

 当前栏目

研究方向
研究进展
领域动态

 友情链接

 公告通知

地址：天津市和平区南京路288号
 电话：022-23909999 022-23909083
 邮编：300020
 E-mail:skleh@ihcams.ac.cn

首页 > 科学研究 > 领域动态 >

AKT/FOXO能促进急性髓系白血病中分化阻滞的可逆性

浏览次数： 发布日期：2012-01-16 11:39:25

AKT是许多细胞内调节细胞增殖的重要分子，它的作用机制是通过磷酸化下游抑制细胞生长和生存的靶分子从而使其失活。在50%左右的急性髓系白血病中高表达。在小鼠模型中，高表达或敲除AKT上游抑制基因PTEN会导致髓系或淋系白血病。

FOXOs家族(FOXO1/3/4)是AKT的靶分子，在AKT未激活时，它位于细胞核内参与靶基因的转录。FOXOs是诱导细胞维持静息状态，保护细胞的氧化应激以及在某些细胞中促进凋亡。之前的研究表明，FOXOs是肿瘤抑制，但是近期研究发现在正常细胞遗传的急性髓系白血病中，FOXOs高表达，病人预后不好。同时，在小鼠慢性髓系白血病模型中，去除FOXOs后能降低肿瘤负荷。

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是遗传学异性的恶性肿瘤，生产率很低，其诊断主要依据细胞遗传学及分子表达。AML中遗传和分子的多样复杂性使特异的靶向治疗AML很困难。所以为了更好的有效地治疗需要更广的准确详细的白血病分型。

最近David T, Scadden Group用白血病样本评估AKT/FOXO信号通路用于AML分组的潜在可能性。用小鼠模型和人细胞评估靶向作用AKT/FOXO能否改善疾病治疗。这一研究成果发表于今年9月的CELL杂志。

该研究发现，在小鼠MLL-AF9白血病细胞(高度富含LICs)中，AKT是低表达的，FOXO1/3/4是高表达的。在体外，通过增强AKT或是降低FOXO1/3/4活性能促进髓系成熟和凋亡，从而降低白血病细胞的生长和维持。在体内敲除FOXO1/3/4能降低肿瘤负荷，减低LIC功能并且能够延长生存时间。在AML病人元代细胞中FOXO也是高表达的。FOXO敲除或AKT高表达，c-jun活性增高。药物抑制JNK功能能够增强高表达AKT或低表达FOXOs的促进髓系成熟和凋亡的作用。FOXO活性降低的AML病人c-jun表达都增高。

此项研究工作揭示AKT/FOXO信号通路在AML中的调控作用，同时基于AKT, FOXO和c-JUN的表达可用于AML分组以及这个信号通路对LIC功能的作用提示开发更多有效的抗白血病药物的可能性。

Cell. 2011 Sep 2;146(5):697-708. AKT/FOXO signaling enforces reversible differentiation blockade in myeloid leukemias.

张燕摘编