

---

# 科学家如何聚焦关键癌基因研究 解读癌症发病机制及新型疗法？

作者：writer 来源：本站

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/1245.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7月25日讯，多篇研究报道，来共同解读科学家们如何聚焦癌基因研究，来阐明诱发癌症的分子机制以及开发新型癌症疗法。与大家一起学习!

## 【1】Nat Med：以全新视角分析古老癌基因 寻找克制多种癌症的新疗法

doi：10.1038/s41591-018-0022-x

KRAS是癌症发生过程中最常见的一种突变基因，同时也是被科学家们广泛研究的一种基因，在PubMed上搜索KRAS关键词可以得到9000多条搜索结果，大部分的研究都重点分析了该基因在突变状态下的致癌角色，但一种基因转变成为癌基因或许有多种方法。

近日，一项刊登在国际杂志Nature Medicine上的研究报告中，来自MIT博德研究所和哈佛大学的研究人员对致癌基因在正常状态下(野生型形式)的癌症进行了研究，这种基因会不断复制，就好像癌细胞会存在一百甚至更多的基因拷贝一样，研究者发现，这种肿瘤或许比我们认为的更要常见，而且他们也能够提出治疗这种癌症的独特方法。

当KRAS发生突变时，细胞就会产生正常的蛋白产物，但这种蛋白通常会处于活性状态，其会告诉细胞不断生长和分裂;当KRAS并未突变但却发生增殖时，最后的结果也是相同的，即细胞会过度生长，但其机制似乎有点不同，由于相比正常状态下细胞会产生更多的基因拷贝，因此其就会产生大量的KRAS突变，同时还会压制细胞中的生长信号。

## 【2】Dev Cell：揭秘抑癌基因新功能!发现结直肠癌的新诱因!

doi：10.1016/j.devcel.2018.02.013

结肠癌是癌症相关死亡最常见的第二大诱因。长期以来，科学家们都知道APC蛋白在预防结直肠癌中发挥着关键作用。APC失活会促使结直肠癌的发生，而APC失活导致了几乎80%的结直肠癌。来自达特茅斯诺里斯棉花癌症中心的Yashi Ahmed博士实验室的研究人员与范德堡大学Ethan Lee博士课题组及迈阿密大学西尔维斯特综合癌症中心的David Robbins博士课题组合作，发现了这个结肠癌基因的有一个新功能：APC可以阻止几个结肠癌激活因子的活动。

APC在一个允许细胞与周围细胞交流的信号通路中发挥作用。当APC失活后，这个信号通路失控

---

，从而促使结肠癌发展。而APC在这个通路中具体怎么发挥作用仍然是一个未解之谜。长期以来的观点是APC只有一个功能：破坏该通路中的一个激活子，防止通路过度活化。我们的研究结果令人惊讶，APC实际上还具有第二个作用：扮演着这条信号通路中几个激活因子的刹车角色。Ahmed说道。这项工作刷新了我们关于这个基因如何工作的认知，表明APC的作用比之前认为的更广泛、更多样化。

### 【3】Mol Cell Biol：SRC增加明星癌基因mRNA表达促进乳腺癌进展

doi：10.1128/MCB.00463-17

MYC基因对乳腺癌细胞的增殖和癌症进展都非常重要，在乳腺癌细胞内MYC的mRNA维持在很高水平，并且经常不依赖于基因扩增。众所周知MYC基因表达的产物能够在转录水平、转录后水平和翻译后水平得到多层次调控，但是乳腺癌细胞中MYC的mRNA究竟以何种机制维持高水平还不得而知。

在最近一项发表在国际学术期刊Molecular and Cellular Biology上的研究中，来自美国的研究人员发现呈雌激素受体(ER)阳性的乳腺癌细胞受到雌激素刺激会通过SRC依赖性的RNA结合蛋白N-IMP1使MYC的mRNA得到稳定。

研究人员还发现在缺少雌激素刺激的情况下，肿瘤抑制因子p53的缺失会增加MYC的mRNA水平。但是在携带野生型p53的细胞中，SRC仍然能够越过p53对细胞周期的抑制，在雌激素刺激下使细胞进入细胞周期。

