
研究概述转座子在癌症发生及治疗中的关键角色

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/25972.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！

研究概述转座子在癌症发生及治疗中的关键角色。

北京时间2024年1月16日，圣路易斯华盛顿大学遗传系王艇教授团队在Nature Reviews Cancer上发表了一篇题为Towards targeting transposable elements for cancer therapy的综述。该综述旨在全面总结转座子在癌症发生及癌症治疗中的重要作用，并评估其作为癌症治疗靶点的潜力。此综述讨论了转座子如何影响转录组 and 癌细胞中的其他细胞活动，展现了转座子促进癌症发生的机制，并揭示了转座子作为癌症治疗靶点的潜力。最后，综述总结了目前利用基因组学研究转座子所面临的技术难点。

背景

转座子 (Transposable elements, TEs) 序列几乎占据了人类基因组的一半。长期以来，转座子一直被视为垃圾 DNA。但随着技术的进步，越来越多研究发现转座子在进化、发育以及包括癌症在内的疾病中都对基因调控网络产生了重要影响。其中，在遗传和表观遗传层面上，转座子对肿瘤的发生起到了关键作用，既能直接促进肿瘤特异的基因活动，又能延缓肿瘤的增长。

转座子在癌症中的多重作用

转座子通过其独有的序列和编码的转座酶，具有在基因组中复制自身到不同位置的能力。这一特性使其能够插入到抑癌基因中引起突变，从而促进癌症的发生。然而，过度活跃的转座会导致基因组不稳定，进而引发癌细胞死亡。

转座子也能作为顺式和反式元件影响基因调控网络。拥有启动子活性的转座子可上调促癌基因表达。由其产生的基因产物也能成为癌细胞的特异性靶标，增加癌细胞免疫反应性。具有增强子活性的转座子能够传导免疫因子信号，激活相关免疫基因或者抑癌基因。这些增强子也经常被癌细胞用于提高促癌基因的表达。转座子提供了不同mRNA剪切位点，从而产生不同蛋白产物，提供了癌细胞特异性抗原，增强癌细胞免疫活性。

除顺式作用元件外，转座子通过产生双链RNA、DNA/RNA杂合体、长非编码RNA、染色体外环状DNA和蛋白质等多种方式，影响癌细胞的生长。通过双向启动子转录和反向重复序列的形成，转座子生成双链RNA和DNA/RNA杂合体，刺激免疫通路，提升免疫活性和引发细胞凋亡。由转座子产生的长非编码RNA能与转录因子结合，影响其结合位点，同时促进抑癌蛋白的降解。此外，转座子还能形成染色体外环状DNA刺激细胞免疫反应和激活细胞衰老通路，抑制癌细胞生长。通过激活促癌基因的表达，转座子形成了更多促癌基因的蛋白产物，促进癌细胞生长。但

