

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2014.04.009

MicroRNA-129-2 对人鼻咽癌 CNE1 细胞裸鼠移植瘤的抑制及其可能的机制

李玉媚¹, 王辉¹, 康敏², 陈伟¹, 张文宇¹, 胡楠¹, 欧和生¹(1. 广西医科大学药学院 广西区域性高发肿瘤早期防治研究重点实验室, 广西南宁 530021; 2. 广西医科大学第一附属医院耳鼻喉科, 广西南宁 530021)

[摘要] **目的:**探讨 microRNA-129-2(miR-129-2)对人鼻咽癌 CNE1 细胞裸鼠移植瘤生长的抑制作用及其可能的机制。**方法:**建立人鼻咽癌 CNE1 细胞裸鼠皮下移植瘤模型,按皮下注射的药剂将 32 只模型小鼠用随机数字表法分为 4 组:对照组(皮下注射生理盐水 0.2 ml/d)、空白质粒组(50 μg/只,0.2 ml/次,1 次/d)、顺铂(cisplatin, DDP)阳性对照组(1 mg/kg, 0.2 ml/次,1 次/d)、miR-129-2 组(50 μg/只,0.2 ml/次,1 次/d),共治疗 5 周,记录裸鼠体质量、肿瘤体积、肿瘤质量。流式细胞术检测各组移植瘤组织 S + G₂-M 期细胞比例,免疫组化和 Western blotting 方法检测 miR-129-2 对移植瘤组织中转录因子 SOX4 表达的影响。**结果:**成功建立 CNE1 细胞裸鼠皮下移植瘤模型,治疗第 22 天起,miR-129-2 组移植瘤的体积和质量均显著低于对照组和空白质粒组($P < 0.01$),而与 DDP 组始终无明显差异($P > 0.05$);5 周后,miR-129-2 组荷瘤小鼠的体质量显著高于其他 3 组(均 $P < 0.01$)。miR-129-2 组移植瘤组织 S + G₂-M 期细胞比例显著低于与对照组和空白质粒组($P < 0.01$),与 DDP 组无显著差异($P > 0.05$)。移植瘤组织 SOX4 表达显著高于瘤旁组织,miR-129-2 组和 DDP 组移植瘤组织内 SOX4 蛋白表达均较对照组显著降低(均 $P < 0.01$),且 miR-129-2 组 SOX4 蛋白表达显著低于 DDP 组($P < 0.05$)。**结论:**miR-129-2 对人鼻咽癌 CNE1 细胞裸鼠皮下移植瘤的生长有明显的抑制作用,其机制可能与 SOX4 表达下调有关。

[关键词] 微小 RNA-129-2;SOX4;鼻咽癌;移植瘤

[中图分类号] R739.63; R730.54

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2014)04-0408-05

Inhibitory effect of microRNA-129-2 on xenografted human nasopharyngeal carcinoma development and its possible mechanism

Li Yumei¹, Wang Hui¹, Kang Min², Chen Wei¹, Zhang Wenyu¹, Hu Nan¹, Ou Hesheng¹(1. Key Laboratory of Early Prevention and Treatment of High Incidence of Tumor of Guangxi, College of Pharmacy, Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi, China; 2. Department of Ear-Nose-Throat, Guangxi Medical University-Affiliated First Hospital, Nanning 530021, Guangxi, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the inhibitory effect of microRNA-129-2(miR-129-2) on xenografted human nasopharyngeal carcinoma development and SRY-related HMG-box transcription factor(SOX4) expression in nude mice. **Methods:** Nude mice were injected with human nasopharyngeal carcinoma CNE1 cells. Animals with confirmed tumor lesions were randomized into 4 treatment groups($n = 8$): saline control(subcutaneous injection of saline 0.2 ml/d), blank plasmid control(50 μg each mice in 0.2 ml daily), cisplatin(DDP)(1 mg/kg in 0.2 ml daily) and miR-129-2(50 μg each mice in 0.2 ml daily). At 5 weeks after treatment, body weight and tumor volume and weight were measured, the proportion of cells at S/G₂-M arrest in xenografted tumor cells was assessed by flow cytometry, and SOX4 protein content in xenograft tumors was assessed by immunohistochemical analysis and Western blotting. **Results:** In nude mice that developed nasopharyngeal carcinoma lesions after grafting of CNE1 cells, miR-129-2 led a significant decrease, comparable to that resulted from DDP treatment, in tumor volume and weight($P < 0.01$) whereas the control plasmid showed no effect

