# Cell：开发出基于CRISPR的方法研究lncRNA的功能

作者：writer 来源：本站

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/423.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！*

直到最近，科学研究几乎全部集中在基因组中的2%区域---蛋白编码区，几乎忽略了剩下的98%区域---以前被认为是“垃圾DNA”的非编码物质。在过去的10年中，科学家们发现了数千个新的非编码长链RNA（lncRNA）。尽管如今认识到lncRNA在所有生物过程中都起着不可或缺的作用，但是人们对它们的功能作用在很大程度上仍然是未知的。如今，在一项开创性的研究中，来自美国贝丝以色列女执事医学中心等研究机构的研究人员开发出一种新方法来鉴定和确定lncRNA在急性髓细胞（AML）对化疗药物产生耐药性中所起的功能作用。这种新技术将来自公开可获得的药理学数据库的信息与前沿的CRISPR技术相结合，筛选影响治疗反应的编码基因和非编码基因。总而言之，这种全基因组筛查平台可用于鉴定和确定与许多健康情况相关的lncRNA的功能。相关研究结果发表在2018年4月19日的Cell期刊上，论文标题为“An Integrated Genome-wide CRISPRaroach to Functionalize lncRNAs in Drug Resistance”。论文通信作者为贝丝以色列女执事医学中心的Pier Paolo Pandolfi教授。

Pandolfi和同事们着重关注控制阿糖胞苷（Cytarabine, Ara-C）耐药性的遗传学特征。阿糖胞苷是治疗AML的一种金标准化疗药物，然而30%～50%的AML患者会产生耐药性。在这项多步骤研究的第一阶段，这些研究人员将来自两个公开可获得的数据库---癌症靶点发现与开发（Cancer Target Discovery and Development）数据库和癌细胞系百科全书（Cancer Cell Line Encyclopedia）数据库---的信息进行交叉参考，以便鉴定出似乎与760种不同的细胞系对阿糖胞苷的敏感性和耐药性相关的基因。论文第一作者、Pandolfi实验室博士后研究员Assaf Bester博士说，“我们已知道哪些细胞系对这种药物敏感，哪些细胞对它不敏感。通过研究哪些基因可能在敏感性的细胞系和耐药性的细胞系中偏好地表达或受到抑制，我们能够预测哪些基因会促进耐药性产生。我们也可通过查看AML患者反应率数据来寻找可能与较差的存活率相关的基因。”Pandolfi指出，这些研究结果针对全基因组取得的，既不偏向于编码基因，也不偏向于非编码基因。Pandolfi说，“如果我告诉你某个基因参与介导化疗药物耐药性，那么你可开展文献检索，找出关于这个基因的一些已知的信息，并提出你自己的假设。不过就非编码基因而言，没有什么文献可进行搜索。它们都是新的基因，而且我们仅是不知道它们发挥何种功能---它们的功能并未被描述过。”为此，Pandolfi和同事们将生物信息学研究工作转移到体内测试。他们进行基于CRISPR的高通量筛选，以便独立地评估哪些基因可能决定着阿糖胞苷耐药性。这种CRISPR技术允许这些研究人员一次分析成千上万个编码基因和lncRNA，并可激活感兴趣的基因。这些研究人员随后利用阿糖胞苷处理细胞来观察这些基因如何作出反应。基因富集的丧失表明它在药物敏感性中发挥作用; 增强的基因富集意味着它介导耐药性。Bester说，“通过操纵每个基因---不论是编码基因还是非编码基因---的表达来测试它对阿糖胞苷敏感性的影响和随后整合来自AML患者的数据，我们能够鉴定出新的治疗靶标。如今我们能够利用每种药物开展这样的研究。我们的分析方法的真正力量在于整合多个数据库。”参考资料：Assaf C. Bester, Jonathan D. Lee12, Alejandro Chavez et al. An Integrated Genome-wide CRISPRa Approach to Functionalize lncRNAs in Drug Resistance.Cell, 19 April

2018, 173(3):649 – 664, doi:10.1016/j.cell.2018.03.052

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