与此同时，转座子在癌细胞中特异性表达可产生癌细胞特异的蛋白并成为免疫细胞攻击的目标。

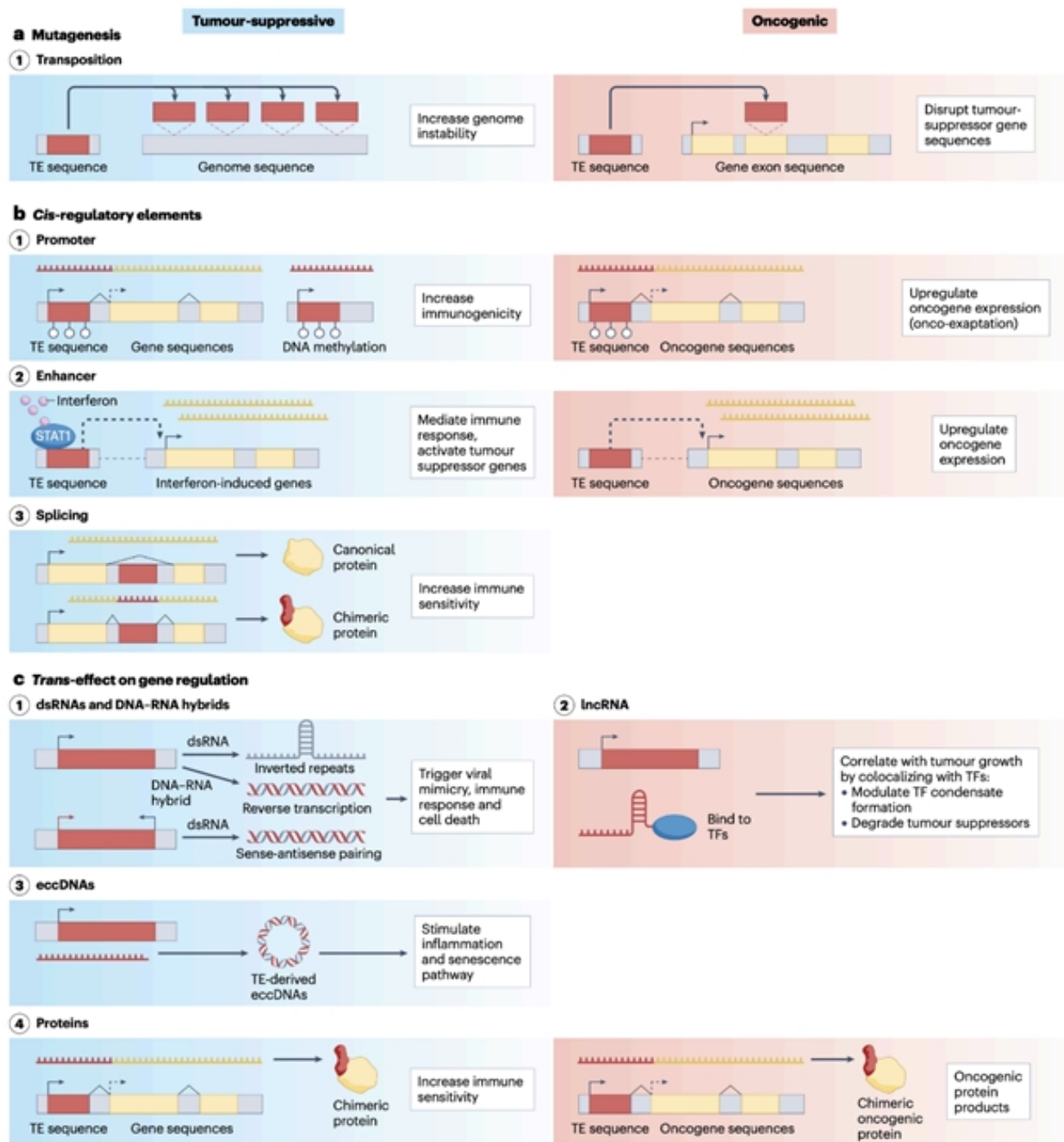


图1. 转座子的双重作用：促癌与抑癌

转座子为癌症免疫疗法提供靶点

通过其表达的RNA和蛋白产物，转座子能够提升癌细胞的免疫活性，为免疫疗法提供治疗靶点。首先，通过转录产生的双链RNA，转座子能够激活细胞的viral mimicry通路，增强细胞内MHC蛋白和各种细胞因子（包括一型和三型干扰素）的表达，使癌细胞更易受免疫细胞攻击。由转座

子生成的蛋白质在分解后能被MHC蛋白呈递到细胞膜表面，被免疫细胞所识别。这些转座子产生的抗原可作为CAR-T细胞疗法和癌症疫苗的有效靶标。此外，转座子所产生的转录本可能剪切到下游的膜蛋白基因，形成包含转座子和穿膜序列的嵌合膜蛋白。这些膜蛋白产物可被抗体所识别，从而作为癌症抗体疗法有效靶标。多项研究已在体外以及小鼠模型中验证这些转座子产生的蛋白作为抗原的有效性，并在CAR-T细胞和抗体治疗中表现出显著的抗癌效果。最重要的是，这些转座子产生的抗原源自表观遗传上的异常而非高度个体化的癌细胞基因突变，这使其具有极高的复发性，从而为未来研究通用型的癌症疫苗提供可能性。

