



中国科学院苏州生物医学工程技术研究所

Suzhou Institute of Biomedical Engineering and Technology
Chinese Academy of Sciences

(<http://www.sibet.cas.cn/>)

[首页](#) (>>) [科学研究](#) (>>) [科研进展](#) (>>)

科学研究

苏州医工所肿瘤生物标志物实验室在肿瘤诊断靶点鉴定研究中取得进展

作者：顾殷敏

时间：2020-12-10

肿瘤疾病是全球主要的公共健康问题，各种癌症临床领域亟需解决的科学问题就是早期诊断生物标志物和潜在的治疗靶点的鉴定。中科院苏州医工所肿瘤生物标志物实验室长期聚焦癌症诊断新靶点的鉴定与研究。12月8日，*Cancer Research*在线发表了该实验室的研究论文“*DMDRMR*-mediated regulation of m^6A -modified *CDK4* by m^6A reader IGF2BP3 drives ccRCC progression”。该研究聚焦于DNA甲基化异常调控的lncRNAs在肿瘤中的分子功能及机制，发现*DMDRMR*是一个 m^6A 调控的长链非编码RNA，能够作为 m^6A 阅读蛋白IGF2BP3稳定靶基因及促肿瘤的协同分子，为肾透明细胞癌临床诊疗的新策略和新靶点提供了一定的理论基础。

DNA甲基化修饰是表观遗传的重要调控方式，其复杂而精准地调控基因表达，长链非编码RNA在多个水平上也能调控基因的表达，二者均参与调节肿瘤多种生物学过程。目前，在肿瘤研究中，DNA甲基化异常调控编码基因组已被广泛研究，并证实其驱动肿瘤的发生与发展。然而，DNA甲基化异常调控的lncRNAs表达谱及其在肿瘤的功能还有待于进一步深入研究。因此，该研究首先基于TCGA（肿瘤基因组图谱）数据库中的12种类型肿瘤的Illumina人450K甲基化芯片数据，系统性地构建了DNA甲基化异常调控的lncRNAs图谱，并鉴定出一个在肿瘤中广泛受DNA甲基化调控和高表达的lncRNA，命名为*DMDRMR*（DNA methylation-deregulated and RNA m^6A reader-cooperating lncRNA），且其还受到c-Jun转录因子的转录。通过体外的细胞增殖与transwell实验等实验技术，发现*DMDRMR*能促进肾透明细胞癌细胞的增殖、转移与侵袭。体内的小鼠实验发现，敲减*DMDRMR*能抑制皮下移植瘤的生长与肾透明细胞癌细胞的体内转移。

接着，结合RNA pull down、转录组测序及RNA结合蛋白免疫沉淀等实验手段，发现*DMDRMR*与IGF2BP3（人胰岛素样生长因子2-mRNA结合蛋白3）结合，协助IGF2BP3阅读 m^6A 修饰的靶基因，包括细胞周期蛋白依赖性激酶CDK4以及三个细胞外基质组分分子，即FN1、COL6A1和LAMA5。进一步实验证实*DMDRMR*与IGF2BP3复合物阅读 m^6A 修饰的*CDK4* 5' UTR（非翻译区），促进*CDK4*的稳定，从而加快肾透明细胞癌细胞从G1期至S期的转化进而加速细胞增殖，且能够增强肾透明细胞癌细胞对CDK4/6抑制剂Palbociclib的抵抗。另一方面，*DMDRMR*还与IGF2BP3复合物结合于 m^6A 修饰的*FN1* 第20个外显子，上调其表达水平，促进肾透明细胞癌细胞的转移与侵袭。

此外，该研究还通过卡方检验、Spearman相关性与Kaplan-Meier生存分析等统计方法对多个不同来源的临床队列分析发现，肾透明细胞癌患者中，*DMDRMR*与*IGF2BP3*的表达水平呈显著上调及正相关，并且二者的共同高表达具有较差的生存预后，表明了*DMDRMR/IGF2BP3*轴对肾透明细胞癌的临床治疗与诊断具有潜在的指导作用。

全文链接地址：<https://cancerres.aacrjournals.org/content/early/2020/12/08/0008-5472.CAN-20-1619>.