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81373403),广西硕士研究生科研创新资助项目(No. YCSZ2013031),广西卫生厅课题资助项目(No. Z202066),广西医科大学青年基金课题资助(No. 02604001020)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 81373403),the Graduate Research and Innovation Project of Guangxi Province(No. YCSZ2013031),the Research Foundation from the Regional Health Department of Guangxi Province(No. Z202066),and the Youth Foundation of Guangxi Medical University(No. 02604001020)

[作者简介] 李玉媚(1989-),女,广西南宁市人,硕士生,主要从事肿瘤分子药理学研究,E-mail:756234795@qq.com

[通信作者] 欧和生(Ou Hesheng,corresponding author),E-mail:hsou01@yahoo.com

($P > 0.05$), as compared with the non-treatment control 22 days after treatment. Mice in the miR-129-2 group were significantly heavier than all other three groups of animals ($P < 0.01$). The proportion of cells at S/G₂-M arrest was (37.95 ± 1.51)% in the non-treatment group, which was not different from the control plasmid group (36.75 ± 1.48)% but significantly decreased ($P < 0.01$) in the miR-129-2 group (31.81 ± 1.45)% and the DDP treatment group (32.34 ± 1.67)%. SOX4 protein content was significantly higher in tumors than in peritumoral tissues ($P < 0.05$). Both miR-129-2 and DDP significantly lowered SOX4 protein content in tumors ($P < 0.01$), but the effect of miR-129-2 was more pronounced. **Conclusion:** The small non-coding RNA molecule miR-129-2 is capable of suppressing the growth of xenografted human nasopharyngeal carcinoma through down-regulation of SOX4 expression in nude mice, thus possessing a therapeutic potential for nasopharyngeal carcinoma.

[**Key words**] microRNA-129-2(miR-129-2); SOX4; nasopharyngeal carcinoma; xenograft

[Chin J Cancer Biother, 2014, 21(4): 408-412]

50%以上 miRNA 位于肿瘤相关的基因组区域或脆性位点,并且多种肿瘤中存在 miRNA 异常表达^[1],提示 miRNA 可能在人类肿瘤形成中起重要作用。最新研究^[2-3]显示,miRNA 在鼻咽癌的病理、生理过程中起着至关重要的调节作用,其与鼻咽癌信号转导通路、肿瘤相关基因调控及肿瘤血管生成和侵袭转移等密切相关。此外,转录因子 SOX4(SRY-related HMG-box4)与癌细胞增殖、凋亡、侵袭和转移密切相关^[4]。miR-129-2 位于染色体 11p11.2, SOX4 基因位于染色体 6p22.3, miR-129-2 预测目标 mRNA 为 SOX4 mRNA^[5]。研究^[6]发现,鼻咽癌在治疗时大部分患者已属晚期(III-IV 期),单纯放疗疗效虽然在不断提高,但晚期患者疗效较差。然而,某些药物可以提高肿瘤细胞对顺铂(cisplatin, DDP)的敏感性,增加细胞质中 DDP 的浓度,并通过增强 DDP 敏感性来促进凋亡^[7]。本文探讨 miR-129-2 对人鼻咽癌移植瘤的抑制作用及对 SOX4 基因表达的影响。

1 材料与方法

1.1 主要试剂和实验动物

人鼻咽癌 CNE1 细胞系购自中国上海科学院, miR-129-2 表达质粒购自上海生物制品研究所。Lipofectamine™ 2000 转染试剂盒购自 Invitrogen 公司, DDP 购自山东省德州制药厂。SOX4 兔单抗购自 Santa Cruz 公司,质粒提取试剂盒购自广州锐博生物科技有限公司, ECL 购自 Invitrogen 公司。裸鼠(SPF 级)购自广西医科大学实验动物中心[合格证号:SCXK(桂)2009-0003]。

