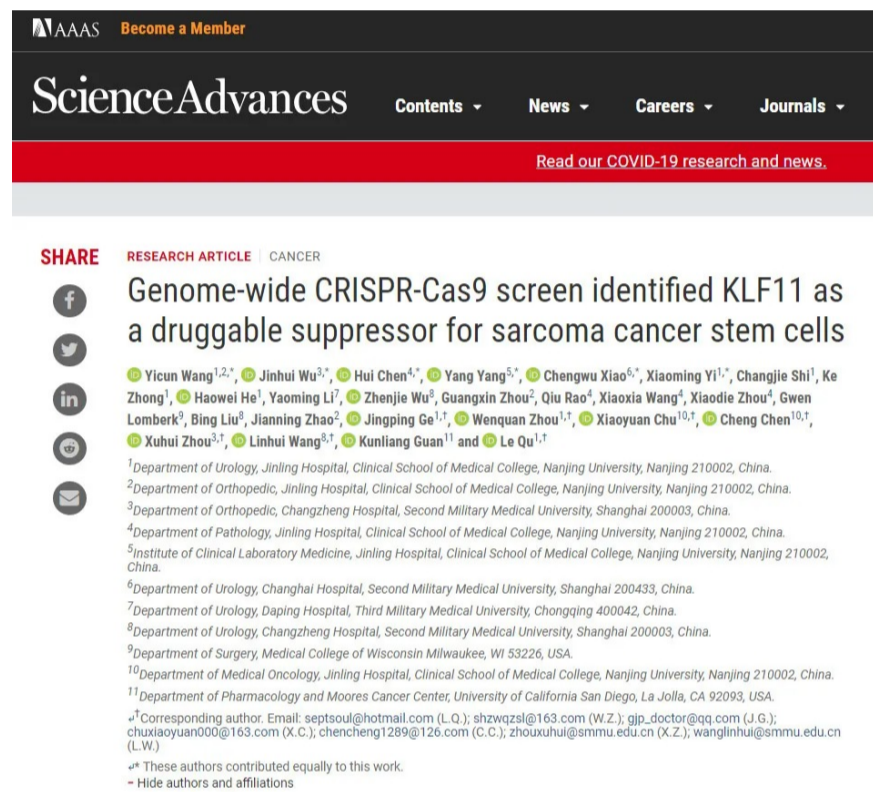


学术新闻 > 东部战区总医院肉...

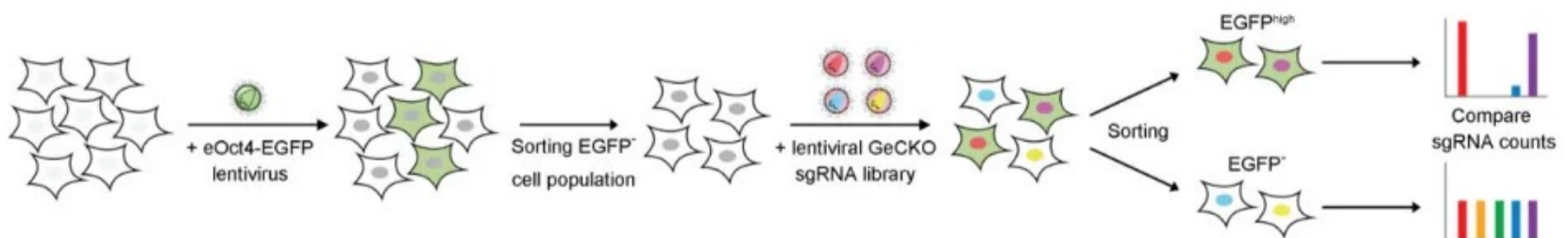
东部战区总医院肉瘤MDT团队在Science Advances杂志提出肉瘤新型治疗策略

