研究发现协同致死PTEN缺失前列腺肿瘤的表观遗传基因

作者：writer 来源：中国科学院

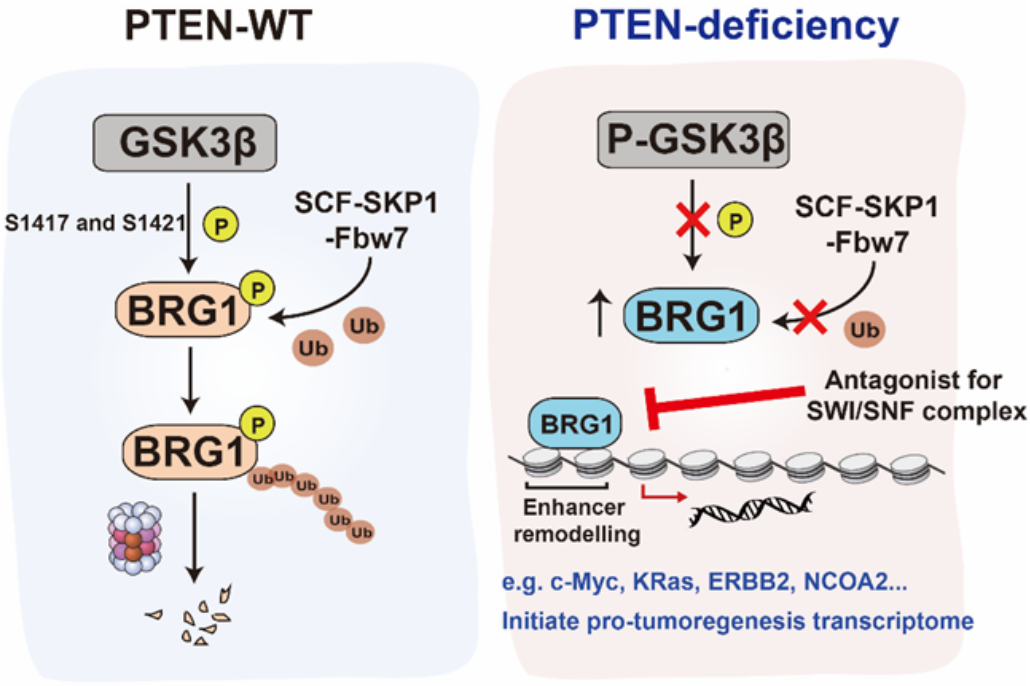
本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/3688.html

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！

研究发现协同致死PTEN缺失前列腺肿瘤的表观遗传基因。2019年1月14日，国际学术期刊Journal of Clinical Investigation在线发表了中国科学院上海营养与健康研究院秦骏研究组与中科院上海生物化学与细胞生物学研究所高栋研究组、上海交通大学仁济医院泌尿外科薛蔚组的合作研究论文“ Chromatin remodeling ATPase BRG1 and PTEN are synthetic lethal in prostate cancer ”。该研究揭示了靶向染色质重塑复合体核心催化亚基BRG1可以有效协同致死PTEN缺失前列腺肿瘤。

PTEN缺失以及由此导致的AKT信号通路的过度激活是导致前列腺癌发生发展的重要原因之一。然而PTEN在患者中低表达或者失活因而无法直接靶向用药;同时目前临床上针对PI3K-AKT信号通路的靶向药效果并不理想。因此该课题希望发现潜在的治疗靶点实现对PTEN缺失前列腺癌的有效治疗。鉴于PTEN缺失会导致细胞特定表观遗传因子异常改变，研究人员通过表观遗传因子筛选的方法发现在PTEN缺失前列腺肿瘤细胞中抑制BRG1可以导致前列腺肿瘤细胞的协同致死。转基因小鼠和类器官培养模型的结果证明PTEN缺失前列腺肿瘤细胞对于BRG1的特异性依赖。分子机制的研究揭示了PTEN缺失可以通过抑制AKT-GSK3β-FBXW7通路增强BRG1的蛋白稳定性，上调BRG1的表达。在PTEN缺失前列腺肿瘤细胞中，BRG1进而重塑染色质构象，开启一系列基因的表达，造成肿瘤细胞对BRG1的高度依赖。因此使用BRG1抑制剂可以特异性抑制PTEN缺失前列腺肿瘤的进展。

综上所述，该研究阐明了PTEN和BRG1在肿瘤中发挥协同致死作用;靶向BRG1可以作为潜在治疗PTEN缺失前列腺肿瘤的手段。中科院上海营养与健康院博士研究生丁宇峰、博士后李霓和仁济医院的董柏君为共同第一作者。秦骏，高栋和薛蔚是该论文的共同通讯作者。该项研究得到来自科技部国家重点研发计划、国家自然科学基金、中科院等的科研项目资助，同时也得到上海营养与健康院公共技术平台以及动物平台的支持。



图：靶向BRG1协同致死PTEN缺失前列腺肿瘤

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