

罗氏的测序技术 协助了解癌细胞的进化



最近的研究表明，新一代的测序技术可以帮助研究人员了解癌细胞的系统发育关系，从而对癌症的发展有了更深入的了解。

本周发表在PNAS网络版的一篇文章中，来自英国的研究人员利用Roche/454的FLX测序仪来研究B细胞慢性淋巴细胞白血病（CLL）细胞的进化。这个小组开发了一种新的算法，将测序错误清除从而得到实际的突变。他们的结果表明，将测序与进化生物学的原理结合起来，有可能了解从早期突变到肿瘤细胞的转变过程。

因为癌症的异常组织块中的细胞有时不止一个基因型，研究人员就推断这些细胞可能显示了一些与进化生物学有关的性状。当这些竞争的基因型发育和进化，一些亚克隆将在进化上更加适合，并最终统治了整个细胞群。了解这种进化，反过来，也会帮助揭开引起癌症的突变。

作者认为，癌症包含了许多进化生物学的原则。想要得到直接的证据，来说明肿瘤中的多个亚克隆之间的系统发育关系并不是很容易，因为缺乏检测稀有的遗传变异的工具。

为了达到这个目的，研究小组利用了Roche的454测序仪来检测了22个不同患者的24个B细胞CLL肿瘤中的遗传变异，其中包括那些稀有的变异。通过巢式PCR，他们扩增了肿瘤细胞的Ig重链或IGH基因座，在B细胞CLL发生时，基因组的这些区域经常大幅度地重排。

为了辨别到底是测序错误还是真正的变异，研究人员开发出一个生物信息学算法，来

清除常见的测序错误。一旦这些人为的插入、缺失和替换被排除，研究人员就能够鉴定出真正的体细胞突变，它们的发生频率通常低于1/5000。

实际上，这些检测的样品包含了从1个到18个不等的体细胞突变。四分之一的样品包含了1个优势克隆及1个或多个亚克隆。这些亚克隆的序列与优势克隆相比最多相差了18个碱基。

基于他们随后的实验和分析，研究小组推断这些亚克隆代表了CLL克隆进化的真实阶段。例如，优势克隆通常包含其他亚克隆没有的突变碱基，暗示某些亚克隆可能代表了向优势克隆进化过程中的不同阶段。

然后，他们观察了优势克隆和亚克隆之间的进化关系，绘制了系统发育树，来比较两个含有多个亚克隆的样品。他们发现了三种类型的亚克隆。一组是在向优势克隆进化的途中。另一组似乎是进化成优势克隆途中的分支。而第三组包含的细胞很显然是从优势克隆进化而来的。

作者推测，这些研究结果表明一些早期的突变包含了司机突变（driver mutation），使细胞形成优势克隆。一旦优势克隆在肿瘤中确立，随后的突变就有阴性选择的压力，不再那么常见。

作者认为，因为优势克隆在数量上占优，

所以它们的前体一定是有选择优势的,暗示在克隆中至少存在一个或多个司机突变,或许在IGH 位点,或许在其他。这项发现与抗原受体的高频变异在白血病发育早期中扮演角色的假说是一致的。

尽管研究人员表示这些结果还需要更多的研究来验证,他们还是对应用测序技术和系统发育树来研究其他类型癌症中的细胞进化表示出了极大的兴趣。(生物通 余亮)