1.2 裸鼠皮下成瘤实验检测 miR-129-2 对肿瘤生长的影响

取对数生长期 CNE1 细胞经胰酶消化、离心收集、计数后重悬于无血清 1640 培养基中,配制成每 0.1 ml 含 3×10^6 个肿瘤细胞的悬液,在经紫外线消

毒的动物实验操作台上使用 1ml 无菌注射器将 0.2 ml 细胞悬液小心地注射于 BALB/c 裸鼠腋窝中部背侧皮下。观察裸鼠皮下种植瘤的生长情况及裸鼠的生长状态,当裸鼠皮下种植瘤直径长至 3~4 mm 时,则致瘤成功。将 32 只移植瘤裸鼠采取随机数字表法进行分组,共分为 4 个组:对照组,皮下注射生理盐水 0.2 ml/d,共 5 周;空白质粒组,皮下注射空白质粒[(50 μg/只, 0.2 ml/次, 1 次/d), 共 5 周;阳性对照组(DDP 组),皮下注射 DDP(1 mg/kg, 0.2 ml/次, 1 次/d),连续治疗 5 d,休息 5 d,依此类推,5 周共注射 20 d; miR-129-2 组,皮下注射 miR-129-2 质粒[(50 μg/只, 0.2 ml/次, 1 次/d), 共 5 周。

肿瘤接种后第 15 天开始,每 2~3 d 用游标卡尺测量移植瘤的长径(a)、宽径(b),计算肿瘤体积 ($V = \pi ab^2/6$),描绘移植瘤生长曲线图。用药后第 30 天(接种后 45 d),应用麻醉药品处死裸鼠,剥取移植瘤瘤体,用电子天平称质量(m),抑瘤率(%) = (1 - 处理组肿瘤 m / 对照组肿瘤 m) × 100%。

1.3 流式细胞术检测 miR-129-2 对移植瘤细胞增殖活性的影响

肿瘤组织用眼科剪刀剪碎,通过孔径 60 μm 尼龙网制成单体细胞,用 95% 乙醇固定。流式细胞仪检测前用 PBS 清洗 1 次,加 1 ml TritonX-100,室温下静置 10 min, PBS 洗涤后加 RNase 酶 1 ml, 37 °C 水浴振荡 10 min, 840 × g 离心 5 min, 弃上清液,加入 1 ml PI 染色,用 60 μm 孔径尼龙网过滤后于 4 °C 冰箱静置 20 min,流式细胞术检测移植瘤组织中处于 S + G₂-M 期细胞所占比例。

1.4 免疫组化方法检测 miR-129-2 对移植瘤组织 SOX4 蛋白表达水平的影响

将 miR-129-2 组移植瘤组织、对照组移植瘤组织及其瘤旁组织进行石蜡包埋,制备组织切片,加入非免疫血清室温下封闭 40 min。除去血清,滴加一

抗 SOX4 兔单抗 (1:500), 37 °C 下孵育 1 h。滴加山羊抗兔二抗 (1:300), 室温静置 20 min。DAB 显色、苏木精复染、盐酸酒精分化, 最后脱水、封片。以细胞质中出现棕黄色颗粒为阳性。应用 ImagePro® Plus 软件测定 IOD 值。

1.5 Western blotting 检测 miR-129-2 对移植瘤组织 SOX4 蛋白表达水平的影响

提取 miR-129-2 组、DDP 组和对照组移植瘤组织蛋白并用 BCA 法进定量。取 60 μg 蛋白行 8% SDS-PAGE, 接着电转至 PVDF 膜上。应用 5% 脱脂牛奶在室温下封闭 1 h, 加 SOX4 兔单抗 (1:100), 将其置于 4 °C 冰箱孵育过夜。TBST 洗膜 3 次, 加入 HRP 标记的山羊抗兔二抗 (1:200), 37 °C 孵育 45 min, TBST 洗膜 3 次。将膜与化学发光检测试剂反应 2 min, X 胶片在暗室感光, 显影、定影后, 应用 Quantity One 软件进行图像分析。

