

成果名称：	ETK调控肾癌细胞耐舒尼替尼药物抵抗的机制研究
登记日期：	2021-07-14
完成单位：	中山大学肿瘤防治中心
完成人员：	郭胜杰,陈东,叶云林,李再尚,陈思亮
研究起止日期：	2017-01-01至2019-12-31
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：	2021-05-25
成果简介：	一、来源与背景； 随着多种分子靶向药物的面世，晚期RCC病人的治疗状况曾经让我们看到了希望，但其药物控制的总体有效时间也在1-2年，因此仍然无法满足临床的需求(2)。RCC对靶向药物治疗的抵抗是影响远期疗效最重要的因素之一，因此探讨RCC耐分子靶向药物的机制以及寻求解决这一难题的应对策略日益成为重要的临床议题。 本研究首先在阐明ETK3参与肾癌耐舒尼替尼药物的机制研究，具体地：1）建立耐Sunitinib的肾癌细胞株（7860-R）；2）研究ETK调节线粒体相关的抗凋亡因子BCL-XL介导肾癌细胞耐Sunitinib药物抵抗的机制；3）ETK对血管内皮细胞功能的影响及在Sunitinib耐药中的作用；4）ETK和p-ETK在服用Sunitinib前肾癌组织和耐Sunitinib肾癌患者组织标本中的检测及与预后的关系。 二、目的与意义； 1）建立耐Sunitinib的肾癌细胞株（7860-R）；2）研究ETK调节线粒体相关的抗凋亡因子BCL-XL介导肾癌细胞耐Sunitinib药物抵抗的机制；3）ETK对血管内皮细胞功能的影响及在Sunitinib耐药中的作用；4）ETK和p-ETK在服用Sunitinib前肾癌组织和耐Sunitinib肾癌患者组织标本中的检测及与预后的关系；5）ETK调节胱抑素C并调节肾癌侵袭转移。 2）这些研究的内容和成果将有利于揭示ETK在肾癌耐药的机制，并为寻找治疗靶点指明方向； 三、论点与论据； 约30%的RCC病人在诊断时即为晚期病变，无法行手术根治性切除(1)。然而即使早期RCC病人接受根治术，也仍有近20-30%的病人出现术后复发或转移。由于RCC对常规化疗和放疗不敏感。分子靶向药物是晚期肾癌的主要治疗药物，但分子靶向药物的无进展生存期仅为1年左右，而出现药物抵抗之后，虽然可以通过不同靶向药物之间互换或联合用药，但治疗有效时间更低，而RCC病人分子靶向药物耐药后出现的疾病进展将直接危及患者的生命。因此分子靶向药物治疗是晚期RCC治疗的重要选择之一，但其存在的药物抵抗已成为临床治疗最大的难题。 本研究通过建立耐舒尼替尼的肾癌细胞7860-R，研究ETK在调节肾癌细胞耐靶向药物的机制，以及进一步将检测临床应用舒尼替尼药物前后的组织标本，进一步阐明ETK在肾癌分子靶向药物抵抗的机制。由于ETK不仅在肿瘤细胞内发挥酪氨酸蛋白激酶的作用而调节肿瘤细胞的生存，迁移，侵袭和耐药机能，同时也调节血管内皮细胞的血管形成，因此ETK在肾癌的发生，发展以及耐药过程中具有重要的作用。综前所述有酶活性的ETK在肾癌及Sunitinib耐药细胞中的表达及作用，因此ETK可能作为调控肾癌细胞耐靶向药物的治疗靶点。
	四、创新； 晚期肾癌最重要的治疗手段是分子靶向药物，其中舒尼替尼是一线治疗药物，疗效确切，能够延长患者的生存期，但经过1-2年的药物治疗后，基本所有的患者都会出现药物抵抗，进而出现肿瘤进展，因此探讨肾癌分子靶向药物耐药的机制具有重要的临床价值。本研究通过一系列基础和临床转化研究：(1)建立了肾癌耐舒尼替尼的7860-R细胞，为后续的研究奠定基础；(2)该研究中还发现了ETK蛋白激酶可以通过调节BCL-XL蛋白磷酸化，定位线粒体，并调节其膜电位功能；(3)ETK还可以调节细胞内皮细胞，ETK抑制剂可以一直血管内皮细胞的管状形成，并抑制VEGF等因子的分泌；(4)ETK的表达与肾癌的预后相关，高表达ETK可以提示预后不良，而且磷酸化的ETK在肾癌组织中高表达；(5)研究还发现ETK调节胱抑素C，而胱抑素C可以促进肾癌侵袭转移，并与预后相关。进一步研究还发现肾癌患者服用舒尼替尼药物之后出现药物抵抗的肾癌组织的p-ETK表达升高，提示ETK的磷酸化可能参与肾癌的靶向药物抵抗，以ETK小分子抑制剂可能作为晚期肾癌舒尼替尼药物抵抗的二线药物。本研究的研究成果对于揭示肾癌耐舒尼替尼药物的机制具有一定的作用，此外肾癌耐舒尼替尼药物之后，通过检测ETK的磷酸化，可以为耐药后的肾癌提供新的治疗靶点，即ETK的分子抑制剂。本研究ETK的分子抑制剂已经在前列腺癌的动物模型中提示具有抗癌作用，在后续的研究中将进一步探讨ETK在肾癌治疗中价值。 五、社会经济效益，存在的问题； 1）相关研究的成果填补了国内外ETK对肾癌耐药的机制研究的空白，进一步的转化研究可以为临床提供新的思路； 2）相关研究成果发表于国际专业期刊。 3）目前仍未完全阐述清楚ETK调控的肾癌耐药的全部机制，以及应用于临床的方法。 六、历年获奖情况； 无 七、成果简介要向社会公开，请不要填写商业秘密内容。 成果简介向社会公开