
两篇Cell揭示非编码DNA导致晚期前列腺癌产生治疗抵抗性机制

作者：writer 来源：本站

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/937.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！

2018年6月20日讯，两个研究团队着重关注促进治疗抵抗性的转移性前列腺癌生长的表观遗传开关。这突出了探究癌症基因组中的基因调控和大规模结构变化的价值。在超过四分之三的抵抗激素阻断疗法的转移性前列腺癌中，一个被称作雄激素受体(AR)的治疗抵抗因子的编码基因和一个之前从未观察过的基因开关(即促进基因表达的增强子)可能发生多次重复。

这些重复以及表明增强子是活跃的表观遗传标志在前列腺癌接受AR靶向药物治疗后就会出现。前列腺癌细胞中的这些遗传变化和表观遗传变化与前列腺癌基因组结构发生的一种独特而广泛的大规模变化模式相一致，这提示着通常让细胞基因组保持稳定的保护机制遭受破坏。相关研究结果于2018年6月14日同时在线发表在Cell期刊上，论文标题为分别A Somatically Acquired Enhancer of the Androgen Receptor Is a Noncoding Driver in Advanced Prostate Cancer和Structural Alterations Driving Castration-Resistant Prostate Cancer Revealed by Linked-Read Genome Sequencing。

这两项研究都揭示了在治疗抵抗性的转移性前列腺癌(而不是处于早期阶段的前列腺癌)中发现的重要分子特征。这些研究还突出了这些肿瘤进化出治疗抵抗性的方式并指出可能的临床治疗机会。不应仅关注基因，还应关注控制它们的DNA 美国国家癌症研究所的统计数据显示，晚期或者说转移性前列腺癌是美国第六大癌症死亡原因，每年夺去了大约有3万名美国男性的生命。在美国，大约有三百万人患有前列腺癌。当对睾酮和双氢睾酮两种激素作出反应时，AR促进晚期前列腺癌生长。人们对AR及其编码基因和信号通路的研究已有20多年的历史。

迄今为止，很多关注焦点都集中在开发直接干扰它的功能或降低血液中AR激活激素水平的治疗方法，即雄激素剥夺疗法(ADT)。这两项新研究都突出了探究AR调节因子的必要性，如增强子(非编码DNA片段，作为蛋白锚定物协助基因表达)和其他的非编码基因组元件或表观遗传元件。它们还支持对基因组结构发生的可能影响AR活性的大规模变化以及这些变化如何可能与疾病状态相关进行研究。作为第一篇Cell论文的通信作者，美国达纳-法伯癌症研究所癌症遗传学家Matthew Freedman说，在癌症研究中，我们经常以基因为中心。我们往往关注以下问题：靶基因拷贝数的增加和减少发挥着什么作用?我相信随着我们开始更好地理解非编码基因组，我们将会在癌症中看到越来越多的非编码驱动DNA的例子。作为第二篇Cell论文的共同第一作者，美国布罗德研究所癌症项目研究员和达纳-法伯癌症研究所前列腺肿瘤学家Srinivas Viswanathan说，癌症基因组学的第一个时代主要集中在局限性前列腺癌，以及这种局限性疾病中的编码基因变化。但是，我们如今观察到前列腺癌的不同疾病状态之间能够存在极其显著不同的遗传差异，而且基因组的编码区域和非编码区域中的独特遗传变化能够在晚期疾病中发生，并产生治疗反应。

第二篇Cell论文的另外两名共同第一作者是布罗德研究所癌症项目研究员和达纳-法伯癌症研究所研究员Gavin Ha和布罗德研究所癌症项目研究员Andreas Hoff。利用表观遗传学发现新的增强子 Freedman团队(包括作为第一篇论文共同第一作者的布罗德研究所癌症项目和达纳-法伯癌症研究所博士后研究员David Takeda, 达纳-法伯癌症研究所的Sandor S pis á k)在ADT抵抗性的转移性前列腺癌中鉴定出的一段非编码DNA与携带表观遗传标记的AR基因(标记DNA为活性或非活性的化学标签)相距50多万个碱基对, 这提示着它是一种活性的增强子。这种增强子特征仅存在于来自抵抗治疗的转移性前列腺癌患者的肿瘤细胞中, 而不存在于来自局限性前列腺癌患者的肿瘤细胞中。Freedman团队利用染色体构象分析(测量基因组的不同部分如何在物理上相互作用)发现这个非编码区与AR基因启动子结合, 这进一步提示着它起着增强子的作用。

