



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.01.01

文章编号: 2095-1264(2022)01-0001-05

## 染色体外环状 DNA 调控肿瘤耐药机制研究进展<sup>\*</sup>

龙 瀛<sup>1</sup>, 任华益<sup>2</sup>, 周 晓<sup>1</sup>

(湖南省肿瘤医院<sup>1</sup>转化医学中心, <sup>2</sup>药学部, 湖南长沙, 410013)

**摘要:** 真核生物细胞 DNA 绝大部分都包含在长链线性染色体中, 此外, 环状 DNA 分子同样广泛存在, 例如线粒体 DNA 和染色体外环状 DNA (eccDNA)。近年来, 越来越多的功能实验和临床研究表明 eccDNA 与肿瘤的发生、发展及耐药性有关。本文综述了 eccDNA 的生物学特性及其在肿瘤耐药中作用机制的最新进展和未来研究方向。

**关键词:** 染色体外环状 DNA; 化疗; 靶向治疗; 耐药性; 作用机制

**中图分类号:** R730 **文献标识码:** A

## Progress on the role of extrachromosomal circular DNA in cancer drug resistance<sup>\*</sup>

LONG Ying<sup>1</sup>, REN Huayi<sup>2</sup>, ZHOU Xiao<sup>1</sup>

(<sup>1</sup> Translational Medicine Center, <sup>2</sup> Department of Pharmacy, Hunan Cancer Hospital, Changsha, Hunan, 410013, China)

**Abstract:** The majority of the DNAs are contained in long linear chromosomes of eukaryotic cells, and circular DNA molecules such as mitochondrial DNA and extrachromosomal circular DNA (eccDNA), also exist widely. Recently, an increasing number of functional and clinical studies have shown that eccDNA is related to the tumorigenesis and progression of tumors, and the development of drug resistance. Therefore, this article mainly reviewed the biological characteristics of eccDNA and its mechanism in tumor drug resistance, as well as its future research prospect.

**Keywords:** Extrachromosomal circular DNA; Chemotherapy; Target therapy; Drug resistance; Molecular mechanism

### 前言

恶性肿瘤已经成为全世界第二大致死病因, 在美国等发达地区更是高居首位<sup>[1]</sup>。恶性肿瘤目前的治疗方式主要是以外科治疗、放射治疗及全身治疗为主的综合治疗模式。对中晚期患者来说, 全身治疗是不可或缺的, 主要包括基于药物的化学治疗、靶向治疗、激素治疗、免疫治疗等。尽管很多患者从药物治疗中获益, 但绝大部分患者最终仍面临着耐药和疾病进展等问题。已知的肿瘤耐药机制主要包括降低细胞内药物浓度、加快药物代谢、增强 DNA 损伤修复能力、调控细胞增殖和凋亡以及肿瘤

微环境等, 但仍不足以阐明所有的耐药相关问题。DNA 是绝大部分生物体储存遗传信息的基本单位, 驱动基因在 DNA 层面的点突变、拷贝数变异、基因融合等与肿瘤的发生发展及耐药密切相关。近年来, 研究者发现, 在多种真核生物细胞染色体以外, 除了线粒体 DNA, 还普遍存在一些环状 DNA 分子, 并将其命名为染色体外环状 DNA (extrachromosomal circular DNA, eccDNA)。笔者就 eccDNA 的生物学特性及其在肿瘤耐药中的作用进行综述。

### 1 eccDNA 的主要特征

环状 DNA 在自然界普遍存在, 如细菌的基因组

<sup>\*</sup>基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金(81703005); 湖南省卫生健康委员会科研课题(202102082037)。

作者简介: 龙瀛, 男, 博士, 副研究员, 研究方向: 肿瘤发生发展及治疗耐受分子机制。

DNA、质粒、线粒体 DNA、叶绿体 DNA 等。区别于上述分子, eccDNA 是真核生物中的一类特殊环状 DNA, 最早的报道见于 1965 年<sup>[2]</sup>。部分基因组 DNA 在一定条件下从染色体上脱落并且成环, 形成 eccDNA。此后, 研究者在酵母、线虫、果蝇、小鼠、人类等许多物种中均发现了 eccDNA 的存在<sup>[3]</sup>。近年来, 研究者就健康男性的肌肉和血液白细胞样本进行了 eccDNA 分析, 这些 eccDNA 大小相差数万倍, 且在不同组织中频率不尽相同<sup>[4]</sup>, 进一步证明 eccDNA 也广泛分布于人体正常组织中, 而非肿瘤细胞独有。值得注意的是, 健康细胞中 eccDNA 的平均大小相较于肿瘤细胞中的双微体(double minutes, DMs)要小得多。