### 【4】Nat Med：受癌基因影响的免疫环境调控了前列腺癌的恶化

doi：10.1038/nm.4463

癌症免疫疗法，即通过激活患者的免疫系统抵抗癌症，是如今癌症治疗领域革命性的突破。然而，临床试验结果表明只有一小部分患者对该疗法有阳性的结果，因此，不同类型癌症的差异性或许是免疫疗法广谱性不足的原因。

如今，来自BIDMC的研究者们发现前列腺癌的遗传差异决定了原发性前列腺肿瘤浸润组织中免疫细胞的组成。这些免疫细胞反过来能够影响肿瘤的发展以及治疗后的效果。相关结果发表在最近一期的《Nature Medicine》杂志上。研究表明，基于这一认识能够更好地为患者提供靶向性的治疗方法，从而提高癌症的治疗效果。

### 【5】Cancer Res：徐州医科大发现促进乳腺癌侵袭转移的新癌基因

doi：10.1158/0008-5472.CAN-17-0883

多聚嘧啶通道结合蛋白1(PTBP1)也被称为hnRNP1，属于广泛表达的核内不均一核糖体蛋白(hnRNP)家族。它的主要功能是结合靶基因的mRNA，调控其可变剪接或mRNA的稳定性。许多研究已经证明PTBP1异常表达与肿瘤的发生、发展密切相关。PTBP3是该家族中一个研究相对较少的成员。

最近在一项发表在国际学术期刊Cancer Research上的研究中，来自徐州医科大学的郑骏年教授等

---

人发现PTBP3能够诱导乳腺肿瘤细胞发生上皮间充质转化，并促进肿瘤细胞的侵袭性生长和转移。PTBP3的表达上升与乳腺癌的淋巴结转移、组织学分级、TNM分期以及病人的5年不良生存率都存在显著相关性。

**【6】Oncotarget：新型乳腺癌药物能击败诱发多种类型癌症的癌基因-Ras**

doi：10.18632/oncotarget.21660

很多科学家都认为，阻断癌基因Ras的功能是癌症治疗的必杀技，因为这些基因的突变会驱动癌症多种不同类型癌症的发展，人类机体中存在三种不同的Ras基因：H-Ras、K-Ras和N-Ras，这些Ras基因和癌症的发生直接相关；近日，一项刊登在国际杂志Oncotarget上的研究报告中，来自弗吉尼亚联邦大学Massey癌症中心的研究人员通过研究发现，一种批准的乳腺癌药物来那替尼(neratinib)不仅能够阻断Ras基因的功能，还能够阻断其它多个致癌基因的功能。

这项研究中，研究人员想通过研究确定是否药物来那替尼单独使用或同其它药物制剂联合使用，能够帮助杀灭非小细胞肺癌细胞(NSCLC)，这类癌细胞会对药物阿法替尼(afatinib)产生耐药性，阿法替尼和来那替尼被认为能够抑制EGFR和HER2激酶的功能，这些激酶能够调节癌细胞的生长以及化疗耐药性；阿法替尼类似于来那替尼，然而来那替尼却能够不可逆地将其吸附到EGFR和HER2激酶上，这种吸附作用就能够永久阻断受体的功能，诱发细胞被靶向降解，如今研究者发现，药物来那替尼实际上能够杀灭对阿法替尼耐药的NSCLC细胞。

**【7】Science：癌基因蓝图绘制成功，或能推动个体化医疗的进程**

doi：10.1126/science.aan2507

在最近发表在《Science》杂志上的一篇文章中，研究者们绘制出了与主流癌症相关的病理学基因蓝图，展示了每个蛋白表达水平的差异究竟会对患者的生存期产生怎样的影响。这一蓝图的成功绘制将助力于精准医疗与个体化癌症治疗的发展。

这一蓝图是基于对8000名患者的17中主要癌症类型进行分析而得出的，此外还加入了患者的存活数据。利用超级计算机技术，总共能够对2.5PB的数据进行分析，并声称超过900000份存活图表，它们详细地描述了体内蛋白质以及RNA的表达差异与患者临床存活时间的关系。

