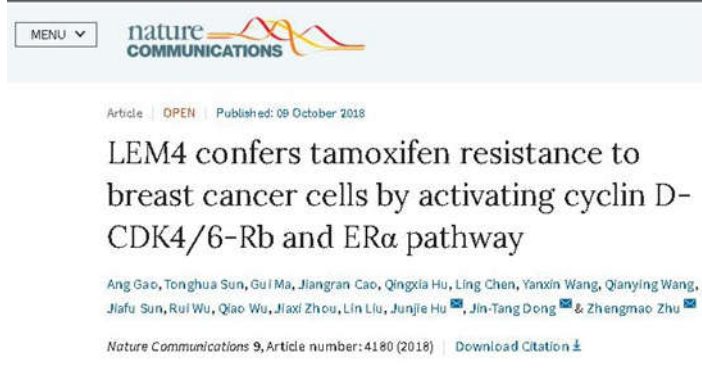


您当前位置：南开要闻 正文

南开大学团队破解乳腺癌他莫昔芬耐药之谜

来源：南开新闻网 发稿时间：2018-10-25 16:47



Abstract

The elucidation of molecular events that confer tamoxifen resistance to estrogen receptor α (ER) positive breast cancer is of major scientific and therapeutic importance. Here, we report that LEM4 overexpression renders ER+ breast cancer cells resistant to tamoxifen by activating the cyclin D-CDK4/6 axis and the ER α signaling. We show that LEM4 overexpression accelerates tumor growth. Interaction with LEM4 stabilizes CDK4 and Rb, promotes Rb phosphorylation and the G1/S phase transition. LEM4 depletion or combined tamoxifen and

南开新闻网讯(记者 吴军辉)乳腺癌是世界范围内危害女性健康的最常见恶性肿瘤，且呈现年轻化趋势。作为对抗乳腺癌的重要手段，内分泌治疗却备受耐药性的困扰，成为乳腺癌诊治中亟待克服的重要问题。日前，南开大学生命科学学院副教授朱正茂课题组的一项研究，揭示了核膜蛋白LEM4诱发乳腺癌他莫昔芬耐药的分子机制。LEM4有望成为乳腺癌耐药治疗的新靶点。介绍该工作的论文在线发表于国际知名学术期刊《自然·通讯》(Nature Communications)上。

临床数据表明，超过70%的乳腺癌为ER阳性的导管癌。内分泌治疗是雌激素受体(ER, estrogen receptor)阳性乳腺癌综合治疗的重要部分。然而，约35%的ER阳性乳腺癌患者在15年内会表现出内分泌治疗抵抗，即内分泌治疗抵抗患者约占到乳腺癌总体患者的1/4。因此，找到诱发乳腺癌内分泌治疗抵抗的原因，成为乳腺癌研究的重要课题。

本网站由南开大学新闻中心设计维护 Copyright©2014 津ICP备12003308号-1
新闻热线：022-23508737 022-8535464 投稿邮箱：nknews@nankai.edu.cn

人民网 新华网 光明网 中国教育新闻网 中国科技馆 中国青年网 中国日报网 中新网
南开大学 英文资讯 信息公开网 信息门户 校友会 基金会 招生办 图书馆 学报编辑部

官博



#和南开小开一起TED# 20 ways to earn respect 20种方法帮你赢得别人的尊重，来听听听力！ <http://t.cn/EZ38Jp1>
15分钟前 转发 | 评论

#早安南开# 不管前方的路有多苦，只要走的方向正确，不管多么崎岖不平，都比站在原地更接近幸福。—— 宫崎骏
《千与千寻》 早安[心]



专题



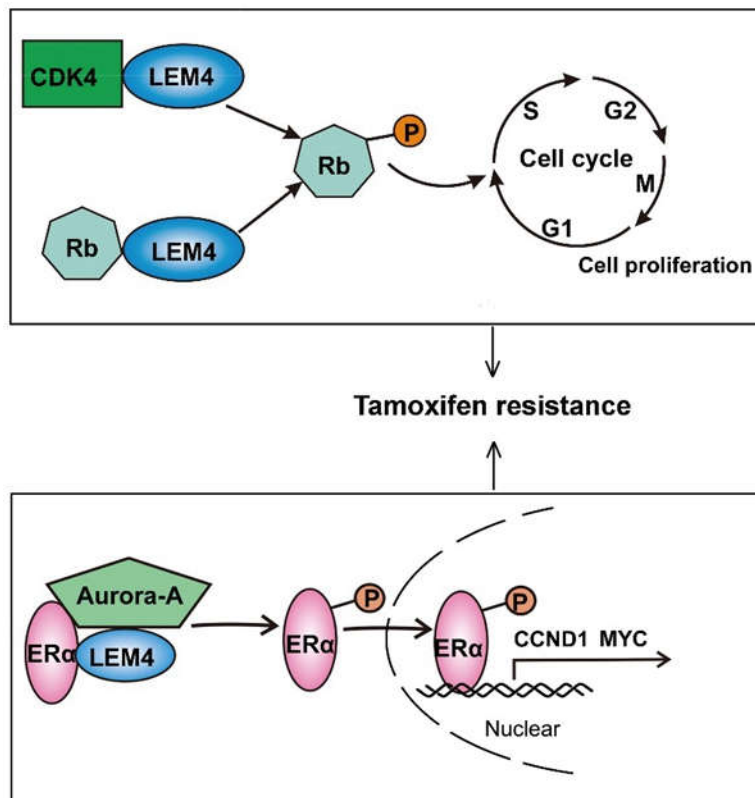
【专题】纪念杰出校友周恩来总理诞辰120周年
在南开大学杰出校友周恩来诞辰120周年之际，南开师生举办相关纪念活动，共同缅怀周总理的伟大人格和精神风范。



