FMD 醛缩酶B：肾癌治疗的潜在新靶点

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/30384.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！

FMD 醛缩酶B：肾癌治疗的潜在新靶点。论文标题：Aldolase B attenuates clear cell renal cell carcinoma progression by inhibiting CtBP2

期刊： Frontiers of Medicine

作者：Mingyue Tan, Qi Pan, Qi Wu, Jianfa Li, Jun Wang

发表时间：15 Jun 2023

DOI：https://doi.org/10.1007/s11684-022-0947-9

微信链接：点击此处阅读微信文章

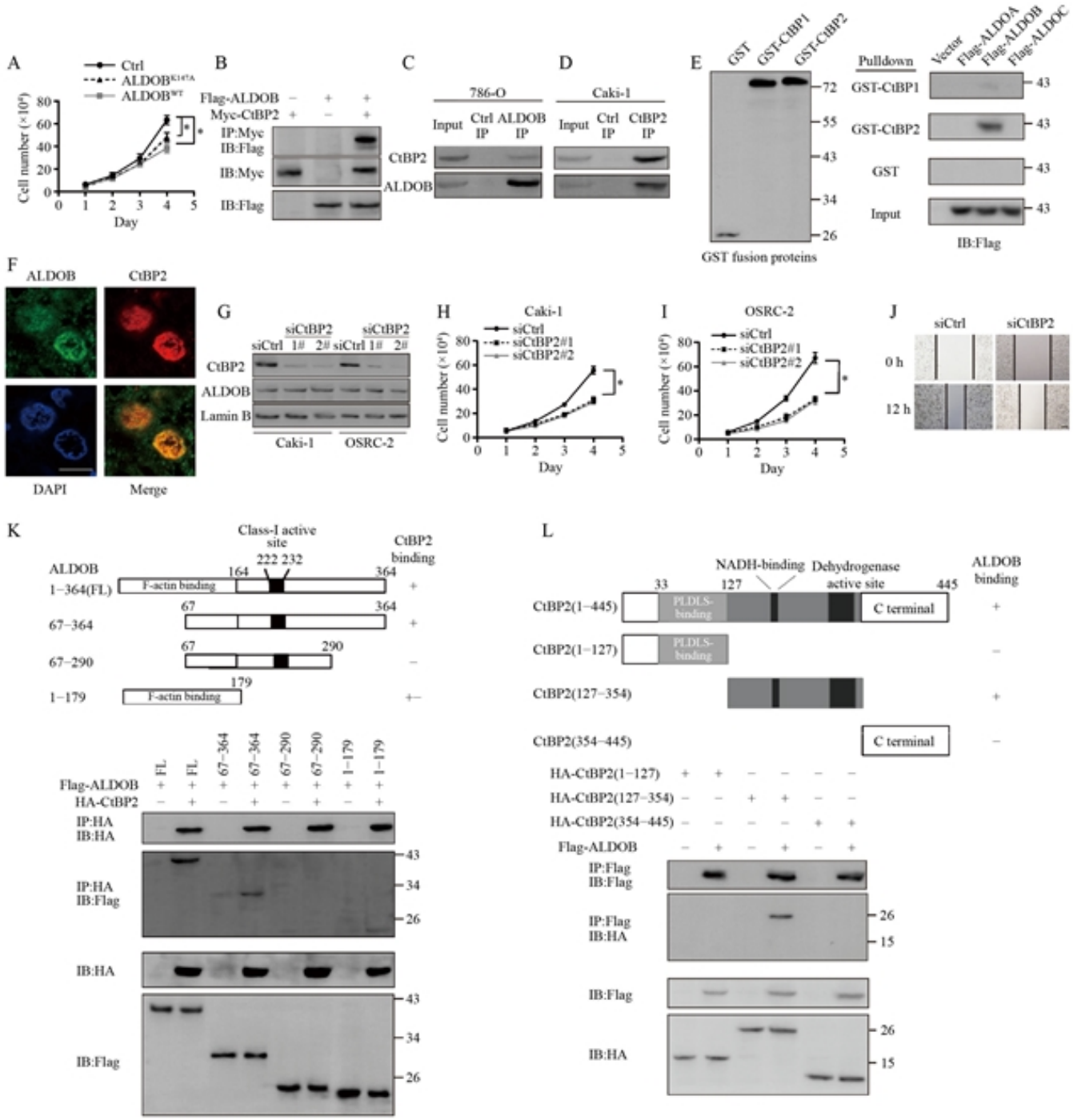
导 读 研究发现醛缩酶B（ALDOB），一种在肾透明细胞癌（ccRCC）中普遍缺失的糖酵解酶，能通过非酶活性的方式抑制肾透明细胞癌的增殖。关键在于，醛缩酶B与核心转录抑制因子CtBP2相互作用，阻止了CtBP2介导的肿瘤相关基因转录抑制，进而抑制肾透明细胞癌细胞的增殖和迁移。上海交通大学医学院上海市第一人民医院泌尿外科王俊等在Frontiers of Medicine发表研究论文《醛缩酶B通过抑制CtBP2减缓肾透明细胞癌进展》（Aldolase B attenuates clear cell renal cell carcinoma progression by inhibiting CtBP2），研究了醛缩酶B在透明细胞肾细胞癌中的作用，并揭示了其抑制肿瘤进展的机制。