此外, 他们指出, 他们能够利用基于CRISPR的基因组和表观基因组编辑试剂抑制这种增强子来抑制转移性前列腺癌细胞系中的AR蛋白产生和细胞生长。他们还发现, 通过向这种癌细胞系中添加一个额外的增强子拷贝, 他们就能够让这种癌细胞系对当前用于治疗ADT抵抗性前列腺癌的一种抗AR药物---恩杂鲁胺(enzalutamide)---的抵抗性增加。Freedman说, 这是一种非常强大的增强子, 就像AR的遥控器那样发挥作用。在未来, 可能会设计出破坏与这种增强子结合的蛋白的小分子, 从而抑制治疗抵抗性的转移性前列腺癌中的AR蛋白信号。选择性重复 在第二篇Cell论文中, 论文通信作者、布罗德研究所癌症项目研究员、达纳-法伯癌症研究所癌症基因组学主任Matthew Meyerson及其团队(包括Viswanathan、Ha和Hoff)寻找了来自治疗抵抗性的转移性前列腺癌患者的23个活检样本中的与晚期疾病相关的结构基因组变化。这些所谓的结构变异涉及较长的DNA片段(超过50~100个碱基对), 能够表现为重复、缺失、倒位和更加复杂的变化。Meyerson团队的数据是利用10X Genomics公司开发的远程连锁读取测序(long-range linked read sequencing)技术产生的, 这些数据揭示出广泛的结构变异, 其中的许多结构变异导致已知抑制肿瘤生长的基因(比如PTEN)失活。他们的数据还揭示出一种新的被称为串联重复(tandem duplication)的结构变异模式: 上百个这样的串联重复分散在局限性和转移性肿瘤样品的基因组中。

这些串联重复与基因CDK12的功能丧失相关, 其中CDK12有助于维持基因组的稳定性。Viswanathan解释道, 具有这种串联重复模式的肿瘤细胞可能能够一次性协调激活许多致癌通路。这也可能造成基因组不稳定, 从而导致这些细胞对铂类药物等某些化疗药物以及PARP抑制剂等靶向药物敏感。引人注目的是, 由Freedman团队鉴定出的AR基因和AR增强子是Meyerson团队研究中的频繁结构变化的焦点。Meyerson团队研究的70%的样本含有AR基因和AR增强子的额外拷贝; 另有17%的样本(总共87%)仅携带着这种AR增强子的额外拷贝。在他们研究的样品中, 还没有发现仅AR基因发生重复而AR增强子未发生重复的样本。

Meyerson说, 我们的非编码DNA中存在着一个非常复杂的调控网络, 而且大部分的非编码DNA都发生变化, 但是我们才刚开始理解这些变化。增强子重复或调节的发生与一些癌基因的数量存在关联, 在这里, 我们发现了癌基因通过这种机制被激活的另一个例子。Meyerson和他的同事们利用血液活检(一种获得和分离在血液中循环的肿瘤细胞和DNA的技术)验证了他们的发现。利用Ha和布罗德研究所癌症项目血液活检组(Blood Biopsy Team)开发出的一种创新方法, Meyerson团队从来自转移性疾病患者的血液中收集的232例无细胞肿瘤DNA样本中检测到全基因组数据发生变化。与Meyerson团队的实体瘤活检一样, 70%的血液活检样本中含有AR基因、AR增强子或这两者的额外拷贝。Meyerson团队成员、布罗德研究所癌症项目血液活检组负责人Viktor Adalsteinnsson说, 血液活检中也发现了手术切除的实体瘤活检中发现的相同基因组重排, 这一事实提示着非侵入性血液测试对患者肿瘤进行常规分析和探索更精确的治疗方法可能是有价值的。

在具有治疗前和治疗后样本的情况下，Meyerson团队也观察到在接受AR阻断药物治疗后，AR基因和AR增强子的拷贝数量增加了，这突显了转移性癌细胞如何在治疗反应中发生进化。

对研究和治疗的新认识 这两个研究团队的发现强化了以下的观察结果：治疗抵抗性的转移性前列腺癌的存活和生长持续严重依赖于AR基因，并采用多种机制来增加它的生产和活性。他们也提出AR增强子重复充当一种对AR阻断药物治疗产生抵抗性的生物标志物；他们主张在在前列腺癌患者的治疗中增加使用全基因组测序方法；他们提供越来越多的证据表明一些转移性前列腺癌男性患者可能从靶向癌细胞基因组不稳定的治疗中受益。

Meyerson团队成员、达纳-法伯癌症研究所朗克泌尿肿瘤学中心临床研究主任Mary-Ellen Taplin说，当晚期前列腺癌发生转化和产生治疗抵抗性时，它们中的大多数仍然对AR信号上瘾。这些优雅的研究证实AR发生的变化存在着之前无法想象到的复杂性，这就为开发新疗法提供了有前景的新靶标。

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](http://www.iikx.com)转发