1.6 统计学处理

采用 SPSS16.0 统计软件分析, 计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组资料均数比较采用方差分析或双侧 *t* 检验。以 *P* < 0.05 或 *P* < 0.01 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 miR-129-2 抑制裸鼠鼻咽癌移植瘤的生长

各组裸鼠皮下接种肿瘤细胞 6 d 后均有瘤体形成, 成瘤率 100%。DDP 组和 miR-129-2 组移植瘤生长较缓慢, 从第 22 天开始肿瘤体积显著低于对照组和空白质粒组 [(0.28 ± 0.02) vs (0.50 ± 0.03)、(0.56 ± 0.05) cm³, 均 *P* < 0.01], 而与 DDP 组始终无明显差异 (*P* > 0.05)。其生长曲线见图 1。

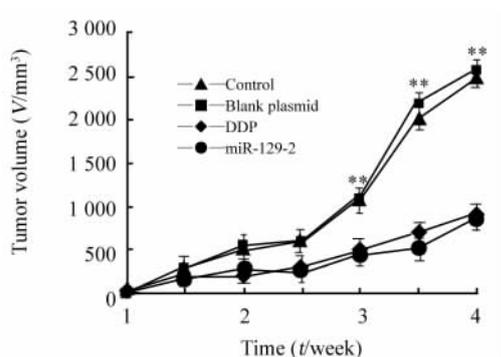


图 1 小鼠肿瘤体积生长曲线

Fig. 1 Growth curve of tumor volume in mice

** *P* < 0.01 vs DDP or miR-129-2 group

同样, miR-129-2 组移植瘤质量显著低于对照

组和空白质粒组(均 *P* < 0.01), 而与 DDP 组始终无明显差异 (*P* > 0.05), miR-129-2 组和 DDP 组抑瘤率分别为 60.36% 和 60.00%。

2.2 miR-129-2 不影响荷瘤裸鼠的体质量

治疗 5 周后, miR-129-2 组荷瘤小鼠的体质量显著高于对照组、空白质粒组和 DDP 组 [(23.69 ± 0.56) vs (19.25 ± 0.68)、(19.15 ± 0.76)、(19.63 ± 0.72) g, 均 *P* < 0.01], 而 DDP 组与对照组和空白质粒组没有显著差异 (*P* > 0.05)。提示, miR-129-2 对荷瘤裸鼠体质量无显著影响, 即无明显不良反应。

2.3 miR-129-2 抑制裸鼠鼻咽癌移植瘤细胞的增殖

流式细胞术检测各组裸鼠移植瘤细胞的增殖情况, 结果显示, miR-129-2 组 S + G₂-M 期细胞比例显著低于与对照组和空白质粒组 [(31.81 ± 1.45)% vs (37.95 ± 1.51)%、(36.75 ± 1.48)%], 均 *P* < 0.05], 与 DDP 组的 (32.34 ± 1.67)% 无显著差异 (*P* > 0.05)。提示 miR-129-2 能显著降低裸鼠移植瘤增殖能力。

2.4 miR-129-2 降低移植瘤组织中 SOX4 蛋白表达

免疫组化检测结果(图 2)显示, 对照组移植瘤组织中 SOX4 蛋白表达水平较瘤旁组织升高了 62% (1.00 ± 0.07 vs 0.38 ± 0.05, *P* < 0.01), miR-129-2 组移植瘤组织中 SOX4 蛋白表达水平较对照组降低了 43% (0.57 ± 0.05 vs 1.00 ± 0.07, *P* < 0.01)。结果提示, 鼻咽癌组织中 SOX4 表达异常增高, 而 miR-129-2 可以负调控 SOX4 的表达。

