

成果名称：	PEA15/miRNAs/Notch1信号通路在调控乳腺癌干细胞化疗耐药中的作用及机制研究
登记日期：	2021-05-31
完成单位：	中山大学肿瘤防治中心
完成人员：	谢新华,李星,孔亚楠,李帅杰,黄晓嘉,何潇芳,杨露
研究起止日期：	2017-01-01至2019-12-31
主要应用行业：	科学研究和技术服务业
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：	2021-05-21
成果简介：	<p>乳腺癌干细胞（BCSC）被认为与癌症的进展，复发，转移和耐药有关。但是，细胞获得自我更新和化学抗药性的机制仍不清楚。本文中，我们评估了miR-708和二甲双胍在BCSCs中的作用，发现miR-708的表达在BCSCs和肿瘤组织中显著下调，并与化疗反应和预后相关。而且，miR-708显著抑制肿瘤形成，CD44+/CD24-比例和肿瘤的发生，并增加BCSC的化学敏感性。从机制上讲，miR-708直接与分化簇47（CD47）结合，并调节与肿瘤相关的巨噬细胞介导的吞噬作用。另一方面，CD47对于BCSC的自我更新，肿瘤起始和化学耐药性至关重要，并且与乳腺癌患者的预后相关。此外，发现抗II型糖尿病药物二甲双胍参与了miR-708/CD47信号通路。因此，我们的研究表明，miR-708在BCSCs的自我更新和化学耐药中起着重要的抑癌作用，而miR-708/CD47调控轴可能代表了二甲双胍在BCSCs中的新型治疗机制。先前的研究表明二甲双胍可以选择性靶向BCSCs并抑制乳腺肿瘤的生长。^{21,25,26}此外，据报道CD47在II型糖尿病的发展中显示出不同的表达水平。²⁷因此我们假设二甲双胍可能通过miR-708介导的CD47抑制作用来减弱BCSC。为了检验该假设，我们首先评估了二甲双胍处理48小时的MCF-7.SC和MDA-MB-231.SC细胞中miR-708和CD47的表达，发现miR-708的表达均显著升高，而两种细胞系中的CD47 mRNA表达均下调（图6A，B）。此外，我们随后检查了分别与0.3 mM，1.0 mM和3.0 mM二甲双胍孵育72小时的MDA-MB-231.SC抗-miR-708和MCF-7.SC抗-miR-708细胞中CD47蛋白表达水。蛋白质表达水平显示出在两种细胞系中二甲双胍均抑制CD47表达且具有剂量依赖性（图6C，D）。这些结果表明CD47是乳腺癌细胞中二甲双胍的新靶标，并且二甲双胍通过miR-708介导的CD47抑制作用减弱干细胞。</p>