
研究发现抑制乳腺肿瘤转移的潜在治疗靶点

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/21452.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！

研究发现抑制乳腺肿瘤转移的潜在治疗靶点。

文章截图

长非编码RNA(long non-coding RNA, 简称lncRNA)是一类长度大于200个核苷酸的非编码RNA，在哺乳动物中大量表达，是基因调控网络中的重要调控因子。目前已发现多种长非编码RNA在肿瘤的发生、发展和转移过程中起到重要作用。

HOTAIR(HOX antisense intergenic RNA)作为一种在乳腺癌等多种人类癌症中过量表达的长非编码RNA，是肿瘤细胞发生转移和扩散及造成死亡的预测因子之一，那么HOTAIR是否适合作为癌症的治疗靶点呢？

北京时间2022年12月29日晚，中科院深圳先进院马晴研究员课题组与斯坦福大学Howard Change实验室、上海交通大学李令杰课题组合作，在国际学术期刊eLife上发表了一项最新研究，建立了

可诱导过表达人类长非编码RNA HOTAIR的小鼠模型，并利用该小鼠模型发现了HOTAIR的持续表达能促进乳腺癌细胞转移，这意味着HOTAIR可以作为抑制乳腺肿瘤转移的潜在治疗靶点。

目前诸多研究显示HOTAIR能够调控细胞的表观遗传状态，但是调控机制尚未完全清楚。在表观遗传调控中，存在一种表观遗传记忆机制，即一些表观遗传调控因子能诱导细胞基因表达谱长期稳定的改变，即使这些表观遗传调控因子不再持续表达。那么HOTAIR诱导的表观遗传状态的变化是否存在长期的表观遗传记忆呢，这也关系到如何以HOTAIR为靶点设计抑制乳腺癌转移的治疗策略。

为了解决上述问题，本研究构建了诱导型过表达人类HOTAIR基因的小鼠模型，并将其与能自发产生乳腺肿瘤的小鼠杂交，最终得到了既能诱导过表达人类HOTAIR又能自发产生乳腺肿瘤的小鼠模型。通过该小鼠模型，该研究展示了人类HOTAIR在小鼠中过表达不影响小鼠乳腺肿瘤的增殖，但能促使乳腺肿瘤向肺部转移。

文章表示这一结果说明了虽然人类HOTAIR基因和小鼠同源基因在序列上很不一致，但是在功能上仍具有高度的保守性，且该小鼠模型可用于研究人类HOTAIR基因在体内的功能机制。

在该研究中，为了进一步研究分子机制，科研团队从该小鼠的肿瘤组织中分离出乳腺癌细胞。该细胞在加入诱导剂Dox后能过表达HOTAIR，而撤掉诱导剂后，HOTAIR表达量很快降回原本水平，由此得到了一种可以控制HOTAIR表达量的乳腺癌细胞。通过表型实验发现，该细胞在诱导过表达HOTAIR后转移能力增强，而撤掉诱导剂使HOTAIR表达回复低水平后，转移能力也随之减弱。

然后科研团队还进一步分析了基因表达和染色质开放性情况，发现HOTAIR过表达能调控大量细胞转移相关基因的染色质开放性和表达变化；而HOTAIR表达水平回复以后，这些染色质开放性和基因表达绝大多数都能回复到初始状态。这些结果都说明HOTAIR诱导的表观遗传状态和基因表达的改变不具有长期的记忆效应。综合上述结果，该研究认为HOTAIR可以作为一个潜在的抑制肿瘤转移的直接治疗靶点。

中科院深圳先进院合成所马晴研究员、斯坦福大学Howard Y. Chang教授和上海交通大学李令杰教授为本文共同通讯作者，马晴研究员、其课题组杨柳依助理研究员和斯坦福大学Karen Tolentino为共同一作。（来源：中国科学报 刁雯蕙）

相关论文信息：<https://doi.org/10.7554/eLife.79126>

作者：马晴等 来源：《eLife》

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