Western blotting 检测结果(图 3)显示, 与对照组相比, miR-129-2 组和 DDP 组移植瘤组织内 SOX4 蛋白表达均显著降低(均 *P* < 0.01), 并且 miR-129-2 组 SOX4 蛋白表达显著低于 DDP 组 (0.56 ± 0.02 vs 0.71 ± 0.02, *P* < 0.05)。

3 讨论

越来越多证据表明, 癌基因表达异常在癌变过程中起决定性作用, miRNA 在肿瘤组织和正常组织中表达谱有着显著差异, 在肿瘤形成中可能具有重要调节作用^[8-9]。在许多癌症中, miR-129-2 是一种表达下调的抑癌基因, 其对肿瘤细胞增殖、迁移和凋亡具有重要作用^[10-12], 而鼻咽癌的侵袭和转移是导致疾病恶化及死亡的主要原因^[13-14]。由此推测, miR-129-2 可能在鼻咽癌发生发展中过程中发挥重要作用。本课题组前期工作(未发表)发现, miR-129-2 能抑制鼻咽癌细胞生长, 促进其凋亡, 对鼻咽癌细胞迁移和侵袭具有强烈抑制作用, 并能显著减

少鼻咽癌细胞增殖相关基因 *SOX4* 和 mRNA 蛋白的表达。此外,本课题组研究^[15]证实,miR-129-2 通过负调控 *SOX4* 对食管癌的增殖、凋亡、迁移、侵袭具有重要作用。本研究发现,miR-129-2 治疗能够抑制鼻咽癌 CNE1 细胞裸鼠移植瘤的生长,同时对裸鼠

体质量增加无明显影响,并且降低移植瘤组织内 *SOX4* 的表达,其可能是通过此机制促进鼻咽癌细胞凋亡,抑制其增殖,对延缓鼻咽癌侵袭和转移起重要作用。

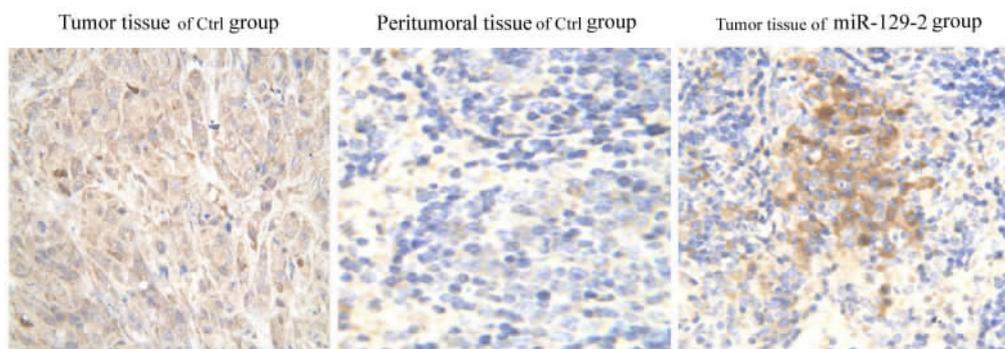


图2 miR-129-2 降低移植瘤组织中 *SOX4* 蛋白表达(×200)

Fig. 2 miR-129-2 inhibited the expression of *SOX4* in tumor tissue(×200)

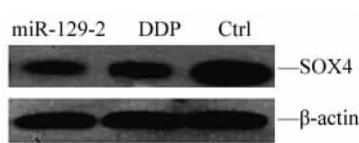


图3 miR-129-2 较 DDP 更强烈地抑制移植瘤组织内 *SOX4* 蛋白的表达

Fig. 3 Inhibitory effect of miR-129-2 on *SOX4* protein expression was significantly higher than that of DDP

miRNA 和转录因子对基因与基因组进行调控,具有广泛反式作用和相互作用^[16-17],大多数基因组中的基因并非仅由一个转录因子或者 miRNA 单独控制,转录因子和 miRNA 内部相互协同作用已成为调控基因的分子作用机制^[18]。研究^[19]发现,miR-24 在心肌梗死后通过激活促凋亡信号对心功能进行调控,而 GATA2 和 P21 激活的蛋白激酶 Pak1 可能是 miR-24 促凋亡的靶点之一。此外,miR-17/20 通过负调节 cyclin D1 的翻译,抑制乳腺癌细胞增殖和肿瘤集落形成,抑制细胞进入 S 期^[20]。由此推测,miR-129-2 可能是 *SOX4* 的调节因子,miR-129-2 特定位点的核苷酸发生突变或能对 *SOX4* 产生不同程度的抑制作用。

