

您现在的位置：哈医大新闻网 >> 网站 >> 综合新闻 >> 要闻 >> 正文

Nature子刊：哈尔滨医科大学蒋传路等证实lnc-TALC在TMZ抗性的胶质母细胞瘤中的治疗意义

作者：【iNature】公众号原创 文章来源：【iNature】公众号原创 点击数：3202 更新时间：2019/5/6 8:24:40

胶质母细胞瘤（GBM）是成人中最常见的恶性原发性脑癌，诊断时中位生存期为14.6个月，5年生存率仅为5.5%。这种不良预后是由于手术切除后的治疗抵抗和肿瘤复发，并且这种脑肿瘤的治疗仍然是一个挑战。烷化药物TMZ常用于脑肿瘤患者，但GBM治疗的主要障碍是对TMZ化疗的耐药性的发展。DNA修复酶O6-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶（MGMT）表达在TMZ反应性神经胶质瘤中丢失，并在TMZ抗性胶质瘤中高表达。MGMT有效去除鸟嘌呤O6位置的烷化损伤，修复DNA烷化剂或氯乙烷化剂引起的DNA损伤，从而导致治疗失败。虽然较高的MGMT表达水平伴随着GBM细胞中TMZ抗性的发展，但TMZ抗性GBM细胞中MGMT上调的机制尚未阐明。并且，lncRNAMALAT1可以在GBM中促进TMZ抗性，并且靶向MALAT1使GBM对TMZ敏感。GBM中lncRNA调节的TMZ抗性机制代表了治疗干预的关键节点。因此，迫切需要阐明GBM患者中基于lncRNA的TMZ抗性机制。

2019年5月3日，哈尔滨医科大学附属第二医院神经外科，黑龙江省医学科学院神经科学研究所蒋传路等联合天津医科大学康春生团队在Nature Communications上发表题为“lnc-TALC promotes O6-methylguanine-DNA methyltransferase expression via regulating the c-Met pathway by competitively binding with miR-20b-3p”的文章，通过分析TMZ抗性的改变来研究lncRNA的贡献，并探讨lncRNA lnc-TALC在TMZ抗性GBM细胞中的治疗意义。结果显示lnc-TALC通过竞争性结合miR-20b-3p调节c-Met信号传导途径并激活Stat3 / p300复合物以通过调节组蛋白H3的乙酰化来促进MGMT表达和TMZ抗性。

为了阐明TMZ耐药的潜在机制，研究人员从癌症基因组图谱（TCGA）RPPA蛋白表达数据库中选择56名被诊断为GBM并通过TMZ化疗治疗的患者。通过分析mRNA微阵列谱，在229R细胞中RTK分子的表达水平高得多。研究人员还从TCGA数据库调查了502 GBM样本，包括483个主要GBM样本和19个经常性GBM样本。选择差异表达的基因（FDR < 0.05），并且MET在复发的GBM样品中具有更高水平。与亲本GBM细胞相比，TMZ抗性GBM细胞显示出更高水平的c-Met和p-Met。

通过过表达lnc-TALC、敲低lnc-TALC和亲本GBM细胞，观察了lnc-TALC对TMZ抗性GBM细胞中Met表达的影响。敲低lnc-TALC降低了c-Met和p-Met水平，并且lnc-TALC的过表达增加了c-Met和p-Met水平。MET的过表达恢复了具有敲低的lnc-TALC的TMZ抗性GBM细胞中的抗性表型和下游信号传导。相反，MET的敲低抑制了过表达lnc-TALC的亲本GBM细胞中的抗性表型和下游信号传导。一致地，SGX-523（c-Met的小分子抑制剂）在lnc-TALC过表达后恢复了亲本GBM细胞的敏感性和下游信号传导。总之，这些结果表明抑制c-Met信号传导途径逆转了GBM细胞中lnc-TALC诱导的TMZ抗性。

推荐 more

- 哈医大2020年新年贺词 12-31
- 2019年学校十件大事 12-31
- 一院普外科团队在肝内胆管细... 01-06
- 我校七个专业入选2019年度国... 01-06
- 哈医大四院承办黑龙江省医学... 01-03
- 学校召开2019年度二级学院党... 01-02
- 致全校广大党员干部和全体教... 12-31
- 一院举行中国医院协会互联网... 12-31

热点 more

- 哈医大2020年新年贺词 12-31
- 2019年学校十件大事 12-31
- 哈尔滨医科大学诚聘高层次人... 12-06
- 一院普外科团队在肝内胆管细... 01-06
- 我校七个专业入选2019年度国... 01-06
- 哈医大四院承办黑龙江省医学... 01-03
- 我校学生处举办首届公寓辅导... 01-03
- 二院肿瘤内科为患者搭建化疗... 01-03

GBM中lncRNA lnc-TALC的机制

长链非编码RNA (lncRNA) 已成为涉及多种生物过程 (包括治疗抗性) 的新调节分子。然而, 在胶质母细胞瘤 (GBM) 中lncRNA介导的替莫唑胺 (TMZ) 耐药的机制仍然很大程度上未知。为了说明lncRNA在TMZ抗性中的作用, 研究人员诱导TMZ抗性GBM细胞, 进行亲本和TMZ抗性细胞的lncRNA微阵列, 并在GBM中找到未报告的lncRNA, lnc-TALC, 通过竞争性结合miR-20b-3p与TMZ抗性相关, 以促进c-Met表达。磷酸化的AKT / FOXO3调节TMZ抗性GBM细胞中的lnc-TALC表达。

此外, lnc-TALC通过c-Met / Stat3 / p300介导MGMT启动子区域中H3K9, H3K27和H3K36的乙酰化来增加MGMT表达。在临床患者中, TMZ抗性和GBM复发需要lnc-TALC。研究表明, GBM中的lnc-TALC可作为克服TMZ耐药性的治疗靶点, 增强TMZ化疗的临床益处。


原文链接:

<https://www.nature.com/articles/s41467-019-10025-2>

 [收藏此页](#) [发表评论](#) [加入收藏](#) [告诉好友](#) [打印此文](#) [关闭窗口](#)

- 上一篇文章: 2019年黑龙江省住院医师规范化培训结业考核哈医大考点考官培训会顺利举办
- 下一篇文章: 张庆伟在哈医大一院看望张亭栋教授

文章录入: 王晓云 责任编辑: 王晓云

 **网友评论：**（只显示最新10条。评论内容只代表网友观点，与本站立场无关！）

没有任何评论