昆明植物所在高阶浆液性卵巢癌基因组稳定性和DNA修复研究中取得进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/14556.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！

高阶浆液性卵巢癌（HGSOC）具有高复发率（~25%）和较差的总体5年生存率（31%）的特点，并具有显著的遗传学改变的表征，包括拷贝数增加和丢失、基因突变和缺失、同源重组（HR）修复缺陷和对DNA损伤剂的敏感性增加等。DNA双链断裂（DSB）是哺乳动物正常细胞中致命的DNA损伤类型之一，主要通过非同源末端连接（NHEJ）或同源重组（HR）途径修复。DNA损伤发生后，细胞内信号通过基因改变被激活，以检测错配和调节细胞周期进程，并通过DNA损伤反应（DDR）促进DNA损伤的修复。卵巢癌细胞因DNA修复途径存在缺陷，通过化疗药物或其他临床癌症治疗方法，靶向作用于DNA损伤修复途径中的关键分子，被验证为HGSOC的有效治疗策略之一。

C端结合蛋白（CtBP）家族蛋白包含CtBP1和CtBP2两种亚型，共享高度保守的蛋白质结构（78%序列同源物）并在人类细胞中执行一些类似功能，如碳水化合物代谢和表观遗传调控多种转录因子。CtBP蛋白具有独特的细胞内分布，CtBP1分布在细胞质和细胞核中，CtBP2仅存在于细胞核。CtBP1通过PLDLS基序与人腺病毒E1A相互作用，作为肿瘤抑制因子发挥作用。前期研究表明，CtBP蛋白在多种实体瘤中过度表达，包括乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、结肠癌和胃癌，且与临床结果中较差的患者存活率有关。CtBP2已被鉴定为浆液性卵巢癌中的一种新型致癌基因，过度表达与异常增殖和较低的存活率显著性相关。CtBP1/2可与多种转录因子形成复合物，相互作用以调节染色体的稳定性，但CtBP1/2在高阶浆液性卵巢癌中基因组稳定性和DNA修复中的调节机制仍待探究。

中国科学院昆明植物研究所植物化学与西部植物资源持续利用国家重点实验室分子系统药理学研究员刘树柏研究组在*Nature*子刊*Oncogenesis*上，发表了题为*CtBP1/2 differentially regulate genomic stability and DNA repair pathway in high-grade serous ovarian cancer cell*的研究论文，揭示出CtBP1/2在高阶浆液性卵巢癌基因组稳定性和DNA修复中新的调节机制。

该研究中，研究人员通过全转录组分析、流式细胞仪、荧光图像分析和多种DNA损伤修复研究方法，研究CtBP1/2在浆液性卵巢癌细胞基因组稳定性中的作用和机制。通过对CtBP1/2敲低SKOV3细胞的全转录谱分析，显着富集CtBP1/2调节的几个关键功能通路，包括DNA损伤修复、细胞凋亡和细胞周期。CtBP1/2敲低诱导癌细胞凋亡，增加遗传不稳定性，并增强对DNA损伤剂，如g射线和化疗药物（卡铂和依托泊苷）的敏感性。DNA纤维测定结果表明，CtBP1/2对DNA复制轨迹的完整性和DNA复制恢复的稳定性有不同贡献。CtBP1在长时间复制期间保护代谢应激条件下停滞叉的完整性，而CtBP2在DNA复制恢复的稳定性中起主导作用。此外，CtBP1/2敲低显著促进DSBs修复途径从同源重组（HR）转变为非同源末端连接（NHEJ），并在SKOV3细胞中激活D

NA-PK激酶。通过TCGA肿瘤病例查询，发现具有CtBP2基因改变的患者总生存时间明显高于未改变的患者。上述结果表明，CtBP1/2在浆液性卵巢癌细胞的基因组稳定性和DSB修复途径偏向方面发挥不同的调节作用，从而为高阶浆液性卵巢癌患者提供了潜在的创新靶向治疗策略和临床转化应用思路，有望获得可预测的更好临床结果。

