



中大新闻

习近平总书记广东考察重要讲话引...
陈春声书记带队赴云南调研考察定...
罗俊校长访问港澳助推粤港澳大湾区...
纪念《中日和平友好条约》缔结4...
2018-2019CUVA中国...

每周聚焦

广东高等教育“四重”建设出成效...
英国商务、创新与技能国务大臣V...
广东省委领导来我校考察并看望教...
我校在协同发展、合作共建方面取...
我校在科研创新方面获突破性成果

媒体中大

【深圳特区报】陈如桂会见中山大...
【南方日报】中山大学举办非遗学...
【广州日报】“最美医学生”地铁...
【信息时报】大医院牵手小医院管...
【半月谈网】他没有一顶“帽子”...

首页 » 中大新闻

我校宋尔卫教授团队发现调控炎症转化的重要长非编码RNA 研究成果登上Cancer Cell杂志封面

稿件来源：孙逸仙纪念医院 | 作者：孙逸仙纪念医院 | 编辑：蔡珊珊 | 发布日期：2015-03-19 | 阅读次数：

近期，我校孙逸仙纪念医院宋尔卫教授团队新作“A Cytoplasmic NFκB Interacting Long Noncoding RNA Blocks IκB Phosphorylation and Suppresses Breast Cancer Metastasis” (IF=23.9) 被Cancer Cell以封面故事形式发表，充分体现出该研究的突出学术价值，也表明了研究团队在该领域研究处于国际前沿位置。

3月18日下午，在该院最新医学研究成果发布会上，该院院长沈慧勇教授、副院长兼乳腺肿瘤医学部学科带头人宋尔卫教授及其研究团队详细介绍了此项研究成果。宋尔卫教授表示，该成果的主要贡献是发现了乳腺癌非可控性炎症调控的新机制，为靶向非可控性炎症治疗乳腺癌提供了新思路。研究发现，长非编码RNA NKILA可以抑制炎症转化关键信号通路NFκB的激活，从而遏制乳腺癌的转移；NKILA的表达随着乳腺癌的发展逐渐降低，预示着患者的不良预后。



孙逸仙纪念医院最新医学研究成果发布会

3月9日，这项长达五年的研究被国际肿瘤学最高学术期刊《癌细胞》(Cancer Cell)以“阿基里斯之踵的RNA保护靴”为封面故事标题发表。阿基里斯(Achilles)是古希腊的战神，除了脚踵(Heel)部位之外，全身刀枪不入，故Heel是他的致命点。IκB(Inhibitor of kappaB, κB抑制因子)是抑制NFκB(Nuclear Factor KappaB, 核因子κB)信号通路异常激活的主要“守卫者”。然而，IκB就像阿基里斯一样，有一个致命弱点，即当IκB被IKK(Inhibitor of KappaB Kinase, κB抑制因子激酶)磷酸化之后将会被快速降解。本研究发现了一条细胞质长非编码RNA NKILA(NFκB Interacting Long Noncoding RNA, 核因子κB结合长非编码RNA)，它可以遮挡IκB的磷酸化位点，如同一只RNA靴子，保护着“阿基里斯之踵”不被“磷酸化之箭”击中。NKILA若在乳腺癌中表达失调，将

导致NFκB的异常激活及乳腺癌远处转移。

肿瘤转移, 累及命脉器官的正常功能, 往往是恶性肿瘤致死的原因。尤其对于乳腺癌而言, 其发病率已居我国女性恶性肿瘤的首位, 转移是其致死的主要原因。虽然乳腺癌传统治疗的“三板斧”: 手术、放疗、化疗已经得到了广泛而成熟的应用, 也挽救了大量的乳腺癌病人的生命, 但仍然有许多乳腺癌病人在传统治疗之后肿瘤复发、转移至命脉器官, 比如脑、肝、肺等, 不幸去世。为了解决乳腺癌的转移问题, 全世界的科学家在一种新的治疗思路的引导下正在努力工作中: 那就是分子靶向治疗。

