
苏州医工所在肿瘤诊断靶点鉴定研究中取得进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/12041.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！

肿瘤疾病是全球主要的公共健康问题，各种癌症临床领域亟需解决的科学问题就是早期诊断生物标志物和潜在治疗靶点的鉴定。中国科学院苏州生物医学工程技术研究所肿瘤生物标志物实验室长期聚焦癌症诊断新靶点的鉴定与研究。近日，该研究团队聚焦于DNA甲基化异常调控的lncRNAs在肿瘤中的分子功能及机制，发现DMDRMR是一个m⁶A调控的长链非编码RNA，能够作为m⁶A

阅读蛋白IGF2BP3稳定靶基因及促肿瘤的协同分子，为肾透明细胞癌临床诊疗的新策略和新靶点提供理论基础。DNA甲基化修饰是表观遗传的重要调控方式，其复杂而精准地调控基因表达，长链非编码RNA在多个水平上也能调控基因的表达，二者均参与调节肿瘤多种生物学过程。目前，在肿瘤研究中，DNA甲基化异常调控编码基因谱已被广泛研究，并证实其驱动肿瘤的发生与发展。然而，DNA甲基化异常调控的lncRNAs表达谱及其在肿瘤的功能还有待于进一步深入研究。因此，该研究首先基于TCGA（肿瘤基因组图谱）数据库中的12种类型肿瘤的Illumina人450K甲基化芯片数据，系统性构建了DNA甲基化异常调控的lncRNAs图谱，并鉴定出一个在肿瘤中广谱受DNA甲基化调控和高表达的lncRNA，命名为DMDRMR（DNA methylation-deregulated and RNA m⁶A reader-cooperating lncRNA），且其还受到c-Jun转录因子的转录

。通过体外的细胞增殖与transwell实验等实验技术，发现DMDRMR能促进肾透明细胞癌细胞的增殖、转移与侵袭。小鼠实验发现，敲减DMDRMR能抑制皮下移植瘤的生长与肾透明细胞癌细胞的体内转移。

接着，结合RNA pull down、转录组测序及RNA结合蛋白免疫沉淀等实验手段，发现DMDRMR与人胰岛素样生长因子2-mRNA结合蛋白3(IGF2BP3)结合，协助IGF2BP3阅读m⁶A修饰的靶基因，包括细胞周期蛋白依赖性激酶CDK4以及三个细胞外基质组分分子，即FN1、COL6A1和LAMA5。进一步实验证实DMDRMR与IGF2BP3复合物阅读m⁶A修饰的CDK4 5' UTR（非翻译区），促进CDK4的稳定，从而加快肾透明细胞癌细胞从G1期至S期的转化，进而加速细胞增殖，且能够增强肾透明细胞癌细胞对CDK4/6抑制剂Palbociclib的抵抗。另一方面，DMDRMR还与IGF2BP3复合物结合于m⁶A修饰的FN1第20个外显子，上调其表达水平，促进肾透明细胞癌细胞的转移与侵袭。

该研究还通过卡方检验、Spearman相关性与Kaplan-

Meier生

存分析等统计方

法对多个不同来源的临床队列分

析发现，肾透明细胞癌患者中，DMDRMR

与IGF2BP3的表达水平呈显著上调及正相关，并且二者的共同高表达具有较差的生存预后，表明了DMDRMR/IGF2BP3轴对肾透明细胞癌的临床治疗与诊断具有潜在指导作用。

相关研究成果以DMDRMR-mediated regulation of m⁶A-modified CDK4 by m⁶A reader IGF2BP3 drives ccRCC progression为题发表在Cancer Research上。

[论文链接](#)

