研究揭示肺腺鳞癌转分化分子机制及治疗靶点

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/22147.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！

研究揭示肺腺鳞癌转分化分子机制及治疗靶点。
2月14日，中国科学院分子细胞科学卓越创新中心季红斌研究组、陈洛南研究组，联合复旦大学附属肿瘤医院陈海泉团队，在*National Science Review*上，在线发表了题为*Counteracting lineage-specific transcription factor network finely tunes lung adeno-to-squamous transdifferentiation through remodeling tumor immune microenvironment*的研究成果。该研究全面绘制了目前最大规模人肺腺鳞癌的多组学分子全景图谱，利用动态网络标志物临界理论揭示了调控肺腺鳞癌转分化的关键分子机制并提出了潜在的治疗靶点。

临床上将肺腺癌和肺鳞癌病理学组成均超过10%的肿瘤定义为肺腺鳞癌，是一种较为少见但恶性程度较高的非小细胞肺癌亚型。肺腺鳞癌不是肺腺癌和肺鳞癌的简单混合。相比于腺癌或鳞癌，肺腺鳞癌的恶性程度更高、淋巴结侵袭性更强、脑转移频率更高、预后更差。

科研团队利用109例中国人肺腺鳞癌的全基因组和转录组测序数据，绘制了迄今为止最大规模的肺腺鳞癌分子全景图谱。研究通过对显微切割样本突变和亚克隆的分析，证实了肺腺鳞癌的单克隆起源，发现了肺腺鳞癌是从腺癌到鳞癌的转分化而来。

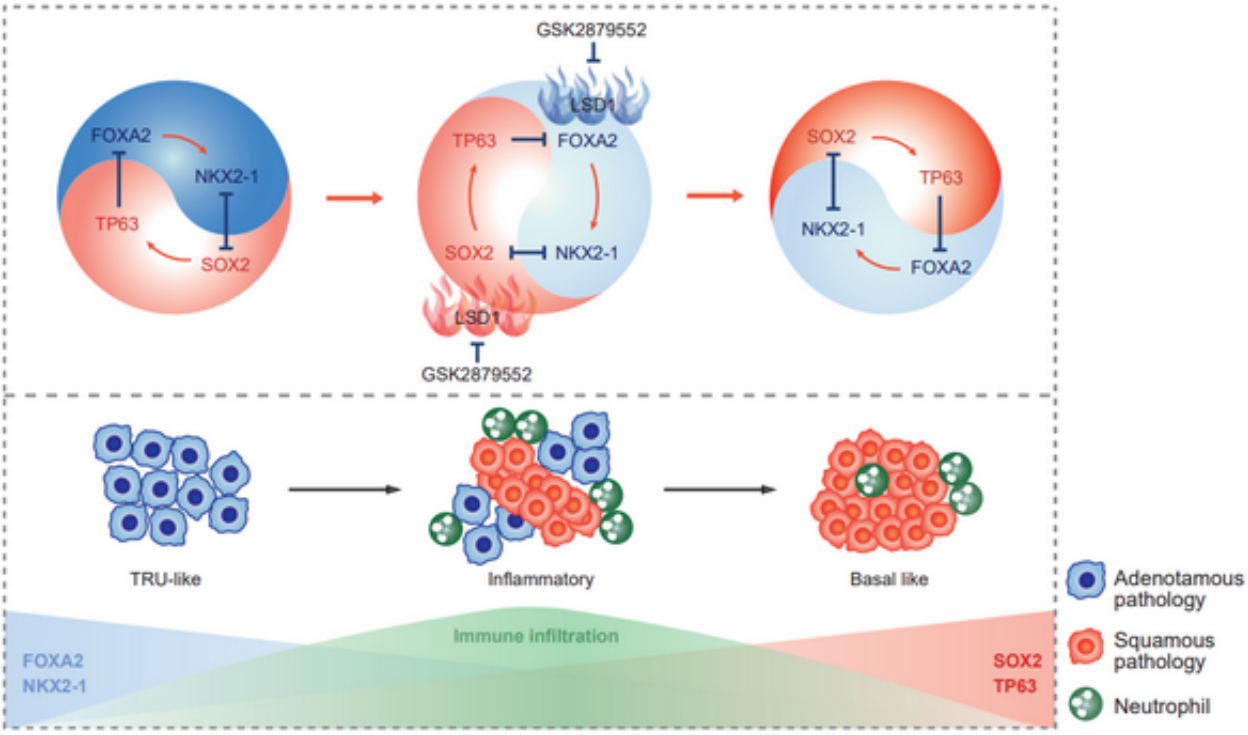
研究通过关键通路的分析发现，ALK融合事件与RAC1基因的扩增的频率显著高于腺癌和鳞癌，是驱动腺鳞癌转分化的潜在分子事件。

研究结合转录组数据的无监督聚类以及动态网络标志物（DNB）分析发现，肺腺鳞癌可分为三个分子亚型，其中炎症亚型是接近临界点的关键中间状态。在腺鳞癌转分化过程中四个谱系转录因子（NKX2-1、FOXA2、SOX2和TP63）形成相互拮抗的调控网络，其失衡会经过免疫细胞高度浸润的状态最终实现腺鳞癌转分化。

研究利用基因组改变可将肺腺鳞癌分为三个预后相关的亚型，在预后最差的亚型中富集了STK11基因的突变。该亚型中，针对LSD1的靶向治疗可以有效地抑制肺腺鳞癌的恶性进展。

研究工作得到国家重点基础研究发展计划、中科院、国家自然科学基金、中科院基础前沿科学重点研究计划等的资助，并获得分子细胞卓越中心分子生物学技术平台、细胞生物学技术平台、化学生物学技术平台和动物实验技术平台的支持。浙江大学爱丁堡大学联合学院的科研人员参与研究。

论文链接



肺腺鳞癌发展过程中动态谱系转化的模式图

研究团队单位：分子细胞科学卓越创新中心

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