eccDNA 的大小从 100 bp 到数百万 bp 不等, 主要包括小多分散环状 DNA (small polydispersed circular DNA, spcDNA)、微小 DNA (microDNA)、端粒环 (telomeric circles, t-circles)、染色体外 DNA (extrachromosomal DNA, ecDNA) 等。最先被鉴定的 eccDNA 被命名为 spcDNA, 其大小在几百到几千 bp 之间, 主要来源于基因组中的重复序列。在早期胚胎中, 染色体上的直接串联重复序列促进了 spcDNA 的形成<sup>[5]</sup>。尽管 spcDNA 在真核细胞中广泛存在, 但其总含量是有限的, 仅在肿瘤细胞等基因组不稳定的细胞中丰度较高<sup>[6]</sup>。端粒环是一类长度为 738 碱基倍数的环状分子, 可为单链或双链, 由端粒单链末端侵入端粒重复序列双链区域后, 通过同源重组而形成<sup>[7]</sup>。端粒环可通过滚环扩增的方式进行复制, 并重新整合到染色体末端, 补偿 DNA 复制引起的端粒缩短<sup>[8]</sup>。2012 年, Shibata 等<sup>[9]</sup>发现了一类长度范围在 100~400 bp 的包含非重复性基因组序列的环状 DNA 分子, 并将其命名为 microDNA。进一步研究发现, microDNA 来源于高 GC 含量和高密度的基因组区域, 它的形成与错配修复通路密切相关<sup>[10]</sup>。目前, microDNA 的实际功能尚未完全明确, 最新研究表明, 它可以产生 miRNA 等调控分子抑制基因的表达<sup>[11]</sup>。近年来, 狭义的 ecDNA 被定义为长度为几百 kb 到数 Mb、不具有着丝粒和端粒的环状 DNA, 常见于肿瘤细胞中, 其中最具代表性的就是 DMs<sup>[12]</sup>。DMs 于 1965 年就已在神经母细胞瘤细胞中被观察到, 由染色体上脱离的片段经过重组和首尾相连环化而成<sup>[13]</sup>。DMs 的形成机制尚无定论, 目前提出的理论有断裂-融合-桥循环 (breakage-fusion-bridge cycle, BFB cycle) 模型、易位-缺失-扩增

(translocation-deletion-amplification) 模型、附加体 (episome) 模型和染色体灾变 (chromothripsis) 模型等<sup>[14]</sup>。

## 2 eccDNA 与肿瘤

1965 年, Cox 等<sup>[13]</sup>在神经母细胞瘤和小儿脑肿瘤细胞中通过核型分析发现了“微小染色体外 DNA 片段”, 即 DMs。此后的研究表明, DMs 可以携带癌基因, 如 EGFR、MYC、MYCN、ATM、CyclinD2 等, 从而影响肿瘤的发生发展<sup>[15]</sup>。Wahl 等<sup>[16]</sup>发现, 因 DMs 不含端粒和着丝粒, 其在复制后不对称分配子代细胞, 这可能是导致肿瘤异质性产生的重要原因之一。这些大型 eccDNA 主要存在于肿瘤细胞中, 因此成为肿瘤研究关注的重点。尽管 eccDNA 很早就被观察到, 但近年来高分辨率成像技术、高通量测序技术及生物信息学的发展才使得它能够更好地被分析和观察。2017 年, Turner 等<sup>[17]</sup>通过对测序数据的分析发现, 在 17 种肿瘤中, 超过一半的肿瘤组织存在 eccDNA, 且其中一部分携带致癌基因。Wu 等<sup>[18]</sup>进一步研究证实, eccDNA 可能是肿瘤中极端基因扩增的主要来源, 从而使单个细胞可以容纳多达数百个拷贝的癌基因, 成为整个肿瘤基因转录组中表达水平最高的基因之一。研究者使用亚显微结构成像、光学图谱、全基因组测序等多种手段, 清晰地展示出 eccDNA 的结构, 并且通过染色质可及性分析证实这些癌基因的高转录活性源自于 eccDNA 所致基因扩增及染色质开放性增加。该团队通过对 TCGA 数据库数千例肿瘤临床样本进行研究, 进一步在临床样本层面证明 eccDNA 是癌基因的载体, 且携带 eccDNA 的肿瘤患者预后更差<sup>[19]</sup>。Morton 等<sup>[20]</sup>研究发现, 肿瘤 eccDNA 结构中几乎总是包含增强子元件, 表明在肿瘤进展过程中, 癌基因“劫持”增强子形成 eccDNA。除了在拷贝数变异和转录调控水平的作用外, eccDNA 与染色体 DNA 之间的动态相互作用也可能使肿瘤细胞获益。最新研究表明, 神经母细胞瘤中的 eccDNA 参与了肿瘤细胞染色体基因组重塑, 包括破坏肿瘤抑制因子表达和增加癌基因的表达, 这将对肿瘤染色体基因表达产生深远影响<sup>[21]</sup>。