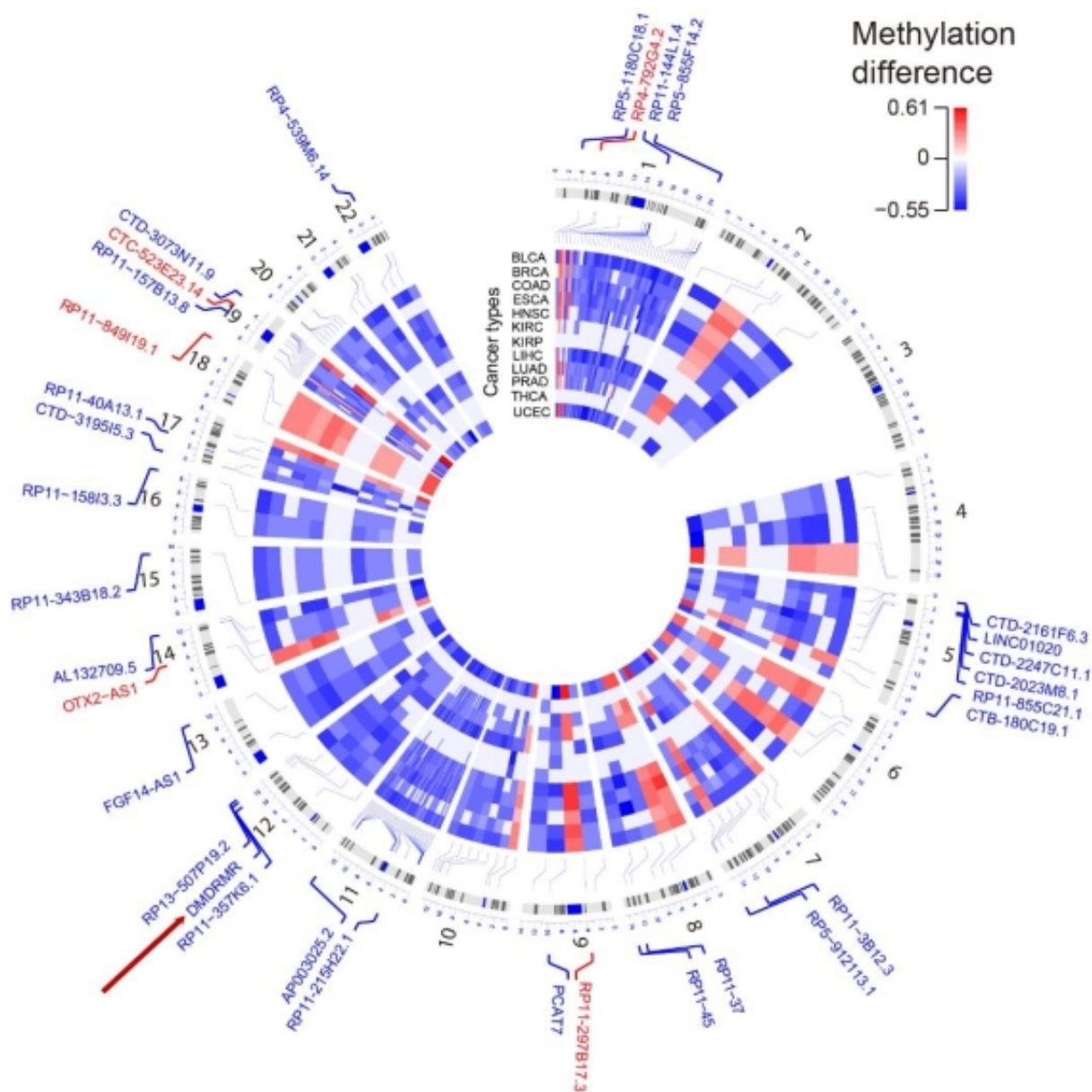


图1肿瘤共同差异甲基化lncRNAs在基因组上的分布图

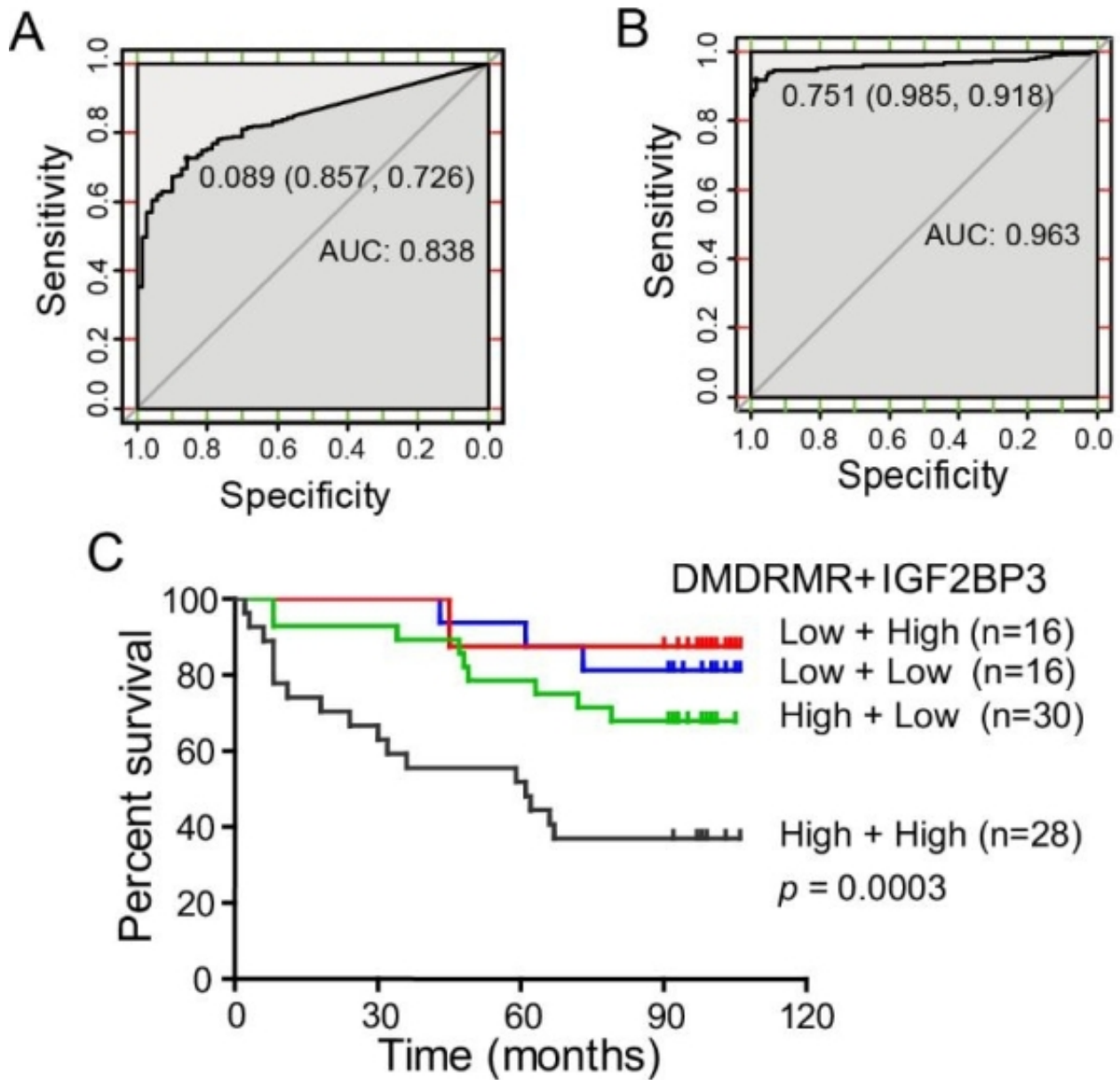


图2 DMDRMR

表达水平 (A) 与DNA甲基化水平 (B) 判别肾透明细胞癌肿瘤与癌旁正常组织的诊断效能； (C) 基于DMDRMR与IGF2BP3的表达水平，Kaplan-Meier生存分析肿瘤患者的总生存率。

