

第28屆王民寧獎

國內醫藥研究所博士班優秀論文獎

得獎者 陳奕安

國防醫學院生命科學研究所暨
中央研究院國際研究生學程



染色體外端粒透過cGAS-STING DNA感知路徑連結了ALT腫瘤發展

Extrachromosomal telomere repeat DNA is linked to ALT development via cGAS-STING DNA sensing pathway
Nature Structural & Molecular Biology volume 24, pages 1124 - 1131 (2017)

面對癌細胞，科學家仍嘗試了解更多訊息。我們團隊近期發現，在癌細胞生成過程中，人體內的「染色體外端粒DNA」(extrachromosomal telomere repeat DNA, 簡稱ECTR)能誘發細胞先天免疫反應，進而抑制ALT癌細胞生長；研究成果將有助發展針對特定癌細胞的免疫治療，並掌握更多染色體端粒資訊。此研究成果論文已於本(11)月6日發表於《自然結構與分子生物學》(Nature Structural and Molecular Biology)期刊。

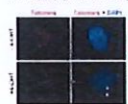
癌細胞可分為兩大類，有端粒酶的癌細胞，及無端粒酶的「替代性延長端粒」(Alternative Lengthening of Telomeres, 簡稱ALT)癌細胞，後者約佔所有腫瘤的10-15%，常見於兒童腦瘤、軟組織瘤及骨癌等。ALT癌細胞的共同特徵為富含ECTR，ECTR因此成為臨床上用以辨識ALT癌症的獨特標記。然而，目前ECTR在ALT癌細胞發展過程中所扮演的角色仍不清楚，我們知道DNA只會存在於細胞核與特定胞器裡，當細胞質出現游離的DNA，如病毒感染時，就會誘發先天免疫反應；我們團隊長期關注染色體端粒，因此好奇，ECTR雖非病毒DNA，但身為游離在核外的細胞自身DNA，是否因此也會誘發後天免疫反應，如果會，那為何富含ECTR的ALT細胞仍然會發展成ALT腫瘤？

我們首先建立一套系統，誘使細胞累積ECTR。在正常人類細胞中，ECTR的累積，或有游離在外的DNA出現，都會活化細胞內負責偵測游離DNA的機制，即「cGAS-STING蛋白的感知路徑」，進而釋放出有抑制病毒功能的干擾素，最終造成抑制細胞生長的目的。然而，在ALT癌細胞株中，無論是ECTR，或是其他游離在外的DNA，都沒有啟動干擾素反應，癌細胞因此不斷增生。團隊進一步分析多種ALT癌細胞株後發現，大部分的ALT癌細胞株中，STING蛋白皆受到了抑制，使得cGAS-STING路徑中斷，無法正常啟動干擾素反應，從腫瘤發展的角度來看，ALT癌細胞透過中斷cGAS-STING的感知路徑，迴避了免疫機制，這也就是ALT細胞得以發展成癌症的關鍵。

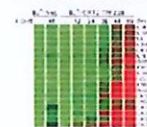
ALT癌細胞的特徵除了富含ECTR之外，同時也會有「組蛋白H3.3」功能缺失。我們團隊也意外發現，除了STING蛋白，組蛋白H3.3也參與了ECTR啟動免疫系統感知DNA的過程。未來將進一步研究組蛋白H3.3在DNA偵測過程的角色。此研究結果顯示，抑制DNA感知路徑是ALT癌細胞生成的關鍵機制。如果能同時修復STING蛋白及組蛋白H3.3，就有機會重啟體內的免疫系統，釋放干擾素抑制ALT癌細胞。因為ALT癌細胞DNA感知路徑缺陷，美國食品藥品管理局(FDA)近期核可的溶瘤病毒(Oncolytic viruses)免疫療法，或許將可應用於ALT癌症的治療，趁著免疫系統失能，以毒攻毒。

此論文題目為「Extrachromosomal telomere repeat DNA is linked to ALT development via cGAS-STING DNA sensing pathway」，第一作者為本院國際研究生學程博士班陳奕安，陳律佑實驗室的研究是由中研院前瞻計畫與科技部專題計畫的經費所支持。

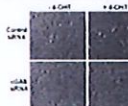
4-CHIT控制之人工ECTR誘導系統



ECTR促進第一型干擾素相關基因表現



ECTR造成的干擾素反應抑制細胞生長



ALT細胞所失去 STING 蛋白表現



在 ALT 癌細胞同時修復 STING 與 ATRX 量於端粒



財團法人王民寧先生紀念基金會
WANG MING-NING MEMORIAL FOUNDATION