

成果名称：	miR-126/IGFR/miR-let-7b/ER通路在复发转移性乳腺癌ER丢失中的作用及其机制研究
登记日期：	2019-07-18
完成单位：	中山大学肿瘤防治中心
完成人员：	史艳侠,李力人,姜文奇,刘冬耕,蔡于琛,金莹,夏青,韦静,谭玉婷,闻淑娟
研究起止日期：	2013-07-15至2016-06-30
主要应用行业：	卫生和社会工作
社会经济目标：	社会发展和社会服务
评价单位：	广东省科学技术厅
评价日期：	2018-12-18
成果简介：	Mir-126在转移灶中的下调导致IGFBP2/IGF1/IGFR通路的激活和高表达，进一步激活其下游的PI3K/AKT信号传导通路，导致肿瘤的增殖、血管生成、侵袭转移能力增加。同时也会激活ER通路，导致激素非依赖性的ER通路激活和表达下调。Let-7b的下调则可能会导致其下游IGFR的表达进一步升高，并进一步导致ER表达的下调和激活，二者协同作用导致ER的显著下调和丢失。如果这一理论得到验证，将进一步证明IGFR通路在内分泌治疗耐药的作用，目前已经有一些针对IGFR的靶向治疗的药物开发，本研究将为其在内分泌治疗耐药中的应用提供更有力的理论支持，同时也将进一步了解miR-126和let-7b作为这类患者治疗靶点的价值。 研究的目标：1.了解miR-126/IGFR/miR-let-7b/ER通路在复发转移性乳腺癌ER丢失中的作用及其机制研究。2.了解阻断miR-126是否可以延缓肿瘤的进展及逆转内分泌耐药，探索miR-126作为内分泌耐药的复发转移性乳腺癌治疗靶点的价值。 本项目的预期完成将对乳腺癌新辅助化疗疗效预测和个体化精准治疗产生巨大的推进。目前对内分泌治疗耐药中ER表达下调及相关机制尚不完全清楚，IGFR通路及其相关miRNA的作用尚未见报道。本研究首次提出该micro-RNA调控网络在乳腺癌内分泌治疗耐药中的作用及机制，为进一步的开发针对miR126/IGFR的靶向治疗提供依据。以及首次使用RIP-CHIP技术筛选microRNA与潜在靶基因之间的直接相互作用，该技术是目前国际上最先进的技术，如能成功将为进一步的研究RNA与蛋白之间相互作用奠定基础并构建一个技术平台。本研究结果为IGFR抑制剂的应用奠定了理论基础，验证了miR-126/IGFR 及 miR-let-7b 在复发转移性乳腺癌ER丢失中的作用及其机制研究我们建立了一个成熟、稳定的RIP-CHIP检测方法，来确定与RNA结合蛋白(RNA Binding Protein; RBP)相结合的相关功能 mRNA及其他RNA，为类似的研究和新药靶点筛选、机制研究等奠定技术平台。 本研究如能成功将进一步阐明 ER 阳性乳腺癌的复发转移和内分泌治疗耐药的机制，为这类患者开发新的治疗方法提供新的思路，提高乳腺癌的治疗疗效，改善生存期。此外如能进一步证明 miR-126/IGFR/miR-let-7b 通路靶向治疗在 ER 阳性的患者中与内分泌治疗有协同作用，将有可能将之 应用于辅助治疗，提高乳腺癌患者的整体生存率，因此具有重大的社会意义。 通过本研究我们发表了SCI论文3篇，其中在CANCER RESEARCH上发表高质量论文1篇，培养硕士生2名。