

## 上海儿童医学中心与美国圣裘德儿童研究医院联合开发新型计算模型 开启肿瘤非编码区域功能变异研究的个体化时代

2020年07月08日

作者：陶婷婷 姜蓉

7月6日，国家儿童医学中心（上海）、上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心与美国圣裘德儿童研究医院合作在《自然遗传学》（Nature Genetics）杂志在线发表了最新研究成果，针对人类基因组中具有转录调控功能的基因组变异开发了新的计算方法，可应用于单个肿瘤基因组的个体化分析，对非编码调控变异的研究具有重要价值。

人类基因组中98%的区域为非编码区域，富含大量的DNA功能元件（如启动子、增强子等），参与调控基因的转录。非编码基因组中的变异已在多种肿瘤中被证明可以引起肿瘤相关基因转录异常进而导致肿瘤的发生，具有重要的生物学功能。近年来，肿瘤全基因组测序数据的大

量积累促进了对非编码基因组变异的分析，但由于对非编码基因组中转录调控功能元件及其发挥调控分子机制的理解尚不充分，目前已有的分析方法仅能发现高重现性的变异，导致对基因组非编码区域变异的研究依赖于大样本量的分析，极大地限制了对该类变异的分析和理解，也使得非编码基因组变异分析在精准医疗中的应用成为空中楼阁。“相反的，我们采用自下而上的研究策略，从非编码变异产生的基因异常转录的分子生物学特征出发，开发了全新的计算模型cis-X，突破了样本量对分析的限制，可以针对单一肿瘤基因组中的非编码调控变异开展分析。”文章第一作者上海儿童医学中心刘宇博士表示。

cis-X通过对单一肿瘤样本全基因组与转录组测序数据的整合分析，捕捉基因的等位基因特异性表达与异常高表达这两个分子特征，从而获得肿瘤基因组中潜在的转录激活靶基因。进一步结合三维基因组调控模型，最终发现非编码基因组变异。“我们在cis-X中开发的Balanced transcription model统计分析模型修整了测序深度等常见因素对等位基因特异性表达分析的干扰，是cis-X在包括染色体拷贝数扩增区段依然能准确捕捉到信号的关键。”刘宇博士介绍说。

研究团队使用cis-X对仅仅13例儿童T细胞急性淋巴细胞白血病（T-ALL）肿瘤基因组的分析不仅重现了该疾病中已知肿瘤相关非编码变异，还发现了新的对T-ALL中重要原癌基因TAL1的调控变异，并且发现了全新的T-ALL原癌基因PRLR。研究团队进一步对新发现的TAL1变异利用肿瘤小鼠移植瘤模型进行了体内验证，证明了这一新发现的准确性。

据本文共同通讯作者、美国圣裘德儿童研究医院计算生物学系主任张尽晖教授介绍：“cis-X与现有非编码调控变异的研究工具完全不同，我们这项工作证明cis-X对单一样本的分析具有同样的灵敏度，这一优势使得基于基因组驱动变异的精准医疗可能扩展到基因组的非编码区域，肿瘤细胞中这些异常激活的基因可能对疾病的治疗提供新的策略。”研究团队在该项工作中还利用cis-X对儿童神经母细胞瘤及成人黑色素瘤进行了分析，证明了cis-X具有广阔的应用场景。

上海儿童医学中心儿科转化医学研究所计算生物学课题组长刘宇博士、美国圣裘德儿童研究医院肿瘤细胞生物学系助理教授李春亮博士、上海儿童医学中心血液肿瘤科沈树红博士为文章的共同第一作者，美国圣裘德儿童研究医院计算生物学系主任张尽晖教授与上海儿童医学中心刘宇博士为文章的通讯作者。

编辑: liuchun 审核: liuchun

证件信息: 沪ICP备10219502号 (<https://beian.miit.gov.cn>)

 沪公网安备 31010102006630号 (<http://www.beian.gov.cn/portal/registerSystemInfo?recordcode=31010102006630>)

中国互联网举报中心 (<https://www.12377.cn/>)

Copyright © 2009-2022

上海科技报社版权所有

上海科荧多媒体发展有限公司技术支持



([//bszs.conac.cn/sitename?method=show&id=5480BDAB3ADF3E3BE053012819ACCD59](http://bszs.conac.cn/sitename?method=show&id=5480BDAB3ADF3E3BE053012819ACCD59))