多篇文章解读肿瘤异质性的发生及研究进展

作者：writer 来源：本站

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/1027.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

2018年6月29日讯，肿瘤异质性是指同一种恶性肿瘤在不同患者个体间或者同一患者体内不同部位肿瘤细胞间从基因型到表型上存在的差异。近年来，科学家们在肿瘤异质性研究领域取得了重要的成果，对相关研究进展分享给大家!

【1】PLoS ONE：科学家开发出了一种能在液体活检中研究肿瘤异质性的强大新技术

doi：10.1371/journal.pone.0193689

近日，一项刊登在国际杂志PLOS ONE上的研究报告中，来自德国海涅大学(Heinrich Heine University)医院的研究人员通过研究开发出了一种研究癌症异质性的新方法;这种强大的精简方法能够通过单一的血液检测来对循环肿瘤细胞(CTCs)的全基因组拷贝数进行分析，相比当前复杂昂贵的检测手段而言，这种单管单步骤方法能够检测单一肿瘤细胞中的绝对拷贝数改变(CNA)，相比常规的基因组分析步骤而言，这种新方法还能以较低的成本保持较高的准确度，这或为后期研究人员开发基因组驱动的靶向性疗法以及在液体活检中对患者的疾病进展进行检测提供了新的思路和希望。

肿瘤细胞的基因组通常会经历多个异常事件，而这些均与肿瘤生物背后发生的机制密切相关，同时其也能反映在整个基因组的CNA剖面上，而最近研究人员对多种癌症类型进行的研究也都阐明了这一事实，即肿瘤细胞所发生的异常改变模式与癌细胞对不同类型药物耐受性的增加直接相关，这些药物包括经典化疗、PARP抑制剂乃至免疫检查点抑制剂等。

【2】Nature子刊：如何解决黑色素瘤肿瘤异质性

肿瘤内异质性(intratumor heterogeneity)是导致抗癌疗法失败和患者死亡的关键原因之一，也是研究人员力图解决的重要课题。日前，荷兰癌症研究所(The Netherland Cancer Institute)和Genmab公司的研究人员在《Nature Medicine》杂志上发表的研究表明，使用靶向AXL的抗体药物偶联物(antibody-drug conjugate，ADC)能够杀伤特定黑色素瘤细胞。这种疗法与BRAF/MEF抑制剂构成的三重组合疗法可能改进对黑色素瘤患者的疗效。

在黑色素瘤中BRAF信号通路是一个重要信号通路，在BRAF基因上出现的突变会促进肿瘤细胞的增生。诊对这一靶点而开发的BRAF/MEK抑制剂组合疗法是目前的标准疗法，通常对黑色素瘤患者很有效，但是荷兰癌症研究所发表的这项最新研究表明，有很多肿瘤还是会对这一疗法产生抗性。

研究人员发现，许多对BRAF/MEK抑制剂产生抗性的肿瘤细胞都会在细胞表面高度表达一种称为AXL的受体酪氨酸激酶。因此，开发以AXL为靶点的治疗方法理所当然地成为他们研究的目标。

【3】Hepatology：单细胞分析揭示肝癌遗传异质性出现的重要原因

doi：10.1002/hep.29778

肝细胞癌是肝硬化患者死亡的主要原因，而肝癌的分子发病机制非常复杂且具有分子异质性。癌症遗传的异质性不仅表现在不同患者之间，即使是同一患者的不同肿瘤结节，甚至是同一个结节中也存在差异。肝细胞癌的分子异质性部分归因于肝癌干细胞的存在，被各种细胞表面标志物区分的不同癌症干细胞群体可能包含不同的癌症驱动基因，这就为找到分子靶向性治疗方法带来了巨大挑战。

来自美国NIH的华人学者Xin Wei Wang带领研究团队在单细胞水平对肝癌干细胞的异质性进行了全面分析，揭示了肝癌遗传异质性的重要原因。

【4】Cancer Cell：表观遗传的肿瘤异质性

doi：ll.2016.03.009

表观遗传学修饰可以在不改变DNA序列的情况下调控基因的活性，广泛参与了细胞对基因表达的控制，在细胞生长、细胞分化、细胞增殖和疾病状态中起到了关键性的作用，由此不少科学家都展开了表观遗传与癌症发生发展的研究。肿瘤异质性现象很早就被科研人员所关注，最常见的现象比如肿瘤细胞系建立过程中只有一部分细胞能无限繁殖，裸鼠成瘤实验需要上百万细胞等，这些都说明存在肿瘤细胞异质性现象。此前也有研究显示化疗药物和靶向药物作用下就有相对耐药亚群存在，肿瘤细胞群中不同细胞有不同耐药能力。

2012年，来自加拿大的一组研究人员发现，来自同一遗传谱系的个体肿瘤细胞克隆在其存活率、生长动态及对某一化疗药物的反应方面存在着广泛的差异。

【5】Nature提出肿瘤异质性和耐药性的罪魁祸首

近日，由Ludwig癌症研究所的Paul Mischel和加州圣地亚哥医学院的Vineet Bafna共同领导的跨学科的一项新研究发现，在所分析的40%的肿瘤细胞系中，非染色体DNA(ecDNA)表达驱动肿瘤生长和存活相关的致癌基因的多个拷贝，并且可能有助于肿瘤的异质性和进化。文章已发表在Nature杂志上。

肿瘤异质性是指同一种恶性肿瘤在不同患者个体间或者同一患者体内不同部位肿瘤细胞间从基因型到表型上存在的差异。这种差异发生在不同个体中可表现出不同的遗传背景如染色体量与质的差异，不同细胞病例类型、不同临床阶段不同分化程度细胞演进的多样性，同质肿瘤在分子水平也存在显着差异：比如基因表达谱、网络调控、突变谱等方面的不同。

