



## Science: 重磅! 癌细胞通过增加DNA突变来逃避治疗

发布时间: 2019-11-11 13:56:23 分享到:

作为对抗生素治疗的回应, 细菌通过增加它们的基因组中的突变率来提高它们的生存几率, 从而让它们有更多机会产生耐药性。这种策略并不仅仅限于细菌。在一项新的研究中, 意大利研究人员发现结直肠癌细胞同样会提高它们的突变率, 从而避免靶向疗法导致的死亡。相关研究结果于2019年11月7日在线发表在Science期刊上, 论文标题为“Adaptive mutability of colorectal cancers in response to targeted therapies”。

### RESEARCH ARTICLE

## Adaptive mutability of colorectal cancers in response to targeted therapies

Mariangela Russo<sup>1,2,\*</sup>, Giovanni Crisafulli<sup>1,2</sup>, Alberto Sogari<sup>1,2</sup>, Nicole M. Reilly<sup>3</sup>, Sabrina Arena<sup>1,2</sup>, Simona Lamba<sup>1</sup>, Alice Bartolini<sup>1</sup>, Vito Amodio<sup>1,2</sup>, Alessandro Magri<sup>1,2</sup>, Luca Novara<sup>1</sup>, Ivana Sarotto<sup>1</sup>, Zachary D. Nagel<sup>4</sup>, Cort G. Piett<sup>4</sup>, Alessio Amatu<sup>5,6</sup>, Andrea Sartore-Bianchi<sup>5,6</sup>, Salvatore Siena<sup>5,6</sup>, Andrea Bertotti<sup>1,2</sup>, Livio Trusolino<sup>1,2</sup>, Mattia Corigliano<sup>7,8</sup>, Marco Gherardi<sup>7,8</sup>, Marco Cosentino Lagomarsino<sup>7,8</sup>, Federica Di Nicolantonio<sup>1,2</sup>, Alberto Bardelli<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup>Candiolo Cancer Institute, FPO-IRCCS, Candiolo (TO) 10060, Italy.

<sup>2</sup>Department of Oncology, University of Torino, Candiolo (TO) 10060, Italy.

<sup>3</sup>Fondazione Piemontese per la Ricerca sul Cancro ONLUS, Candiolo (TO) 10060, Italy.

<sup>4</sup>Department of Environmental Health, JBL Center for Radiation Sciences, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, MA 02115, USA.

<sup>5</sup>Niguarda Cancer Center, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, 20162 Milan, Italy.

<sup>6</sup>Department of Oncology and Hemato-Oncology, Università degli Studi di Milano, 20133 Milan, Italy.

<sup>7</sup>IFOM-FIRC Institute of Molecular Oncology, 20139 Milan, Italy.

<sup>8</sup>Department of Physics, Università degli Studi di Milano, and I.N.F.N., 20133 Milan, Italy.

\* Corresponding author. Email: alberto.bardelli@unito.it (A.B.); mariangela.russo@unito.it (M.R.)

- Hide authors and affiliations

Science 07 Nov 2019:

eaav4474

DOI: 10.1126/science.aav4474

尽管这一发现与人们普遍接受的观点---治疗有利于具有预先存在的赋予耐药性的突变的少数癌细胞---形成了鲜明的对比, 但是这些作者说, 这两种策略可能同时存在。

美国俄亥俄州立大学癌症研究员Elaine Mardis (未参与这项新的研究) 在发送给《科学家》杂志的电子邮件中写道, “这项研究提供了令人信服的新数据, 挑战了我们对靶向治疗在结直肠癌中引发耐药性反应的思考方式。这些结果为测试它们在其他癌症类型、其他靶向疗法和临床前模型中的可扩展性奠定了基础。”

当临床医生使用靶向药物---不同于放疗或非选择性化疗, 仅针对某种癌症或肿瘤的药物---时, 它发挥疗效通常需要一段时间, 可能几个月到一两年。但通常情况下, 癌症成功地让这种药物失去作用并重新开始生长, 这种现象称为继发性耐药 (secondary resistance)。当药物治疗从一开始就不起作用时, 癌症出现的耐药性称为原发性耐药 (primary resistance)。

论文第一作者兼论文共同通讯作者、意大利坎迪奥洛癌症研究所博士后研究员Mariangela Russo说, “即使在最好的情况下, 给了正确的病人正确的药物, 哪怕产生了良好的临床反应, 疾病仍然不可避免地复发。有时复发后的疾病甚至比刚开始时更具有侵袭性。”

Russo和她的同事们想要更好地了解继发性耐药是如何产生的, 因此他们参考了以前的细菌研究。在遭受应激 (比如抗生素治疗) 后, 细菌可以暂时增加诱导它们的DNA发生突变的能力, 这会提高发生赋予耐药性的突变的几率, 从而让它们存活下来。这些研究人员想知道, 癌细胞是否也能够通过提高它们的突变率来逃避靶向治疗导致的死亡。

他们首先用西妥昔单抗 (cetuximab) 治疗结直肠癌细胞系。西妥昔单抗是一种抗体, 可封堵结直肠癌细胞表面上的表皮生长因子受体, 从而阻止它们增殖。这种药物被批准用于治疗转移性结直肠癌患者。在这种药物治疗96小时后, 大多数癌细胞死亡, 但是有一部分耐药性细胞在西妥昔单抗治疗两周后存活下来。在两周后停止这种药物治疗后, 之前具有耐药性的细胞快速生长, 对这种药物再次变得敏感。但是, 如果这些研究人员继续进行这种药物治疗超过两周, 那么这些细胞将变得永久耐药。

这些研究人员发现错配修复基因和同源重组基因在治疗过程中均被下调, 但在治疗停止后恢复到正常表达水平。这些发现指出在经过这种药物处理的癌细胞中修复错误DNA的能力下降了, 而且在其他结直肠癌细胞系以及在来自患者的治疗前和治疗后肿瘤样品中也得到了重现。

这些作者还确定西妥昔单抗导致容易出错的DNA聚合酶大量增加, 它们更容易在复制遗传物质时出错, 这随后会导致编码高保真聚合酶的基因表达下降。这种治疗确实导致了DNA损伤标志物的增加以及结直肠癌细胞基因组变化: 突变的增加和基因组不稳定性增加。这种药物还引起了应激反应, 这种应激反应也发生在通过激活突变发生来逃避抗生素根除的细菌中。

Russo同意下一步的研究工作是更好地了解细胞在治疗过程中的适应性，这对于将这项研究转化为临床实践至关重要。她说：“找到这种机制将使我们最终能够找到新的靶向药物，从而有可能阻止或延缓这种适应性突变，并延缓继发性耐药的出现。”

来源：生物谷

[联系我们](#) | [人才招聘](#)

© 版权所有 中国实验动物学会 京ICP备14047746号 京公网安备11010502026480

地址：北京市朝阳区潘家园南里5号（100021） 电话：010 - 67776816 传真：010 - 67781534 E-mail: calas@cast.org.cn

技术支持：山东瘦课网教育科技股份有限公司

[| 站长统计](#)

