

---

# 任善成团队揭示前列腺癌转移和免疫抑制的重要机制

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/11675.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！*

任善成团队揭示前列腺癌转移和免疫抑制的重要机制。转移性去势抵抗性前列腺癌（mCRPC）的治疗是世界性难题，患者的生存时间非常有限（中位生存时间少于2年）。免疫治疗是当前肿瘤治疗领域的热点，作为该领域目前最具有研究和应用前景的PD-1/PD-L1抑制剂，在治疗前列腺癌上却遇到了挑战，尚难获成功。因此，如何把前列腺癌这类对免疫治疗无强烈反应的冷肿瘤变热，从而改善以PD-1/PD-L1抑制剂为代表的肿瘤免疫治疗效果；或是通过发现新的治疗靶点、采用联合用药而实现增强免疫治疗将是未来晚期前列腺癌治疗的方向之一。

另一方面，长链非编码RNA（lncRNA）已被证实可以通过促进肿瘤细胞增殖、侵袭、转移扩散和抵抗去势而参与前列腺癌的发生发展。随着越来越多的肿瘤相关lncRNA通过大样本RNA测序被发现，揭示它们参与肿瘤的分子机制有助于将lncRNA及其下游信号通路开发为分子标志物或是治疗靶标。

近期，海军军医大学长海医院任善成教授团队在Molecular Therapy杂志在线发表题为Novel long non-coding RNA lncAMPC promotes metastasis and immunosuppression in prostate cancer by stimulating LIF/LIFR expression的研究论文。该研究从免疫治疗面临的临床问题出发，揭示了前列腺癌转移相关长链非编码RNA lncAMPC通过调控LIF/LIFR信号通路，一方面促进前列腺癌发生远处转移，另一方面帮助其逃避免疫细胞杀伤，为提高临床前列腺癌免疫治疗效果提供了新的策略和依据。

该论文所报道的长链非编码RNA lncAMPC是任善成教授团队在前期研究中，通过对65对中国前列腺癌及其癌旁组织进行转录组测序筛选获得的（Ren et al. Eur Urol 2018.）。研究人员发现lncAMPC在转移性前列腺癌患者的组织和尿液样本中的表达均要显著高于非转移性样本，且lncAMPC激活的LIF/LIFR分子与前列腺癌根治术后患者的生存密切相关，具有被开发为前列腺癌预后分子标志物的潜在价值。

随后的体内外功能实验证实lncAMPC具有促进前列腺癌进展和转移的能力。分子机制研究进一步发现，lncAMPC在前列腺癌细胞胞质中发挥竞争内源性RNA（ceRNA）作用，通过与白血病抑制因子（LIF）竞争性结合miR-637并抑制其活性，进而增强LIF的作用。同时，lncAMPC在前列腺癌细胞胞核中能够结合组蛋白（Histone）H1.2

---

并促使其从白血病抑制因子受体（LIFR）转录起始位点上游序列解离，进而促进LIFR的转录。因此，在转移性前列腺癌中高表达的lncAMPC通过调控LIF/LIFR/Jak1/STAT3通路，一方面直接激活下游相关基因的表达而促进肿瘤转移，另一方面通过增强PD-L1的稳定性而抑制肿瘤免疫应答。

研究团队进一步发现，LIF的小分子抑制剂EC330可以显著抑制前列腺癌肿瘤的生长和PD-L1介导的肿瘤免疫抑制，而同时应用CD8 mAb处理后可以大部分逆转EC330对肿瘤的抑制作用。这一发现有望提高免疫检查点抑制剂在前列腺癌治疗中的效果，从而得到更好的临床响应。

该研究论文的（共同）第一作者为张威、施晓磊和陈锐，通讯作者为任善成教授。此项研究得到了国家重点研发计划(2017YFC0908002)，上海市重中之重泌尿系统疾病临床医学中心项目和国家自然科学基金(81802581,81872105)的资助。（来源：科学网）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.06.013>

作者：任善成等 来源：《分子治疗》

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](https://www.iikx.com)转发