研究发现极性蛋白Scribble促进非小细胞肺癌顺铂敏感性的新机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/6763.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！

研究发现极性蛋白Scribble促进非小细胞肺癌顺铂敏感性的新机制。《柳叶刀》杂志旗下子刊EbioMedicine 在线发表了中国科学院上海营养与健康研究所詹丽杏研究组和复旦大学附属中山医院张新研究组的合作研究成果Loss of Scribble confers cisplatin resistance during NSCLC chemotherapy via Nox2/ROS and Nrf2/PD-L1 signaling。该研究发现一方面极性蛋白Scribble通过膜蛋白特异性结构域与Nox2结合、调控Nox2蛋白稳定性并促进ROS生成，另一方面Scribble抑制Nrf2转录从而减少PD-L1表达，最终有效地增强非小细胞肺癌的顺铂敏感性。

肺癌是目前全球发病率、死亡率最高的恶性肿瘤，其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占所有肺癌患者的85%，严重威胁人类健康。含铂类药物化疗是临床上针对NSCLC一线化疗的主要治疗手段，其中顺铂是应用最为广泛的化疗药物之一。但是，顺铂耐药普遍发生;临床上患者化疗过程中出现药物敏感性下降，依然是肺癌化疗耐药的主要问题。如何保证NSCLC患者更好地响应顺铂化疗、提高预后并实现个性化治疗仍然是亟待解决的重要问题。

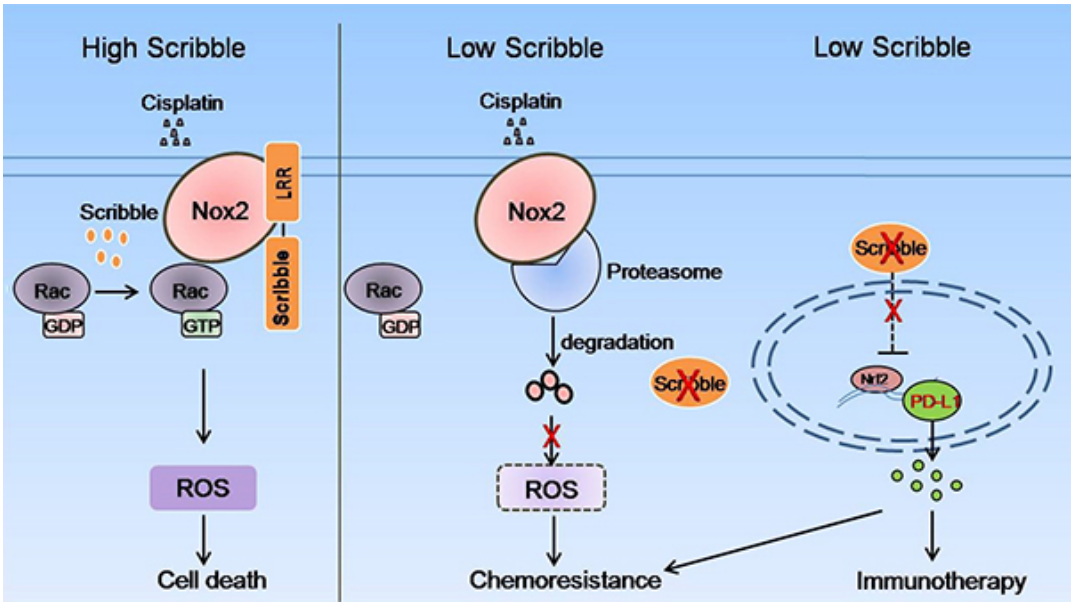
极性蛋白Scribble(Scrib)是极性蛋白复合物Scribble/Discs large (Dlg) /Lethal giant larvae (Lgl)中的重要组成成分，定位在上皮细胞顶端部位。Scribble的错位和缺失存在于多种恶性肿瘤中，对肿瘤细胞增殖、肿瘤转移和耐药有促进作用。但是Scribble在NSCLC化疗耐药(尤其是顺铂耐药)中的作用机制仍知之甚少。作为NAPDH氧化酶(NAPDH oxidase, Nox)家族的主要产物，在化疗药物处理条件下ROS(reactive oxygen specie，ROS)水平显著升高。在炎症条件下，Scribble通过调控Nox促进ROS产生。然而，Scribble是否通过介导Nox-ROS信号通路影响化疗耐药及其具体机制仍未可知。

詹丽杏课题组的研究人员利用临床收集的115例NSCLC患者的化疗前肿瘤组织样本，分析Scribble蛋白水平与铂类药物化疗预后的相关性;并在另外72例NSCLC患者肿瘤组织样本中验证了Scribble蛋白水平与铂类药物化疗预后正相关。进一步证明了Scribble功能异常显著降低了顺铂敏感性。体外分子机制研究发现，Scribble与Nox2在细胞膜上共定位，而且Scribble通过LRR结构域与Nox2相互结合并增强Nox2蛋白稳定性。在顺铂处理的NSCLC细胞中，Scribble对Nox2蛋白的稳定有利于ROS的大量产生进而促进细胞凋亡，增强顺铂敏感性。Nrf2(Nuclear factor, erythroid 2 like 2)是ROS产生的重要调节因子;在黑色素瘤中Nrf2上调PD-L1表达且PD-L1促进肺癌化疗耐药产生。研究人员利用数据库分析和Kras肺癌模型小鼠，发现在NSCLC组织样本和耐药细胞株中，Scribble与NRF2/PDL-1显著负相关。体外研究发现，Scribble通过抑制Nrf2转录进而降低PD-L1水平，而且Scribble对Nrf2/PD-L1的负向调控部分依赖Scribble/Nox2/ROS信号通路。该研究发现了Scribble调控NSCLC顺铂化疗敏感性的作用和机制，并提出Scribble高表达的NSCLC患者在铂类药物化疗中预后

较好，而Scribble低表达的NSCLC患者应更倾向于选择基于PD-L1/PD-1免疫抑制剂的免疫治疗，为实现NSCLC的个性化治疗提供靶标。

该研究得到营养与健康所研究员胡国宏和复旦大学中山医院教授侯英勇的支持和帮助。该项目得到国家科技部、国家自然科学基金委、中科院药物先导项目等的共同资助以及营养与健康所公共技术平台的支持。

文章链接



研究发现极性蛋白Scribble促进非小细胞肺癌顺铂敏感性的新机制

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