研究工作得到昆明植物研究所引进海外杰出人才项目和昆明植物所植物化学与西部植物资源持续利用国家重点实验室自主探索项目基金等的资助。

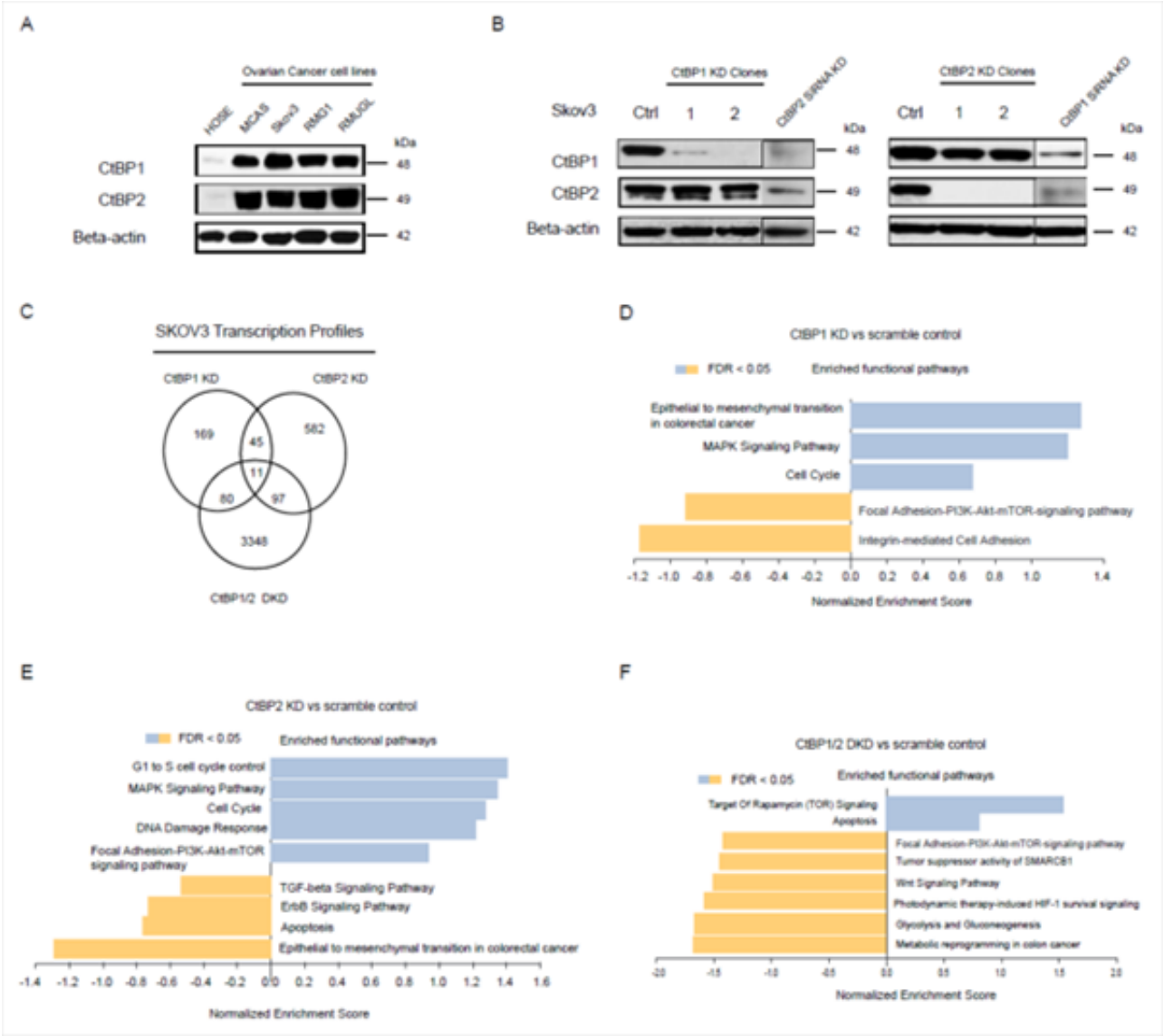


图1.CtBP1/2在卵巢癌细胞系中过表达和稳定敲低细胞转录谱分析。

