生物物理所提出治疗急性髓系白血病新策略

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/25128.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！

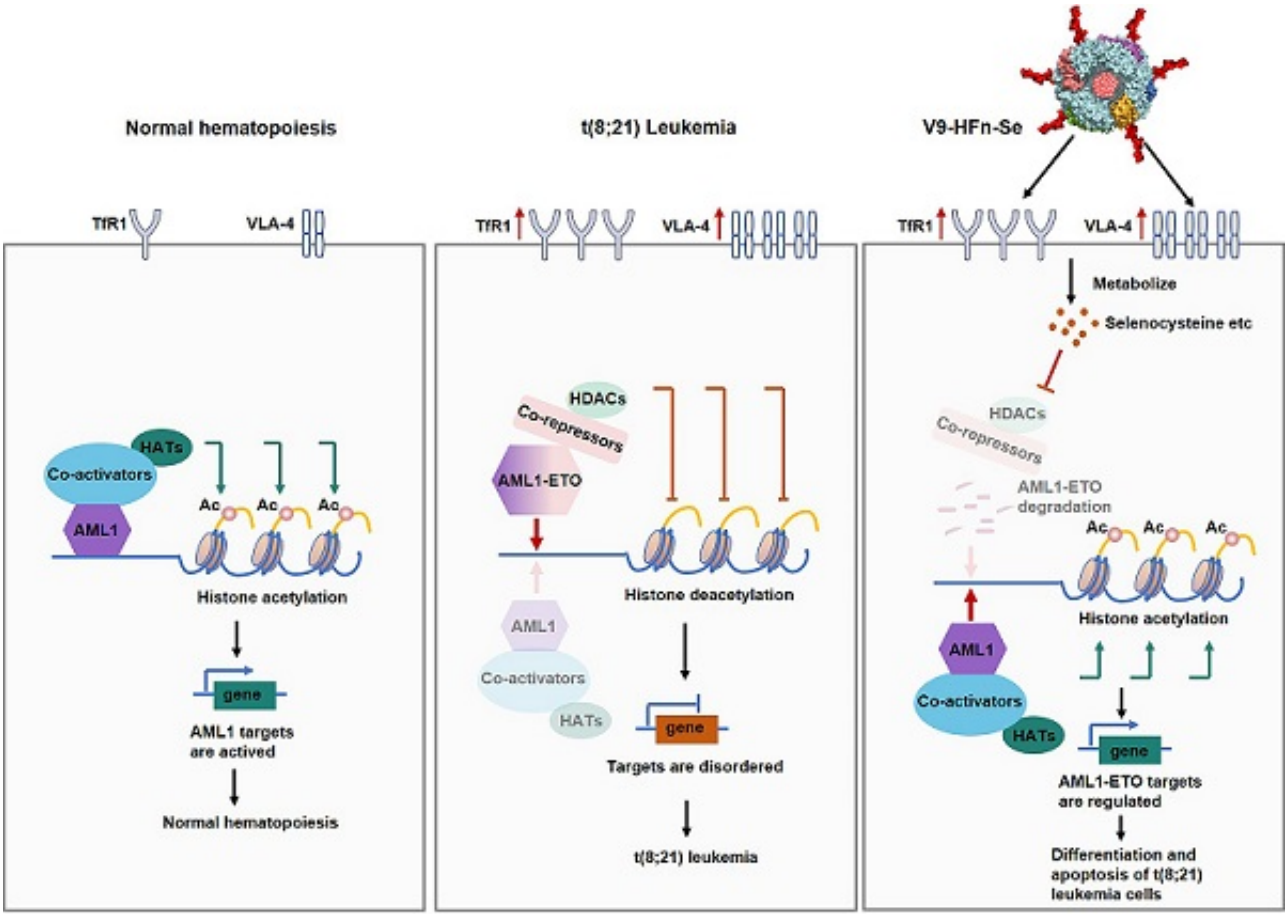
白血病是一类严重危害人类健康的恶性血液肿瘤。其中，急性髓系白血病（AML）是白血病中发病率较高、预后较差的一种类型，五年总体生存率仅25-40%。染色体易位产生的融合蛋白在白血病发病过程中发挥着关键作用。靶向降解融合蛋白已被证明是战胜白血病的有效策略。最典型的例子是三氧化二砷通过诱导融合蛋白PML-RARα降解，在治疗急性早幼粒细胞白血病（约占AML的10-15%）方面取得显著疗效。然而，除急性早幼粒细胞白血病以外，其他AML类型仍缺乏有效的治疗药物。其中，t(8;21)
AML是常见的伴有染色体易位的AML类型，约占AML的12-20%。t(8;21)
AML经化疗后，超过40%的患者复发且产生耐药，预后不佳，因而亟需探索新的治疗策略。

三氧化二砷
取得疗效，表明无机药物在靶向降解白血病融合蛋白方面具有潜在作用。受此启发，中国科学院生物物理研究所阎锡蕴院士团队对无机纳米硒在白血病细胞治疗中的效果开展了研究。同时，由于无机药物潜在的毒副作用，其临床应用一直受到限制。为了进一步克服这些限制，研究将纳米硒封装在经生物工程改造的铁蛋白纳米笼中。研究发现，相对于实体瘤细胞，载硒铁蛋白表现出对白血病细胞更好的治疗效果。载硒铁蛋白通过抑制组蛋白去乙酰化酶活性，诱导融合蛋白AML1-ETO降解，并调节其靶基因表达，从而显著促使t(8;21)白血病细胞分化（图1）。这一成果为治疗急性髓系白血病提供了新策略。相关研究成果在线发表在《科学进展》（*Advanced Science*）上。

本研究将纳米硒封装在经生物工程改造的铁蛋白纳米笼中。这种铁蛋白纳米笼具有均匀的大小，能够选择性地与t(8;21)白血病细胞上高表达标志物TfR1和VLA-4结合。与其他纳米硒相比，这种理性设计的铁蛋白封装的纳米硒能够更有效地识别和进入t(8;21)白血病细胞，并表现出更显著的抗白血病效果。研究显示，纳米硒经铁蛋白递送进入白血病细胞后被代谢成硒代半胱氨酸，通过抑制组蛋白去乙酰化酶活性，诱导融合蛋白AML1-ETO的降解，引起t(8;21)白血病细胞发生分化。以往研究表明，依赖于Caspase-3途径降解融合蛋白AML1-ETO，主要诱导t(8;21)白血病细胞发生凋亡。然而，与既往成果不同的是，本研究发现载硒铁蛋白通过蛋白酶体途径降解融合蛋白AML1-ETO，主要诱导t(8;21)白血病细胞发生分化。

研
究工
作得到国
家重点研发计划、
国家自然科学基金、中国科学院青年
创新促进会等的支持。中国科学院大学、北京大学国际医院等的科研人员参与研究。

论文链接



载硒铁蛋白靶向诱导t(8;21)白血病细胞分化示意图

研究团队单位：生物物理研究所

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