研究发现性早熟致病基因emMKRN3em失活促进肺癌进展的机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/14336.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！

6月18日，*Journal of Experimental Medicine*在线发表了中国科学院上海营养与健康研究所研究员王跃祥课题组发表的题为*E3 Ligase MKRN3 Is a Tumor Suppressor Regulating PABPC1 Ubiquitination in Non-Small Cell Lung Cancer*的研究长文。该研究鉴定出肺癌的新型抑癌基因*MKRN3*，解析了*MKRN3*失活促进肺癌进展的作用及机制，为性早熟患者高发肺癌等肿瘤提供了理论解释，也为利用抗性早熟药物治疗肺癌提供了实验和理论依据。

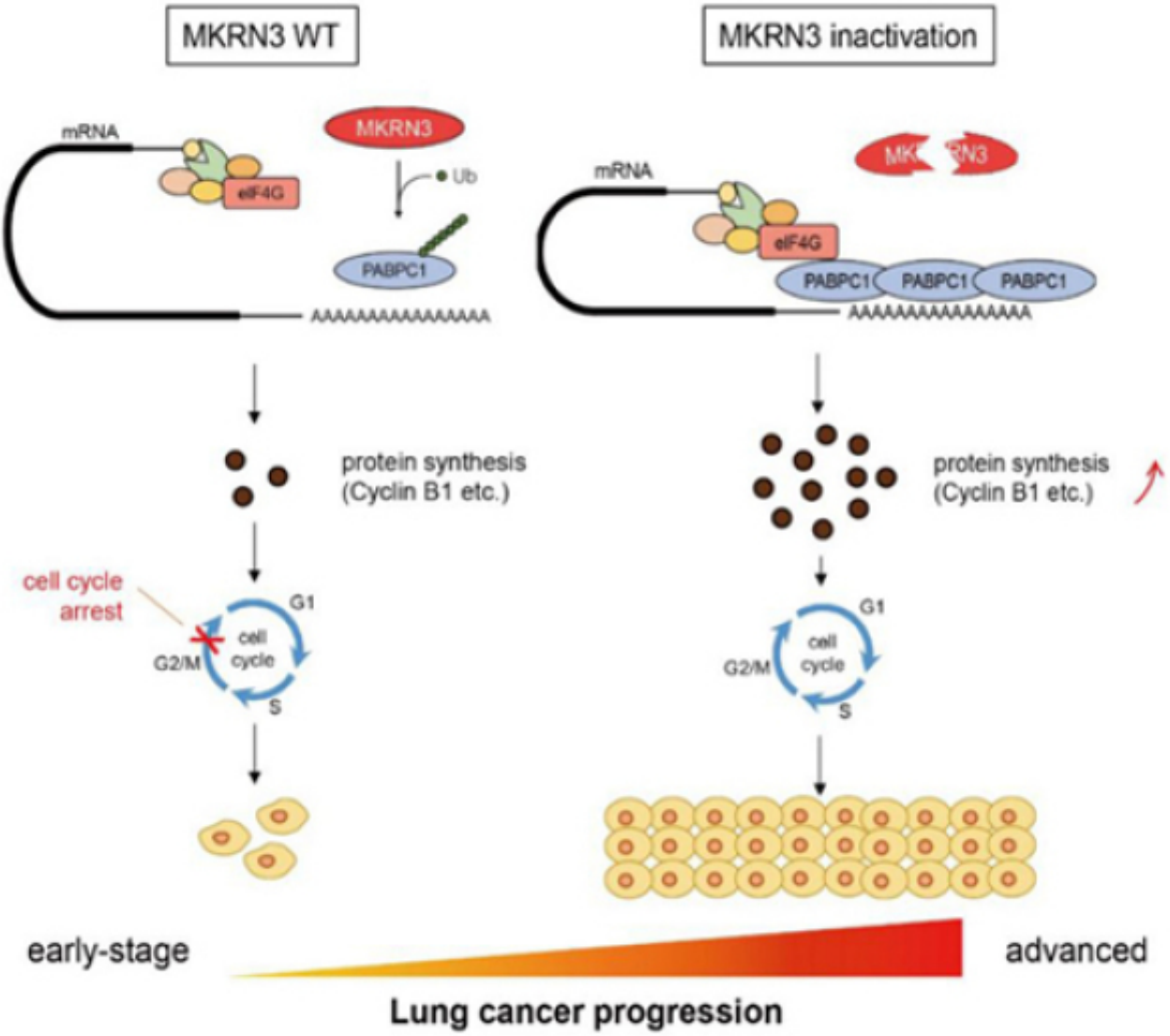
肺癌是全球死亡率较高的恶性肿瘤之一，多数肺癌为非小细胞肺癌，激酶靶向治疗和免疫治疗已使一部分非小细胞肺癌病人获益，但整体生存率仍低，尤其是*KRAS*突变（约占30%）的非小细胞肺癌病人预后差，*KRAS*突变肿瘤的治疗一直是癌症研究的难点。5月28日，$KRAS^{G12C}$抑制剂Sotorasib（$Lumakras^{TM}$）获得美国FDA批准，可用于$KRAS^{G12C}$突变的非小细胞肺癌病人，但Sotorasib对G12C以外的KRAS突变肿瘤无效，因此，急需鉴定肺癌中新型驱动基因并发现潜在的治疗靶点。中枢性性早熟是儿科常见的神经系统疾病，*MKRN3*是其主要的致病基因，流行病学调研显示中枢性性早熟与癌症的高发相关，性激素在肺癌发生发展中发挥一定作用，但背后的分子机制尚不清楚。

