

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2018.01.0001

• 肿瘤资讯 •

人类遗传密码97%待解读

“最近30年测定人类遗传密码以后，迄今全世界科学家可以解读的遗传密码不超过3%。”12月20日在河北省保定市举行的第一期国际欧亚科学院院士大讲堂上，中科院生物物理研究所研究员、中国科学院院士陈润生表示，还有97%的遗传密码可以测出来但还没有人能很好解读，当中蕴含着大量原始创新的机会。

陈润生院士表示，这97%的遗传密码的突变也与疾病有关。已经发表的研究表明，其突变可导致多种疾病，仅肿瘤就有前列腺癌、白血病和非小细胞肺癌等，此外与心脑血管病和代谢病也相关，还会影响肿瘤干细胞的活性以及免疫系统的能力。“肿瘤干细胞对肿瘤的发生发展具有重要作用，我们的研究在这97%的非密码区里发现了一个元件可以影响肿瘤干细胞的活性，这很有意义。迄今为止这97%的遗传密码突变还没有纳入到疾病的诊断治疗当中来，现在医院里可查的指标都是人类可以解读的3%遗传密码。”

“解读这97%当中的任何新的一点，你就会获得原始创新的机会。”陈润生院士说：“97%的遗传密码中有各种各样的元件和功能，以我们和协和肿瘤医院研究的食管鳞癌为例，我们找到了97%的遗传密码中很多突变与食管鳞癌有关，并提供一个可以判断食管鳞癌分期的指标，将会对治疗及愈后提供很好的指导作用。”

一个人的遗传密码到底有多长？陈润生院士用一个简单的计算给出了回答。“如果把遗传密码每3000个字符打到一页纸上，一百页装订成1厘米厚的一本书，大约有1万本书才能装完，这些书从地面可以排到40层楼房高。”遗传密码犹如一座科学尚未突破的巨塔。“在这些没有突破的困难当中，蕴含的是无限创新的机会，把握这个机会就能获得世界级的成果。”陈润生院士说。（来源：科技日报）



Cell: 沉默“垃圾”基因，阻止肿瘤生长

12月14日，《Cell》期刊最新发表一篇题为“Oncogenic Role of THOR, a Conserved Cancer/Testis Long Non-coding RNA”的文章揭示了一个长非编码RNA——THOR，虽然不编码蛋白质，但是却对癌细胞有“直接影响”。科学家们最新发现，沉默THOR，可以阻止肿瘤扩增。

近年来，随着基因测序技术的发展，越来越多的“垃圾”DNA被证实并不“垃圾”。科学家们发现，这些非编码基因虽然不表达蛋白质，但是会生成非编码RNA——含有丰富的信息，具有重要的生物学功能，包括一系列由超200个核苷酸构成的长非编码RNA（lncRNA）。科学家们新研究发现了一个长非编码RNA，且证实它在斑马鱼、小鼠和人类中都是一样的。考虑到在不同物种间发现“保守”的RNA很罕见，研究团队猜测：它在进化过程中发挥着某种重要的作用。研究人员将这一非编码RNA命名为“Testis-associated Highly-conserved Oncogenic long non-coding RNA”（THOR）。

该文章作者、密歇根大学的病理学教授Arul Chinnaiyan曾带领团队筛选了数千种潜在的lncRNAs，试图绘制暗物质的图景。最终他们选定THOR有两个原因：首先，THOR高度保守；其次，THOR在睾丸组织中高度表达。而且，在包括黑色素瘤、肺癌在内的一些癌症中，THOR表达量异常高。当沉默该基因后，肿瘤生长速度会减缓。对于健康细胞而言，缺乏THOR并不会受影响。这意味着，THOR只对癌细胞有影响。进一步的试验中，研究团队发现，THOR与胰岛素样生长因子结合蛋白（IGFBPs）相互作用，后者被认为有助于维持RNA稳定。当沉默THOR后，IGFBPs活性会被抑制。这意味着，如果扰乱THOR，RNA稳定性会受到威胁，进而抑制细胞增殖。当THOR过度表达，细胞生长速度会加快。

研究人员认为，THOR有望成为抗癌药物的新靶点，因为它们不会影响健康细胞。（来源：生物探索）

河南引进美国“科研用鼠”用于肿瘤与基因研究

近日，18只SPF级基因敲除仓鼠检疫隔离检疫期满，经河南出入境检验检疫局监管合格放行。该批仓鼠是郑州大学国家级细胞与基因治疗国际联合研究中心和美国犹他州立大学联合科研的最新成果，将用于肿瘤细胞与基因治疗的新药安全性和有效性评价。

据悉，郑州大学国家级细胞与基因治疗国际联合研究中心的研究方向“肿瘤细胞与基因治疗”，已被评选为河南省优势特色学科群和中国“双一流”大学学科建设的重要内容。该中心已成功搭建了用于基因治疗的多种病毒载体构建及纯化技术平台、用于评价肿瘤病毒免疫治疗的转基因动物模型及新药安全性和有效性评价技术平台、以肿瘤个体化预防性疫苗和治疗性疫苗为核心的肿瘤免疫治疗研发平台和细胞基因原位编辑及修复技术平台等四个先进技术平台。

（来源：科技日报）

纤毛丢失在肿瘤代谢及细胞癌变过程中的作用

中国科学院上海生命科学研究院谢东研究组最新研究论文, 以Cilia loss sensitizes cells to transformation by activating the mevalonate pathway为题, 在线发表在《Journal of Experimental Medicine》上, 研究揭示纤毛丢失在肿瘤代谢及细胞转化中的重要作用。

