
肿瘤“作弊器”持续存在的关键机制获揭示

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/32997.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！

肿瘤“作弊器”持续存在的关键机制获揭示

。在癌细胞的生存竞赛中，有一种特殊的“作弊器”——染色体外DNA（ecDNA）。ecDNA犹如一个游离在细胞内的“外挂程序”，以环状小圈的形式携带关键致癌基因，帮助癌细胞“开挂升级”。临床数据显示，ecDNA存在于30%至50%的恶性肿瘤中，它的存在加剧了肿瘤侵袭性、治疗耐药性和患者死亡率。1965年，研究人员在神经母细胞瘤中观察到当时被称为“双微体”的ecDNA。但是，受限于技术手段，这个与癌细胞密切相关的潜在靶点的生物学意义长期未被阐明。

中国科学院深圳先进技术研究院甘海云团队首次揭示了ecDNA在肿瘤细胞中维持生存的关键机制，为理解ecDNA对肿瘤发生发展的作用机制提供了新视角，并为开发靶向ecDNA的抗肿瘤治疗策略提供了重要理论依据。

为破解ecDNA这个癌细胞“作弊器”的谜题，科研人员设计了一套研究方案，采用高科技手段在实验室“复刻”ecDNA：通过CRISPR基因编辑技术，精准剪下染色体上的特定DNA片段，让细胞自身以“一条直线首尾粘成圆圈”的形式将其修复成环状；进而在试管内合成大小接近天然ecDNA的DNA环，再通过特殊方法把它送进细胞内，相当于给细胞安装了“外挂程序”。

在构建合适的细胞系后，该研究建立了正常细胞与携带ecDNA的细胞、正常染色体DNA与被剪切成ecDNA的同款DNA、肿瘤细胞与携带ecDNA的肿瘤细胞3个对照组。进一步，研究通过对ecDNA这个“作弊器”进行“犯罪现场调查”，使用两种实验方法观察并锁定ecDNA复制的相关蛋白质发现，携带ecDNA的细胞对DNA损伤应答关键因子的抑制剂更加敏感，这些抑制剂能够降低细胞内ecDNA的含量并有效杀伤携带ecDNA的细胞。

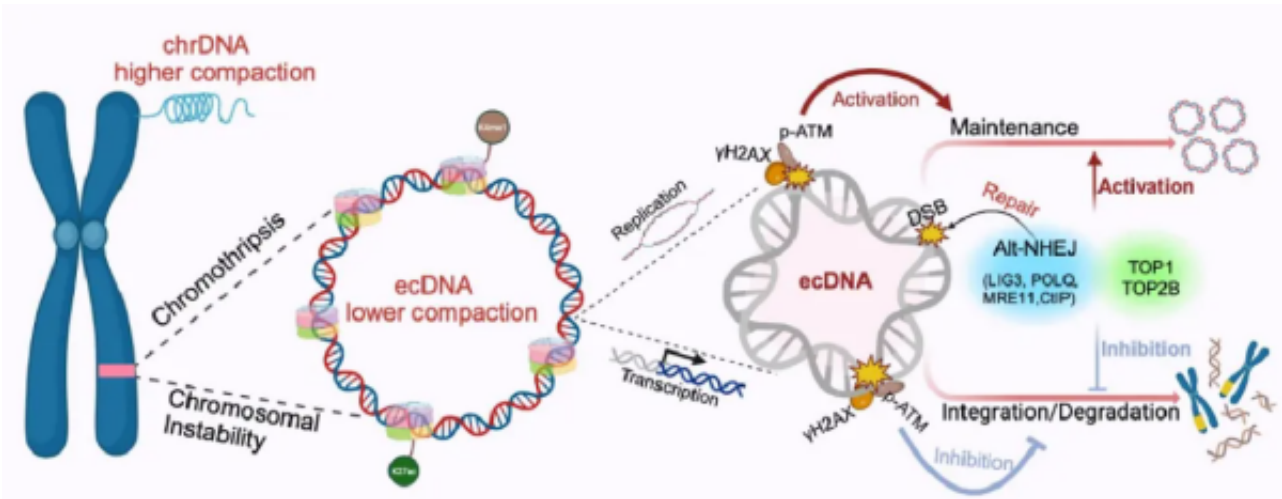
该研究在鉴定出的蛋白质中发现有很多DNA损伤应答相关的因子，这是否意味着ecDNA更易出现DNA损伤？ecDNA是通过哪种途径去修复这些损伤？带着这些疑问，研究揭示了ecDNA在癌细胞中持续存在的关键机制。研究发现，ecDNA高复制和高转录水平导致DNA结构异常，使得ecDNA比染色体DNA更易发生断裂。ecDNA利用细胞中较少使用的“应急修复工具箱”来维持生存。这是快速但易出错的“自我修复”方式，在正常细胞中只是作为备用方案。正是这种“将错就错”的修复方式，让ecDNA既能保持环状结构继续“作恶”，又在修复过程中不断积累新的突变，使肿瘤变得越来越恶性。这就像给癌细胞装了“变异加速器”，让它们能更快地进化出耐药性等危险特性。这解释了ecDNA阳性的肿瘤往往更具侵袭性的原因，为开发针对ecDNA修复机制的新型抗癌药物提供了线索。

基于上述特性，该研究探讨了治疗ecDNA阳性肿瘤的可行性方法。通过使用不同靶标蛋白的抑制

剂进行处理，研究证实此类干预策略能够显著降低ecDNA阳性肿瘤细胞内的ecDNA水平。

这一研究阐明了肿瘤细胞中ecDNA的独特生物学特性，揭示了ecDNA通过平衡态调控参与肿瘤发生发展的分子机制，为临床转化提供了新靶点。

4月28日，相关研究成果发表在《细胞》（Cell）上。



ecDNA维持的分子机制示意图

研究团队单位：深圳先进技术研究院

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