食道癌缉凶！诺奖“明星因子”“同伙”锁定

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/13814.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！

食道癌缉凶！诺奖“明星因子”“同伙”锁定。日本科学家山中伸弥曾将4种转录因子组合在一起，让成纤维细胞转化成为多能干细胞，并将这种多能干细胞命名为诱导性多能干细胞（iPS），这项工作于2012年获得诺贝尔奖。其中一种转录因子SOX2因此名声大振，成为生命科学领域的明星因子。

5月10日，美国哈佛大学医学院丹娜·法伯癌症研究所教授Adam Bass研究团队在《自然—遗传学》发表论文——Reprogramming of the esophageal squamous carcinoma epigenome by SOX2 promotes ADAR1 dependence。


nature genetics

ARTICLES

https://doi.org/10.1038/s41588-021-00859-2

Check for updates

Reprogramming of the esophageal squamous carcinoma epigenome by SOX2 promotes ADAR1 dependence

Zhong Wu[1,2,15], Jin Zhou[1,2,15], Xiaoyang Zhang[1,2,3,15], Zhouwei Zhang[1,2], Yingtian Xie[4], Jie bin Liu[1], Zandra V. Ho[2], Arpit Panda[1,5], Xintao Qiu[4], Paloma Cejas[4], Israel Cañadas[1,13], Fahire Goknur Akarca[1], James M. McFarland[2], Ankur K. Nagaraja[1,2,14], Louisa B. Goss[1], Nikolas Kesten[1,4], Longlong Si[6], Klothilda Lim[4], Yanli Liu[3], Yanxi Zhang[1], Ji Yeon Baek[1], Yang Liu[1,2], Deepa T. Patil[7], Jonathan P. Katz[8], Josephine Hai[1], Chunyang Bao[1,2], Matthew Stachler[1,7], Jun Qi[9], Jeffrey J. Ishizuka[1,2], Hiroshi Nakagawa[10], Anil K. Rustgi[10], Kwok-Kin Wong[11], Matthew Meyerson[1,2], David A. Barbie[1,2], Myles Brown[1,4], Henry Long[4] and Adam J. Bass[1,2,12]

论文截图

该研究通过建立一套全新的同源类器官，揭示了SOX2在食道癌中绑定其他因子进行同伙作案的机制，最终锁定一种双链RNA特异性腺苷脱氨酶ADAR1为食道癌新靶点。

正常人的坏主意

近年来，明星因子SOX2受到生命科学研究者的高度关注。特别是，肿瘤的形成和发展中SOX2到底扮演什么角色，仍然是困扰科学家的难题。

早在2009年，Bass在探索与食道癌相关的基因时就发现，SOX2的扩增是食道癌的基因特征之一。

但是，我们不能就此直接将SOX2作为食道癌的靶点。前述论文第一作者、哈佛大学医学院丹娜·法伯癌症研究所吴仲博士告诉《中国科学报》。这是由于，SOX2也在正常的食道鳞状细胞中存在，并在食道鳞状细胞的分化过程中发挥重要作用。

换句话说，SOX2只是个有坏主意的正常人，如果仅仅因为坏主意就攻击它，无疑会误伤正常人，破坏它的正常功能。而只有充分了解它的坏主意是什么、出给了谁，才能精确打击食道癌帮凶。

