营养与健康所等报道全新的微环境因子对肿瘤恶性演化的作用机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/20596.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！

营养与健康所等报道全新的微环境因子对肿瘤恶性演化的作用机制

。10月6日，中国科学院上海营养与健康研究所孙宇研究团队在Oncogene上，发表了题为Targeting epiregulin in the treatment-damaged tumor microenvironment restrains therapeutic resistance的研究论文。该研究发现了微环境中全新的衰老相关分泌因子在组织微环境中的产生基础以及其对肿瘤恶性进展的作用机制。细胞衰老是一种独特的细胞状态，具有多种明确且稳定的细胞特征。其中，衰老相关分泌表型(Senescence-associated secretory phenotype，SASP)，使其在微环境中可对其他细胞发挥复杂的信号传递功能。老年人群中，包括慢性炎症形成过程以及肿瘤微环境的局部空间内，SASP这一分泌表型对多种疾病的进展均造成重要的病理作用。因而，探究SASP相关因子以及其在肿瘤等疾病的组织微环境中发挥功能的分子机制和干预途径，对老年疾病的临床治疗具有深远的指导意义。

该研究通过对人类原代基质细胞进行基于结合当前临床化疗胁迫压力的体外药物模拟处理，确认了epiregulin(EREG)在DNA损伤类型的衰老诱导条件下显著表达上调，而尚未有报道该因子与微环境中衰老细胞之间存在关联。同时，研究对临床前列腺癌及乳腺癌患者化疗前后癌症样本的分析，发现EREG在衰老的癌旁基质细胞中显著上调表达。机制上，DNA损伤导致基质细胞中转录因子NF-κB等发生核转位并结合在EREG启动子区多个位点，进而促进EREG在细胞衰老后表达上调。研究人员注意到其他衰老相关因素(转录因子C/EBP激活，DNA空间开放度变化及表观遗传修饰改变)对EREG转录具有促进作用。

在肿瘤微环境中，衰老细胞释放的EREG通过与其附近的癌细胞表面EGFR受体结合激活包括MAPK、AKT/mTOR及JAK/STAT等多条下游信号通路，从而诱发癌细胞增殖、迁移、侵袭等恶性表型，并造成癌细胞显著的耐药能力。RNA-Seq分析发现，一种泛素连接酶MARCHF4在基质EREG激活的癌细胞中显著表达上调。MARCHF4可使癌细胞E-cadherin表达下调并抑制癌细胞凋亡，导致肿瘤耐药现象发生。小鼠模型中，EREG单克隆抗体及EGFR单克隆抗体的联用显著降低肿瘤体积，并显著延长了小鼠无病进展生存期。癌症患者体内微环境中EREG的表达水平与其临床治疗后阶段的长期生存之间存在显著的负相关，并可作为对患者(包括多种癌型)预后的新型的标记物。

该工作发现并阐释了微环境中的衰老相关分泌因子EREG在肿瘤微环境中的病理功能及调控机制，并揭示了其在将来转化医学和临床应用中的潜力和价值。研究工作得到科技部、国家自然科学基金、中科院战略性先导科技专项和上海市科学技术委员会等的支持。复旦大学中山医院的科研

人员参与研究。

论文链接

当代临床药物等治疗方式(尤其基因毒化疗)诱导损伤的肿瘤微环境中，基质细胞EREG表达上调并通过旁分泌方式激活附近癌细胞，促进其恶性表型并加速疾病进展;EREG将可作为患者疗后阶段的监测指标和临床抗癌治疗的新靶点。

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