临床肿瘤样本中存在差异表达，且与患者预后密切相关。利用ChIRP-MS/RNA-seq等技术，发现长非编码RNA RBAT1可招募HNRNPL至靶基因启动子区，并顺式激活E2F3基因表达，促进视网膜母细胞瘤发生。在PDX动物模型中，应用反义寡核苷酸GapmeR小干扰片段介导的RBAT1沉默能显著抑制视网膜母细胞瘤的发生，表明靶向RBAT1/E2F3是视网膜母细胞瘤的潜在治疗策略。



在前期研究中，范先群团队应用染色体构象捕捉等技术，首次发现视网膜母细胞瘤12号染色体上的 GAU1 新致病区，当 GAU1 所在致病区染色体构象形态由闭合向开放转变时，GAU1 转录被激活，随后招募转录延长因子 TCEA1 形成 GAU1-TCEA1 复合物，该复合物能直接结合癌基因 GALNT8 启动子，激活 GALNT8 表达，促进肿瘤发生（Nucleic Acids Research, 2018, IF=11.561）。研究发现，视网膜母细胞瘤不仅存在许多“致癌区”，也存在许多“抑癌区”。抑癌基因 lncRNA CANT1 在视网膜母细胞瘤表达缺失，lncRNA CANT1 通过排斥组蛋白甲基化酶 MLL 复合物锚定至靶基因启动子区，抑制 PI3K 通路活性，从而抑制肿瘤发生（Cell Death & Disease, 2020）。

范先群团队开展 RB 多中心回顾性队列研究和前瞻性随机对照研究，发现眼动脉超选择介入化学治疗可显著提高 RB 的保眼率，提高视网膜母细胞瘤的治疗水平。

编辑: liuchun 审核: liuchun

上海科技报社版权所有
上海科荧多媒体发展有限公司技术支持



(//bszs.conac.cn/sitename?method=show&id=5480BDAB3ADF3E3BE053012819ACCD59)