尽管有关 eccDNA 的作用机制已经取得了许多突破性进展, 但其相关临床应用仍处于起步阶段。c-circles 是一种特殊的单链端粒环, Henson 等<sup>[22]</sup>发现, 其可用于检测端粒延长替代 (alternative length-

ening of telomeres, ALT), 有望用于 ALT 阳性肿瘤的诊断。有研究表明, 肿瘤组织和正常组织均会释放 eccDNA, 使其进入循环系统<sup>[23]</sup>。eccDNA 在循环系统中的生物稳定性优于线性 DNA, 且具有独特的分子结构, 这让研究者们看到了其作为液态活检检测靶标的光明前景<sup>[24]</sup>。此外, 研究团队发现, 孕期女性血浆样品中母系来源的 eccDNA 比胚胎来源的 eccDNA 分子长度更长, 这也为其在无创产前检测中的应用奠定了基础<sup>[25]</sup>。

### 3 eccDNA 与肿瘤耐药

对肿瘤患者来说, 药物治疗失败往往意味着疾病进展及死亡。基因扩增通过介导癌基因的激活, 在人类肿瘤细胞的恶性转化和进展中发挥关键作用, 是肿瘤耐药性产生的重要驱动力。甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX) 抗性基因——二氢叶酸还原酶 (dihydrofolate reductase, DHFR) 基因主要以 DMs 的形式扩增, 其扩增与结肠癌的进展和 MTX 耐药性的产生密切相关<sup>[26]</sup>。降低同源重组和非同源末端连接修复活性可抑制 HT-29 细胞内 eccDNA 水平, 从而降低 DHFR 的拷贝数, 恢复细胞对 MTX 的敏感性<sup>[27-28]</sup>。同时, 这一活性变化对染色体上 DHFR 的扩增几乎没有影响。另一研究发现, 停用 MTX 后, HT29 细胞中 DHFR 基因扩增逐渐减少, 提示停药足够长的时间后, 耐药性细胞可能重新对 MTX 敏感<sup>[26]</sup>。早期研究在 MTX 耐药的 HeLa 细胞中发现, DHFR 扩增于 DMs 上的证据, 但 DMs 含量与 DHFR 活性水平或 MTX 耐药程度不具有明显相关性<sup>[29]</sup>。阿霉素 (doxorubicin, DOX) 和 MTX 常用于治疗高级别骨肉瘤。Hattinger 等<sup>[30]</sup>发现, 相较于亲代细胞, DOX 和 MTX 耐药的骨肉瘤细胞中, DHFR 基因可在染色体和 DMs 上扩增, 提示含 DHFR 基因的环状 DNA 可作为抗肿瘤药物的治疗靶点。肿瘤内科治疗方案中往往包含多个药物。Tominaga 等<sup>[31]</sup>研究发现, 小细胞肺癌患者接受顺铂和依托泊苷联合治疗后, 肿瘤细胞中均出现 DMs 等染色体畸变, 故推测这些 DMs 可能参与诱导继发性肿瘤的发生。Christen 等<sup>[32]</sup>通过羟基脲消除 DMs, 解除 KB-VI 细胞中 MDR1 基因的扩增, 增加化疗药物在细胞内的积累, 从而恢复了肿瘤细胞对化疗药物的敏感性。Prochazka 等<sup>[33]</sup>研究显示, 羟基脲可降低神经母细胞瘤细胞中 eccDNA 上的 MYCN 扩增水平。

