

低剂量辐射超敏感性的分子靶点及调控机制研究设想

Wednesday, 8 May 2024 14:30 (10 minutes)

放射治疗在临床上被广泛应用于癌症治疗，然而肿瘤细胞的辐射抵抗严重影响了放射疗效。一些基因在肿瘤细胞内高表达，在放疗导致细胞 DNA 损伤后这些基因会促进 DNA 损伤的修复，从而增加肿瘤细胞的放疗抵抗。RRM1 在多数肿瘤细胞中都是高表达的，RRM1 表达水平的高低与癌症患者的预后有关，高表达 RRM1 的患者预后较差，且总生存率较低。前期研究发现，敲低 RRM1 不仅增加 γ H2AX 等损伤基因的表达，而且还会抑制 DNA 损伤的修复。但是 RRM1 是如何调控 DNA 损伤修复的具体机制尚不明确。本研究利用 RRM1 稳定敲低或过表达细胞系，以及转染 RRM1 相关截短体质粒的细胞系，通过 DNA 损伤诱导剂以及辐照等方式诱导细胞 DNA 损伤，检测 DSB 标志蛋白 γ H2AX 的表达水平，以及通过 DRGFP 质粒报告系统直接检测 HR 修复效率，结果表明敲低 RRM1 促进了 DNA 损伤的积累，抑制了肿瘤细胞的同源重组修复。考虑到 HR 缺陷再联合 PARP 抑制剂使用细胞会出现联合致死现象，于是我们 PARP 抑制剂奥拉帕博和电离辐射处理细胞，检测野生型和 RRM1 敲低细胞的存活率，结果显示敲低 RRM1 的细胞系在电离辐射后对 PARP 抑制剂更加敏感。上述结果表明，RRM1 参与了同源重组修复。机制上，通过 RRM1 转录组测序结果分析，发现敲低 RRM1 抑制了 HR 关键因子 RAD51AP1 的转录，且蛋白免疫印迹结果显示，敲低 RRM1 下调了 RAD51AP1 的蛋白表达水平。免疫荧光结果和免疫共沉淀实验均表明，RRM1 与 USP11 蛋白有相互作用，并且 RRM1 与 USP11 的相互作用会促进 USP11 的入核。敲低 RRM1 通过阻止 USP11 的入核，进而减少了 E2F1 的稳定性，导致 RAD51AP1 的转录减少，最终抑制同源重组修复途径。综上所述，本研究阐述了核糖核苷酸还原酶的大亚基 RRM1 在 DNA 损伤修复中的调控及其分子机制，拓宽了 RRM1 蛋白的功能，为以 RRM1 作为肿瘤放疗抑制靶标的靶向抑制剂的选择提供了新的理解。

Collaboration (if any)

Primary author: Prof. 赵, 国平 (中国科学院合肥物质科学研究院)

Co-authors: Mr 杨, 帅 (中国科学院合肥物质科学研究院); Prof. 吴, 李君 (安徽大学)

Presenter: Prof. 赵, 国平 (中国科学院合肥物质科学研究院)

Session Classification: 13 - 深地生物物理

Track Classification: 13 - 深地生物物理