Nature：抑制U34-tRNA酶有望治疗对靶向疗法产生抵抗性的恶性黑色素瘤

作者：writer 来源：本站

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/1035.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

2018年6月30日讯，在一项新的研究中，来自比利时列日大学等研究机构的研究人员发现一种新的治疗对已对靶向疗法产生抵抗性的恶性黑色素瘤的机会。他们揭示出恶性黑色素瘤细胞能够重编程它们的蛋白合成机制，并且在产生抵抗性期间对一个新的修饰tRNA的酶家族上瘾。引人注目的是，利用靶向疗法抑制这些酶分子会产生强烈的抗肿瘤作用。这些新的发现将有助于开发改进的诊断工具和黑素瘤治疗方法。

相关研究结果发表在2018年6月28日的Nature期刊上，论文标题为Codon-specific translation reprogramming promotes resistance to targeted therapy。论文通信作者为列日大学GIGA研究所的Pierre Close博士。论文第一作者为列日大学GIGA研究所的Francesca Rapino博士。

对治疗产生抵抗性会抑制当前治疗恶性黑色素瘤等侵袭性癌症的有效性。这种抵抗性的开始产生与肿瘤细胞绕过治疗诱导的应激的能力相关。为了生存，癌细胞通过重编程基本过程产生了一系列适应性机制。其中，重编程mRNA翻译有利于肿瘤产生所必需的蛋白表达。

Close实验室多年来一直在通过调控选择性的mRNA翻译来研究摆动tRNA修饰在癌症产生中的作用，从而揭示出它们在肿瘤起始和转移潜能中起着至关重要的作用。
在摆动位置上对某些tRNA分子进行修饰会调节选择性mRNA翻译并影响蛋白表达。

这些研究人员发现携带BRAF(V600E)突变(发现50%以上的黑素瘤患者中携带这种突变)的黑色素瘤都会对修饰摆动尿苷tRNA(U34-tRNA)的酶上瘾。 Rapino说，我们的研究表明摆动尿苷tRNA修饰酶在黑色素瘤临床样品中上调，而在黑色素细胞---正常的产生黑色素的细胞---中低表达。引人注目的是，抑制这个酶家族导致BRAF(V600E)阳性黑色素瘤中的细胞经历非常强烈的和特异性的死亡，但对黑色素细胞没有影响。这种非常特异性的效应导致我们推测这些酶可能在黑色素瘤产生中起着重要的作用。

越来越多的黑色素瘤适应它们的代谢，并使用葡萄糖作为能量来源。这些研究人员证实U34-tRNA酶是参与葡萄糖代谢的蛋白表达的关键。

Close说，使用黑色素瘤来源的样品，我们发现U34-tRNA酶是维持葡萄糖代谢所必不可少的。因此抑制这些酶可以阻止黑色素瘤细胞中的葡萄糖代谢，并限制它们的能量输入。因此，在抑制U34-tRNA酶后，黑色素瘤细胞的生长和存活大大减少。

引人注目的是，我们发现严重限制治疗恶性黑色素瘤的临床益处的靶向疗法抵抗性可通过抑制U34-tRNA酶加以阻止。换句话说，抑制这些酶与靶向疗法存在协同作用，从而阻止恶性黑色素瘤生长。 这项研究揭示了U34-tRNA酶抑制剂用于治疗目前仍然难以治疗的人类恶性黑色素瘤的临床潜力。为确定这种方法的真正的临床益处和开发可以实现这一目标的治疗工具，开展进一步的研究将是必要的。

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发