尽管靶向治疗能使具有相应适应症的患者获

益, 但易产生耐药性, 从而无法维持长期治疗效果。EGFR 基因扩增常见于多种肿瘤细胞的染色体及 DMs 中, 包括非小细胞肺癌、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、胃腺癌、乳腺癌等<sup>[34-39]</sup>。Nathanson 等<sup>[40]</sup>证实, 胶质母细胞瘤可通过消除 eccDNA 上的活性突变体 EGFRvIII, 对厄洛替尼产生耐药性, 而停药一段时间后, 又可以重新在 eccDNA 上检测到 EGFRvIII, 从而使肿瘤细胞恢复药物敏感性。这一机制的发现可能有助于优化靶向治疗的给药方案。

耐药性克隆的发展是肿瘤耐药发生的重要机制。Turner 等<sup>[17]</sup>对 17 种不同类型的肿瘤进行了全基因组测序和遗传学分析, 尽管在 17 种肿瘤中均检测到了 eccDNA, 但在不同肿瘤中的丰度有较大差异; 进一步研究结果显示, 癌基因和耐药基因扩增在 eccDNA 中较常见, eccDNA 扩增较染色体扩增可更有效地增加癌基因拷贝数和肿瘤异质性, 进而诱导肿瘤耐药的发生。

### 4 总结与展望

随着高通量测序及超分辨率显微成像新技术的发展, 研究者能够更好地观察和研究 eccDNA。过去数十年中, 我们已经基本明确了 eccDNA 与肿瘤发生发展之间的关联, 证明了 eccDNA 是肿瘤细胞获得生长优势和药物抵抗能力的重要因素。然而, eccDNA 的形成、消除和复制机制尚未完全阐明, 目前也缺乏有效的功能获得性研究手段 (如过表达) 以更好地在模型中验证其功能。尽管如此, 这些基础和临床上的新发现还是为我们打开了肿瘤生物学的新视野, 并为肿瘤诊断和治疗的进一步发展指出了新的方向。

### 参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018.68(6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- [2] HOTTA Y, BASSEL A. Molecular size and circularity of DNA in cells of mammals and higher plants [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1965, 53(2): 356-362. DOI: 10.1073/pnas.53.2.356.
- [3] PAULSEN T, KUMAR P, KOSEGLU M M, et al. Discoveries of extrachromosomal circles of DNA in normal and tumor cells [J]. Trends Genet, 2018. 34(4): 270-278. DOI: 10.1016/j.tig.2017.12.010.
- [4] MØLLER H D, MOHIYUDDIN M, PRADA-LUENGO I, et al. Circular DNA elements of chromosomal origin are common in healthy human somatic tissue [J]. Nat Commun, 2018, 9(1):