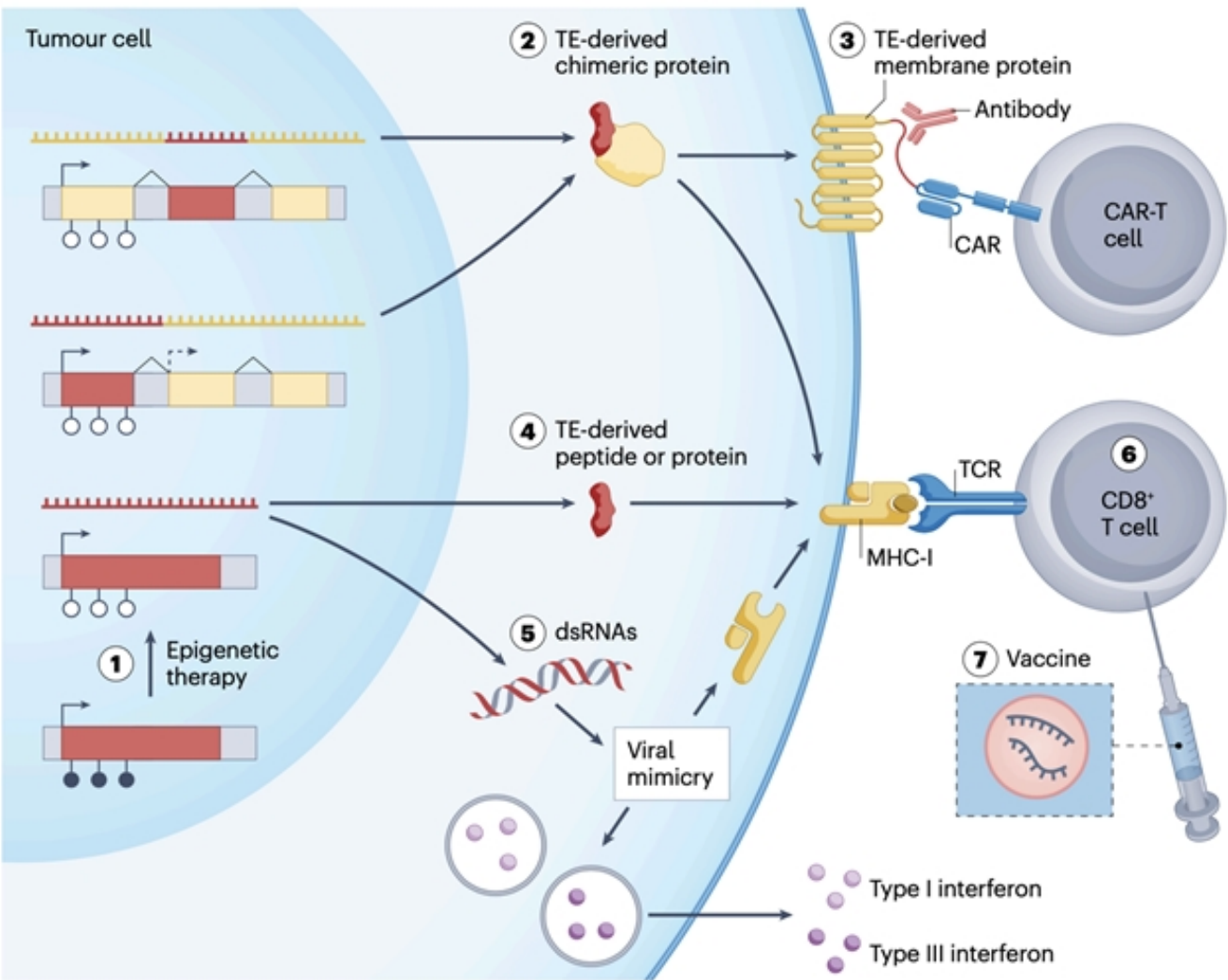


图2. 潜在的来自转座子的癌症治疗靶点

转座子研究的技术难点

尽管转座子在癌症中发挥着重要作用并具有巨大的治疗潜能。然而，与之相关的研究，尤其是利用基因组学技术探究转座子表达的研究，面临着多个技术难题，需要在研究过程中特别关注。由于其在人类基因组中存在多个高度相似的拷贝，在进行转座子的表达量定量分析时，需要根据研究的问题，选择合适的定量方法；此外，由于这些高度相似的拷贝的存在，在选择抗原靶标时，也需要注意可能产生相同抗原的其他拷贝的表达，以避免潜在的脱靶效应。

