

首页 新闻纵横 专题热点 领导活动 教学科研 北大人物 媒体北大 德赛论坛 文艺园地 光影燕园 信息预告 联系我们

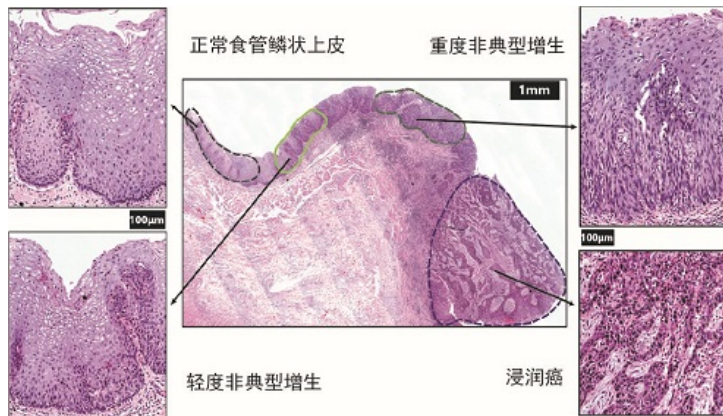
请输入您要查询的关键字

高级搜索

北京大学白凡课题组与中山大学曾木圣课题组揭示食管癌早期病变与食管癌演化特征

日期：2017-09-14 信息来源：生命科学学院

2017年9月12日，北京大学生物动态光学成像中心白凡课题组与中山大学肿瘤防治中心曾木圣课题组合作在 Nature Communications 上在线发表了题为“[Genomic comparison of esophageal squamous cell carcinoma and its precursor lesions by multi-region whole-exome sequencing](#)”的研究成果，该研究揭示了食管鳞状上皮细胞癌的癌前病变基因组特征及其与肿瘤的演化发展关系。

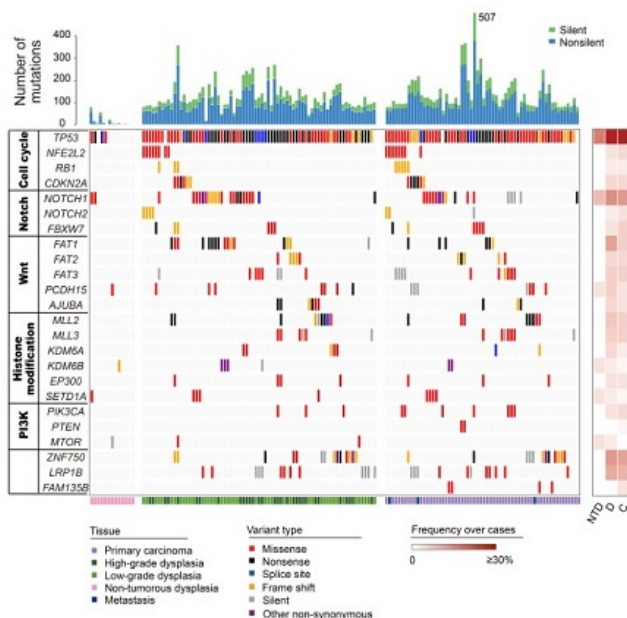


食管鳞状上皮细胞癌变不同阶段的病理形态

中国食管癌以鳞状上皮细胞癌（简称食管鳞癌）为主，每年全世界近二分之一的食管鳞癌病例来源于中国。食管鳞癌的发生发展被认为是多步骤过程，其中食管鳞状上皮非典型增生被认为是食管鳞癌的癌前病变，显著增加食管鳞癌的发生风险。然而目前对于食管鳞癌的非典型增生病变组织研究十分有限，其基因组特征不明确，并且与食管鳞癌之间具体的克隆演化关系更是知之甚少。

研究团队通过对来自同一病人内的多个位置的非典型增生与浸润癌样本进行全外显子测序，绘制了食管鳞状上皮非典型增生的突变图谱，同时探究了非典型增生与浸润癌的克隆演化关系。另外，该研究也对取样时非癌病人的非典型增生样本进行了全外显子测序，确定出了食管鳞癌发生恶性转化起始的分子事件。

该研究发现，来自同一病人的食管鳞状上皮的非典型增生与食管鳞癌所含突变数目相当，而来自非癌病人的非典型增生样本突变较少。多数食管鳞癌相关的高频驱动变异事件在食管鳞癌癌前病变阶段就已经广泛存在，其中最高频的突变发生在TP53基因上（食管癌病人95.6%的非典型增生与97.8%的浸润癌含有TP53突变）。尽管所含突变数目相当，非典型增生与浸润癌在病人内部均呈现“分枝进化（branched evolution）”模式，样本之间存在较大的异质性，并且浸润癌与非典型增生之间的异质性远高于浸润癌与浸润癌之间，显示出非典型增生和肿瘤样本不同的进化方向。此外，非典型增生样本之间的异质性同样大于浸润癌与浸润癌之间，并且非典型增生含有更多的亚克隆突变，提示非典型增生处于多个亚克隆共存的阶段，这种更为复杂的克隆结构为病变在早期发展阶段应对外界环境压力提供了更多的选择。



食管鳞状上皮非典型增生与食管鳞癌的突变图谱

与食管腺癌（欧美国家高发的食管癌亚型）相比，食管鳞癌在癌前病变阶段就具有与癌相似的基因拷贝数变异事件，而来自于非癌病人中的非典型增生组织的拷贝数变异事件显著较少，提示非癌病人的非典型增生组织在基因组层面上依然处于病变早期阶段。所有拷贝数变异事件中，3号染色体长臂的扩增发生在病变最早期阶段。另外，与轻度非典型增生相比，浸润癌具有较多的“基因组加倍”事件，也提示了在食管癌的恶性转化过程中，细胞的基因组不稳定性逐渐增强。

发生在抑癌基因上的“二次打击（two-hit）”，是肿瘤发生的重要驱动事件。本研究发现TP53的突变发生在食管癌病变的起始阶段。当检测TP53的突变与杂合性缺失（loss of heterozygosity）的情况时，来自非癌病人的非典型增生样本只出现TP53的一个等位基因的失活；相反，来自食管癌病人的浸润癌以及非典型增生样本则绝大多数都发生了TP53基因上的“二次打击（two-hit）”事件。该结果揭示了TP53基因的杂合性缺失或突变都可能是促使食管鳞癌发生的起始事件，但其进一步的恶性转化则需要该基因的完全失活。

该项工作利用基因测序手段，首次描绘了食管鳞癌的癌前病变组织的基因组特征，同时研究了其与食管鳞癌的克隆演化关系，发现了在食管鳞癌发生发展过程中起到重要作用的驱动事件，为食管鳞癌的早期诊断与临床治疗带来了新的思路。

北京大学生命科学学院生物动态光学成像中心白凡研究员和中山大学肿瘤防治中心曾木圣教授为该论文的共同通讯作者，林东昕教授对本研究提供了重要指导。北京大学生物动态光学成像中心博士研究生陈西茜和中山大学肿瘤防治中心钟茜副教授等完成了该项目的主要工作。该项研究得到了国家重点研发计划，863计划，国家自然科学基金委以及北京市科委、青年千人计划科研经费的支持。

编辑：江南

北京大学官方微博



北京大学新闻网



北京大学官方微信



[打印页面] [关闭页面]

转载本网文章请注明出处

友情链接

合作伙伴



投稿邮箱 E-mail:xinwenzx@pku.edu.cn 新闻热线:010-62756381

