

研究发现三阴性乳腺癌治疗新靶标

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/1772.html>

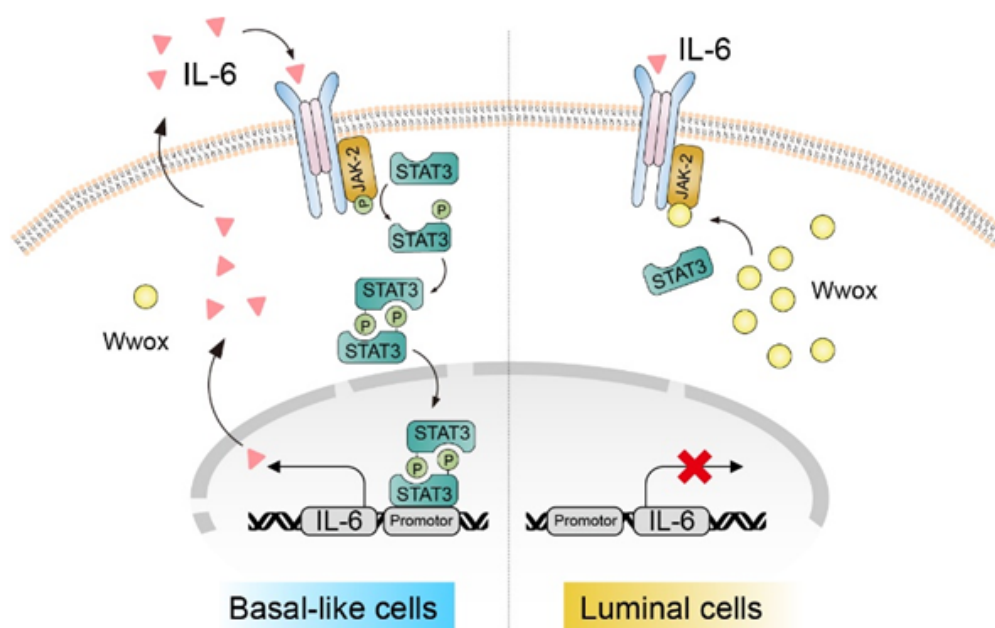
本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

8月28日，国际学术期刊《自然-通讯》(Nature Communications)在线发表了中国科学院上海生命科学研究院(营养与健康院)詹丽杏研究组的科研成果“Loss of Wwox drives metastasis in triple-negative breast cancer by JAK2/STAT3 axis”。该研究分析了三阴性乳腺癌患者的转录组特征，发现经典的IL6/JAK2/STAT3通路以及下游信号在三阴性乳腺癌中呈异常持续激活状态，发现并确认了乳腺癌中JAK2/STAT3信号的新抑制子Wwox蛋白，阐明Wwox的异常减弱和JAK2/STAT3的异常激活这样的负相关关系是高度恶性三阴性乳腺癌发生转移的重要原因。

近年来，我国乳腺癌发病率持续上升趋势，三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)是其中恶性程度较高的类型。TNBC是指雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和人表皮生长因子受体2(Her-2)均为阴性的一种乳腺癌亚型。三阴性乳腺癌侵袭力极强，远处转移风险大，预后极差。目前三阴性乳腺癌治疗手段比较单一，以化疗为主，极易复发和转移。与其他类型乳腺癌相比，内分泌治疗和分子靶向治疗对三阴性乳腺癌均无效。如何为三阴性乳腺癌患者带来更好的诊断手段和个性化治疗选择仍然是研究人员关注的重要问题。

带着这一科学问题，詹丽杏组的研究人员筛选了三阴性乳腺癌细胞与正常乳腺细胞进行了转录组学分析，获得IL6/JAK2/STAT3通路多个信号的异常表达特征。进一步采用人类细胞因子抗体芯片技术和体内体外模型，证明了三阴性乳腺癌细胞的IL6高度异常表达以及其激活的JAK2/STAT3的持续活化可能是三阴性乳腺癌发生远端转移的重要因素。研究中还发现，此前被认为的JAK2/STAT3的主要抑制因子SOCS3并未在三阴性乳腺癌中发挥其抑制作用；而该研究新发现的脆性位点基因Wwox则在乳腺癌发生IL6/JAK2/STAT3信号通路持续活化过程中产生特异性抑制作用。通过采用NIH3T3/STAT3CA细胞模型，研究人员验证了Wwox对体内持续STAT3信号高磷酸化水平以及持续活化状态的抑制作用。此外结合双荧光素酶报告基因法EMSA以及CHIP实验，研究人员进一步验证了Wwox蛋白可以抑制p-STAT3结合到IL-6启动子区域从而抑制IL-6蛋白高表达。Wwox已被证实位于人类基因组中的常见型脆性位点(Common fragile sites, CFSs)，CFSs易于发生断裂，从而影响相关功能基因的编码。以往多篇文献证明了Wwox在包括乳腺癌等多种肿瘤中的异常低表达。而研究人员基于体内体外以及临床证据的研究证明相比其他类型乳腺癌，Wwox在三阴性乳腺癌中显著低表达，且与IL6/JAK2/STAT3异常持续活化呈负相关关系。该研究首次证明了Wwox对肿瘤细胞JAK2/STAT3高磷酸化和持续活化的强抑制作用，而Wwox的作用机制有望为三阴性乳腺癌的个体化治疗提供靶点和线索。

该研究由博士研究生常人绪等在研究员詹丽杏的指导下完成，也得到了以色列希伯来大学教授Rami I. Aqeilan、卢森堡大学教授Claude Haan、中科院上海生化细胞所研究员王纲的帮助。同时，该研究得到国家自然科学基金委、科技部以及中科院药物先导专项等的共同资助以及上海营养与健康院公共技术平台的支持。



图：脆性位点基因Wwox作为抑制子在三阴性乳腺癌中与IL6/JAK2/STAT3通路持续活化呈负相关及其作用模式图

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