肾透明细胞癌是泌尿系统常见的肿瘤，发病率逐年上升。该肿瘤的发生与von Hippel-Lindau（VHL）基因的失活紧密相关。在糖酵解途径中，醛缩酶B作为一种关键酶，主要存在于肾脏和肝脏中，并在果糖代谢中扮演重要角色。在肾透明细胞癌中，醛缩酶B的表达显著下调，这与其他在肿瘤中常上调的糖酵解酶形成鲜明对比。醛缩酶B的下调会导致上游代谢产物积累并且减轻氧化应激引起的损伤，从而影响肿瘤细胞的生理状态。而无酶活性的醛缩酶B突变体也被发现能以一种非代谢依赖的方式抑制肾透明细胞癌细胞的增殖，但其潜在机制尚不清楚。

上海交通大学医学院上海市第一人民医院泌尿外科王俊等研究证明了醛缩酶B与核心转录抑制因子CtBP2存在相互作用。这一发现表明了醛缩酶B是肿瘤进展的负调节因子，并为CtBP2在肿瘤调控中的机制提供了新的见解。研究采用了多种方法，包括定量聚合酶连锁反应、染色质免疫沉淀、荧光素酶分析、GST下拉实验和非负矩阵分解分析等。

此项研究深入探讨了醛缩酶B与CtBP2在肾透明细胞癌中的相互作用及其生物学意义。通过共免

疫沉淀（Co-IP）等方法确认了醛缩酶B与CtBP2在细胞内及体外直接相互作用，CtBP2敲除会损害肾透明细胞癌细胞的增殖和迁移。鉴定了醛缩酶B和CtBP2相互作用的关键结构域，分别为醛缩酶B的0-67和290-364氨基酸区域以及CtBP2的脱氢酶结构域。发现1,6-二磷酸果糖（FBP）特异性抑制醛缩酶B与CtBP2的结合，而果糖6-磷酸和NADH则无此作用（图1）。



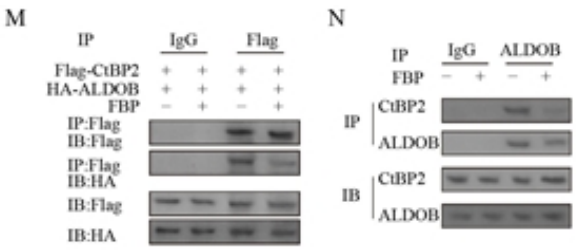


图1 醛缩酶B与CtBP2相互作用。

将研究进一步扩展到临床病理学相关的环境中，分析显示，在肾透明细胞癌组织和样本中，CtBP2与醛缩酶B的表达比率与疾病进展和患者生存期显著相关，高比率预示较差预后（图2）。研究发现醛缩酶B可以通过抑制CtBP2的转录活性，上调其靶基因（如CDH1、PTEN等）的表达，从而负调控肾透明细胞癌细胞的增殖和迁移（图3）。醛缩酶B作为支架蛋白，招募酸式还原酮双加氧酶1（ADI1）与CtBP2结合，增强MTOB（CtBP2的抑制剂）的抑制作用，进一步调控CtBP2的活性（图4）。同时，裸鼠异种移植物和转移模型实验表明，醛缩酶B会显著抑制肾透明细胞癌细胞的肿瘤生长和肺转移，而醛缩酶B的A318E突变体则无此作用（图5）。

