

Nature亮点 | 南模生物助力发现细胞膜的DNA感受器促进肿瘤肝转移

2020年6月10日，中山大学孙逸仙纪念医院宋尔卫、苏士成团队在Nature 杂志在线发表了题为“DNA of neutrophil extracellular traps promotes cancer metastasis via CCDC25”的研究论文。该研究发现肿瘤细胞膜上存在DNA感受器CCDC25，该DNA感受器通过识别胞外NET-DNA介导肿瘤远处转移。南模生物为该研究构建了CCDC25-/-小鼠模型。

中性粒细胞在各种细胞因子、病原微生物或PMA、LPS等化合物刺激下，会将自身的核酸以及蛋白等物质释放出来，形成以DNA为骨架，镶嵌着弹性蛋白酶、髓过氧化物酶等颗粒蛋白的网状样结构，称为中性粒细胞胞外捕获网（Neutrophil Extracellular Traps, NETs）。最初的研究发现，NETs可以捕获病原体，并通过局部高浓度的抗菌蛋白消灭病原体。近年来人们也发现，NETs里面的DNA成分即NET-DNA也参与了肿瘤的远处转移。但之前的研究更多的是集中在动物模型，NET-DNA在肿瘤患者远处器官转移的作用以及临床意义仍不明确。此外，NET-DNA促进肿瘤转移的机制也未得到详细的阐述。

2020年6月10日，中山大学孙逸仙纪念医院宋尔卫、苏士成团队在Nature 杂志在线发表了题为“DNA of neutrophil extracellular traps promotes cancer metastasis via CCDC25”的研究论文。该研究发现肿瘤细胞膜上存在DNA感受器CCDC25，该DNA感受器通过识别胞外NET-DNA介导肿瘤远处转移。

南模生物为该研究构建了CCDC25-/-小鼠模型。

Article

DNA of neutrophil extracellular traps promotes cancer metastasis via CCDC25

<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2394-6>

Received: 25 July 2019

Accepted: 1 May 2020

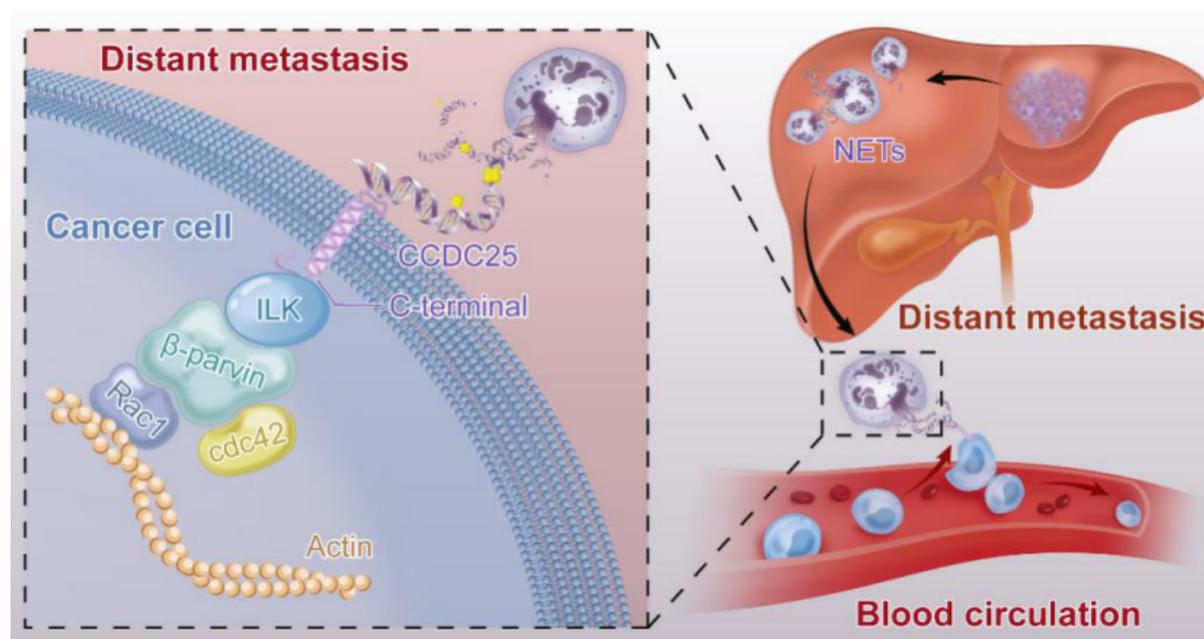
Linbin Yang^{1,2}, Qiang Liu^{1,2}, Xiaoqian Zhang^{1,2}, Xinwei Liu^{1,2}, Boxuan Zhou^{1,2}, Jianing Chen^{1,2}, Di Huang^{1,2}, Jiaqian Li^{1,2}, Heliang Li^{1,2}, Fei Chen^{1,2}, Jiang Liu^{1,2}, Yue Xing^{1,2}, Xueman Chen^{1,2}, Shicheng Su^{1,2,3,4} & Erwei Song^{1,2,3,4}✉

