

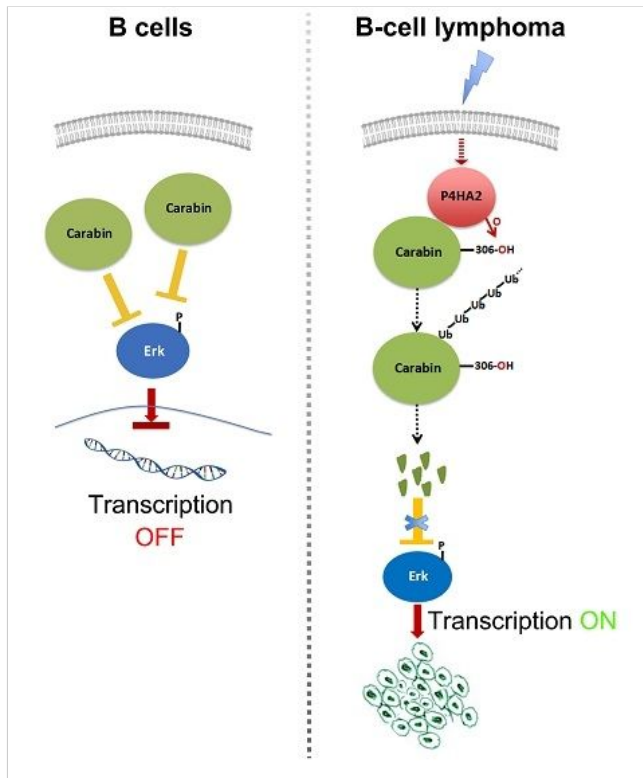


基础医学院党永军课题组揭示 新型弥漫性大B细胞淋巴瘤的肿瘤分子靶标

来源：基础医学院 发布时间：2018-02-03 中字体

非霍奇金淋巴瘤 (Non-Hodgkin Lymphoma, NHL) 占全部淋巴瘤病例的90%左右, 恶性程度高, 严重危害人民群众健康。其中, 弥漫性大B细胞淋巴瘤 (diffuse large B cell lymphoma, DLBCL) 是成人中最常见的一种NHL亚型, 约占全部NHL的30~40%, 且发病率逐年上升。目前, DLBCL的治疗主要采取CHOP或者R-CHOP为主的化疗方案, 约一半的患者通过化疗可获治愈。然而, 仍有至少1/3的患者无法治愈或者愈后复发, 亟需研究新的方案来改善患者生存。因此, 寻找新的诊断、联合诊断以及治疗的分子靶标, 具有重要的临床意义。

近日, 复旦大学基础医学院党永军团队在《血液》(Blood)杂志在线发表了题为《脯氨酸4羟化酶通过羟化Carabin促进B淋巴瘤的发生》(Prolyl 4-Hydroxylase 2 Promotes B-cell Lymphoma Progression via Hydroxylation of Carabin)的研究论文, 揭示免疫负调节蛋白Carabin和羟化酶P4HA2是一对共同调控弥漫性大B淋巴瘤发生和发展的关键蛋白分子, 探讨了其潜在分子机制, 并提出脯氨酸羟化酶P4HA2是DLBCL潜在的诊断及预后的分子标记以及治疗靶标, 为后续的针对羟化酶的药物研发和新的针对DLBCL的治疗方案奠定了理论基础。



P4HA2以及Carabin分子调控弥漫性大B淋巴瘤的可能分子机制模式图

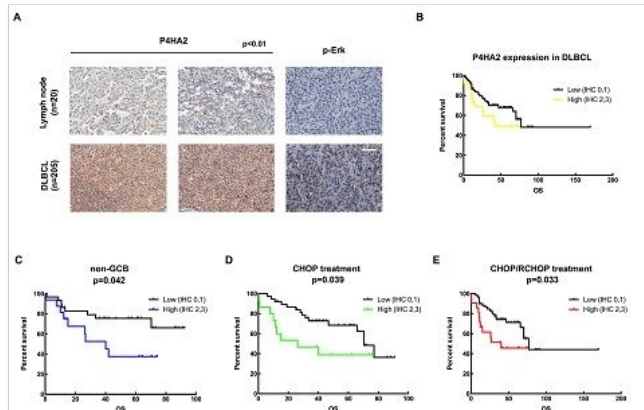
该团队研究发现, 免疫负性调节蛋白Carabin蛋白在DLBCL组织样本中下调表达, 且此蛋白表达的下调解除了其对BCR信号通路的抑制作用, 促进了B细胞淋巴瘤的恶性转化和进展。团队通过质谱技术鉴定到Carabin的新的互作蛋白—脯氨酸羟化酶P4HA2。蛋白质羟化是一种常见的翻译后修饰, 最早发现于胶原蛋白脯氨酸和赖氨酸的羟化。羟化酶可通过动态调控底物的活性和稳定性

推荐	收藏	打印	关闭
----	----	----	----

本周新闻排行

相关链接

等,与多种疾病,尤其是肿瘤的发生发展紧密相关。课题组发现并确证了Carabin第306位脯氨酸可被P4HA2羟基化。P4HA2通过羟基化Carabin的第306位来促进Carabin的泛素介导的降解。该位点羟基化失活突变后,Carabin得以在细胞中积累稳定,从而增强抑制BCR和B淋巴瘤恶性转化的功能。同时还在临床样本中对P4HA2的诊断和预后价值进行了进一步的验证。结果提示,羟基化酶P4HA2在B细胞淋巴瘤组织样本中异常表达,而在反应性增生淋巴组织中几乎沉默,并且P4HA2与弥漫性大B淋巴瘤的恶性程度,预后及pErk的表达密切相关(图2)。在恶性程度更高的non-GCB型B淋巴瘤中,高表达P4HA2的病人生存期较短(图2C)。检测P4HA2的表达对弥漫性大B淋巴瘤的临床治疗方案具有指导意义。在使用标准临床治疗方案CHOP或R-CHOP后,高表达P4HA2的弥漫性大B淋巴瘤病人的生存期并未得到改善,显著低于低表达P4HA2的病人(图2D-E),而同家族另一成员P4HA1并未呈现出这种表达特异性。



P4HA2在弥漫性大B淋巴瘤中特异高表达, 并与pErk的表达及预后相关

党永军研究员为该论文的通讯作者,复旦大学基础医学院为第一单位,蒋维、周晓燕和李增霞博士为共同第一作者。该研究得到了中科院上海药物所谭敏佳研究员团队、复旦大学肿瘤医院周晓燕教授团队、上海交通大学李斌教授团队、复旦大学附属中山医院程韵枫教授团队、以及沈蕾教授团队流式平台等的大力支持。党永军研究员致力于肿瘤机理及小分子化合物作用靶标研究,取得了一些创新性研究成果,并以通讯作者身份在Cell Research, Nuclear Acid Research和Oncogene等国际期刊上发表多篇研究论文。该项研究主要得到了国家自然科学基金委、科技部重点研发计划以及教育部分子医学重点实验室等项目资助。

(封面制图:尹逸柔)

相关文章

已有0位网友发表了看法

[查看评论](#)

我也来说两句!

验证码:

[发表评论](#)