



Nature：当心！体外培养的癌细胞系存在着广泛的遗传变异

发布时间：2018-08-13 09:34:37 分享到：

细胞系是癌症研究的支柱。这些细胞群体，通常是从患者的肿瘤样本中收集并在实验室中进行培养的，可在体外无限地生长，从而能够用于从基础研究到药物发现的一切应用中。不过，虽然科学家们认为即便单个细胞系持续地生长和分裂，它们仍然保持遗传上的一致性，但是在一项新的研究中，来自美国布罗德研究员、达纳-法伯癌症研究所、哈佛医学院、麻省总医院、布莱根妇女医院和霍华德-休斯医学研究所的研究人员发现它们实际上能够以大幅改变它们对药物作出反应的方式进行进化。细胞系中的细胞株持续进化---可能是由它们生长的实验室条件触发的---可能有助于解释为何使用相同细胞系的不同研究通常会相互矛盾的结果。相关研究结果于2018年8月8日在线发表在Nature期刊上，论文标题为“Genetic and transcriptional evolution alters cancer cell line drug response”。论文通信作者为布罗德研究员核心创始成员Todd Golub和达纳-法伯癌症研究所成人神经癌症学家Rameen Beroukhim。

Article | Published: 08 August 2018

Genetic and transcriptional evolution alters cancer cell line drug response

Uri Ben-David, Benjamin Siranosian, Gavin Ha, Helen Tang, Yaara Oren, Kunihiro Hinohara, Craig A. Strathdee, Joshua Dempster, Nicholas J. Lyons, Robert Burns, Anwesha Nag, Guillaume Kugener, Beth Cimini, Peter Tsvetkov, Yosef E. Maruvka, Ryan O'Rourke, Anthony Garrity, Andrew A. Tubelli, Pratiti Bandopadhyay, Aviad Tsherniak, Francisca Vazquez, Bang Wong, Chet Birger, Mahmoud Ghandi, Aaron R. Thorne, Joshua A. Bittker, Matthew Meyerson, Gad Getz, Rameen Beroukhim & Todd R. Golub - Show fewer authors

Nature (2018) | Download Citation

这些研究结果提示着科学家们需要格外小心以确保基于细胞系的癌症模型准确地反映他们正在研究的肿瘤。这些研究人员还发布了一个在线工具Cell STRAINER，来协助科学家们对他们的模型进行基准测试。

Golub说，“这项研究的主要信息并不是说基于细胞系和细胞培养物的模型都是不好的。相反，你应当了解你的模型，了解它的性质和局限性。除了我们通常考虑的因素之外，这种了解需要进行一定程度的遗传学和基因组表征。略过这种详细的表征不是一种好的选择。”

实验室培养皿中的进化

人们早就认识到细胞系并不能完全模拟它们的起源肿瘤。尽管如此，它们仍被认为具有代表性和稳定性，足以提供对癌症生物学和药物反应的准确认识。事实上，如今可用的每种癌症治疗在某一时刻都利用这些实验室模型进行过测试。

然而，科学家们常常难以从细胞系中复制研究结果。此外，迄今为止还没有人进行过系统的努力来测量癌细胞系中的细胞随时间的推移如何在遗传上发生变化和在多大程度上发生变化，以及这些变化是否会影响药物反应。

论文第一作者、Golub实验室博士后研究员Uri Ben-David说，“你能够在文献中找到许多例子，指出细胞系实验中的药物敏感性数据存在着不一致性。我们希望寻找进化存在的迹象，并在细胞系中的变化与这些不一致性之间建立关联性。”

当重新分析来自两个大的集合---布罗德-诺华癌细胞系百科全书（Broad-Novartis Cancer Cell Line Encyclopedia, CCLE）和桑格研究所癌症药物基因组学（Sanger Institute's Genomics of Drug Sensitivity in Cancer）---中保存的106个细胞系时，他们首先开始猜测这些细胞系发生进化，不过他们发现存在高水平的变异。比如，他们发现19%的基因突变仅存在于其中的一个集合中。