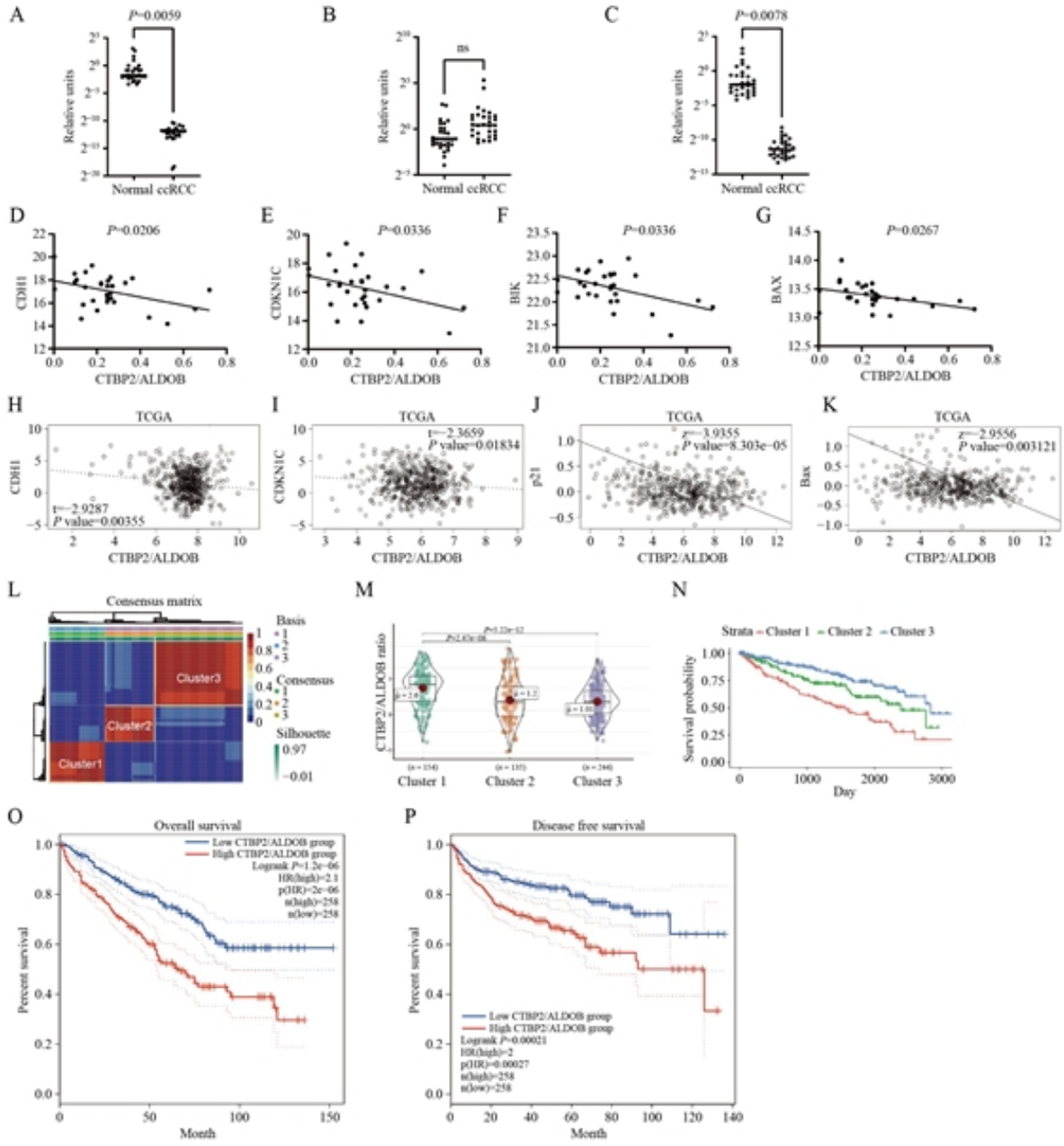


图2 CtBP2与醛缩酶B的表达比率与CtBP2靶基因表达相关，并与较短的生存期相关。

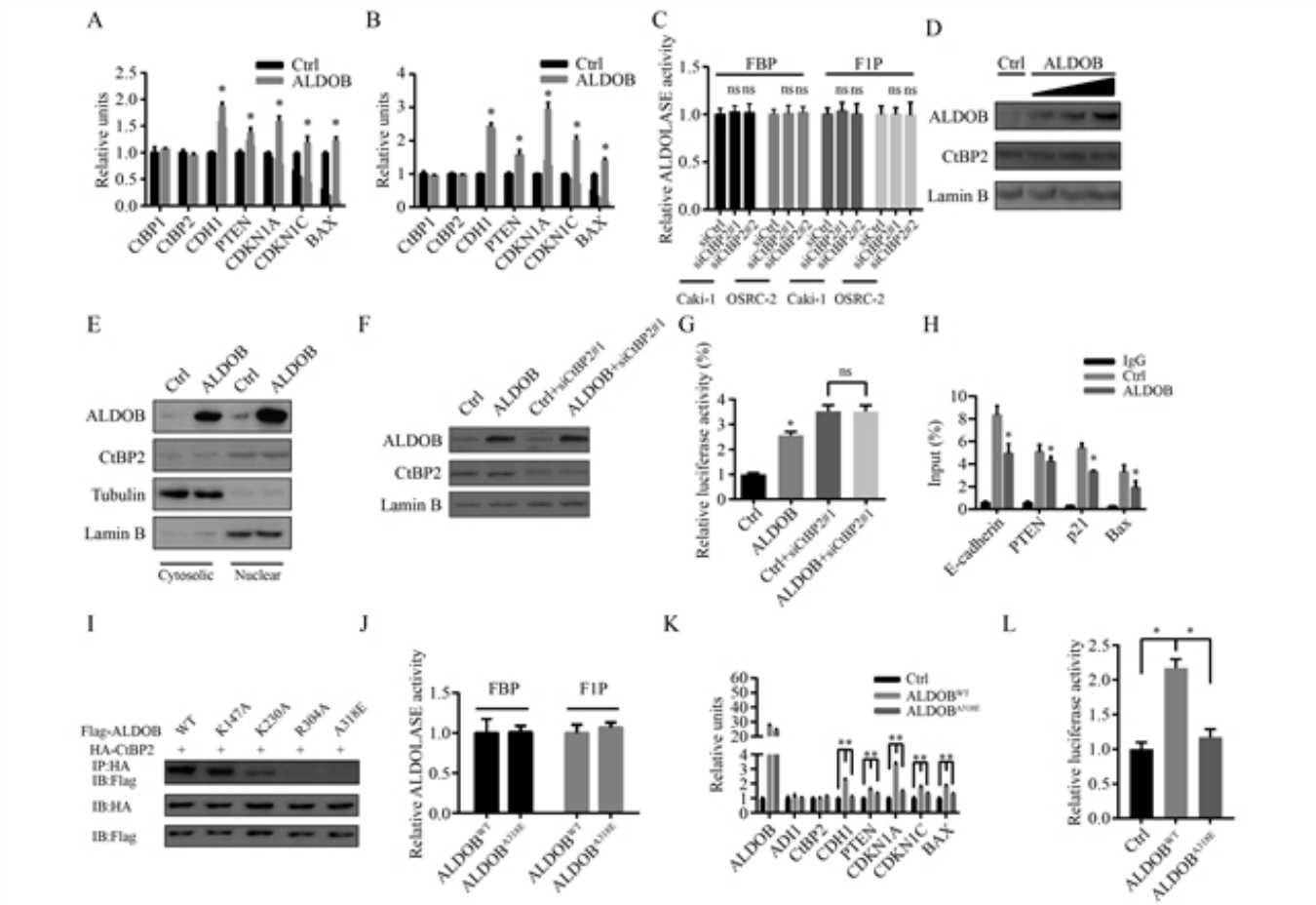


图3 醛缩酶B解除CtBP2对靶基因表达的抑制作用。

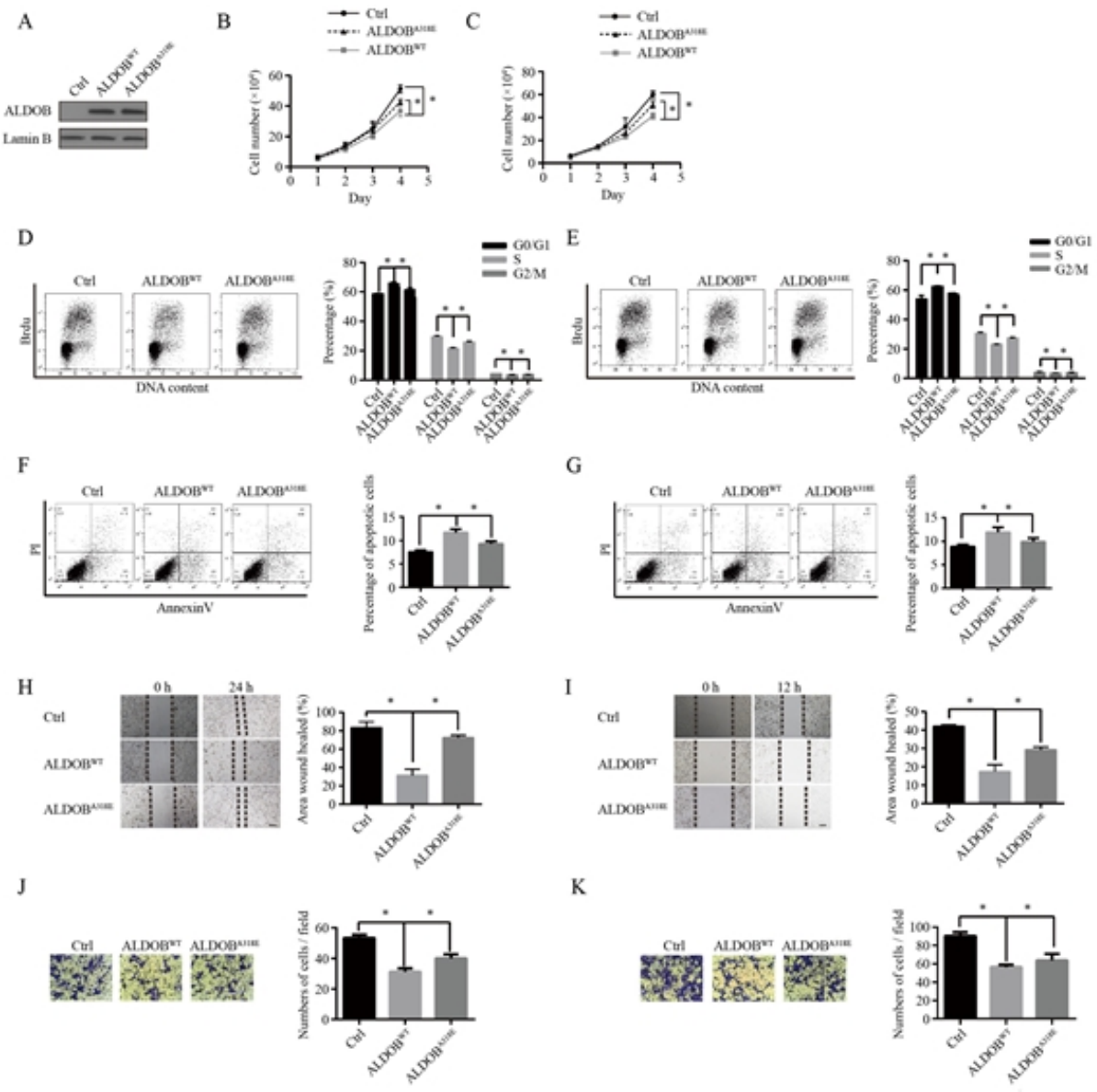


图4 醛缩酶B通过与CtBP2相互作用部分抑制肾透明细胞癌细胞增殖和迁移。

爱科学
iikx.com

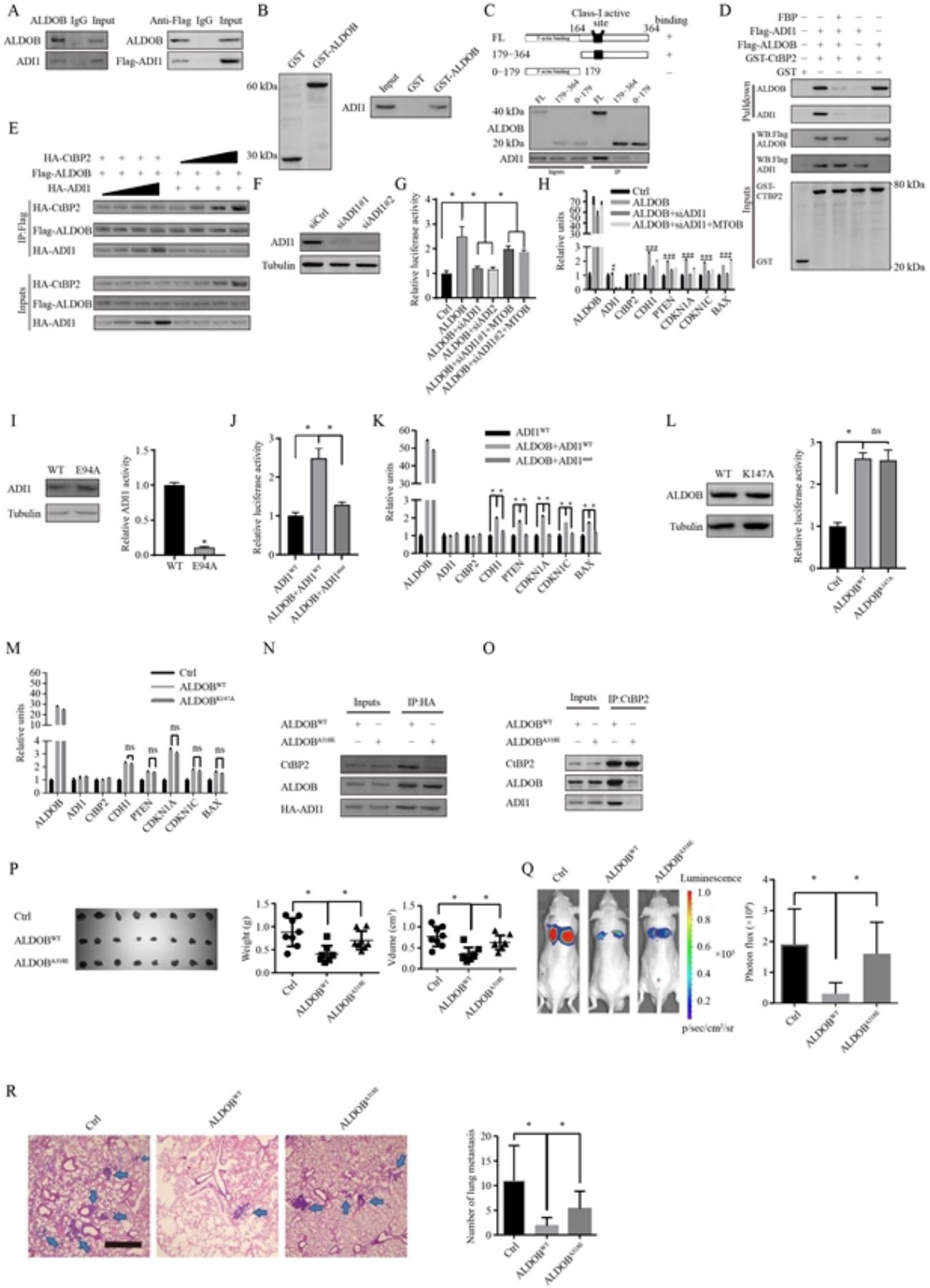

A
ALDOB IgG Input
Anti-Flag IgG Input
ALDOB
ADI1
Flag-ADI1
B
GST
GST-ALDOB
60 kDa
30 kDa
Input
ADI1
C
Class-I active site
binding
FL
179–364
0–179
40 kDa
20 kDa
D
FBP
Flag-ADI1
Flag-ALDOB
GST-CtBP2
GST
Pulldown
WB:Flag
Inputs
80 kDa
