

English

提交查



首页

学校概况

组织机构

教育教学

科学研究

文化建设

公共服务

专题专栏

我校科研团队在国际著名医学期刊《Journal of Clinical Investigation》发表最新研究成果

时间：2018-04-20 浏览：633

近期，我校脾胃病研究所在肿瘤基因组大数据分析以及精准治疗的设计研究中取得重要突破，研究成果“Somatic mutation of the cohesin complex subunit confers therapeutic vulnerabilities in cancer”（利用粘连蛋白体基因突变设计的癌症治疗）在2018年4月在线发表于国际著名医学期刊《Journal of Clinical Investigation》（IF:12.784）。

**JCI** The Journal of Clinical Investigation

About Editors Consulting Editors For authors Alerts Advertising/recruitment Subscribe Contact

Current Issue Past Issues By specialty Videos Reviews Collections Clinical Medicine JCI This Month

In-Press Preview **Research Article** Oncology Therapeutics Free access | 10.1172/JCI98727

# Somatic mutation of the cohesin complex subunit confers therapeutic vulnerabilities in cancer

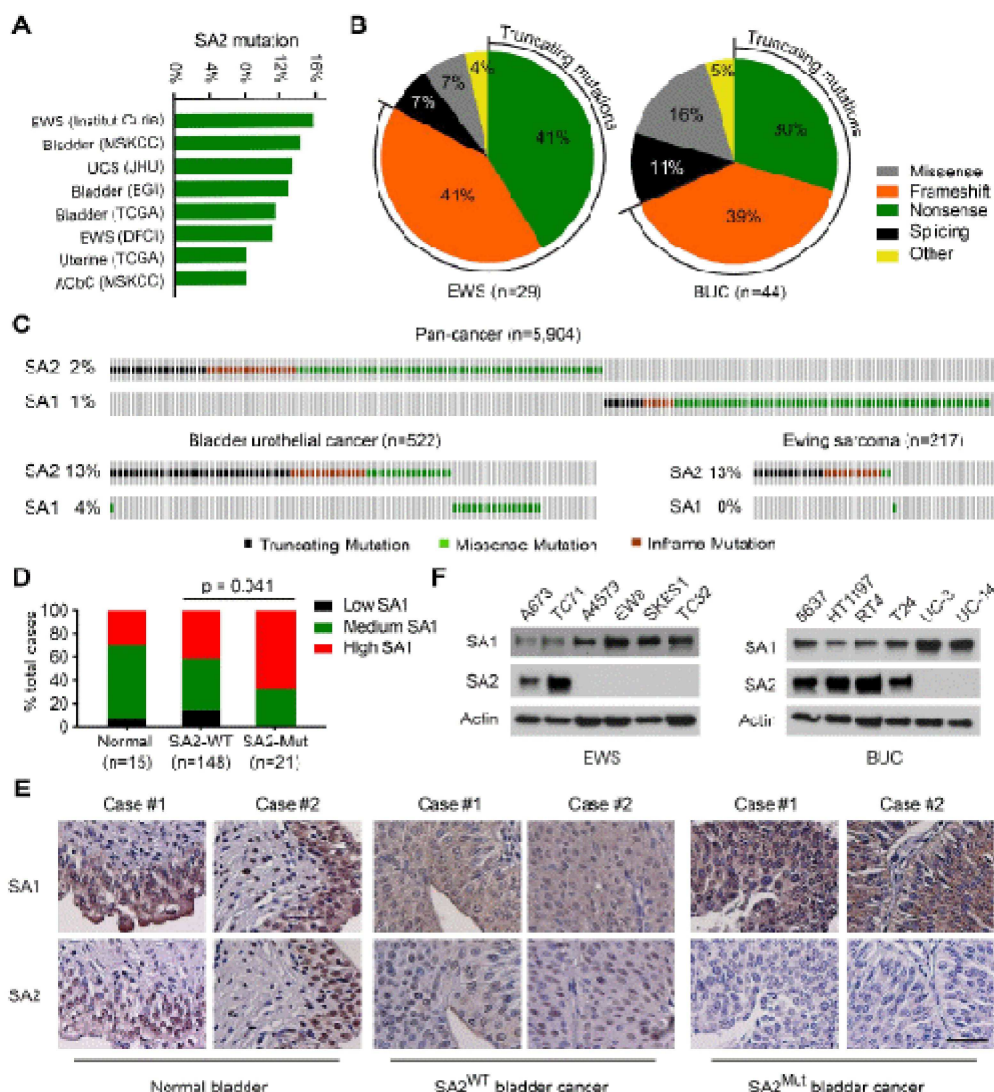
Yunhua Liu, Hanchen Xu, Kevin Van der Jeught, Yujing Li, Sheng Liu, Lu Zhang, Yuanzhang Fang, Xinna Zhang, Milan Rodovich, Bryan P. Schneider, Xiaoming He, Cheng Huang, Chi Zhang, Jun Wan, Guang Ji, and Xiongbin Lu