这些研究人员随后分别对来自两种广泛使用的细胞系---雌激素受体阳性乳腺癌细胞系MCF-7和肺癌细胞系A549---的27种细胞株和23种细胞株进行深入的分子分析。这种分析包括全基因组DNA测序、对癌症中经常发生突变的将近450个基因进行靶向DNA测序、大量细胞RNA测序（bulk RNA sequencing）和单细胞RNA测序。每种细胞株代表着来自一种具有不同历史（比如不同类型的实验室操作、体外培养的不同时间长度和不同的原始起源）的细胞系的一批细胞。

这些数据揭示出不同细胞株之间存在着惊人的基因组差异，从单碱基对突变到基因组结构的大规模变化（比如，整个染色体臂的丢失）再到基因表达的重大变化---这一切都表明这些细胞系并不是稳定的，而且也不如人们想象的那样都是相同的。这些遗传和表达差异也影响着这些细胞株的生长速率、细胞大小、形状和其他的性状。



这些研究人员通过对代表着多种肿瘤类型（比如前列腺癌、结肠癌、肝癌和皮肤癌）的另外11个癌细胞系进行靶向测序来拓展他们的发现。适用于所有情况的是，他们发现这些癌细胞系中存在着广泛的遗传变异。

是什么触发这些变化呢？通过在不同的实验室条件下进行实验，这些研究人员发现，即便改变培养细胞系的营养培养基类型，也能够让一种细胞株中的某些细胞比其他的细胞具有生长优势，从而允许遗传上不同的细胞群体进化出来。通过提取单个细胞并在体外培养它们，他们还发现分离出的单个细胞的后代能够自发地获得新的突变，这就表明新的遗传多样性的细胞群体可能起源于一种细胞株中的单个分离的细胞。

细胞株变异影响药物敏感性

为了理解这些遗传变化如何可能影响药物反应，这些研究人员测试了27种MCF-7细胞株对321种药物作出的反应。实际上，任何一种给定药物减缓一种细胞株中的细胞生长或杀死一种细胞株中的细胞的能力都与这种细胞株的遗传特征和这种药物靶向的基因表达相关联。

这些研究结果可作为Ben-David、Beroukhim和Golub之前领导过的另一项研究的补充，该研究以患者来源的异种移植瘤（PDX）模型作为研究对象，其中该模型是通过将癌症患者的肿瘤细胞植入小鼠体内而产生的。2017年，他们在Nature Genetics期刊上报道随着时间的推移，PDX模型中的人类癌症细胞失去了在患者中观察到的独特遗传特征，并获得了在人体中未观察到的新特征，这些变化与这些模型的药物敏感性变化相关联（Nature Genetics, 2017, doi:10.1038/ng.3967）。

改变观念和新的机遇

总之，这些研究结果强调了科学家们需要了解他们使用的细胞在多大的程度上与它们的亲代细胞系存在着遗传差异，从而对不同的实验进行准确的比较。

为此，这些研究人员开发出并将发布一种在线工具Cell STRAINER，以帮助他们估计他们使用的细胞株与布罗德-诺华癌细胞系百科全书中的参考细胞系样品在遗传上存在着多大的差异。

这些研究人员还指出这些细胞系的进化能力实际上可能为研究癌症生物学和肿瘤进化的各个方面提供了机会。

Golub说，“鉴于这些细胞株具有相同的一般遗传背景，你可能在两种细胞株上测试相同的化合物并利用它们的特征来研究化合物的作用机制，或基因表达差异对灵敏度的影响。或者你可能研究肿瘤异质性和导致细胞株进化的选择性压力。”

来源：生物谷

联系我们 | 人才招聘

© 版权所有 中国实验动物学会 京ICP备14047746号 京公网安备11010502026480

地址：北京市朝阳区潘家园南里5号（100021） 电话：010 - 67776816 传真：010 - 67781534 E-mail: calas@cast.org.cn

技术支持：山东瘦课网教育科技股份有限公司

| 站长统计