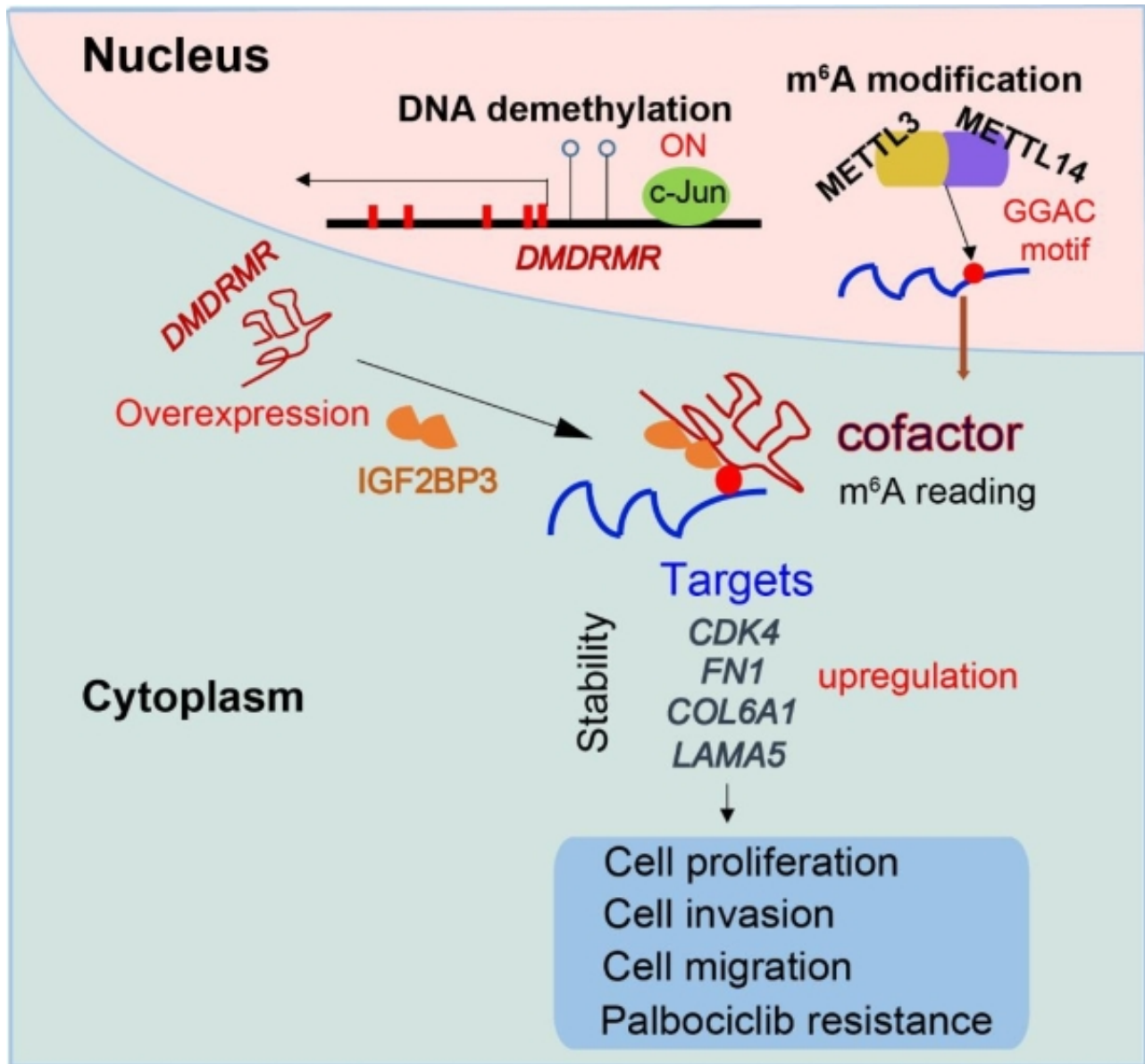


图3 DMDRMR作用模式图

研究团队单位：苏州生物医学工程技术研究所

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](http://www.iikx.com)转发