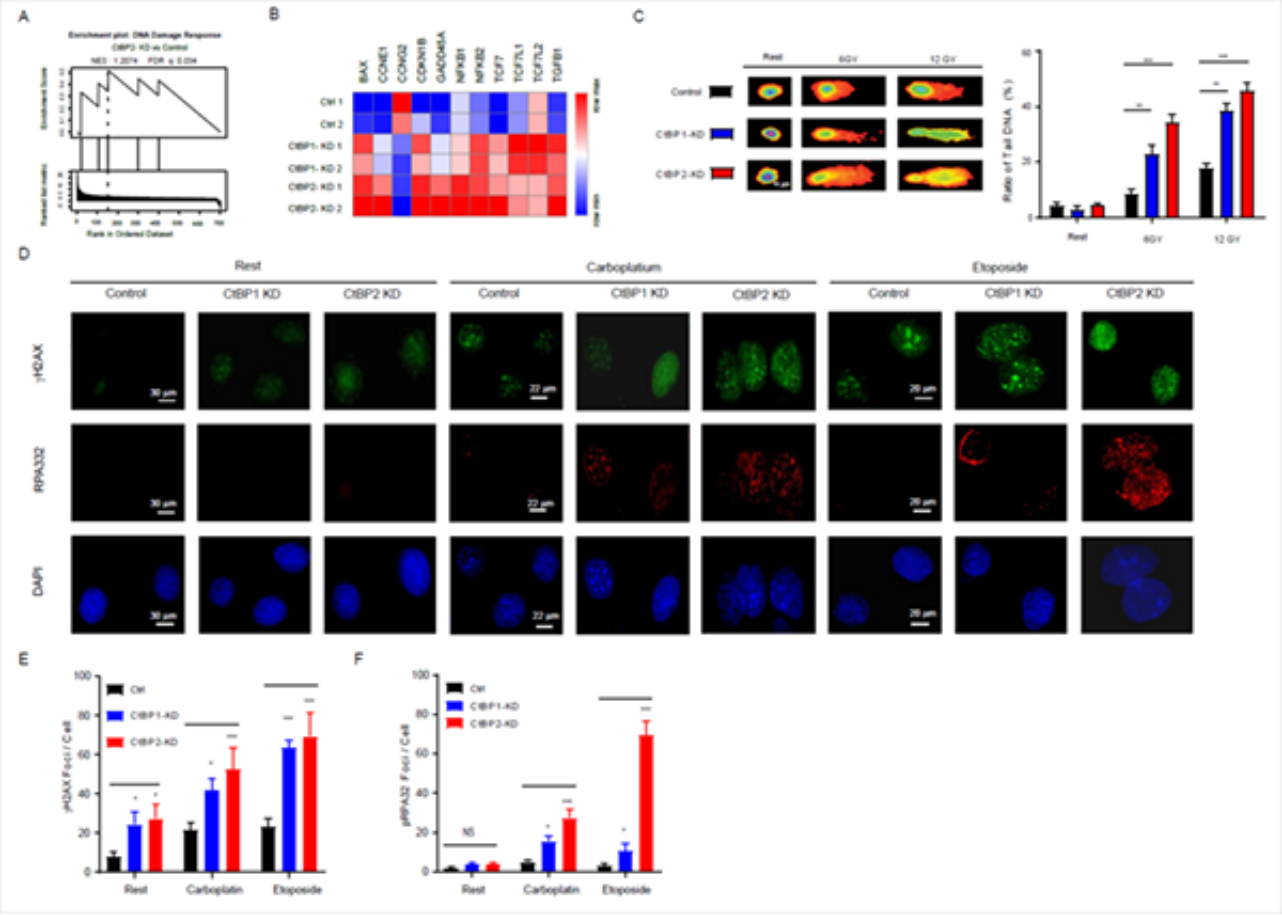


图2.CtBP1/2敲低显著增加卵巢癌细胞对DNA损伤反应的敏感性。

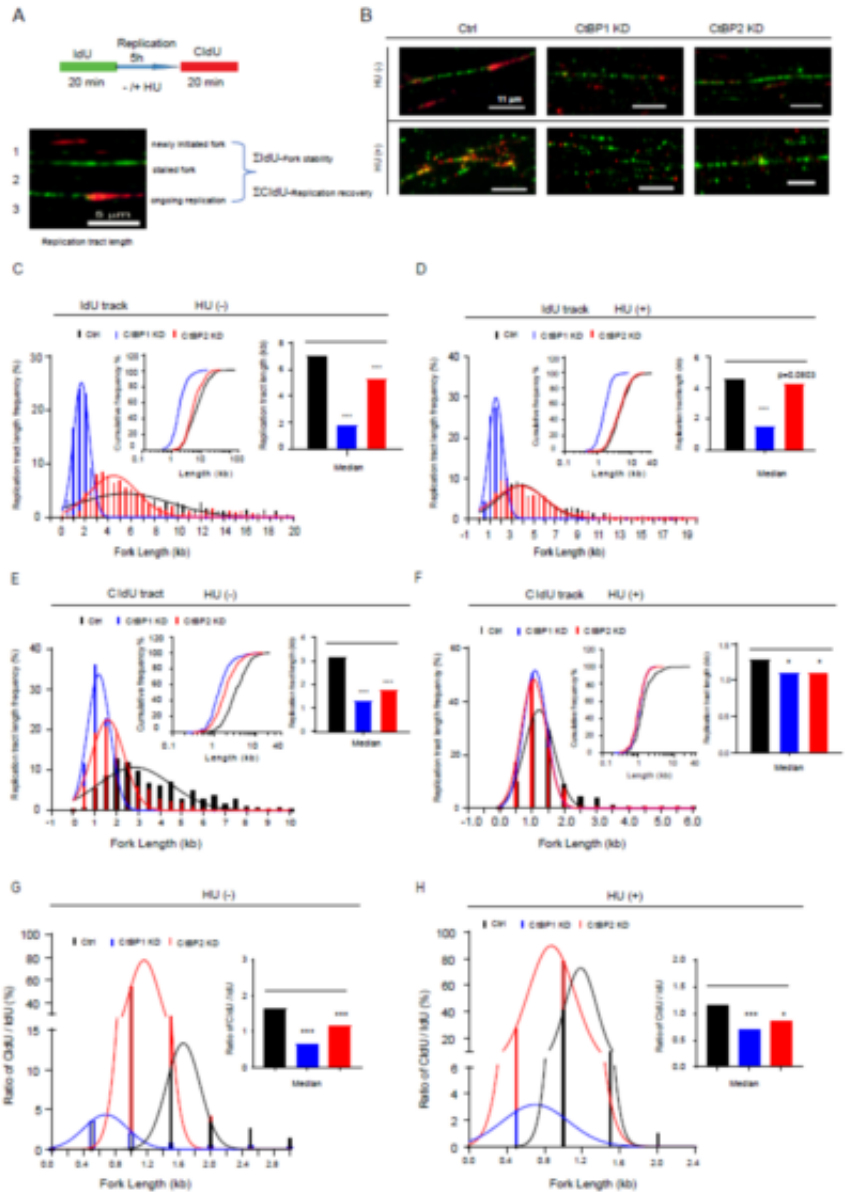


图3.DNA纤维检测CtBP1/2 KD显着降低停滞复制叉处新生DNA链的长度。