1069. DOI: 10.1038/s41467-018-03369-8.
- [5] COHEN S, MECHALI M. A novel cell-free system reveals a mechanism of circular DNA formation from tandem repeats [J]. *Nucleic Acids Res*, 2001, 29(12): 2542-2548. DOI: 10.1093/nar/29.12.2542.
- [6] COHEN S, REGEV A, LAVI S. Small polydispersed circular DNA (spcDNA) in human cells: Association with genomic instability [J]. *Oncogene*, 1997, 14(8): 977-985. DOI: 10.1038/sj.onc.1200917.
- [7] TOMASKA L, NOSEK J, KRAMARA J, et al. Telomeric circles: Universal players in telomere maintenance? [J]. *Nat Struct Mol Biol*. 2009, 16(10): 1010-1015. DOI: 10.1038/nsmb.1660.
- [8] NOSEK J, RYCOVSKA A, MAKHOV A M, et al. Amplification of telomeric arrays via rolling-circle mechanism [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(11): 10840-10845. DOI: 10.1074/jbc.M409295200.
- [9] SHIBATA Y, KUMAR P, LAYER R, et al. Extrachromosomal microDNAs and chromosomal microdeletions in normal tissues [J]. *Science*, 2012, 336(6077): 82-86. DOI: 10.1126/science.1213307.
- [10] DILLON L W, KUMAR P, SHIBATA Y, et al. Production of extrachromosomal microDNAs is linked to mismatch repair pathways and transcriptional activity [J]. *Cell Rep*, 2015, 11(11): 1749-1759. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.05.020.
- [11] PAULSEN T, SHIBATA Y, KUMAR P, et al. Small extrachromosomal circular DNAs, microDNA, produce short regulatory RNAs that suppress gene expression independent of canonical promoters [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(9): 4586-4596. DOI: 10.1093/nar/gkz155.
- [12] OTT C J. Circles with a point: New insights into oncogenic extrachromosomal DNA [J]. *Cancer Cell*, 2020, 37(2): 145-146. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.01.008.
- [13] COX D, YUNCKEN C, SPRIGGS A I. Minute chromatin bodies in malignant tumours of childhood [J]. *Lancet*, 1965, 1(7402): 55-58. DOI: 10.1016/s0140-6736(65)90131-5.
- [14] LIAO Z Y, JIANG W, YE L Y, et al. Classification of extrachromosomal circular DNA with a focus on the role of extrachromosomal DNA (ecDNA) in tumor heterogeneity and progression [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020, 1874(1): 188392. DOI: 10.1016/j.bbcan.2020.188392.
- [15] SCHWAB M. Oncogene amplification in solid tumors [J]. *Semin Cancer Biol*, 1999, 9(4): 319-325. DOI: 10.1006/scbi.1999.0126.
- [16] WAHL G M. The importance of circular DNA in mammalian gene amplification [J]. *Cancer Res*, 1989, 49(6): 1333-1340.
- [17] TURNER K M, DESHPANDE V, BEYTER D, et al. Extrachromosomal oncogene amplification drives tumour evolution and genetic heterogeneity [J]. *Nature*, 2017, 543(7643): 122-125. DOI: 10.1038/nature21356.
- [18] WU S H, TURNER K M, NGUYEN N, et al. Circular ecDNA promotes accessible chromatin and high oncogene expression [J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 699-703. DOI: 10.1038/s41586-019-1763-5.
- [19] KIM H, NGUYEN N P, TURNER K, et al. Extrachromosomal DNA is associated with oncogene amplification and poor outcome across multiple cancers [J]. *Nat Genet*, 2020, 52(9): 891-897. DOI: 10.1038/s41588-020-0678-2.
- [20] MORTON A R, DOGAN-ARTUN N, FABER Z J, et al. Functional enhancers shape extrachromosomal oncogene amplifications [J]. *Cell*, 2019, 179(6): 1330-1341. e13. DOI: 10.1016/j.cell.2019.10.039.
- [21] KOCHE R P, RODRIGUEZ-FOS E, HELMSAUER K, et al. Extrachromosomal circular DNA drives oncogenic genome remodeling in neuroblastoma [J]. *Nat Genet*, 2020, 52(1): 29-34. DOI: 10.1038/s41588-019-0547-z.
- [22] HENSON J D, CAO Y, HUSCHTSCHA L I, et al. DNA C-circles are specific and quantifiable markers of alternative-lengthening-of-telomeres activity [J]. *Nat Biotechnol*, 2009, 27(12): 1181-1185. DOI: 10.1038/nbt.1587.
- [23] KUMAR P, DILLON L W, SHIBATA Y, et al. Normal and cancerous tissues release extrachromosomal circular DNA (eccDNA) into the circulation [J]. *Mol Cancer Res*, 2017, 15(9): 1197-1205. DOI: 10.1158/1541-7786.Mcr-17-0095.
- [24] KHATAMI F, LARIJANI B, TAVANGAR S M. The presence of tumor extrachromosomal circular DNA (ecDNA) as a component of liquid biopsy in blood [J]. *Med Hypotheses*, 2018, 114: 5-7. DOI: 10.1016/j.mehy.2018.02.018.
- [25] SIN S T K, JIANG P, DENG J, et al. Identification and characterization of extrachromosomal circular DNA in maternal plasma [J]. *PNAS*, 2020, 117(3): 1658-1665. DOI: 10.1073/pnas.1914949117.
- [26] MORALES C, GARCIA M J, RIBAS M, et al. Dihydrofolate reductase amplification and sensitization to methotrexate of methotrexate-resistant colon cancer cells [J]. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8(2): 424-432. DOI: 10.1158/1535-7163.Mct-08-0759.
- [27] MENG X, QI X, GUO H, et al. Novel role for non-homologous end joining in the formation of double minutes in methotrexate-resistant colon cancer cells [J]. *J Med Genet*, 2015, 52(2): 135-144. DOI: 10.1136/jmedgenet-2014-102703.
- [28] CAI M D, ZHANG H S, HOU L Q, et al. Inhibiting homologous recombination decreases extrachromosomal amplification but has no effect on intrachromosomal amplification in methotrexate-resistant colon cancer cells [J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(5): 1037-1048. DOI: 10.1002/ijc.31781.
- [29] MASTERS J, KEELEY B, GAY H, et al. Variable content of double minute chromosomes is not correlated with degree of phenotype instability in methotrexate-resistant human cell lines [J]. *Mol Cell Biol*, 1982, 2(5): 498-507. DOI: 10.1128/mcb.2.5.498.
- [30] HATTINGER C M, STOICO G, MICHELACCI F, et al. Mechanisms of gene amplification and evidence of coamplification in drug-resistant human osteosarcoma cell lines [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2009, 48(4): 289-309. DOI: 10.1002/gcc.20640.
- [31] TOMINAGA K, SHINKAI T, SAIJO N, et al. Cytogenetic effects of multiagent chemotherapy on the peripheral lymphocytes of patients with small cell lung cancer [J]. *Jpn J Cancer Res*, 1986, 77(12): 1241-1248.
- [32] CHRISTEN R D, SHALINSKY D R, HOWELL S B. Enhancement of the loss of multiple drug resistance by hydroxyurea [J]. *Semin Oncol*, 1992, 19(3 Suppl 9): 94-100.
- [33] PROCHAZKA P, HRABETA J, VÍCHA A, et al. Expulsion of amplified MYCN from homogeneously staining chromosomal regions in neuroblastoma cell lines after cultivation with cisplatin

