

# 最大规模全基因组测序发现致癌新突变

**本报讯** 近日,《科学》发表的一项大规模研究分析了12000多个肿瘤基因组中隐藏的数亿个突变,筛选确定了几十个新的DNA突变特征,可能为研究癌症的遗传和环境原因提供线索。在某些情况下,这也可能帮助临床医生为病人选择最佳的个人治疗方法。

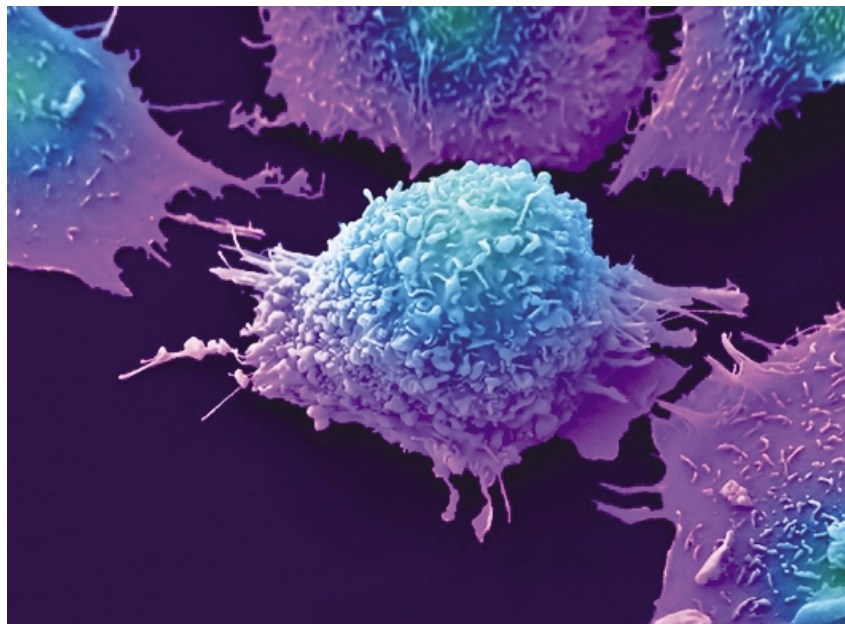
西班牙巴塞罗那生物医学研究所计算癌症生物学家Núria López-Bigas表示,癌症基因组突变分析的“规模大小”很重要。该研究揭示了癌症罕见的突变模式,这些模式无法从较小的数据集中找到。

“当拥有这么多的全基因组时,你就拥有了更多力量,可以找出更完整的突变特征。虽然现在还处于早期阶段,但未来必将在诊断和了解这些癌症如何产生等方面有极大的潜力。”López-Bigas说。

单个癌细胞可能包含数十万个突变,有时甚至超过100万个,但其中只有少数会直接导致肿瘤的发展。多年来,研究人员一直在基因组数据中搜寻这些致癌因素,希望能找到新的治疗方法。

许多剩余的“旁观者”突变也可以提供信息。一些致癌物质会产生DNA变化的特征模式。例如,紫外线可以导致DNA碱基中的胞嘧啶在基因组的某些位置被胸腺嘧啶取代,这种变化常见于黑色素瘤。

该研究通讯作者、英国剑桥大学计算生物学家Serena Nik-Zainal认为,这些突变模式可以比作沙滩上的脚印。“脚印看起来可能是随机的,但



肺癌细胞

图片来源:Anne Weston, EM STP

它们的出现都有原因。如果仔细端详脚印,有些特征会透露脚印是动物还是人、是狗或鸟、是成人或儿童,以及他们在走路还是跑步。”她说。

此前关于癌症突变特征最大规模的研究发表于2020年,分析了在了一项国际研究中收集的大约5000个肿瘤样本的全基因组序列。

在这项新研究中,研究人员分析了英国国家医疗服务系统收集的19种肿瘤类型、12000多个癌症基因组样本,这些基因组是英国基因组学10万个基因组项目的一部分。研究人员利用之前发表的数据集来验证他们的发现。该研究合著者、剑桥大学计算生物学家Andrea Degasperi介绍,这涉及到开发新的分析工具和一种能够处理数十万种突变的算法。