综上所述,miR-129-2 对移植瘤的生长具有明显抑制作用,其可能通过对 *SOX4* 基因表达的负调控对肿瘤的发生发展起重要作用,且无明显不良反应,

miR-129-2 具有成为鼻咽癌基因治疗新靶点的潜力。但 miR-129-2 与 *SOX4* 相互作用的分子机制尚不清楚,有待进一步的探究。

[参 考 文 献]

- [1] Dmitriev P, Barat A, Poleskaya A, et al. Simultaneous miRNA and mRNA transcriptome profiling of human myoblasts reveals a novel set of myogenic differentiation-associated miRNAs and their target genes [J]. BMC Genomics, 2013, 14(6): 265-274.
- [2] Zeng X, Xiang JJ, Wu MH, et al. Circulating miR-17, miR-20a, miR-29c, and miR-223 combined as non-invasive biomarkers in nasopharyngeal carcinoma [J]. PLoS ONE, 2012, 7(10): e46367.
- [3] Wong TS, Man OY, Tsang CM, et al. MicroRNA let-7 suppresses nasopharyngeal carcinoma cells proliferation through downregulating c-Myc expression [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2011, 137(3): 415-422.
- [4] Huang HY, Cheng YY, Liao WC, et al. *SOX4* transcriptionally regulates multiple SEMA3/Plexin family members and promotes tumor growth in pancreatic cancer [J]. PLoS ONE, 2012, 7(12): e48637.
- [5] Chen X, Zhang L, Zhang T, et al. Methylation-mediated repression of microRNA 129-2 enhances oncogenic *SOX4* expression in HCC [J]. Liver Int, 2013, 33(3): 476-486.
- [6] Chen MY, Jiang R, Guo L, et al. Locoregional radiotherapy in patients with distant metastases of nasopharyngeal carcinoma at diagnosis [J]. Chin J Cancer, 2013, 32(11): 604-613.
- [7] Liu RY, Dong ZZ, Liu GJ et al. Role of eIF3a in regulating cisplatin sensitivity and nucleotide excision repair of nasopharyngeal carcinomas [J]. Oncogene, 2011, 30(48): 4814-4823.
- [8] Wang D, Qiu CX, Zhang HJ, et al. Human microRNA oncogenes