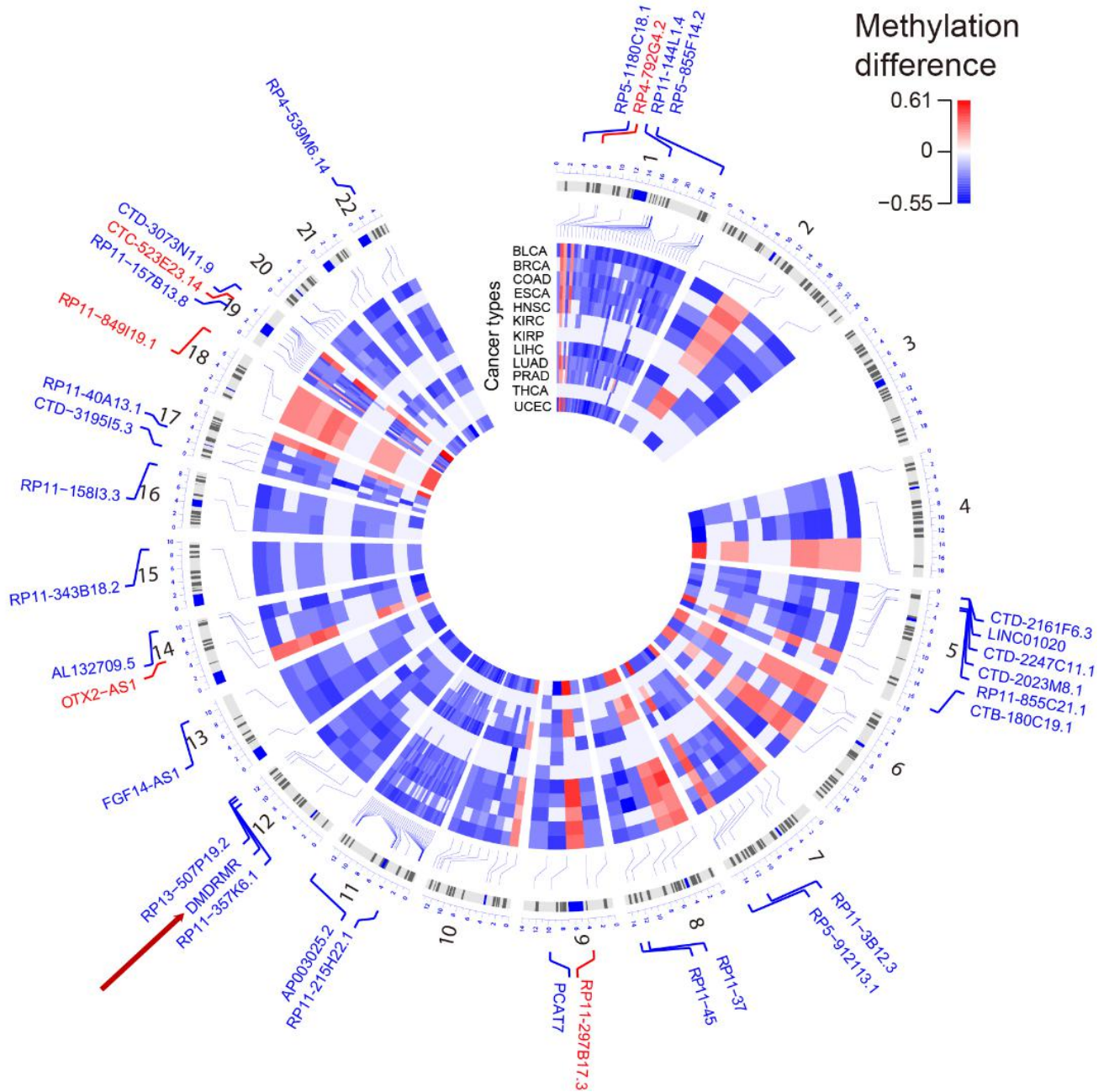


图1肿瘤共同差异甲基化lncRNAs在基因组上的分布图

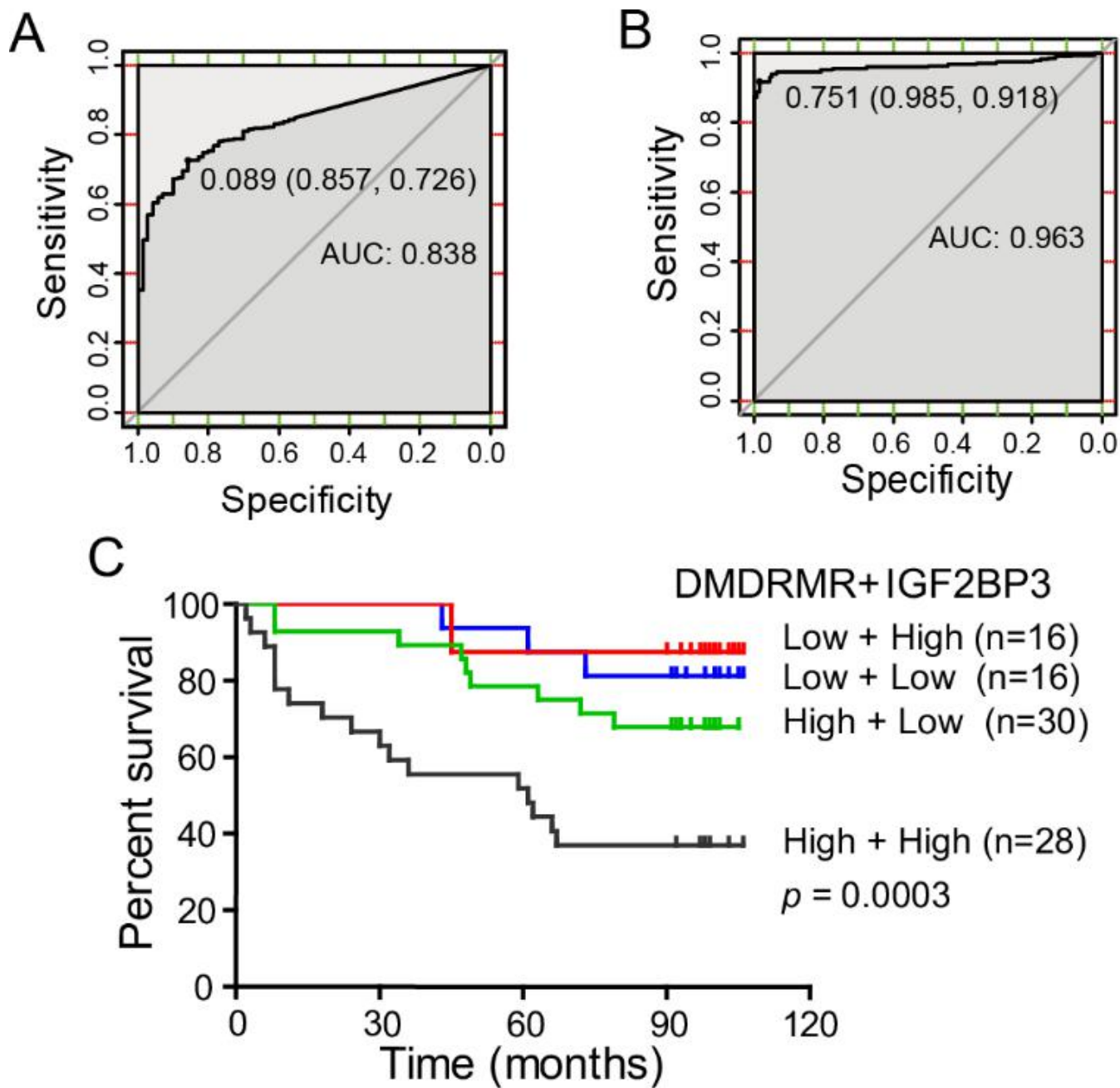


图2 *DMDRMR*表达水平 (A) 与DNA甲基化水平 (B) 判别肾透明细胞癌肿瘤与癌旁正常组织的诊断效能; (C) 基于*DMDRMR*与IGF2BP3的表达水平, Kaplan-Meier生存分析肿瘤患者的总生存率。