科学家通过验证产生了几十个以

前未知的突变足迹,其中一些可以追溯到修复DNA特定细胞方法的缺陷。

匈牙利布达佩斯自然科学研究中心癌症生物学家Dávid Szűts说,研究人员现在可能已经发现了所有最常见的突变特征。“在这一点上,似乎不太可能错过主要过程。但是随着癌症基因组计划在世界范围内的蓬勃发展,对不到1%的特定器官肿瘤中出现的罕见特征的搜寻可能会继续下去。

除了寻找更多的突变特征,Degasperi希望能够追踪那些尚未与致癌事件联系起来的更神秘的基因起源。他还想研究其他种类的基因变化,目前的研究集中在1到3个DNA碱基之间的变化,但DNA序列也可以被删除、插入或重组成更大的片段。(辛雨)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1126/science.abl9283>

## 戴假牙可能营养不良

**本报讯** 根据美国科学家的最新研究,假牙可能会对一个人的整体营养水平产生潜在的负面影响。研究团队利用电子牙科和健康记录更好地了解了口腔健康治疗如何随时间的推移影响个人的整体健康。

相关研究结果近日发表于《口腔修复学杂志》,被认为是第一项利用营养生物标志物的实验室值并将其与牙科记录联系起来的研究。

“对一个人来说,戴假牙是一个重大改变。它们不能提供与真牙相同

的咀嚼效率,这可能会改变饮食习惯。”资深作者、Regenstrief研究所和印第安纳大学牙科学院牙科信息学项目主任Thankam Thyvalikath说,“牙医需要意识到这一点,并为患者提供建议或推荐营养咨询。这些患者在过渡期间需要支持,并可能需要继续监测。”

在这项研究中,研究团队将印第安纳州1万多名患者的牙科记录与医学实验室数据进行了比对,特别是营养不良的标志物。实验室检查包括全血细胞

计数、基本代谢情况、血脂和甲状腺检查等。他们比较了患者戴假牙前两年和后两年的实验结果。

研究人员发现,戴假牙的人在两年内某些营养指标显著下降,而不戴假牙的人则没有出现这种下降。虽然这一指标水平仍在正常范围内,但研究人员表示,随着时间的推移,该指标有可能继续下降。他们为此敦促牙医须意识到这种可能性。(李木子)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1111/jopr.13505>

**本报讯** 加拿大研究人员近日在《代谢物》发表的一项综述研究认为,虽然癌症是一种遗传疾病,但遗传因素只是拼图的一部分,人们还需要考虑环境和代谢因素。

阿尔伯塔大学生物科学系和计算机科学系教授David Wishart说,过去几个世纪,几乎所有关于癌症成因的理论都可以分为三大类:遗传、环境、代谢。

到目前为止,基于代谢角度的研究并不多,但它正引起更多科学家的兴趣。他们开始研究代谢组在癌症中的作用。

随着癌症的发展和扩散,基因组、暴露组和代谢组在一个反馈回路中共同运作。Wishart说,根据数据,遗传性癌症仅占有癌症的5%至10%。另外90%至95%是由暴露组因素引起的,这些因素反过来会触发基因突变。

“这是需要考虑的重要问题,因为它表明癌症并非不可避免。”Wishart表示。代谢组则是这一过程的关键,因为那些基因突变的癌细胞是由癌症特异性代谢组维持的。

从多组学的角度来看,当研究癌症时,基因组、暴露组和代谢组都应被统一考虑,从而有望克服仅纳入其中一个因素的局限性,并找到好的治疗方法。

Wishart解释说,只关注基因视角的研究人员正在寻找解决特定突变的方法。问题是,大约有1000个基因在发生突变后会癌变,且癌细胞的生长通常至少需要两种不同的突变。这意味着有100万个潜在的突变组合,从而使人们在寻求新的治疗方法时缩小可能性“变得毫无希望”。

但是当从代谢的角度研究癌症时,只有4种主要的代谢类型。Wishart说,与其从100万个突变组合中找到一个特定的治疗方案,不如确定患者的癌症代谢类型,这可以指导医生针对特定癌症采取最佳治疗方案。

Wishart指出,目前仍然需要综合应用多种癌症治疗方法,但对代谢组及其在癌症反馈回路中的作用的深入了解对预防癌症至关重要。“从预防的角度看,通过调整生活方式改变新陈代谢,将对癌症发病率产生巨大影响。”(王方)

相关论文信息:<https://doi.org/10.3390/metabo12020154>

癌症并非纯粹靠遗传