- and tumor suppressors show significantly different biological patterns; From functions to targets [J]. PLoS ONE, 2010, 5(9): e13067.
- [9] Chen XJ, Zhang L, Zhang T, et al. Methylation-mediated repression of microRNA 129-2 enhances oncogenic SOX4 expression in HCC [J]. Liver Int, 2013, 33(3): 476-486.
- [10] Huang YW, Liu JC, Deatherage DE, et al. Epigenetic repression of microRNA-129-2 leads to overexpression of SOX4 oncogene in endometrial cancer [J]. Cancer Res, 2009, 69(23): 9038-9046.
- [11] Yu XC, Song HJ, Xia T, et al. Growth inhibitory effects of three miR-129 family members on gastric cancer [J]. Gene, 2013, 532(1): 87-93.
- [12] Shen R, Pan S, Qi S, et al. Epigenetic repression of microRNA-129-2 leads to overexpression of SOX4 in gastric cancer [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 394(4): 1047-1052.
- [13] Lee BS, Kang S, Kim KA, et al. Met degradation by SAIT301, a Met monoclonal antibody, reduces the invasion and migration of nasopharyngeal cancer cells via inhibition of EGR-1 expression [J]. Cell Death Dis, 2014, 10(5): e1159.
- [14] Liu X, Liu LZ, Mao YP, et al. Prognostic value of magnetic resonance imaging-detected cranial nerve invasion in nasopharyngeal carcinoma [J]. Br J Cancer, 2014, 110(6): 1465-1471.
- [15] Kang M, Li Y, Liu W, et al. miR-129-2 suppresses proliferation and migration of esophageal carcinoma cells through downregulation of SOX4 expression [J]. Int J Mol Med, 2013, 32(1): 51-58.
- [16] Makeyev EV, Maniatis T. Multilevel regulation of gene expression by microRNAs [J]. Science, 2008, 319(5871): 1789-1790.
- [17] Poos K, Smida J, Nathrath M, et al. How microRNA and transcription factor co-regulatory networks affect osteosarcoma cell proliferation [J]. PLoS Comput Biol, 2013, 9(8): e1003210.
- [18] Zhang R, Min W, Sessa WC. Functional analysis of the human endothelial nitric oxide synthase promoter AP1 and GATA factors are necessary for basal transcription in endothelial cells [J]. J Biol Chem, 1995, 270(25): 15320-15326.
- [19] Fiedler J, Jazbutyte V, Kirchmaier BC, et al. MicroRNA-24 regulates vascularity after myocardial infarction [J]. Circulation, 2011, 124(9): 720-730.
- [20] Yu Z, Wang C, Wang M, et al. A cyclin D1/microRNA 17/20 regulatory feedback loop in control of breast cancer cell proliferation [J]. J Cell Biol, 2008, 182(3): 509-517.
- [收稿日期] 2014 - 03 - 12 [修回日期] 2014 - 05 - 20
[本文编辑] 黄静怡

· 科技动态 ·

恶性疟原虫感染的红细胞可能通过囊泡传递抗性

疟疾是世界十大传染病之一,多发于非洲、东南亚、南美洲。由于疟疾的危害很大,会损伤人类的各种组织器官,发病的症状各不相同,所以在各个地方有着不同的称呼:“瘧气”、“打摆子”、“冷热病”等等。后来经过科学家的探索,发现疟疾是一种经蚊子传播到人体内的疟原虫引起的疾病,由于疟疾能够感染人的红细胞,并且周期性地爆发,所以才有了周期性发热的典型病症。随着科学技术的发展,一个个疟疾的特效药被陆续开发出来,最主要的有氯喹、伯奎以及青蒿素类药物。但是疟疾一直没有能被人类消灭,最主要的原因之一是出现了具有耐药性的恶性疟疾。

Alan F. Cowman 教授是澳洲研究恶性疟疾的专家,他的研究团队发现,具有两种抗性的疟疾在感染了人的红细胞之后能够互相传递抗性,将感染了这两种疟疾株的红细胞共培养,能够产生同时具有两种抗性的疟疾株。这种传递过程依赖于共培养的时间和培养上清的体积,但药物的压力更是促使带有抗性的疟疾传递抗性的重要原因之一。通过原子力显微镜观察发现,这种抗性的传递是通过远距离的囊泡运输实现的。作者找到了影响这个囊泡运输过程的关键分子酪氨酸磷酸酶 2(protein tyrosine phosphatase, PTP2), PTP2 基因缺失的疟疾株抗性传递的能力明显减弱,这一发现可能为筛选抑制抗性传递的药物提供实验基础。

本研究揭示了疟疾传播药物抗性的机制,提示了其他的寄生虫也可能通过类似的途径产生和传播药物抗性。在此基础之上,还有一些值得深入探索的问题,比如这种传递抗性的囊泡是否与疟疾的免疫逃逸相关? 或与机体识别疟原虫的抗原提呈相关? 人们将来或许可以对这种传递抗性的囊泡进行改造,使之能够传递诱导疟原虫死亡的信号,以此开发出治疗疟疾的新方法。

[胡翔 摘译, 韩超峰 审阅。Regev-Rudzki N, Wilson DW, Carvalho TG, et al. Cell, 2013, 153(5): 1120-1133.]