



科学家研究发现Kras突变促进免疫抑制新机制

日期: 2019年04月04日 14:51 来源: 科技部

结直肠癌是全球第三大最常见的恶性肿瘤。在人结直肠癌中, 35%-50%的患者会出现癌基因Kras突变现象, 这与恶性肿瘤的侵袭性和可转移性息息相关。Kras可抑制癌症的发生, 但是在突变后会处于持续活化的状态, 进而引发恶性肿瘤。2017年, 德克萨斯大学安德森癌症中心Ronald A. DePinho团队建立了一个小鼠的结直肠癌模型, 来观察肉眼可见肿瘤以及肿瘤转移后引发的病灶。

2019年3月21日, 科学家Ronald A. DePinho与Y. Alan Wang再一次在Cancer Cell刊发文章, 揭示了癌基因Kras突变后可通过IRF2-CXCL3-CXCR2通路能够促进免疫抑制。即Kras突变基因表达量与髓源抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs) 的数量成正相关, 并且会降低T-cell的细胞浸润性。通过RNA-seq实验发现, Kras突变抑制了结直肠癌细胞对于干扰素的响应, 对IFN- γ 和IFN- α 的响应是Kras突变基因表达影响最为明显的特征。为了找出Kras突变与IFN之间的调节机制, 作者找到的唯一的因子即是IRF2(Interferon regulatory factor 2), 并发现IRF2缺失与Kras突变相互排斥, 对Kras突变引起的免疫抑制具有调节作用。IRF2是一种转录因子, 与IFN刺激的响应元件、IFN共识序列和IRF元件结合。

过表达IRF2或者是加入CXCR2的抑制剂SX-682可显著降低髓源抑制细胞以及增加T细胞的浸润性。因此, 抑制CXCL3-CXCR2会抑制影响肿瘤的生长, 也为对于肿瘤治疗的方案提供了一个可能的良好思路。

扫一扫在手机打开当前页

打印本页

关闭窗口