



生化与细胞所揭示LKB1缺失促进肺癌恶性进展的分子机制

文章来源：上海生命科学研究院

发布时间：2012-10-23

【字号：小 中 大】

10月16日，国际学术期刊*Cancer Research*在线发表了中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所季红斌课题组的最新研究成果*The CRTC1-NEDD9 signaling axis mediates lung cancer progression caused by LKB1 loss*。该研究不仅揭示了抑癌基因LKB1在肺癌进展和转移中的新分子机制，而且发现NEDD9的高表达与肺癌的恶性进展和转移呈显著性正相关。该研究将有可能为肺癌的临床诊治提供新的潜在的治疗靶标和预后相关的生物学标志物。

浸润转移是恶性肿瘤最重要的生物学特征之一，也是影响肺癌疗效和导致患者死亡的主要原因。季红斌课题组长期致力于肺癌发生发展及转移的分子机理研究，其之前的研究表明，约30%非小细胞肺癌中存在LKB1的功能性缺失突变，而小鼠肺癌模型研究显示LKB1的缺失会显著地促进肺癌转移，提示抑癌基因LKB1在肺癌的恶性进展和转移中发挥着重要作用，然而其分子机制却知之甚少。

博士研究生冯艳和汪焱等在季红斌研究员的指导下，通过一系列的体外细胞实验和体内动物实验，发现NEDD9作为一个重要的下游效应分子，介导了LKB1缺失引起的肺癌恶性进展和转移。该研究发现，NEDD9的高表达促进了Kras^{G12D}原发性小鼠肺部肿瘤的进展；而Nedd9表达的下调则显著抑制Kras^{G12D}，Lkb1^{L/L}原发性小鼠肺癌的恶性进展；进一步的机制研究发现，LKB1是通过SIK2来调控共转录因子CRTC1的核质转位来影响NEDD9的转录表达，从而影响肺癌的恶性进展。

此外，175例肺癌样本的临床相关性分析结果显示，NEDD9在肺癌中的高表达与临床分期及淋巴结转移显著相关，提示NEDD9与肺癌恶性进展密切相关，可能是预测肺癌高转移的一个潜在新分子标志物；同时NEDD9还有可能成为临床上治疗肺癌恶性进展和转移的分子靶点。

该项工作得到神经所熊志奇研究员、营养所翟琦巍研究员的大力协助，并获得了国家自然科学基金委、中科院及上海市科委的项目经费资助。

打印本页

关闭本页