

A-S2-43

CRNDE 靶向调控 miR-186 影响胶质瘤干细胞生物学行为的分子机制

刘啸白,李方方,李东阳,武云昊,吕沐天;指导教师:王 萍,薛一雪

中国医科大学临床医学七年制

【目的】 存在于脑胶质瘤组织中的胶质瘤干细胞(GSCs)与恶性脑胶质瘤的发生、发展和复发密切相关。长链非编码 RNA (lncRNA)的转录和功能失调能够参与肿瘤的发生发展。结直肠癌肿瘤差别表达基因(CRNDE)属于 lncRNA,有报道 CRNDE 在胶质瘤组织中的表达上调。本项目旨在研究 GSCs 中异常表达的 CRNDE 是否影响 GSCs 的生物学行为及相关的分子机制。

【方法】 Real-time PCR 检测 GSCs 和 non-GSCs 中 CRNDE 和 miR-186 的表达水平以及 CRNDE 对 miR-186 的成熟体、初级转录本和前体表达的影响。双荧光素酶报告基因实验验证 CRNDE 与 miR-186 以及 miR-186 与靶基因间存在靶向结合。RIP 和 RNA pull-down 实验检测 CRNDE 与 miR-186 和 Ago2 之间的相互作用。CCK-8 细胞活力检测、流式细胞术、transwell 迁移、侵袭实验验证 CRNDE 和 miR-186 对 GSCs 的增殖、凋亡、迁移和侵袭的影响。建立 GSCs 裸鼠移植瘤模型验证 Lv-shCRNDE 和 Lv-miR-186 单独或联合应用对人 GSCs 裸鼠移植瘤的生长及荷瘤鼠生存时间的影响。

【结果】 GSCs 中 CRNDE 的表达较 non-GSCs 组显著上调;GSCs 中 miR-186 的表达水平较 non-GSCs 组显著下调。沉默 CRNDE 显著抑制了 GSCs 的增殖、凋亡、迁移和侵袭。通过生物信息学软件分析,预测到 CRNDE 与 miR-186 存在结合位点,并通过双荧光素酶报告基因实验证明了 CRNDE 与 miR-186 的结合作用,明确了结合位点。在 GSCs 中,CRNDE 能够结合 Ago2,并与 miR-186 存在相互作用。下调 GSCs 中 CRNDE 的表达能显著上调 miR-186 的成熟体表达,而初级转录本和前体的表达均未见明显变化。过表达 miR-186 显著抑制了与 GSCs 增殖、凋亡、迁移和侵袭相关蛋白 XIAP、noggin、MAPK1 和 PAK7 的表达;沉默 miR-186 则显著上调了上述蛋白的表达。miR-186 能够靶向结合 XIAP、noggin、MAPK1 和 PAK7 基因的 3'非翻译区。沉默 CRNDE 后通过上调 miR-186 的表达,促进 miR-186 对靶基因 XIAP、Noggin、MAPK1 和 PAK7 的负性调控,抑制了 GSCs 的增殖、凋亡、迁移和侵袭;过表达 CRNDE 结果则与之相反。与 Lv-shCRNDE 和 Lv-miR-186 单用相比,两者联合应用能够显著抑制人 GSCs 裸鼠移植瘤的生长,延长荷瘤鼠生存时间。

【结论】 CRNDE 通过结合并负性调控 miR-186 的表达,减弱 miR-186 对靶基因 XIAP、Noggin、MAPK1、PAK7 的调节,影响 GSCs 的生物学行为。该研究能够为脑胶质瘤的治疗和药物研发提供新策略。

关键词: CRNDE;miR-186;胶质瘤干细胞;增殖;凋亡;迁移;侵袭

A-S2-44

家族性胆固醇血症患者 LDLR 基因新突变位点的鉴定与分析

杨 淇¹,范亮亮²,黄 皓²,郭 帅²,刘宇星²;指导教师:项 荣

1. 中南大学 2012 级临床医学五年制

2. 中南大学 2012 级生物学

【目的】 家族性高胆固醇血症(familial hypercholesterolemia, FH)主要是由于低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)基因突变而导致的常染色体显性遗传性疾病,其临床表现为多发黄色瘤、高水平血浆、低密度脂蛋白(LDL-C)、早发性冠心病等。本研究拟通过收集 FH 家系,并对其先证者及家系成员进行相关致病基因(LDLR、前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 PCSK9)的检测和分析,明确这些家系的血脂基因型,同时为血脂类疾