First published April 12, 2018 - [More info](#)

## Abstract

Synthetic lethality-based strategy has been developed to identify therapeutic targets in cancer harboring tumor suppressor gene mutations, as exemplified by the effectiveness of PARP inhibitors in BRCA1/2-mutated tumors. However, many synthetic lethal interactors are less reliable due to the fact that such genes usually do not perform fundamental or indispensable functions in the cell. Here we developed an approach to identify the “essential lethality” arose from these mutated/deleted essential genes, which are largely tolerated in cancer cells due to genetic redundancy. We uncovered the cohesion subunit SA1 as a putative synthetic-essential target in cancers carrying inactivating mutations of its paralog, SA2. In SA2-deficient Ewing sarcoma and bladder cancer, further depletion of SA1 profoundly and specifically suppressed cancer cell proliferation, survival and tumorigenic potential. Mechanistically, inhibition of SA1 in the SA2-mutated cells led to premature chromatid separation, dramatic extension of mitotic duration, and consequently lethal failure of cell division. More importantly, depletion of SA1 rendered those SA2-mutated cells more susceptible to DNA damage, especially double-strand breaks (DSBs), due to reduced functionality of DNA repair. Furthermore, inhibition of SA1 sensitized the SA2-deficient cancer cells to PARP inhibitors in vitro and in vivo, providing a potential therapeutic strategy for patients with SA2-deficient tumors.

人类癌症基因组的最新进展发现，肿瘤细胞的基因突变和基因组不稳定性是促进肿瘤生成和恶化的主要因素，从基因组分析到癌症精准治疗是目前癌症研究的迫切需求和挑战。目前针对特异的基因突变和染色体异常的肿瘤，在临床上缺乏有效的精准治疗策略和靶点。我校脾胃病研究所上海“千人计划”卢雄斌教授和季光教授领导的合作研究团队从肿瘤基因组的大数据深度分析和临床样本的病理分析入手，发现了SA2基因突变在特定肿瘤基因组有很高发生率，这些突变导致SA2蛋白的功能性失活。SA2蛋白是粘连蛋白体的一个核心组分，而后者的功能是保障肿瘤细胞增殖分裂中染色体有序排列和分离。通过蛋白分子结构和细胞有丝分裂的实时分析，研究团队发现肿瘤细胞中的SA2的功能缺失可以由其旁系同源基因SA1弥补。抑制SA1的表达或活性可以有效而特异地杀死含有SA2基因突变的肿瘤细胞。这个发现确定了SA1作为肿瘤精准治疗靶向基因的基础。研究团队进一步建立了一系列新型的小鼠原位肿瘤模型，临床前期的肿瘤研究结果强有力地验证了针对SA1的精准治疗的有效性。



研究团队核心成员刘云华博士和博士研究生徐汉辰为本文的共同第一作者，他们从中药或有机合成小分子化合物中鉴定开发SA1的抑制剂取得重要发现。与此同时，肿瘤细胞的基因表达和生物信息分析发现，SA2突变的肿瘤细胞有DNA损伤修复的缺陷，因此对目前新型的PARP小分子抑制物有特异的敏感性。这些研究成果对开发基于SA1的单一抑制物以及合成治疗的设计有直接的转化前景，对开辟具有SA2基因突变肿瘤的精准治疗有极其重要的意义。这项合作不仅开创了上海中医药大学脾胃病研究所肿瘤研究的新发展方向，而且在基因组学和精准治疗的领域是具有原创性的国际领先成果，对肿瘤的临床治疗有重大的指导和战略意义。

本研究得到科技部重大科技专项、国家自然科学基金和上海市高水平大学顶尖优势创新团队支持。（龙华医院 脾胃病研究所）

教育教学

科学研究

文化建设

公共服务

博物馆

搜索



Copyright @ 2012 上海中医药大学版权所有  
地址：上海市蔡伦路1200号 沪ICP备05000162号  
投诉电话：021-51322089

上海中医药大学第 601149 位访客