该课题组从临床标本出发，发现NETs主要浸润在乳腺癌、结肠癌患者的肝转移组织，且血清NETs可以预测早期乳腺癌患者肝转移的发生，提示在肿瘤发生肝转移前，NETs可能浸润于肝组织并促进肿瘤肝转移的发生。

为了明确NETs是否存在于肿瘤转移前肝组织及作用，该研究通过原位注射以及脾脏注射构建乳腺癌肝转移模型，发现NETs在肿瘤肝转移前就已大量浸润，且随着肝转移过程不断上升。更重要的是，在小鼠体内抑制或者破坏NETs的形成，可以明显减轻乳腺癌肝转移的发生。

在机制方面，该课题组发现NET-DNA可以充当趋化肿瘤细胞运动的趋化因子，在不同小鼠模型中，发现肝脏或者肺组织中的NETs可吸引肿瘤细胞导致远处转移的发生。进一步研究发现，肿瘤细胞膜上存在NET-

DNA感受器CCDC25 (Coiled-coil domain-containing protein 25, 此前功能几乎未知的蛋白), CCDC25通过识别胞外的NET-DNA, 激活ILK- β -parvin细胞骨架信号通路, 增强肿瘤细胞的运动。既往认为DNA感受器主要位于胞内(如吞噬体膜或细胞浆), 该研究首次发现定位在细胞膜上的DNA感受器。该感受器介导微环境胞外DNA诱导的细胞趋化运动。



尚未有研究深入探讨CCDC25在肿瘤细胞中的作用, 该蛋白是否可以成为治疗靶点更是不为人知? 该课题组通过多种模型进行验证: 1. 通过MMTV-PyMT 模型小鼠与CCDC25^{-/-}模型小鼠杂交获得CCDC25敲除乳腺癌自发性致瘤小鼠PyMT;CCDC25^{-/-}; 2. 乳腺癌细胞株以及原代乳腺癌细胞敲除CCDC25后接种于小鼠; 3. 在接种乳腺癌细胞株的小鼠腹腔注射中和抗体。实验结果显示: 靶向CCDC25可以减少乳腺癌远处器官转移的发生。因此, 该研究为乳腺癌患者远处器官转移提供新的靶点及治疗策略。

杨林楦博士为本文第一作者, 宋尔卫教授、苏士成教授是共同通讯作者, 中山大学是唯一作者单位。

在同期Nature上, 来自英国Francis Crick研究所的Emma Nolan和Ilaria Malanchi发表了News & Views文章A 'safety net' causes cancer cells to migrate and grow, 对该工作进行了极高的评价。

"Yang and colleagues' findings represent a key advance in efforts to curb cancer spread, and might lead to the development of a specific strategy to halt NET boosting of cancer metastasis. Moreover, the data presented point to a possible way to predict metastasis to the liver by monitoring NET DNA in the blood."

News & views

Tumour biology

A 'safety net' causes cancer cells to migrate and grow

Emma Nolan & Ilaria Malanchi

Immune cells called neutrophils can support the spread of cancer. How neutrophils aid this process now comes into focus through insights into the function of structures called neutrophil extracellular traps.