对此，吴仲介绍：我们需要知道SOX2在正常细胞和癌细胞中分别如何作用，并进行明确区分，才有可能为未来的治疗提供依据。

最新发表的论文证实，SOX2的确不是食道癌的元凶，但是，它伙同其他伙伴因子，并与之紧密绑定，共同发挥作用。

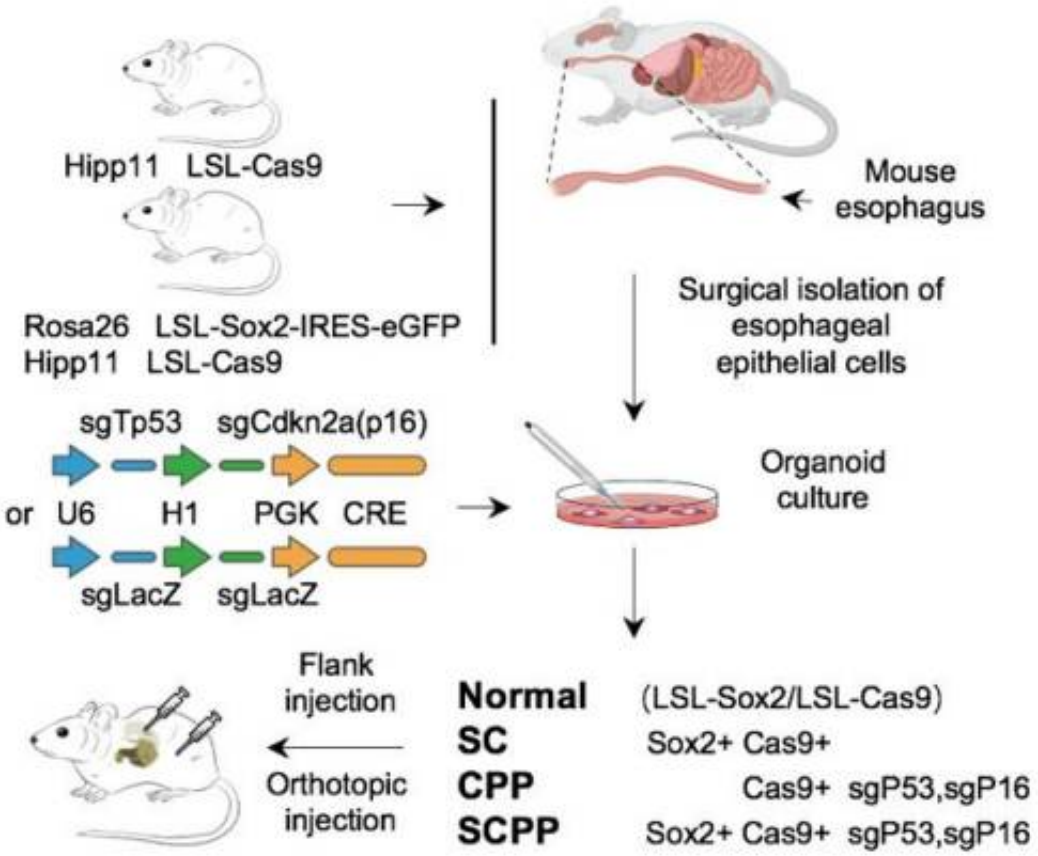
研究人员认为，这项工作摸清了SOX2在正常细胞和癌细胞中作用机制，成为基于SOX2这一明星因子寻找食道癌新靶点的基础。

类器官新前沿

为了研究SOX2在食道鳞状细胞正常状态的作用，以及扩增的SOX2如何促进肿瘤生成，研究人员采用了国际上较为前沿同源性类器官（Organoids）系统开展研究。

类器官是一种三维（3D）细胞培养物。不同于过去平面的细胞培养物，类器官能够给研究者提供更接近病人体内真实情况的一些特性。吴仲介绍。作为一种先进工具，最近3-5年来，类器官在肿瘤相关研究中得到初步应用。

此项研究中，研究人员创新性地利用基因编辑技术，建立了一套小鼠食道同源性类器官（Organoids）系统，包含正常食道类器官、具有SOX2过表达的食道类器官、具有抑癌基因p53/p16缺失的食道类器官和既具有SOX2过表达又具有抑癌基因p53/p16缺失的食道类器官等4种类器官。



小鼠食道同源性类器官（Organoids）系统示意图。（研究团队供图）

我们把不同的类器官注射到免疫缺陷小鼠的皮下和前胃后，观察发现只有既具有SOX2过表达又具有抑癌基因p53/p16缺失的食道类器官能够形成鳞状细胞癌。吴仲介绍。

在此基础上，进一步测序发现了SOX2在正常细胞中促进恶变的诸多同伙。在具有抑癌基因p53/p16缺失的食管类器官中，SOX2过表达能够形成超级增强子，激活IL6受体基因、Stat3基因，促进正常细胞恶变。

