



## 【医学与健康科技创新工程项目进展快报】第18期 基础医学研究所王晓月研究团队在Genome Biology杂志 发表鉴定调控肿瘤风险SNP变异的高通量研究方法

基础医学研究所王晓月教授带领的团队与芝加哥大学Kevin White实验室合作,使用了一种新方法解析GWAS位点调控基因表达的功能。这项研究于10月23日发表在*Genome Biology*上。他们改进了一种叫做STARR-seq的高通量实验方法,系统性地鉴定了与癌症风险相关的SNP中具有调控基因表达功能的SNP。

全基因组关联分析(genome-wide association studies, GWAS)已经被广泛用于复杂疾病的遗传位点的分析。然而, GWAS发现的复杂疾病相关的遗传变异,即单核苷酸多态性(SNP)位点大多位于基因的非编码区,并且同一区域中连锁的遗传变异(SNP)位点可多达成百上千个,如何从中找到真正与疾病相关的SNP,并从生物学上诠释其功能及其与疾病的关系,是后GWAS时代的重大挑战之一。

STARR-seq方法最初由奥地利科学家Alexander Stark发明,可用于在果蝇的全基因组筛查有增强子活性的DNA片段。原理是利用增强子调控靶基因表达不依赖于空间和距离的特性,将增强子克隆在报告基因之后,以增强子本身作为报告基因的一部分,通过测序检测不同增强子的自身表达从而判断不同增强子的活性。本项目的研究团队在此方法基础上进行了改进,使其不仅可以靶向鉴定特定目标DNA片段的调控活性,还能特异地比较含有SNP两种基因型的片段活性的差异,因此可以用于大规模的鉴定影响调控活性的SNP位点(下文称为调控型SNP)。

研究团队运用此方法,从10673个位于GWAS癌症风险相关区域的SNP中鉴定出70个调控性SNP位点。与DNA元件百科全书(ENcyclopedia Of DNA Elements, ENCODE)的数据比对发现,这些位点在转录因子结合区域富集,并更有可能破坏转录因子结合。这些证据提示它们可能通过影响其在区域结合转录因子的能力,从而改变该区域的调控活性。研究团队还对其中两个SNP进行了深入的研究。一个是乳腺癌风险相关的SNP rs11055880,发现它在一个远程作用的增强子中,能调节ATF7IP的基因表达。另一个是位于PDE4B内含子区域的儿童白血病风险位点rs12142375,发现它能调控PDE4B基因的表达,其中G等位基因对应较高的增强子活性,白血病患者中的基因数据也证实了这一调控趋势。

在国家自然科学基金、青年千人计划、中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2016-I2M-1-005)以及基础所科研启动经费等项目的资助下,王晓月教授与芝加哥大学的Kevin White教授等合作研究,建立了大规模鉴定调控型SNP的筛选分析方法,有助于今后解析非编码区变异的生物学功能。本研究所发现的癌症风险相关的调控型SNP,也有助于理解癌症风险的复杂调控机制,未来可能帮助癌症的风险评估。

文章链接: <https://genomebiology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13059-017-1322-z>

(基础医学研究所)

院校新闻网  
院校报  
校长信箱

群众路线教育活动  
院校党建  
邮件系统(院)

CAMS60 & PUMC100  
吴阶平, 与协和同行  
邮件系统(校)

协和教育基金会  
国家教学成果  
信息公开

协和医学院校友会  
English(beta)  
联系我们

组织机构  
现任领导  
历任院校领导  
院士风采  
校徽校歌  
殷切勉励

医护工作  
学生工作  
支援西部  
国家临床重点专科  
科研项目  
重点企业

研究生院  
临床医学院  
基础医学院  
护理学院  
继续教育学院  
公共卫生学院

招生就业  
直属医院  
直属研究所  
本科招生  
研究生招生  
继续教育招生

Copyright@2014 All Rights Reserved. 版权所有 中国医学科学院 & 北京协和医学院

地址: 北京市东城区东单三条9号 邮编: 100730

京公网安备110402430088 京ICP备06002729号-1