喜迎牛年勤奋蹄，科研硕果传佳音。近日，由东部战区总医院泌尿外科张征宇、葛京平、周文泉教授，骨科赵建宁、周光新教授，肿瘤科褚晓源教授，病理科饶秋教授组成的肉瘤MDT团队联合海军军医大学长征医院泌尿外科、骨科团队等多家单位在国际知名学术期刊Science子刊Science Advances（影响因子13.116）发表针对多器官肉瘤的新型治疗策略：**Genome-wide CRISPR-Cas9 screen identified KLF11 as a druggable suppressor for sarcoma cancer stem cells**。该课题进行了临床常用口服降糖药噻唑烷二酮类联合化疗治疗多器官肉瘤的生物学机制探索和预临床研究。

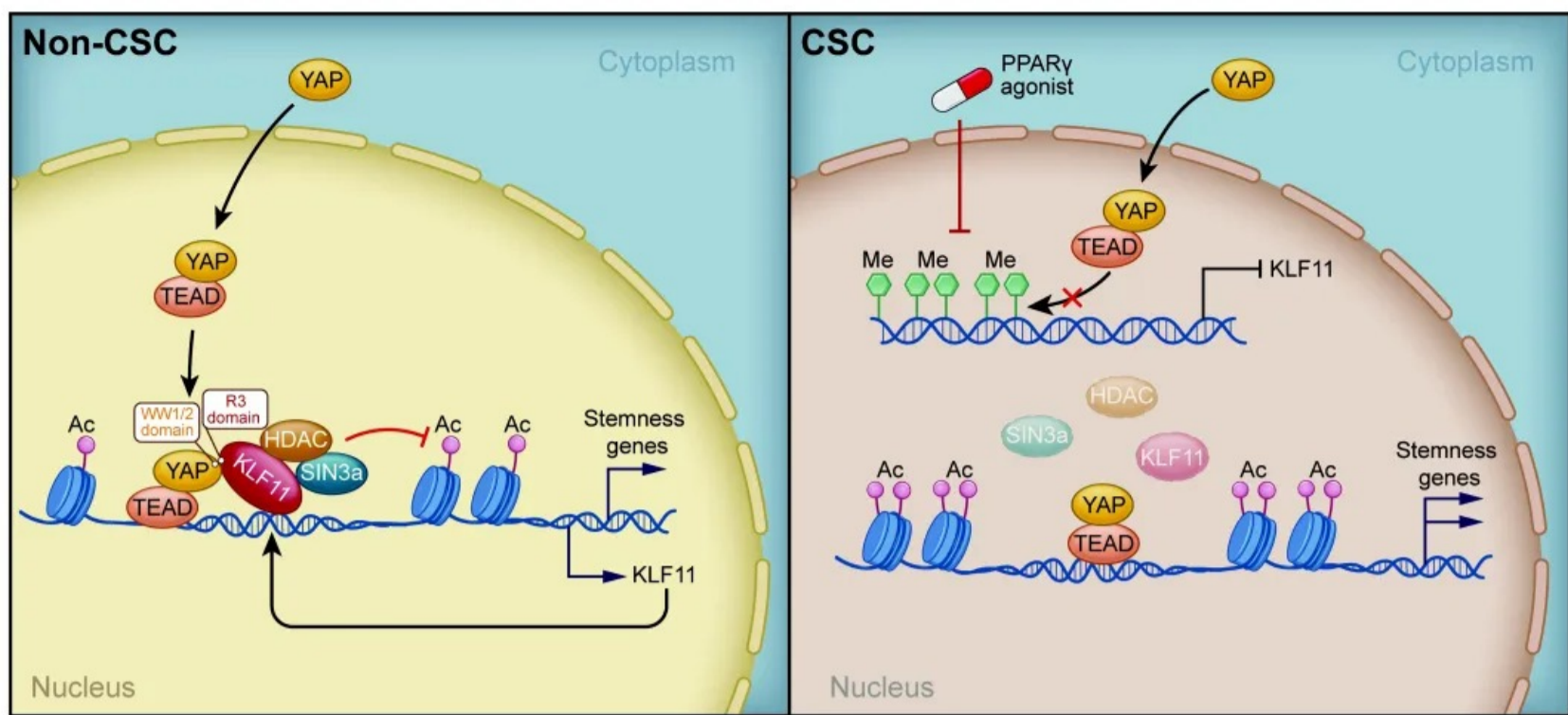


肉瘤，区别于上皮组织来源的恶性肿瘤，其恶性程度高，发展迅速且病程短，易发生血行转移，导致临床上治疗棘手，预后较差。肉瘤既包括来源于间叶组织的恶性肿瘤，比如骨肉瘤、尤文肉瘤、后腹腔软组织肉瘤，也可见于上皮来源的肉瘤样分化肿瘤等。目前，手术是治疗肉瘤最主要的手段，但单纯行手术治疗的肉瘤患者，其术后局部复发率高、易发生远处转移，术后的辅助放化疗疗效也欠佳，耐药频发。近年来，越来越多的研究聚焦于肉瘤中的一群特殊细胞——肿瘤干细胞，其通过自我更新、多向分化等能力不断演变、发展形成异质性肿瘤成分，与肿瘤复发、转移、化疗耐药等生物学行为密切相关。因此，靶向肿瘤干细胞联合化疗的治疗方式可能为肉瘤治疗提供新的视角。

该课题首先巧妙地设计出能够精确反映肉瘤肿瘤干细胞干性潜能的报告基因系统，利用CRISPR-Cas9文库进行全基因组高通量筛选，筛选出了转录因子KLF11，其可以显著抑制肉瘤肿瘤干细胞的扩增。



