



杨巍维组合作揭示胰岛素样生长因子结合蛋白1在空间限制性迁移中维持细胞存活并促进肿瘤转移的分子机制

时间: 2023-06-15

6月10日, 国际学术期刊*Advanced Science*在线发表了中国科学院分子细胞科学卓越创新中心(生物化学与细胞生物学研究所)杨巍维研究组与上海交通大学医学院附属胸科医院姚烽教授以及中国医科大学第一医院曲秀娟教授的合作成果: "IGFBP1 Sustains Cell Survival during Spatially-Confining Migration and Promotes Tumor Metastasis"。该研究发现肿瘤细胞在转移过程中面临的空间限制会诱导其发生凋亡, 一部分肿瘤细胞可通过分泌胰岛素样生长因子结合蛋白1 (IGFBP1)以抵抗空间限制诱导的细胞凋亡。机制上, IGFBP1通过抑制AKT1介导的SOD2磷酸化来增强SOD2酶活性以清除线粒体中积聚的ROS, 从而维持肿瘤细胞在限制空间中的存活并最终促进肿瘤转移。

肿瘤转移是癌症治疗的最大问题, 也是癌症患者死亡的主要原因。肿瘤转移是一个多步骤的复杂过程, 细胞迁移是这种复杂级联反应的关键步骤之一, 癌细胞在空间复杂的微环境中需要通过狭窄的空间, 如细胞外基质(ECM)的孔隙, ECM纤维、肌肉、神经纤维之间的隧道样轨迹, 血管和靶器官的脉管系统。因此了解癌细胞在限制空间中迁移的机制对阻止肿瘤转移的治疗措施开发具有重要的意义。

IGFBP家族蛋白能够结合IGF-I和IGF-II, 从而调控IGF信号响下游的传导。其中IGFBP1在调控IGF-I信号传导过程中具有重要作用, 并影响着细胞增殖、存活、运动、代谢等一系列下游生物学事件。杨巍维组合作研究发现, 肿瘤细胞在限制空间迁移的过程中, 受机械挤压力的作用, IGFBP1的表达和分泌显著升高;分泌的IGFBP1抑制AKT1介导的线粒体超氧化物歧化酶(SOD2)第27位丝氨酸(S)的磷酸化修饰, 进而增强了SOD2抗氧化酶活性;SOD2活性的增强削弱了空间受限的癌细胞中线粒体活性氧(ROS)的积累, 从而支持肿瘤细胞在肺组织血管中的生存, 并加速小鼠的肿瘤转移。

通过对肺癌病人肿瘤组织样本的分析, 他们发现转移复发的病人具有更高的IGFBP1表达水平。同时, 肺癌病人的血液样本分析结果也表明转移复发的病人血液中分泌的IGFBP1水平也更高。这些结果预示IGFBP1具有作为治疗靶点以及临床诊断指标的潜能。

综上, 该工作发现了IGFBP1在空间限制性迁移中维持细胞存活并促进肿瘤转移的新功能;揭示了IGFBP1通过活化SOD2清除线粒体ROS来促进癌细胞存活和肿瘤转移的新机制;提示了IGFBP1或SOD2的抑制能够阻止肿瘤转移, 以及肿瘤组织和血清中IGFBP1的水平可以预测肺癌的转移及预后。

分子细胞卓越中心杨巍维研究员、上海交通大学附属胸科医院姚烽教授和中国医科大学第一医院曲秀娟教授为该论文的共同通讯作者。杨巍维组博士后蔡国庆、国科大杭州高等研究院博士生戚怡君和复旦大学附属肿瘤医院危平教授为该论文的共同第一作者。该项研究工作得到了国家自然科学基金、国家重点研发计划项目等资助。该项研究工作得到了分子细胞卓越中心细胞生物学技术平台、分子生物学技术平台和动物实验技术平台的支持。

文章链接: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/advs.202206540>

