
RNA异常剪切产物可作为治疗靶点

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/8871.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！

RNA异常剪切产物可作为治疗靶点。

暨南大学教授张灏团队携手诺贝尔奖得主、美国迈阿密大学教授Andrew V Schally，以及汕头大学、香港中文大学、荷兰格罗尼根大学等，以我国高发的食管鳞癌为模型，发现RNA异常剪切产物促进食管癌代谢重编程并可作为治疗靶点。相关研究3月10日发表在美国《国家科学院院刊》。

靶向药物是肿瘤治疗中的重要武器，但在治疗中存在靶向药不打原来靶点的脱靶现象。生长激素释放激素受体（GHRHR）是一种神经内分泌激素受体。靶向GHRHR的小分子抑制剂能有效抑制这些肿瘤的生长。但在一些恶性度较高的实体肿瘤如胰腺癌、卵巢癌、食管鳞癌中，GHRHR表达水平很低亦或不表达，然而上述GHRHR抑制剂对这些肿瘤同样有治疗作用。

研究人员发现缺氧是这些恶性肿瘤的特征之一，缺氧情况下RNA异常剪切增加。RNA异常剪切导致GHRHR产生多个截断体，其中SV1截断体在食管鳞癌中异常高表达，临床样本分析发现SV1截断体的表达水平和病情发展紧密相关并可以作为独立预后因素。缺氧也导致食管鳞癌糖酵解异常升高。

研究人员通过对糖代谢酶的筛选分析，发现糖酵解限速酶PFKM受SV1的调控。在食管鳞癌中SV1通过炎症通路NF-κB调控PFKM转录。体外和体内的研究发现了RNA异常剪接、NF-κB和PFKM三者的作用关系，把缺氧、炎症和代谢联系起来，而SV1通过调节这一通路驱动食管鳞癌进展和恶化。GHRHR小分子抑制剂在体内和体外实验中通过靶向SV1阻断上述通路抑制肿瘤。

食管鳞癌是我国高发的恶性肿瘤，环境和生活方式等外界因素与体内基因相互作用在其中起重要作用。RNA异常剪接在肿瘤细胞中并不少见，并且在肿瘤进化和编程中扮演重要角色，外界环境因素生活方式造成的细胞内炎症缺氧代谢等影响RNA异常剪切的启动和进程。

近年来RNA异常剪接及其产物作为肿瘤标志物和靶标的价值正逐渐被认识到。张灏团队曾于2013年报道了一组由RNA异常剪接产生并富集在食管癌中的嵌合RNA，并针对其中定位于高尔基体的嵌合产物开展了外泌体液态活检的转化研究。

张灏表示，鉴于食管鳞癌目前没有理想的靶向药物，RNA异常剪接产物SV1有可能成为食管鳞癌治疗的潜在靶点。本次研究揭示了GHRHR抑制剂对于其它携带SV1的恶性肿瘤产生抑制效果。

（来源：中国科学报 朱汉斌）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1073/pnas.1913433117>

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。

作者：张灏等 来源：PNAS

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](http://www.iikx.com)转发