- in, doxorubicin, hydroxyurea, and vincristine [J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 2010, 196(1): 96–104. DOI: 10.1016/j.cancer-gen-cyto.2009.08.005.
- [34] NÜRNBERG P, ZISCHLER H, FUHRMANN E, et al. Coamplification of simple repetitive DNA fingerprint fragments and the EGFR gene in human gliomas [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 1991, 3(2): 79–88. DOI: 10.1002/gcc.2870030202.
- [35] TESTA J R, SIEGFRIED J M. Chromosome abnormalities in human non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Res*, 1992, 52(9 Suppl): 2702s–2706s.
- [36] MITSUI F, DOBASHI Y, IMOTO I, et al. Non-incident coamplification of Myc and ERBB2, and Myc and EGFR, in gastric adenocarcinomas [J]. *Mod Pathol*, 2007, 20(6): 622–631. DOI: 10.1038/modpathol.3800777.
- [37] OOI A, SUZUKI S, NAKAZAWA K, et al. Gene amplification of Myc and its coamplification with ERBB<sub>2</sub> and EGFR in gallbladder adenocarcinoma [J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(1): 19–26.
- [38] LOPEZ-GINES C, GIL-BENSO R, FERRER-LUNA R, et al. New pattern of EGFR amplification in glioblastoma and the relationship of gene copy number with gene expression profile [J]. *Mod Pathol*, 2010, 23(6): 856–865. DOI: 10.1038/mod-pathol.2010.62.
- [39] SECQ V, VILLERET J, FINA F, et al. Triple negative breast carcinoma EGFR amplification is not associated with EGFR, Kras or ALK mutations [J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(4): 1045–1052. DOI: 10.1038/bjc.2013.794.
- [40] NATHANSON D A, GINI B, MOTTAHEDEH J, et al. Targeted therapy resistance mediated by dynamic regulation of extrachromosomal mutant EGFR DNA [J]. *Science*, 2014, 343(6166): 72–76. DOI: 10.1126/science.1241328.

收稿日期: 2021-02-04 校稿: 李征 于静

**本文引用格式:** 龙瀛, 任华益, 周晓. 染色体外环状DNA调控肿瘤耐药机制研究进展[J]. *肿瘤药理学*, 2022, 12(1): 1–5. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.01.01.

**Cite this article as:** LONG Ying, REN Huayi, ZHOU Xiao. Progress on the role of extrachromosomal circular DNA in cancer drug resistance [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2022, 12(1): 1–5. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.01.01.