
Science：重大突破！揭示一种罕见的儿童脑瘤的细胞起源

作者：writer 来源：本站

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/284.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！

弥漫性中线胶质瘤(diffuse midline glioma, DMG)是一类少见的、侵袭性的且出现在脑干中的儿童肿瘤。这类致命性在一项新的研究中，来自美国布罗德研究所、麻省总医院、达纳-法伯癌症研究所和波士顿儿童癌症与血液疾病中心的研究人员通过分析来自4名DMG患者的3300多个细胞的基因表达，发现这类可能起源于少突胶质祖细胞(oligodendrocyte progenitor cell, OPC)样细胞，这些OPC样细胞处于一种未成熟的快速分裂的状态。相关研究结果发表在2018年4月20日的Science期刊上，论文标题为“Developmental and oncogenic programs in H3K27M gliomas dissected by single-cell RNA-seq”。

这些发现提示着DMG是突变、发育状态和细胞类型相结合的产物。它们也表明诱导这些未成熟的细胞成熟可能是一种治疗这种疾病的有希望的方法。与大多数脑瘤不同的是，DMG(也称为扩散型内因性脑桥神经胶质瘤，英文名为diffuse intrinsic pontine glioma, 缩写为DIPG)将自我编织进脑干的结构中。直到最近，外科医生才有可能对这类肿瘤进行活检，从而开启了一系列旨在理解这类肿瘤的研究。迄今为止开展的少量DMG活检已让科学家们发现这类肿瘤携带着一种特征性突变，即H3K27M。这种突变影响组蛋白H3，而组蛋白H3影响着整个基因程序是开启还是关闭。让布罗德研究所研究员和麻省总医院分子病理学者Mario Suvà感到吃惊的是，H3K27M突变仅出现在一个独特的非常狭窄的时间和空间窗口中。

Suvà说，“人们通常不会在成年人中观察到这种组蛋白突变，而且也不会脑干之外的地方观察到它。肯定存在一种发育和细胞环境，在这种环境中，这种突变能够导致癌症。”鉴于获得临床DMG样品仍然非常较为不便，从每个样品获取尽可能多的信息就是关键。Suvà和他的合作者们寻求单细胞RNA测序的帮助。单细胞RNA测序是一组能够读取单个细胞基因表达谱的基因组技术。正如Suvà所解释的那样：“这些技术让你在一次测试中有很好的机会从少量组织中获得大量信息，比如细胞状态和遗传特征。”

这些研究人员的数据揭示出DMG中的一种独特的细胞分布，主要是由快速分裂的OPC样细胞和一些更加成熟的非分裂细胞组成。Suvà说，这是一种不寻常的分布。“人们通常认为癌细胞是癌症中的一小部分细胞，但是在DMG中，大多数恶性细胞都处于这种祖细胞样状态。”对于DMG而言，这是合乎逻辑的。Suvà解释道，“其他的科学家已证实正常的OPC在这个年龄段的儿童脑干中积极地增殖。

因此这与我们的理解---OPC是这类肿瘤的细胞起源---相一致。”他认为H3K27M突变抑制OPC的发育，使得它们处于一种增殖性的干细胞样状态。“对于携带着这种突变的OPC而言，它很难进

一步发生分化。”不过，尽管OPC可能是DMG的细胞起源，但它们可能并不是这种突变的细胞起源。论文共同第一作者、布罗德研究员癌症项目研究员Mariella Filbin说，“其他人已发现你能够将这种组蛋白突变导入到比OPC在发育上更年轻的细胞中，并随着时间的推移，就会产生DMG肿瘤。这种突变实际上可能发生在更早期的状态中，但需要OPC的转录和调控环境来促进肿瘤产生。”对Suvà来说，当涉及DMG和其他儿童肿瘤时，他的团队的研究结果表明发育和细胞环境起着重要的作用。他说，“相比成年人所患的癌症，发育状态、细胞类型和信号通路在儿童癌症中可能起着更加重要的作用。”它们还提示着一种潜在的DMG治疗策略：迫使它们的细胞成熟，这种方法可能也适用于其他的儿童肿瘤。

Filbin解释道，“这几乎就好像那些能够逃脱它们的干细胞样状态的细胞能够记住它们应该做的事情，尽管它们仍然携带着这种突变。如果我们能够让细胞分化并停止分裂，那也许就足够了。”Suvà团队的表达数据---与CRISPR基因敲除结果和药物筛选结果一起---也揭示出实现这种目标的两个机会。结果证实DMG中发生突变的OPC严重依赖于两个基因：PDGFRA(产生通常有助于OPC增殖的信号)和BMI1(有助维持不需要的基因程序处于关闭状态)。Suvà说，“这可能是因为我们同时利用这两种依赖关系并促进细胞分化，那么我们可能有一种不错的靶向这类肿瘤的策略。”

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