20 kDa
E
HA-CtBP2
Flag-ALDOB
HA-ADI1
IP:Flag
Inputs
F
siCtrl
siADH1#1
siADH1#2
Tubulin
G
Relative luciferase activity
Ctrl
ALDOB
ALDOB+siADI1
ALDOB+siADE2
ALDOB+siADI1#1+MTOB
ALDOB+siADH1#2+MTOB
H
Relative units
ALDOB+siADI1+MTOB
ADI1
CtBP2
CDH1
PTEN
CDKN1A
CDKN1C
BAX
I
WT
E94A
Relative ADI1 activity
J
K
L
K147A
M
N
Inputs
IP:HA
IP:CtBP2
O
P
Ctrl
Weight (g)
Volume (cm³)
Q
Luminescence
p/sec/cm²/sr
Photon flux (×10⁶)
R
Number of lung metastasis

图5 醛缩酶B通过招募乙二醛还原酶二加氧酶来抑制CtBP2。

综上所述，本研究揭示了醛缩酶B通过与CtBP2和ADI1的相互作用，在肾透明细胞癌中发挥重要的负调控作用，同时强调了代谢与转录调控在癌症中的重要性，为肾透明细胞癌的治疗提供了新的靶点和策略。并且指出未来需进一步探讨醛缩酶B是否参与肾透明细胞癌的脂质代谢，以及ALDOB-CtBP2-ADI1复合物在肾透明细胞癌中的具体作用机制，为开发新的肾透明细胞癌治疗策略提供重要线索。

期刊介绍 Frontiers of Medicine专注于发表临床医学和基础医学领域的最新研究成果，旨在通过全球医疗专业人员之间的交流促进健康和医疗保健的发展。该刊采用严格的同行评审和编辑流程，确保发表的文章的科学准确性、新颖性和重要性。

原文信息

标题

Aldolase B attenuates clear cell renal cell carcinoma progression by inhibiting CtBP2

作者

Mingyue Tan, Qi Pan, Qi Wu, Jianfa Li, Jun Wang

机构

1. Department of Urology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200080, China