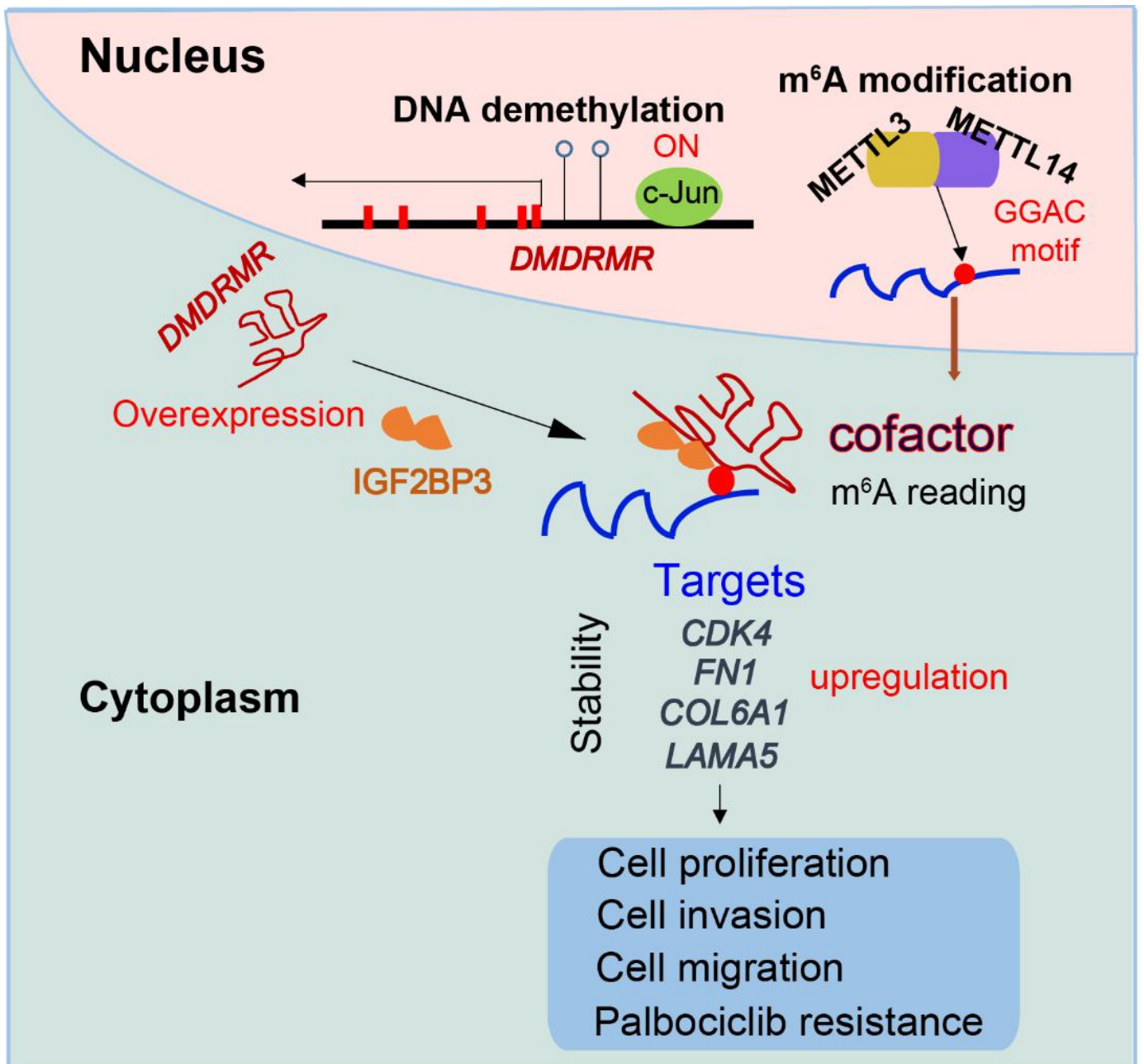


图3 DMDRMR作用模式图



(<http://www.cas.cn/>)



(<http://bszs.conac.cn/sitename?>)



微信公众号

版权所有：中国科学院苏州生物医学工程技术研究所 Copyright 2009 All Rights Reserved

电话：0512-69588000 传真：0512-69588088 E-mail：office@sibet.ac.cn

地址：苏州高新区科技城科灵路88号 邮编：215163

苏ICP备16039565号 (<https://beian.miit.gov.cn/>)