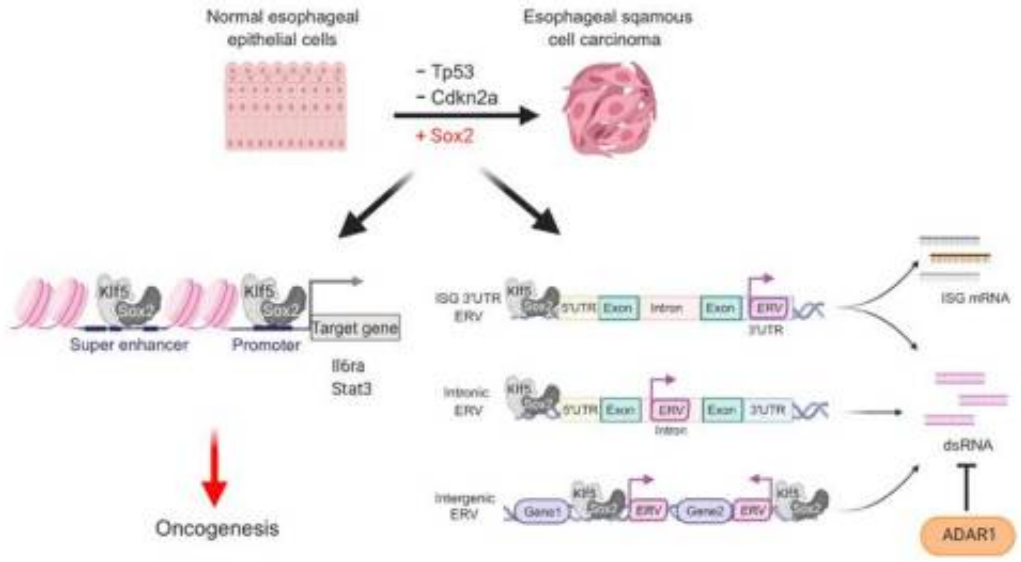
新靶点出炉

在已经了解SOX2在正常细胞中工作机制后，要找到食管癌治疗的靶点，则必须厘清其在癌细胞中如何工作。

在前述类器官系统中，研究人员锁定了重要转录因子Klf5。实验证明，在已经形成的肿瘤中，Klf5能够促进癌细胞生长。结合麻省理工学院-哈佛大学博德研究所的癌症依赖性图谱项目的分析，一种双链RNA特异性腺苷脱氨酶ADAR1浮出水面。

实验和已有文献都指向这一个结论：在癌细胞中，SOX2增强Klf5对癌细胞生长的促进，极大的提高了癌细胞的IFN水平，导致癌细胞对ADAR1的高度依赖。吴仲指出，因此，我们基本上确认，ADAR1就是我们要寻找的食道癌的新靶点。也就是说，ADAR1正是SOX2在癌细胞中呼风唤雨的

关键同伙。



SOX2增强Klf5对癌细胞生长的促进高度依赖ADAR1。（研究团队供图）

《自然-遗传学》审稿人评价：作者通过系统性的深度实验证明了逆转录病毒的激活和食道癌细胞对ADAR1的高度依赖的关系，这些发现对该领域提供了很多有趣的研究思路，并对食道癌的分子机制研究提供了重要的贡献。

吴仲最后指出，中国是食道癌的高发区，每年全球的50%食管癌发生在中国，而其中90%是食道鳞状细胞癌。虽然从找到靶点到真正用于临床还有很长的路要走，作为研究者，我们真切希望基础研究成果尽快造福患者。（来源：中国科学报甘晓）

相关论文信息：https://doi.org/10.1038/s41588-021-00859-2

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。
作者：Adam Bass 来源：《自然—遗传学》

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