研究揭示人类睾丸生殖细胞肿瘤分子特性与免疫微环境

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/25570.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！

研究揭示人类睾丸生殖细胞肿瘤分子特性与免疫微环境。睾丸生殖细胞瘤（Testicular germ cell tumors，TGCTs）是14-44岁男性中最常见的恶性实体瘤之一，约占到所有睾丸肿瘤的95%。TGCTs根据不同来源可以分为精原细胞瘤（seminoma）和非精原细胞瘤，精原细胞瘤约占TGCTs的60%以上，是常见的类型。目前，已有研究认为seminoma是原始生殖细胞（PGC）向前精原细胞发育过程中出现异常而产生。原始生殖细胞是人类生殖细胞的唯一起源，在雄性中胚胎发育至13周左右时，原始生殖细胞进入有丝分裂抑制阶段，分化为前精原细胞。一些多能性相关基因如OCT4、NANOG、TFAP2C等的表达被抑制，在此后的生殖细胞中不再表达。而在seminoma中，TFAP2C 等多能性基因作为seminoma的marker基因在成年睾丸中仍然高表达。然而，TFAP2C等在seminoma中的作用尚不清楚，对seminoma的分子特性及肿瘤微环境缺乏了解。

近日，中国科学院动物研究所研究员郭靖涛与合作者在《自然-通讯》（Nature Communications）上发表了题为Single-cell multi-omics analysis of human testicular germ cell tumor reveals its molecular features and microenvironment的研究论文。该研究发现了seminoma肿瘤细胞与PGC的相似性，揭示了转录因子TFAP2C直接调控肿瘤细胞迁移和侵袭，并探究了肿瘤微环境对seminoma的影响。

该研究对来自患者的精原细胞瘤样本进行单细胞测序。为探究seminoma肿瘤细胞与正常生殖细胞之间的关系，研究将肿瘤细胞与各个阶段生殖细胞进行比较，包括PGCs、胚胎期生殖细胞（state f0）和不同阶段成年生殖细胞。研究发现，在转录水平上，seminoma肿瘤细胞与PGCs具有更相似的基因表达模式，且拥有共享的基因表达，其中包括在PGCs中编码具有重要作用的转录因子的基因TFAP2C、POU5F1、NANOG 和
SOX17。这些基因的表达模式在空间转录组数据中得到了验证。