2. Urology Center, Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

3. Department of Urology, The Sixth Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University (The People’s Hospital of Lishui), Lishui 323000, China

通讯作者 Jun Wang

引用这篇文章

Mingyue Tan, Qi Pan, Qi Wu, Jianfa Li, Jun Wang. Aldolase B attenuates clear cell renal cell carcinoma progression by inhibiting CtBP2. Front. Med. 2023;17(3): 503 – 517
https://doi.org/10.1007/s11684-022-0947-9

https://journal.hep.com.cn/fmd/EN/10.1007/s11684-022-0947-9

https://link.springer.com/article/10.1007/s11684-022-0947-9

感谢作者对Frontiers of Medicine的信任和支持。



《前沿》系列英文学术期刊

由教育部主管、高等教育出版社主办的《前沿》（Frontiers）系列英文学术期刊，于2006年正式创刊，以网络版和印刷版向全球发行。系列期刊包括基础科学、生命科学、工程技术和人文社会科学四个主题，是我国覆盖学科最广泛的英文学术期刊群，其中12种被SCI收录，其他也被AHCI、Ei、MEDLINE或相应学科国际权威检索系统收录，具有一定的国际学术影响力。系列期刊采用在线优先出版方式，保证文章以最快速度发表。

中国学术前沿期刊网

http://journal.hep.com.cn



特别声明：本文转载仅仅是出于传播信息的需要，并不意味着代表本网站观点或证实其内容的真实性；如其他媒体、网站或个人从本网站转载使用，须保留本网站注明的“来源”，并自负版权等法律责任；作者如果不希望被转载或者联系转载稿费等事宜，请与我们接洽。
来源：Frontiers of Medicine

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