“分子靶向治疗是目前肿瘤精准个体化治疗的主要手段, 根据介导肿瘤转移的关键节点分子, 设计药物来遏制转移的发生, 是分子靶向治疗的一个重要目的”, 宋尔卫说道。然而, 说来容易做起来难, 厘清复杂的肿瘤生物学现象, 找准恶性肿瘤转移的“关键节点分子”不是件容易的事。因为恶性肿瘤转移, 不光取决于恶性肿瘤细胞自身的“品性”, 还和肿瘤微环境中的“帮凶”密切相关。宋尔卫教授从哈佛大学学成归国后, 便一直关注于乳腺癌细胞和微环境的相互作用是如何促进乳腺癌转移的研究, 特别是肿瘤微环境非可控性炎症的研究, 几年来取得了丰硕的成果: 他们发现乳腺癌细胞和肿瘤间质中的肿瘤相关巨噬细胞狼狈为奸, 互相促进, 最终导致了乳腺癌转移, 这一系列研究成果在2011年和2014年两次刊登在《癌细胞》杂志上, 获得了国际同行的好评。这一次, 宋尔卫将研究的目光转向了乳腺癌细胞内部: “NFκB, 它是炎症与肿瘤信号通路的关键分子, 被认为是炎癌转化的重要桥梁。恶性肿瘤的微环境是一个炎性的微环境, 肿瘤细胞与间质细胞, 比如巨噬细胞等免疫细胞分泌了大量的炎症因子, 这些炎症因子可以激活肿瘤细胞的炎症通路, 导致肿瘤的转移。而在肿瘤细胞内部阻断这些炎症通路的激活, 例如NFκB, 就能阻止肿瘤的转移。我们之前的研究就发现, 只要你用药物把NFκB通路阻断了, 巨噬细胞就没有办法促进乳腺癌细胞转移……这个抑制NFκB通路激活的药物其实早就发明了, 但问题是我们不能把它用在临床治疗乳腺癌转移上, 因为它把正常的功能也抑制了, 副作用太大……关键是找准抑制的那个点, 太上游, 打击范围太大, 有副作用, 太下游, 效果不行……”。

据宋尔卫介绍, 最近这项历时五年的研究, 找到了一个NFκB通路的天然抑制分子, 位于信号通路的“中游”: “NFκB通路有一个主要的‘守门员’, 叫IκB, 只要它是完整的, NFκB就无法激活。但IκB有个弱点, 就像希腊神话中阿基里斯之踵, 当它被磷酸化之后会快速降解, 导致NFκB的激活。在肿瘤微环境中这种‘磷酸化’的力量很强大, 所以NFκB很容易被激活。我们这次发现的抑制分子叫做NKILA, 它就像一个‘靴子’, 把‘阿基里斯之踵’给保护起来了, 这样NFκB就没那么容易激活了。更有趣的是, 一般的抑制分子都是蛋白质, 这次我们发现的是RNA。”

分子生物学家日夜关注的主要是三类生物大分子: DNA、RNA和蛋白质。自上世纪50年代分子生物学诞生以来, 学界的主流思想认为, 蛋白质是一切生命过程的主角, DNA和RNA只是制造蛋白质的蓝图和工厂。然而, 自从人类基因组计划完成以来, 人们惊讶地发现, 绝大部分的DNA和RNA根本就不参与蛋白质的制造。其中, 这些不编码蛋白质的RNA被称为“非编码RNA”。“我们这次发现的抑制分子就是一条‘长非编码RNA’。10年前人类对这类分子是视而不见的, 以为它们只是基因组的垃圾。现在不同了, 长非编码RNA已经是一个蓬勃发展的新领域, 国家也立了好几个重大研究计划针对长非编码RNA的功能研究, 就是希望能够从以前的‘垃圾堆’中找到疾病诊断、治疗的宝藏。”“我们这次的研究成果其实不光是首次发现长非编码RNA在肿瘤非可控性炎症信号通路中的调控作用, 更重要的是这次的研究成果暗示, 长非编码RNA起作用的方式比原先想象的更加丰富, 或许很多其他的肿瘤关键信号通路都有长非编码RNA的参与, 我们正在找”, 宋尔卫说, “为什么长非编码RNA很独特, 因为和蛋白相比, 它更具多样性和灵活性, 当我们研究清楚它起作用的机制以后, 我们可以重新修改和组装它, 把它变得足够小, 但是仍然有功能, 这就有可能做成抗肿瘤的药了。”

另一方面, 乳腺癌的诊断和预后也很重要, 宋尔卫课题组发现, NKILA的表达水平随着乳腺癌的发展逐渐降低, 并且可以作为乳腺癌预后的一个独立预测指标。“长非编码RNA作为分子标记物, 去预测病人的预后, 或者指导治疗方案, 比蛋白质是否有优势, 现在我们还不清楚, 大家也都在做。但是从技术上讲, 长非编码RNA有些优势: 主要是检测特异性可以更好”, 该院化疗科主任, 宋尔卫研究团队成员姚和瑞教授介绍道。

宋尔卫希望将来能找到更多的调控恶性肿瘤信号转导通路的长非编码RNA, 了解它们的功能和机制, 最终能够为乳腺癌的诊断和治疗找到新的“关键节点分子”。