

Oncogenic chimeric transcription factors drive tumor-specific transcription, processing, and translation of silent genomic regions

Vibert J. *et al.*, *Molecular Cell* 82, 2458–2471, 2022

Speaker: Huang, Jen-Chun; Advisor: Leu, Yu-Wei; Date: 2022.10.28

一、簡述論文概要及重大發現

許多的癌症檢體中能夠發現到經由基因複合(gene fusion)產生的異常轉錄因子，並且在過去的研究中顯示這些複合基因(fusion gene)與癌症的發生具有關聯性，因此在本篇研究中，作者想要了解基因複合所造成的異常轉錄因子的作用以及特性，然而基因複合引發的突變在骨肉瘤(sarcoma)中較為頻繁，因此選擇了較具代表性的尤文氏肉瘤 (Ewing sarcoma) 作為主要進行實驗及分析的對象。

尤文氏肉瘤好發於骨骼或軟組織中，發病對象多為青少年及兒童，為第二常見的青少年原發性骨肉瘤，且大多數的病患都會發生染色體 t(11;22)(q24, q12) 的易位突變(translocation mutation)，造成 EWSR1 和 FLI1 基因的融合，產生 EWS-FLI1 融合蛋白，在先前的研究中就發現與正常的 ETS 轉錄因子相比，EWS-FLI1 獲得新的功能，在與 GGAA microsatellite 的序列結合後，EWS-FLI1 會將結合的區域轉變成為新的 enhancer 去影響鄰近基因的活化。

作者透過對尤文氏肉瘤 A673 細胞系進行 RNA 定序與對 A673/TR/shEF 細胞系進行 ChIP-seq 和 qRT-PCR 的結果進行分析，找到了幾個受 EWS-FLI1 誘導轉錄出來的 neo-transcripts，接著使用病患的檢體進行 RNA-seq、ChIP-seq 以及 single-cell RNA-seq 等實驗分析，也同樣的發現了數個 neotranscripts，並且驗證了這些 neotranscripts 的表現量受到 EWS-FLI1 直接的調控，以及在尤文氏肉瘤細胞中的專一性表現。在確認 neogene 確實會受到 EWS-FLI1 影響進行轉錄生成 transcript 後，透過 Ribo-seq 以及一連串的質譜分析來驗證了部分 neotranscripts 能夠再進一步的轉譯成 neopeptide。

在了解 EWS-FLI1 會誘導尤文氏肉瘤中產生 neopeptide 後，作者在其他同樣帶有基因複合產生異常轉錄因子的纖維性小圓細胞瘤 (DSRCT) 中，也有發現異常轉錄因子會去誘導 neotranscript 的產生，並且也專一地表達在纖維性小圓細胞瘤中。從尤文氏肉瘤和纖維性小圓細胞瘤的結果證明了 neogene 會專一性表達在含有特定複合基因所產生異常轉錄因子的癌症中，並且表達會受到異常轉錄因子的調控，最後分析了 18 種同樣由突變產生異常轉錄因子的癌症的 RNA-seq 數據，觀察到這些癌症中都存在著獨有的 neotranscript，只有少部分可能具有相同的異常轉錄因子而表現出共同的 neotranscript，本篇研究主要證明了由基因複合產生的異常轉錄因子獲得功能性的突變，使其能夠誘導基因組中的沉默區域發生轉錄、轉錄後修飾以及轉譯。

二、對論文內容的提問

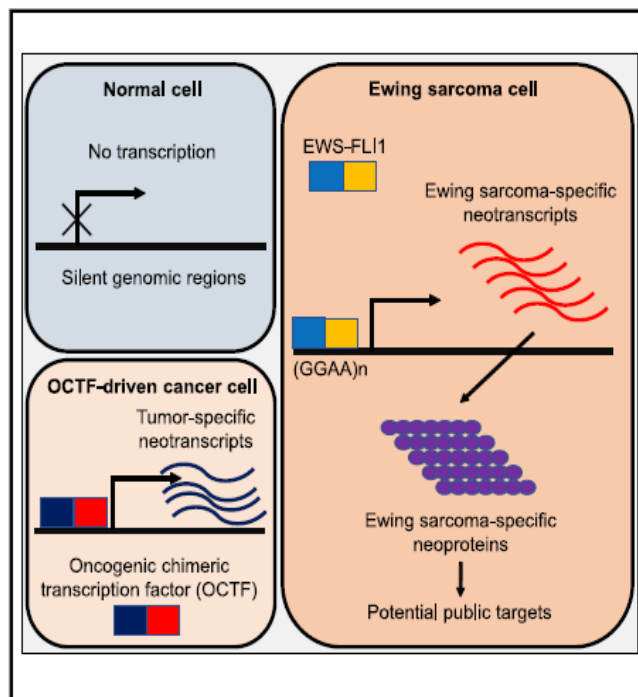
為甚麼在纖維性小圓細胞瘤 (DSRCT) 的部分沒有進行 Ribo-seq 及質譜分析去驗證新產生的 transcript 是否會在進一步轉譯出 neopeptide。

三、論文的缺點與評論

在本篇論文中作者運用了大量來自不同研究機構過去的 RNA-seq 的數據來協助進行各種資料的分析，這樣能夠有效且快速的建構出更完整的分析結果。

Oncogenic chimeric transcription factors drive tumor-specific transcription, processing, and translation of silent genomic regions

Graphical abstract



Authors

Julien Vibert, Olivier Saulnier, Céline Collin, ..., Antoine Coulon, Joshua J. Waterfall, Olivier Delattre

Correspondence

joshua.waterfall@curie.fr (J.J.W.), olivier.delattre@curie.fr (O.D.)

In brief

Vibert and Saulnier et al. identify a novel activity of oncogenic chimeric transcription factors such as EWS::FLI1 in Ewing sarcoma, i.e., inducing transcription and processing of RNA transcripts from otherwise silent genomic regions. Neotranscripts are shared across patients and a subset are translated into tumor-specific neoproteins, creating new potential therapeutic targets.

Highlights

- EWS::FLI1 induces transcription of multiple EwS-specific novel genes
- Other oncogenic TFs also induce tumor-specific neotranscripts
- A subset of neotranscripts are translated into tumor-specific neoproteins
- Neoproteins may be novel targets in cancers with mutated TFs



Vibert et al., 2022, Molecular Cell 82, 2458–2471
July 7, 2022 © 2022 Elsevier Inc.
<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2022.04.019>