营养与健康所博士生李可、郑旭芬在王跃祥的指导下，从已公开的美国癌症基因组图集（TCGA）数据库入手，在5个独立的非小细胞肺癌队列中发现了*MKRN3*的失活突变，*MKRN3*突变富集于*KRAS*突变的肺癌。利用一系列体外肺癌细胞模型、乌拉坦化学诱导*MKRN3*敲除小鼠肺癌模型、肺上皮细胞特异敲除*MKRN3*小鼠自发肺癌模型以及蛋白质质谱筛选证明：（1）肺癌病人来源的*MKRN3*突变（包括错义突变）抑制*MKRN3*

蛋白E3泛素连接酶的活性；（2）*MKRN3*
失活促进非小细胞肺癌的增殖和恶性进展；（3）分子机制上，MKRN3直接结合并泛素化其底物PABPC1，PABPC1的泛素化抑制RNA识别模体与真核生物信使RNA的3端多聚A尾部结合，抑制癌细胞总蛋白合成从而控制肺癌细胞的增殖和恶性进展。研究人员利用免疫缺陷小鼠的肺癌移植模型，证明*MKRN3*回补显著抑制*MKRN3*突变肺癌的生长，由于*MKRN3*突变富集于*KRAS*突变的肺癌，因此，上述结果也提出了靶向MKRN3缺陷治疗*KRAS*突变肺癌的策略。

研究工作得到中科院分子细胞科学卓越创新中心、营养与健康所、嘉兴第一医院、复旦大学附属儿科医院的帮助；获得国家自然科学基金、科学技术部重点研发计划专项、上海市科委重点项目、中科院等的资助；获得营养与健康所公共技术平台、动物平台的支持。

论文链接



图：*MKRN3*
失活促进非小细胞肺癌恶性进展。（左）：MKRN3直接结合并泛素化其底物PABPC1，抑制RNA识别模体与信使RNA的3端多聚A尾部结合，抑制癌细胞总蛋白合成从而阻遏细胞周期；（右）

：*MKRN3*
失活导致PABPC1泛素化降低，促进RNA识别模体与信使RNA的3端多聚A尾部结合，增强癌细胞总蛋白合成从而加快细胞周期，促进肺癌进展

研究团队单位：上海营养与健康研究所

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转发