

一、项目名称：

Snail 通过调控 ABCB1 促进结直肠癌化疗耐药的机制研究

二、提名意见

本项目深入探讨了 EMT 重要转录因子 Snail 诱导结直肠癌化疗耐药的分子机制，发现 Snail 可通过直接结合多药耐药分子 ABCB1 基因启动子，促进其转录，诱导其编码蛋白 P-gp 的表达，增强细胞外排功能，导致耐药性的产生；同时揭示了 ABCB1/P-gp 介导新型化疗药物组蛋白去乙酰化酶抑制剂诱导耐药性的分子机制。该研究为解析肿瘤转移与化疗耐药之间的关系提供最新理论，另一方面也为 Snail 和 ABCB1/P-gp 作为潜在的治疗靶点克服结直肠癌化疗耐药提供了理论依据和实验基础。

三、项目简介

1、研究背景

结直肠癌严重威胁世界人民身体健康。目前，药物治疗是结直肠癌的主要治疗手段，然而，化疗耐药性的产生极大限制了治疗效果。因此，更好的理解产生化疗耐药性的潜在机制对成功治疗结直肠癌来说具有重大临床意义。研究发现，具有较强侵袭转移能力的肿瘤细胞往往在化疗过程中更容易产生耐药性。多年来，人们一直在探索这种现象的合理解释。最近关于 EMT 促进肿瘤侵袭转移的深入研究为找到此问题的合理答案提供了重要线索。值得注意的是：由转录因子 Snail 驱动的肿瘤细胞 EMT 转化所介导的侵袭转移总伴随着化疗耐药现象，具体机制尚未明确。因此，深入阐明 Snail 诱导结直肠癌化疗

耐药的潜在机制，对于预防肿瘤转移，提高结直肠癌化疗疗效具有重大的临床意义。

ABC 膜转运蛋白超家族介导的药物泵出增多是导致肿瘤多药耐药的重要机制之一。我们前期的研究结果发现过表达 **Snail** 上调了结直肠癌细胞中 **ABCB1** 基因的表达。**ABCB1** 是第一个被发现也是最重要的耐药相关的 ABC 转运蛋白，由其编码的蛋白质是 **P-gp**。**P-gp** 在一些肿瘤中的表达通常处于一种较低的状态，但随着肿瘤化疗的不断进行，**P-gp** 的表达开始逐渐增多，增加化疗药物的外排，使肿瘤细胞获得对多种化疗药物的耐药性，从而导致肿瘤化疗的失败，因此，**P-gp** 在肿瘤化疗耐药过程中的作用尤为重要。我们进一步发现过表达 **Snail** 上调了结直肠癌细胞中 **P-gp** 蛋白的表达水平。尽管如此，其中潜在的分子机制尚不清晰。对此问题的阐明将大大有助于对 **Snail** 介导肿瘤细胞 EMT 诱导结直肠癌化疗耐药机制的深入了解。

2、研究内容

（1）**Snail** 促进结直肠癌化疗耐药的途径和特性解析

（2）**Snail** 调控 **ABCB1/P-gp** 表达的分子机制研究

（3）**ABCB1/P-gp** 介导新型化疗药物组蛋白去乙酰化酶抑制剂耐药的机制探讨

3、研究目标

基于对肿瘤 EMT 转化过程中伴随肿瘤化疗耐药的认识，从多个层面解析 **Snail** 介导的 EMT 诱发结直肠癌化疗耐药的分子机制；探讨 **ABCB1/P-gp** 介导新型化疗药物组蛋白去乙酰化酶抑制剂耐药的分子

子机制；探求通过体内外抑制 Snail、ABCB1/P-gp 策略提升化疗疗效、减少肿瘤转移风险的可行性，最终为结直肠癌化疗治疗开辟一条有实际应用价值的新途径。

四、代表性论文专著目录

序号	论文名称	杂志名称	期刊页码	作者排名
1	转录因子 Snail 促进结直肠癌细胞对奥沙利铂耐药的机制研究	安徽医药	2017 (2):315-318	通讯作者
2	Histone deacetylase inhibitors regulate P-gp expression in colorectal cancer via transcriptional activation and mRNA stabilization.	Oncotarget	2016. 7, 31:49848.	第一作者
3	Sodium butyrate increases P-gp expression in lung cancer by upregulation of STAT3 and mRNA stabilization of ABCB1	Anti-Cancer Drugs	2018, 29:227-233	通讯作者
4	Discovery of traditional medicine monomers and their synthetic intermediates, analogs or derivatives for battling P-gp-mediated multi-drug resistant.	European Journal of Medicinal Chemistry	2018, 159:381-392	通讯作者

五、主要完成人

王昊，王保龙，钟文，石斌

六、主要完成单位

安徽省立医院