

成果名称：	白介素-15（IL-15）在NK/T细胞淋巴瘤中过表达及诱导化疗耐药的机制研究
登记日期：	2021-07-21
完成单位：	中山大学肿瘤防治中心
完成人员：	王华,吕跃,王惊华,耿其荣,刘成成,陈晓勤,朱梦媛
研究起止日期：	2015-01-01至2017-12-31
主要应用行业：	卫生和社会工作
社会经济目标：	卫生事业发展
评价单位：	广东省科学技术厅
评价日期：	2019-11-08
成果简介：	1、本项目完成85例NKTL患者肿瘤组织和血清标本IL-15的水平及血浆EB病毒DNA评估，发现三者之间呈正相关性，并经多因素回归分析证实IL-15表达水平是患者独立预后不良因素。采用LMP-1质粒稳定转染NK-92和KHYG细胞系，发现NF-KB通路被激活，同时IL-15表达上调，并经NF-KB抑制剂处理后IL-15表达下降。 2、完成IL-15过表达和沉默的质粒转染，采用MTT检测发现过表达IL-15的NK/T细胞株对多柔比星、吉西他滨、奥沙利铂、左旋门冬酰胺酶的药物产生耐药，其BCL-2家族蛋白和survivin蛋白表达增加；相反IL-15表达沉默后的NK/T细胞株对化疗更敏感。 3、在上述细胞系中加入不同浓度的 IL-15 抗体（Mikβ1）共培养，抑制IL-15的诱导化疗耐药和凋亡抵抗作用。 4、通过 RT-PCR、Western blot 检测与凋亡及抗凋亡相关基因和蛋白（caspase 家族蛋白、Bcl-2 家族蛋白）的表达及上游相关信号通路，证实Jak/Stata5信号通路的激活是诱导化疗耐药的机制； 5、发现治疗后患者外周血PD-L1水平是独立预后不良因素，并经过转染PD-L1至NK/T淋巴瘤细胞株上调表达后采用MTT检测发现可明显增加其对吉西他滨和门冬酰胺酶的化疗耐药性，并经机制研究发现主要由于其激活抗凋亡通路所导致。 本研究明确了NKTL表达IL-15的机制及其与EBV感染之间的关系，确立了IL-15在肿瘤组织中的表达水平是NK/T细胞淋巴瘤的独立预后不良因素。明确IL-15在介导NKTL化疗耐药中的作用机制，有助于设计新的靶向治疗，改善NKTL的治疗策略。同时本研究还发现NK/T细胞淋巴瘤患者外周血中可溶性PD-L1水平是患者独立预后不良因素，并可诱导肿瘤对吉西他滨等化疗产生耐药。