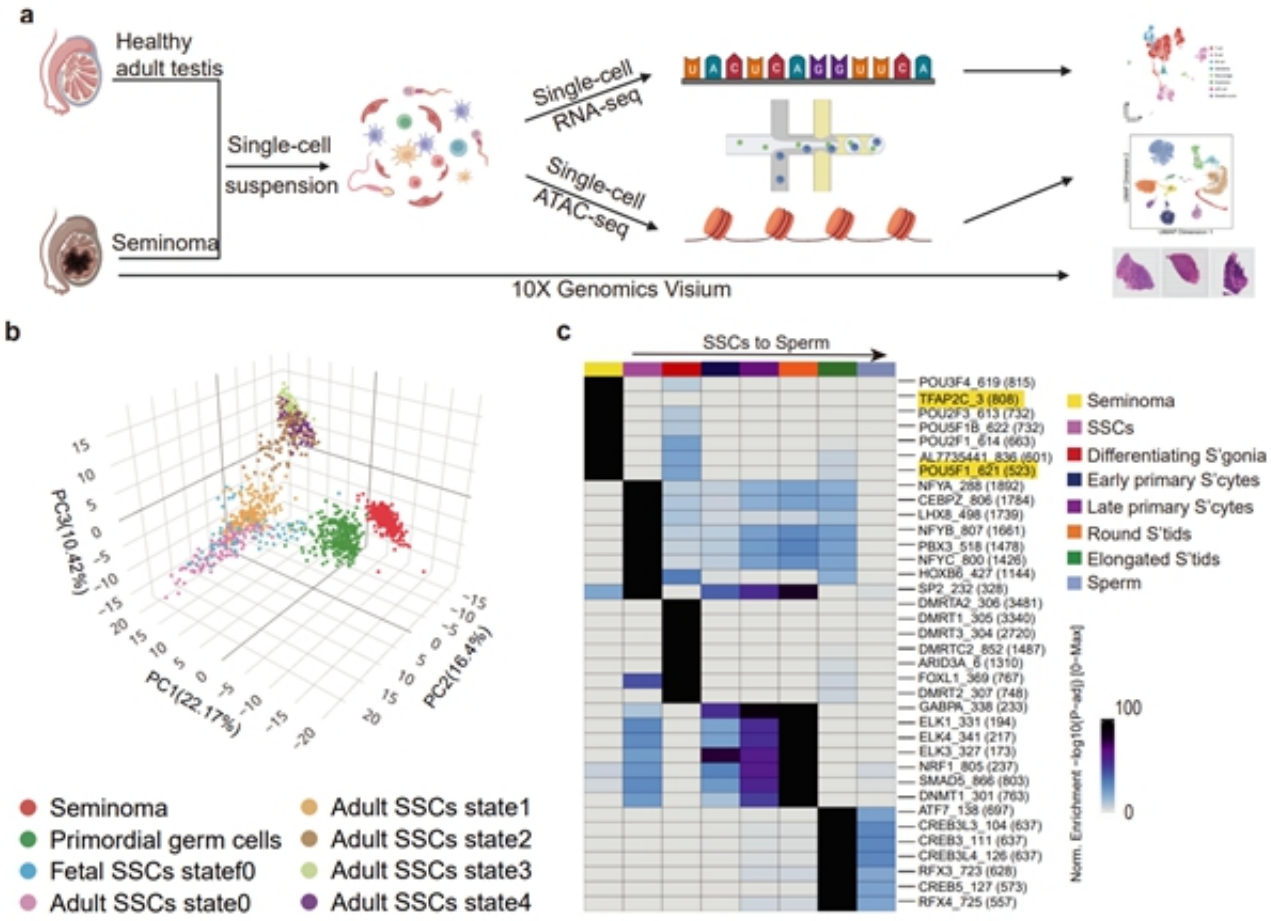
该研究探讨了这些异常表达的基因在seminoma肿瘤细胞中的作用。利用单细胞染色质可及性测序技术，研究发现TFAP2C的结合motif在seminoma肿瘤细胞中显著富集，说明TFAP2C作为转录因子参与seminoma的发生发展。为了进一步验证，研究在seminoma细胞系中敲降了TFAP2C的表达，发现敲降后大量基因出现下调，且肿瘤细胞的迁移和侵袭能力显著降低。结合CUTTag（Cleavage Under Targets and Tagmentation）测序，研究得到了TFAP2C直接调控的346个基因，这些基因主要富集在细胞迁移和细胞粘连等通路，结合体外功能试验，表明TFAP2C直接调控seminoma肿瘤细胞的迁移和侵袭，促进肿瘤进展。

通过对肿瘤免疫微环境的分析，研究人员鉴定了15个免疫细胞亚型，发现seminoma的微环境处于

免疫抑制的状态，且不同功能状态的免疫细胞的空间分布具有异质性。巨噬细胞主要富集在肿瘤的边缘部分，研究发现seminoma中的巨噬细胞高表达MMP9，该基因是胞外基质降解的主要参与者。同时在肿瘤中对MMP9起激活作用的CTSK在巨噬细胞中也显著富集。因此，研究人员推测或许seminoma中的巨噬细胞可以通过分泌MMP9和CTSK来促进生精小管的破裂，从而帮助肿瘤细胞向外侵袭。通过分析微环境中的细胞互作，研究发现肿瘤细胞主要通过分泌MIF (macrophage migration inhibitory factor) 作用于周围环境，促进肿瘤进展。

这项研究利用多组学测序技术，首次对seminoma进行系统分析，揭示seminoma肿瘤细胞的分子特性和肿瘤微环境，为seminoma的来源和探究靶向治疗提供了更加充足的数据支持，也为生殖细胞的发育提供了更多视角。（来源：中国科学院动物研究所）

相关论文信息：https://www.nature.com/articles/s41467-023-44305-9



多组学技术联合揭示seminoma分子特性和免疫微环境。（a）模式图（b）PCA显示seminoma肿瘤细胞与PGC更相似（c）TFAP2C结合motif显著富集在seminoma肿瘤细胞中

作者：郭靖涛等 来源：《自然—通讯》

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