"人类蛋白质蓝图计划"联盟的主任同时也是该蓝图的主要领导之一Mathias Uhlen教授称："这项研究与以前的癌症相关研究都不相同，它并没有专注于癌症特有的突变，而是对癌症相关突变引发的下游效应进行了系统性的分析。我们第一次发现了基因的表达差异对于患者寿命的影响，这就是大数据在临床研究中的意义。它也提醒我们研究者们要时刻注重数据的共享与相互学习"。

**【8】Cell：首次构建出人癌基因依赖图谱，有助鉴定出潜在新的治疗靶标**

doi：10.1016/j.cell.2017.06.010

在一项新的研究中，来自美国哈佛大学-麻省理工学院布罗德研究所(以下称布罗德研究所)和达纳-法伯癌症研究所的研究人员构建出肿瘤细胞存活所依赖的基因的综合图谱。相关研究结果发表在2017年7月27日的Cell期刊上，论文标题为Defining a Cancer Dependency Map。

---

这个由布罗德研究所和达纳-法伯癌症研究所发起的项目旨在发现肿瘤细胞存活和生长所依赖的基因。

英国伦敦癌症研究所药物发现专家Paul Workman教授(未参与这项研究)说，这项重要的研究阐明了人癌细胞如何依赖于特定的基因。鉴定出的这些基因可能是发现新的靶向疗法的药物开发靶标。

这项研究人员研究了代表着20多种癌症的500多种不同的人癌细胞系。这些癌细胞系是科学家们能够在实验室中持续培养的细胞，而且他们研究了关闭上千个基因的影响。

### 【9】Cell：癌基因遗传平衡或会影响患者对癌症疗法的反应

doi：10.1016/j.cell.2017.01.020

进行癌症疗法的选择越来越需要确定肿瘤细胞中是否含有一些特殊突变的癌基因会驱动癌细胞异常生长，并且确定是否癌细胞会对特殊药物耐受或敏感，近日来自加州大学旧金山分校的研究人员就通过研究发现，以常见的癌基因KRAS突变为例，患者对疗法的反应往往会随着肿瘤的不断进化而发生改变，相关研究刊登于国际杂志Cell上。

研究者指出，从肿瘤细胞基因组的DNA序列中鉴别出独特的异常表现或许能够帮助研究人员指导癌症疗法的决策，而癌基因KRAS失衡或许也会成为极具临床价值的遗传特点。文章中，当研究人员对能够产生多种不同白血病的小鼠进行研究时，他们鉴别出了一种特殊的离群情况，也就是说，在疗法之前这种癌症势头非常凶猛，其对MEK抑制剂靶向疗法的反应会持续下去，或者说癌细胞会随着时间对药物产生耐受性，这些因素都会驱动研究人员探究特殊遗传改变和不同疗法反应之间的关联。

### 【10】Cancer Res：华人科学家发现经典癌基因Myc的新合作伙伴

doi：10.1158/0008-5472.CAN-16-1663

最近，澳大利亚儿童癌症研究所的华人科学家Tao Liu带领研究团队在国际学术期刊Cancer Research上发表了一项最新研究进展，他们发现了治疗一种神经母细胞瘤的新潜在靶点。

Myc癌蛋白通过调节其他癌基因的表达发挥促肿瘤形成作用。其靶基因启动子区域的Myc应答元件发生H3K79甲基化是Myc诱导转录激活的严格先决条件，而到目前为止DOT1L是已知的唯一一个能够催化H3K79发生甲基化的组蛋白甲基转移酶。研究人员对该分子是否参与了Myc介导的肿瘤形成和进展进行了研究。

在这项研究中，他们发现N-Myc通过与DOT1L基因的启动子结合能够上调DOT1L的mRNA和蛋白表达。利用shRNA敲低DOT1L的表达能够抑制N-Myc靶基因ODC1和E2F2的mRNA和蛋白表达。DOT1L可以与N-Myc蛋白的Myc Box II结构域结合，敲低DOT1L能够减少组蛋白H3K79的甲基化以及N-Myc蛋白与ODC1和E2F2基因启动子的结合，从而抑制神经母细胞瘤细胞的增殖。

---

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](http://www.iikx.com)转发