【专题】学习贯彻党的十九大精神
不忘初心，牢记使命，高举中国特色社会主义伟大旗帜，决胜全面建成小康社会

关注

天津日报：青春思报国 书写强军梦
天津日报：不断提升中华文化影响力...
天津日报：引导广大文化文艺工作者...
天津日报：市领导慰问有关专家并研...
天津日报：张国清赴南开大学和天津...
今晚报：张国清赴南开大学和天津大...
今晚报：市领导慰问有关专家并研究...
陈军课题组以廉价原料制备“可呼吸...
环科院召开新生优秀传统文化经典书...
经济学院举办“思亲恩 悟善美”中...



LEM4蛋白诱发ER α 阳性乳腺肿瘤细胞对他莫昔芬耐药机制

南开大学团队发现的疑似导致乳腺癌他莫昔芬耐药的“罪魁祸首”——LEM4蛋白位于细胞的核膜与内质网膜上。

核膜是包裹细胞核的一种双层膜结构，分为外层核膜、内层核膜以及两层膜之间的核膜间隙。内层核膜与外层核膜也是相互连续的膜系统，其相互连接的地方镶嵌着核孔复合体，核孔的一个重要作用就是为细胞核与细胞质之间的物质交换和信息交流提供通道。内层核膜内侧为核纤层，LEM蛋白家族成员与核纤层蛋白Lamins以及BAF(Barrier-to-autointegration factor)蛋白直接相互作用形成的三元复合体是核纤层的主要组成成分，其在维持核膜形态、调控核膜装配、DNA复制、基因转录、细胞增殖分化与凋亡等方面发挥着关键重要的作用。核膜结构稳态的调控异常会导致包括早衰和肿瘤等多种疾病发生，这些疾病统称为核包膜病(nuclear envelopathies)。

LEM4是2012年鉴定出的最新的LEM结构域蛋白。经过多年潜心研究，朱正茂课题组综合利用生物信息学、生物化学、细胞生物学、肿瘤病理学等多学科交叉的手段和方法，研究发现LEM4蛋白在肿瘤组织中异常高表达，LEM4的高表达与乳腺肿瘤的预后不良(治疗效果差)显著相关。在ER阳性的乳腺癌细胞中过表达LEM4会促进肿瘤细胞的增殖和他莫昔芬治疗耐受发生。

机制研究发现，一方面，LEM4能通过CDK4和Rb蛋白相互作用并分别促进CDK4和Rb蛋白的磷酸化，从而促进细胞周期G1/S期转化。CDK4/6抑制剂PD0332991和他莫昔芬联合处理或敲减LEM4的表达有助于促进内分泌治疗药物耐受的肿瘤细胞恢复对他莫昔芬的药物敏感性。另一方面，LEM4能与Aurora A激酶以及ER α 相互作用，并介导了Aurora A激酶对ER α -Ser167位点的磷酸化修饰，激活ER的转录活性，从而促进了Cyclin D1和c-myc等基因的转录表达最终导致ER阳性乳腺癌细胞的他莫昔芬治疗抵抗。

朱正茂表示，LEM4有望成为预测ER阳性乳腺癌抗他莫昔芬药物治疗的原发耐药或获得性耐药的生物标志，也有望成为克服他莫昔芬等内分泌药物治疗耐受的联合治疗靶点。

该研究成果的第一作者是南开大学博士研究生高昂。南开大学生命科学学院朱正茂副教授、董金堂教授、胡俊杰教授为该论文的共同通讯作者。南开大学刘林教授和中国医学科学院实验血液学国家重点实验室的周家喜研究员对研究工作提出了建设性的意见。南开大学为第一作者单位和最后通讯作者单位。

论文链接：<https://www.nature.com/articles/s41467-018-06309-8>

编辑: 张丽