纤毛 (Primary cilium) 是一种以细胞骨架为基础的细胞器, 仅存在于G₀/G₁期的细胞中。目前已报道在多种肿瘤患者的组织中纤毛发生丢失, 提示纤毛在肿瘤发生中起重要作用。正常细胞如何在转化过程中改变自身结构并协同恶性转化机制是目前肿瘤研究中的热点科学问题。甲羟戊酸代谢途径 (mevalonate pathway) 是生物体内一条合成胆固醇的主要代谢通路。在正常细胞中, 甲羟戊酸代谢途径主要收到SREBP家族转录因子的调控。但肿瘤细胞中甲羟戊酸途径的异常活化机制还有待进一步研究。

该研究中的中南大学湘雅医院教授邓跃臻及合作研究人员, 以胰腺导管腺癌为模型, 通过对胰腺导管腺癌临床标本进行分析, 发现纤毛在胰腺癌组织中出现纤毛丢失, 纤毛的丢失程度与转化后细胞的恶性程度直接相关。进一步研究发现, 尽管纤毛丢失本身不足以转化正常细胞, 但细胞在纤毛丢失后对癌基因 (例如Ras基因) 的转化变得更敏感。在进一步分子机制研究中, 发现纤毛丢失活化beta-ctenin/TCF信号通路, 促进beta-catenin在细胞核内与SREBP2形成复合物, 上调甲羟戊酸通路上多个代谢酶的表达。不仅如此, 在胰腺癌动物模型 (Pdx-Cre; Kras-G12D) 及胰腺癌患者组织中也观察到纤毛丢失、甲羟戊酸代谢活化与beta-ctenin/TCF信号通路活化之间的相关性。在胰腺癌小鼠模型中, 破坏纤毛形成促进胰腺癌的早期发生, 而该过程可被甲羟戊酸代谢通路抑制剂他汀有效的抑制。

研究揭示了纤毛丢失在肿瘤代谢调控和肿瘤发生中的重要作用, 纤毛丢失通过激活甲羟戊酸代谢从而降低癌基因转化细胞的“门槛”, 提示他汀在胰腺癌治疗中的潜在价值。(来源: 上海生命科学研究院)

老药新用: 舍曲林有望成为肿瘤放化疗增敏剂

临床常用的抗抑郁一线处方药舍曲林 (Sertraline) 在低浓度状态下, 可有效抑制肿瘤细胞DNA修复, 促进肿瘤细胞凋亡, 有望成为新型肿瘤放化疗增敏剂, 实现“老药新用”。该课题由哈尔滨医科大学基础医学院医学遗传实验室周春水教授团队完成, 在线发表于《Oncogene》。

翻译控制肿瘤蛋白 (TCTP) 是结构独特的小分子蛋白, 具有调节炎症反应、抗细胞凋亡、参与应激反应、调节细胞增殖和分化、肿瘤逆转等功能。近年来, TCTP已成了肿瘤靶向治疗中的新型重要药物靶点。周春水课题组通过国际合作, 采用亲和蛋白组学技术, 系统筛查了肿瘤细胞中潜在的TCTP互作蛋白群, 以揭示其功能。

研究结果发现, TCTP与多种参与DNA损伤修复的功能蛋白, 特别是和参与同源重组修复的功能蛋白有相互作用关系。敲减肿瘤细胞中的TCTP蛋白, 可导致细胞同源重组修复能力受损, 同时使细胞对放射线 (如伽马射线) 及DNA损伤抗癌药物 (如依托泊苷) 的敏感度增强。从国外已报道的TCTP小分子化学抑制剂中, 周春水课题组选取了国内外常用的抗抑郁药物舍曲林。

研究组发现, 低浓度舍曲林不会影响细胞生长, 反而提供了明显增敏的“正能量”, 显现了较好的抗肿瘤价值。从作用机制看, 舍曲林可能对TCTP高水平表达的肿瘤患者有较好增敏效果。但周春水亦指出, 目前研究结论均是建立在体外细胞实验基础上, 舍曲林强化肿瘤疗效尚需进一步临床试验性治疗加以验证。(来源: 科技日报)

科学家发现免疫细胞识别癌细胞的关键

美国霍华德休斯医学研究所 (HHMI) 研究员Garcia教授与合作伙伴们最近在《细胞》杂志上在线发表论文, 介绍了一种寻找肿瘤信号的新方法, 并成功找到了能被T细胞受体结合的一种“共通肿瘤抗原”。这一发现有望给肿瘤免疫疗法带来革命性的变化。

Garcia教授在2014年已有研究表明T细胞受体要比想象中特异得多, 这意味着要找到结合靶点的工作量无比巨大。如果能找到那些癌细胞释放出来的信号, 对免疫疗法的开发会有巨大推动。

在另一名HHMI研究员Mark Davis教授的协助下, 这支团队开发了一种应用于淋巴细胞的单细胞测序法。该研究共同第一作者之一Arnold Han博士从两名结直肠癌患者体内分离出了T细胞受体, 然后用这些得来不易的受体在数亿种潜在癌细胞信号中做筛选, 试图找到大海中关键的那根针。

研究发现, 这两名不同患者体内分离出的T细胞受体, 竟然能识别同一段抗原序列! 后续分析表明, 这段多肽 (MMDFFN AQM) 是U2AF2蛋白的一部分, 这个蛋白参与了RNA的剪接, 在肿瘤中高度表达。“我们必须找到那些在不同患者中共同存在的抗原, 这样一来, 一款疗法就能治疗许多不同的患者了。” Garcia教授说道。

这一研究证实了筛选出T细胞受体结合靶点的可行性。未来, 科学家们有望利用这种技术, 针对这些通用的靶点, 开发癌症疫苗, 让人体对癌细胞产生免疫力。“这将拓展我们对肿瘤识别的理解”, Garcia教授补充道。(来源: 学术经纬)