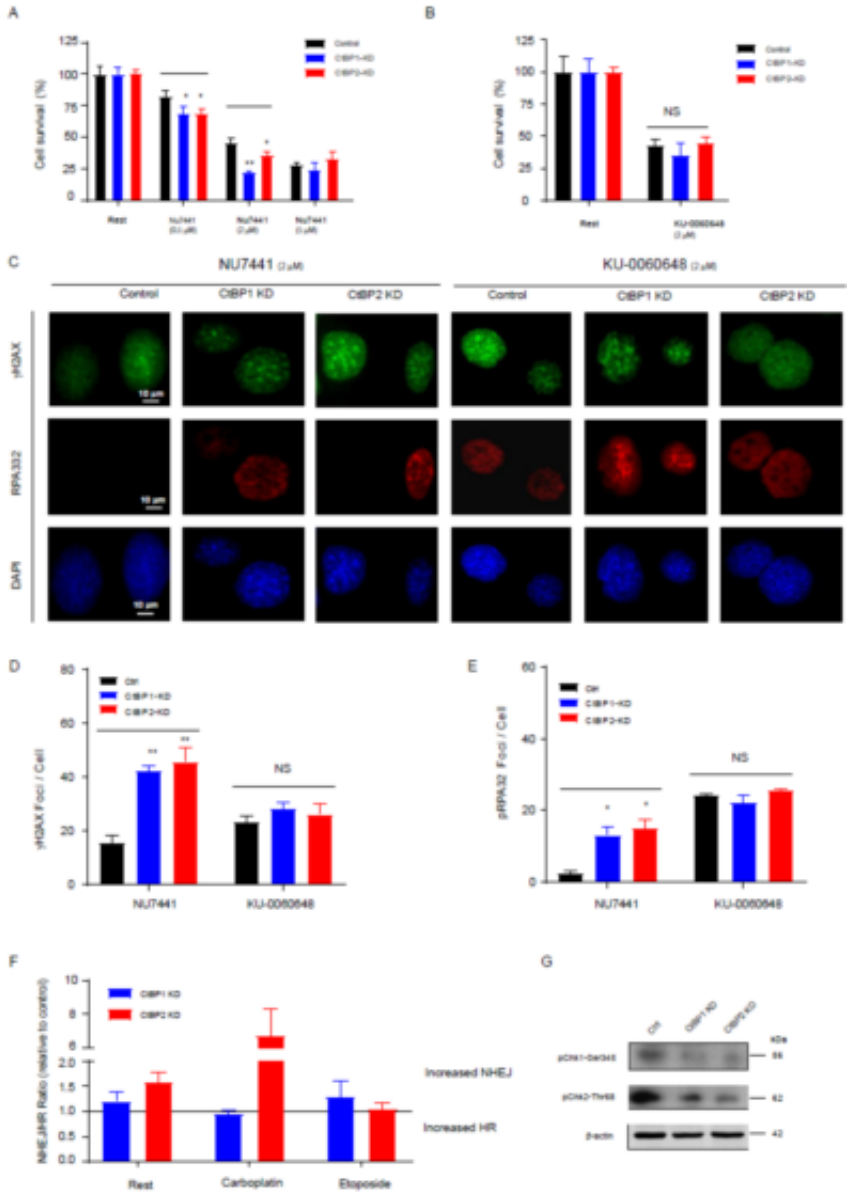


图4.CtBP1/2敲低显著增加肿瘤细胞对化疗药物敏感性、DNA修复反应。

研究团队单位：昆明植物研究所

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