发生在同一肿瘤患者体内可表现出不同部位肿瘤细胞间的突变基因谱和生物学特性等方面的不一致，体现了恶性肿瘤在演进过程中的高度复杂性和多样性。

【6】Nat Med：：Treg细胞异质性决定结肠癌亚型及免疫疗法策略

doi：10.1038/nm.4086

调节性T细胞(Treg)通常表达FoxP3转录因子，因此FoxP3也被认为是Treg的lineage marker。Treg参与了多种免疫的调节过程，在肿瘤发病过程中，Treg往往扮演者帮凶的角色：它能够通过抑制抗肿瘤免疫反应导致肿瘤的生长以及恶化。不过，在针对结肠癌的研究中却出现了彼此矛盾的结果：一些研究发现Treg确实能够促进肿瘤的恶化，但另外一些研究却指出结肠癌组织中的Treg的增多能够有效抑制肿瘤的生长。针对这一问题，来自日本大阪大学的Shimon Sakaguchi课题组进行了深入研究，相关结果发表在最近一期的《nature medicine》杂志上。

首先，作者基于之前的研究，认为表达FoxP3的Treg细胞并不是匀质化的，这一类群的细胞内部还可以再细分为多种细胞类型。基于FoxP3以及CD45RA的表达水平的差异，外周血中的Treg可以分为三个亚群：FoxP3 low CD45RA+(天然Treg细胞，F1亚群);FoxP3 high CD45RA-(经过抗原激活的效应Treg细胞，F2亚群);以及最为特殊的FoxP3 low CD45RA-(F3亚群)。F3亚群的Treg细胞非但不具有抑制免疫反应的能力，而且还具有促炎性的作用。因此，作者针对以上三种不同类型的Treg亚群细胞在结肠癌免疫反应中的作用进行了研究。

【7】肿瘤细胞的异质性，你了解多少?

由Bellvitge生物医学研究所(IDIBELL)表观遗传学和癌症生物学计划(PEBC)的主任Manel Esteller博士、ICREA研究员和巴塞罗那大学(UB)的遗传学教授领导的一项新研究发现，大肠肿瘤表现出涉及到该病临床过程的后生异质性。描述这一发现的论文已经发表在《胃肠病学》杂志上。

肿瘤异质性是指同一种恶性肿瘤在不同患者个体间或者同一患者体内不同部位肿瘤细胞间从基因型到表型上存在的差异。这种差异发生在不同个体中可表现出不同的遗传背景如染色体量与质的差异，不同细胞病例类型、不同临床阶段不同分化程度细胞演进的多样性，同质肿瘤在分子水平也存在显著差异：比如基因表达谱、网络调控、突变谱等方面的不同。发生在同一肿瘤患者体内可表现出不同部位肿瘤细胞间的突变基因谱和生物学特性等方面的不一致，体现了恶性肿瘤在演进过程中的高度复杂性和多样性。

【8】Cell 子刊：前列腺癌发病率与异质性存在种族差异

doi：10.1016/j.trecan.2016.01.005

最近一篇发表在Cell子刊Trends in Cancer的文章指出，前列腺癌发病率和异质性存在种族差异。前列腺癌是一种临床肿瘤分子异质性疾病，相比其他瘤种存在着明显的肿瘤异质性，不同亚型的前列腺癌患者在DNA水平、表观遗传学等分子水平上的存在巨大差异。其肿瘤异质性在很大程度影响到前列腺癌患者的早期诊断、治疗和预后监测。

目前对于前列腺癌的临床预后分型仍不够精确。近年来，前列腺癌在不同种族的发病率差异成为流行病学研究的关注点之一。在目前看来，引起前列腺癌在不同种族人群中发病率存在差异的分子机制仍知之甚少。

几组研究结果表明，在非裔美国人男性人群中前列腺癌患者的血清中往往出现较高水平的雌二醇和前列腺特异性抗原(PSA)。同时非裔男性人群在癌症晚期的整体生存水平相比高加索人群要差很多。相比之下，在美国，亚洲男性和亚裔美国人在前列腺癌发病率要低很多。但尽管亚洲男性在前列腺癌的发病率相对较低，但是事实上在亚洲的男性更容易发展为前列腺癌晚期，原因可能

是缺乏癌症早期检测所需的分子筛查方法和肿瘤异质性筛查诊断工具等现实原因。

【9】两篇Nature文章同时发现导致乳腺癌异质性的关键突变

doi：10.1038/nature14665

近日，来自比利时的科学家在著名国际学术期刊nature在线发表了一项最新研究进展，他们在癌基因PIK3CA中发现一个重要突变，可能是导致乳腺肿瘤异质性产生的重要原因。

乳腺癌是女性中一种非常常见的癌症类型，同时乳腺癌包含多种异质性肿瘤类型，可根据不同的组织学和分子特征分为不同亚型。PIK3CA和TP53是乳腺癌中两个常见突变基因，已经有研究发现这两个基因发生突变与多种不同类型的人类乳腺癌具有相关性。但目前导致PIK3CA诱导的肿瘤异质性的细胞来源和分子机制仍不清楚。

在这项研究中，研究人员利用一种遗传方法在小鼠中发现了PIK3CA诱导肿瘤的细胞来源以及PIK3CA基因上发生突变对肿瘤异质性的影响。他们利用小鼠模型发现Pik3ca H1047R突变在基底细胞中以生理水平表达，能够诱导形成luminal ER+PR+肿瘤，而利用另外一种小鼠模型发现，该突变在luminal细胞中表达也会诱导形成luminal ER+PR+肿瘤或基底样ER-PR-肿瘤。

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发