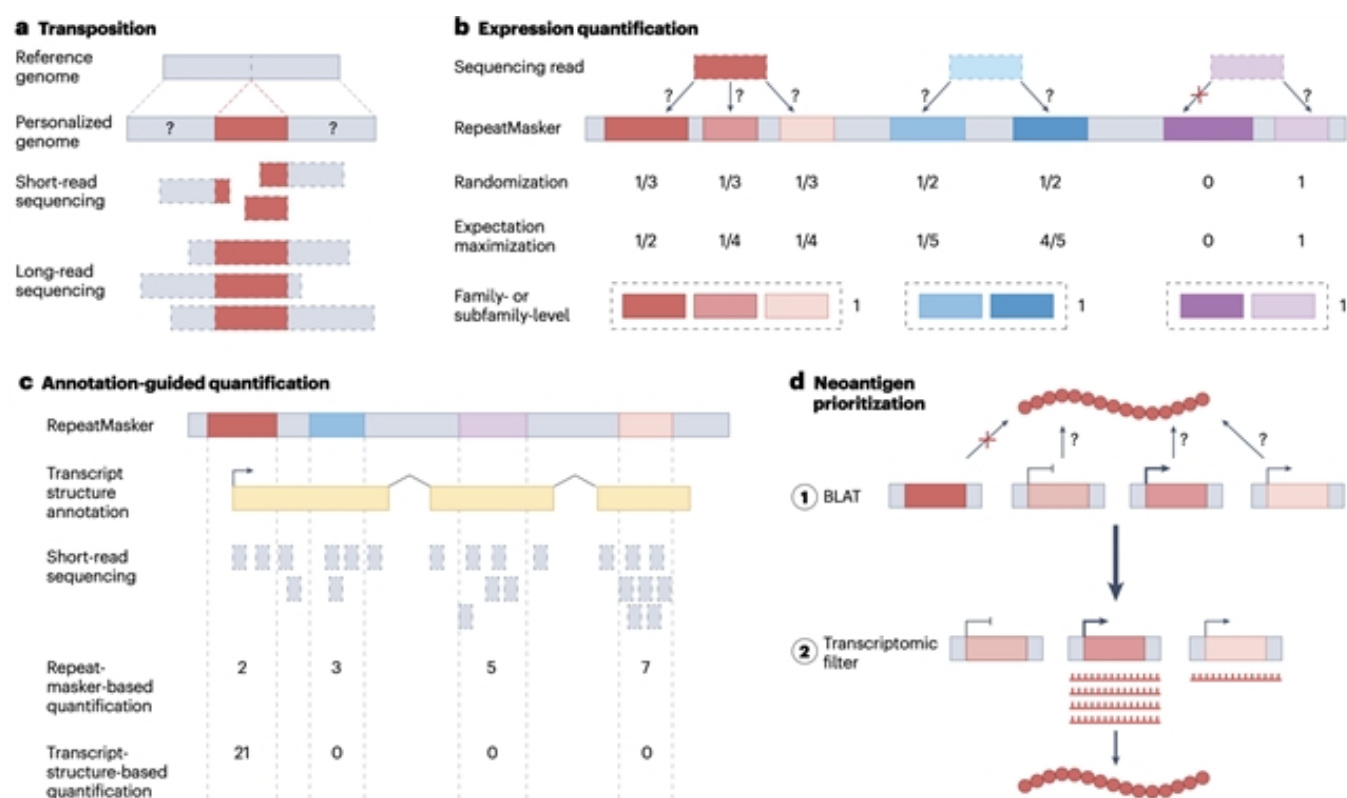


图3. 转座子研究中的现有算法及技术难题

总结

转座子作为大量基因调控序列的提供者，推动了癌细胞基因组和表观基因组的演化。越来越多的研究揭示了转座子在各种生物过程，尤其在肿瘤发生过程中对基因调控网络的影响。癌细胞能够充分利用转座子的调控潜能，以提高自身的生长优势。同时，癌症特异性的转座子活动也为靶向治疗创造了新的机会。

本综述总结了该领域的最新发现，旨在激发对如何将发现转化为未来癌症疗法的深入思考。尽管将基于转座子的疗法完全纳入抗癌疗法之前，仍然面临许多挑战，作者希望通过这篇综述来强调以转座子为癌症靶标的无数潜在方法，并激发对这一领域的持续研究。

日益优化的测序技术和分析算法，有望增加可靶向的转座子衍生的肿瘤标志物数量。在未来，进一步的临床研究将有助于优化基于转座子的疗法，并将表观遗传疗法和免疫疗法相结合以提高疗效。总的来说，这个新兴且迅速发展的领域为寻找新的癌症靶标提供了许多令人兴奋的机会。

王艇课题组的梁永浩，屈璇和Nakul Shah，为论文共同第一作者。（来源：科学网）

相关论文信息：<https://www.nature.com/articles/s41568-023-00653-8>

作者：王艇等 来源：《自然评论—癌症》

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](https://www.iikx.com)转发