后续深入的机制研究发现，KLF11可以与YAP/TEAD结合，通过招募SIN3A/HDAC抑制组蛋白乙酰化，从而发挥对YAP/TEAD转录活性的抑制作用。肉瘤肿瘤干细胞特异性地发生KLF11启动子区的甲基化，导致细胞内YAP/TEAD转录活性的持续输出和干性的维持。针对这一现象，课题组人员发现，临床常用药物噻唑烷二酮类口服降糖药可以特异性引起肉瘤肿瘤干细胞中KLF11启动子区的去甲基化，从而激活KLF11，发挥对肉瘤干细胞的抑制作用。小鼠体内实验证明化疗联合噻唑烷二酮类口服降糖药可逆转肉瘤的化疗耐药性。临床数据亦表明肿瘤组织中KLF11低表达的肉瘤患者对化疗治疗反应性差。



该研究创新性将前期的基础科研发现与临床常用药物联系起来，发现了噻唑烷二酮类口服降糖药新的作用靶点KLF11，并揭示出其对应的细胞及分子机制，为肉瘤治疗提供了新的肿瘤干细胞治疗靶点。作为一种临床常用药物，噻唑烷二酮类口服降糖药或能很快地被转化应用于多器官肉瘤的联合治疗，具有良好的临床转化前景。

疫情期间，“国务院应对新冠肺炎疫情联防联控机制科研攻关组”专门印发通知，推动新冠肺炎治疗“老药新用”临床研究的规范开展和成果应用。而此研究正是肿瘤治疗中“老药新用”科学研究的典型案例。在经过研究人员的科学验证后，临床常用药物被赋予了新的治疗用途，在肿瘤治疗中焕发出新的活力。

该工作得到了教育部青年长江学者奖励计划、国家自然科学基金面上项目、江苏省杰出青年基金、博士后创新人才支持计划的支持。

友情链接：[东部战区总医院国家肾脏疾病临床医学研究中心](#)

[江苏省瑞华慈善基金会](#)

[南京卫生12320网预约挂号](#)

版权所有：中国人民解放军东部战区总医院
 技术支持：东部战区总医院博士后工作站
 医院地址：江苏省南京市中山东路305号
 备案编号：苏ICP备05016358号

医院总机：(025)80860114
 急诊中心：(025)80860144
 预约挂号：(025)80861062(可提前一周)



本站院内图片以及商标仅属医院所有 未经授权请勿复制及转载本网站信息 本站所有资料不能作为诊疗及医疗依据