

---

# 科学家为非小细胞肺癌治疗提供新靶点

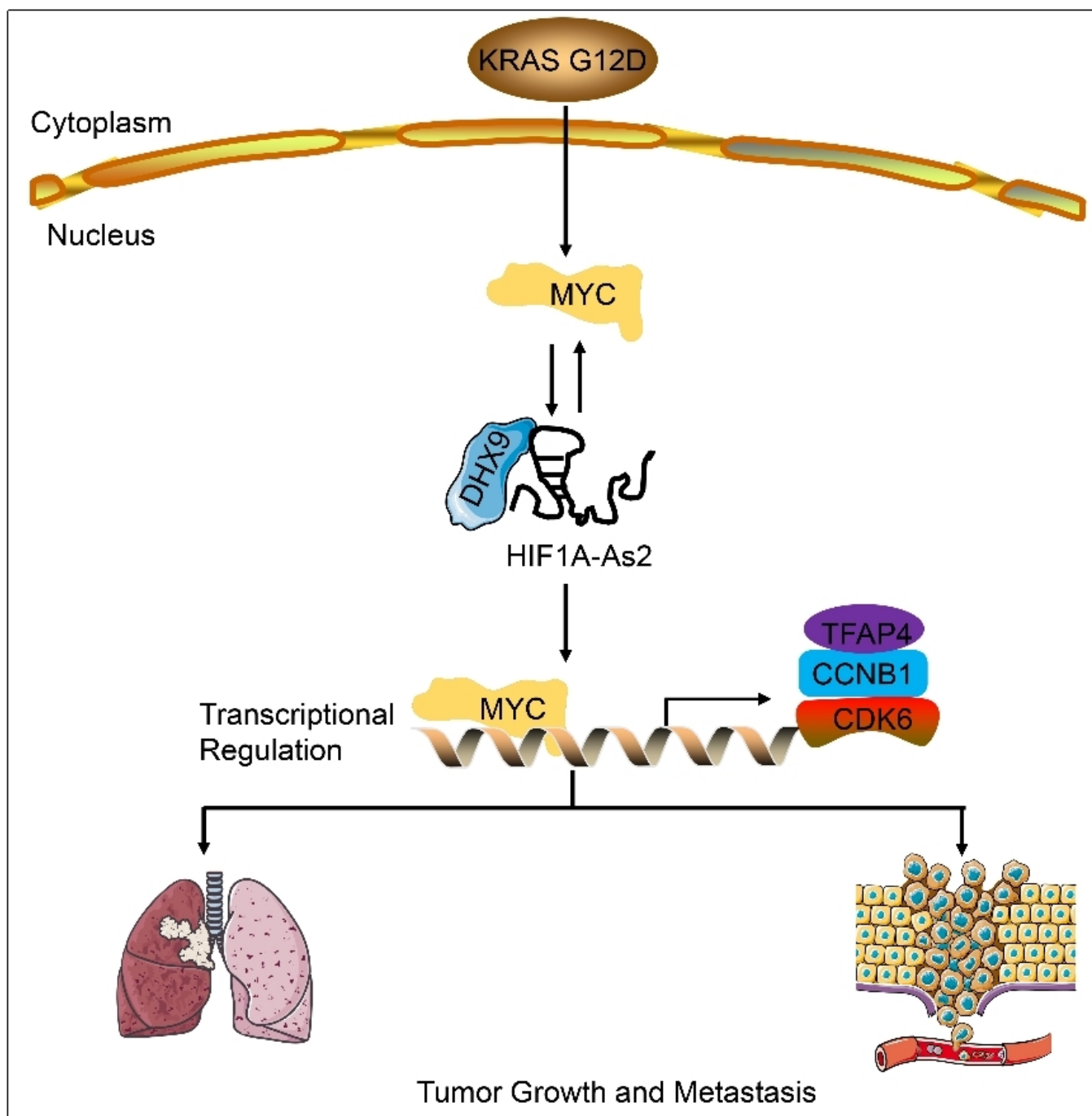
作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/22978.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！*

科学家为非小细胞肺癌治疗提供新靶点。

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一。基因突变是非小细胞肺癌发生发展和转移的重要因素。KRAS突变是非小细胞肺癌中最主要的基因突变之一，近年来针对KRAS G12C抑制剂的开发取得了突破性进展，但是针对KRAS其它突变如KRAS G12D等仍缺乏有效的靶点药物。



研究结果模式图。课题组供图

近日，兰州大学公共卫生学院教授石磊团队在《细胞死亡与分化》发表研究成果，揭示了lncRNA HIF1A-As2与MYC形成双向调控环路，促进KRAS G12D诱导的非小细胞肺癌发生发展和转移，为研究lncRNA在肿瘤中的作用机制提供新的思路，为非小细胞肺癌的诊断和治疗提供新的靶点，具有重要的理论意义和医学价值。

通过RNA-seq，团队发现KRAS调控的80条lncRNA中，HIF1A-As2上调幅度最大。通过TCGA(The Cancer Genome Atlas)数据分析，发现HIF1A-As2在肺癌组织表达明显高于正常组织，并且与细胞增殖和肿瘤发生息息相关。近来，有文献报道HIF1A-As2可以促进在非小细胞肺癌耐药性和肿瘤发生发展。但是在已发表论文中，HIF1A-As2主要作为microRNA海绵分子参与肿瘤发生发展，在

---

其它层面的分子机制仍不清楚，尤其在非小细胞肺癌中的生物学功能和分子调控机理也有待阐释。

通过RAP-MS(RNA Antisense Purification Mass Spectrometry)和CLIP(Cross-linking RNA Immunoprecipitation)实验，课题组初步筛选出HIF1A-As2结合蛋白质DHX9。DHX9，又名RHA(RNA Helicase A)，主要参与DNA复制、转录调控、RNA运输和microRNA生物合成等多项生物学功能。通过RNA-seq、RT-qPCR等方法，课题组发现HIF1A-As2不调控邻近基因(顺式调控)，主要调控远端基因，揭示了其反式调控基因表达的功能。通过GSEA(Gene Set Enrichment Analysis)和GO(Gene Ontology)功能分析，课题组发现HIF1A-As2参与转录调控，与MYC通路密切相关。课题组进一步发现，HIF1A-As2通过招募DHX9到MYC启动子，从而激活MYC转录调控，影响下游基因表达，促进细胞增殖和转移。此外，MYC可以结合在HIF1A-As2区域，从而转录后激活HIF1A-As2的表达水平。综上，HIF1A-As2和MYC形成双向反馈环路，促进肿瘤发生发展。

最后通过PDX动物模型，课题组发现HIF1A-As2 antisense oligonucleotide(ASO)联合MYC小分子抑制剂,可以有效抑制肿瘤增长;通过KRASLSLG12D诱导小鼠模型，HIF1A-As2 ASO可以增强机体对Cisplatin的敏感性，抑制肿瘤转移。(来源：中国科学报 温才妃 法伊莎)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41418-023-01160-x>

作者：石磊等 来源：《细胞死亡与分化》

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