

采用基因组不稳定过程中的时空多样性来 定义肺癌的演变

主讲人：张祎焜

小组成员：张祎焜、孟培



背景介绍

- ▶ 肺癌 (lung cancer) ， 是发病率和死亡率增长最快， 对人群健康和生命威胁最大的恶性肿瘤之一。 男性肺癌发病率和死亡率均占有所有恶性肿瘤的第一位， 女性发病率占第二位， 死亡率占第一位。 肺癌的发病机理至今尚未完全明确， 大量资料表明， 长期大量吸烟与肺癌的发生有非常密切的关系。 目前治疗措施主要为放疗、 化疗等， 生物基因标靶疗法虽然存在但是治疗效果很不理想

名词解释

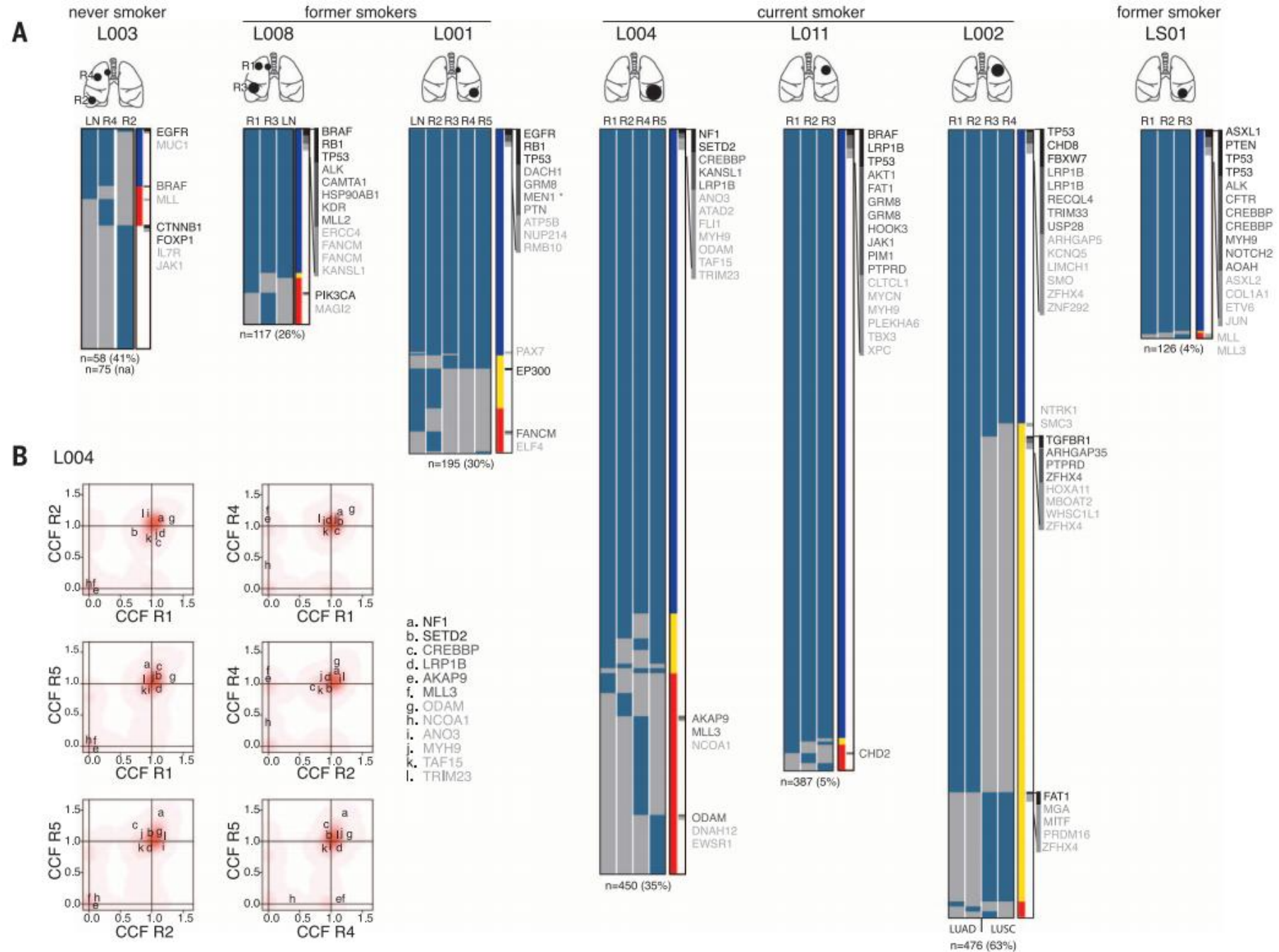
- ▶ 驱动突变 (driver mutation)，在大量的细胞突变中，能对所在细胞提供生长优势的突变称为驱动突变，是肿瘤产生的病因，可被正选择，驱动正常细胞向癌细胞的转化。而功能上为中性且不被选择的突变称为“过客突变” (passenger mutation)。
- ▶ 亚克隆 (subclone)，对初次克隆后的DNA进行二次克隆就叫做亚克隆，本文中亚克隆指的是癌细胞不断增殖分化过程中子代癌细胞中的DNA。
- ▶ 瘤内异质性 (intratumor heterogeneity)，是恶性肿瘤的特征之一，指在肿瘤生长过程中，子细胞间会发生分子生物学或基因方面的改变，从而使肿瘤细胞在生长速度、侵染力、药物敏感性和预后等方面产生个体差异。
- ▶ 倍性 (ploidy)，真核生物细胞核中所含染色体组 (n) 的套数。

研究过程

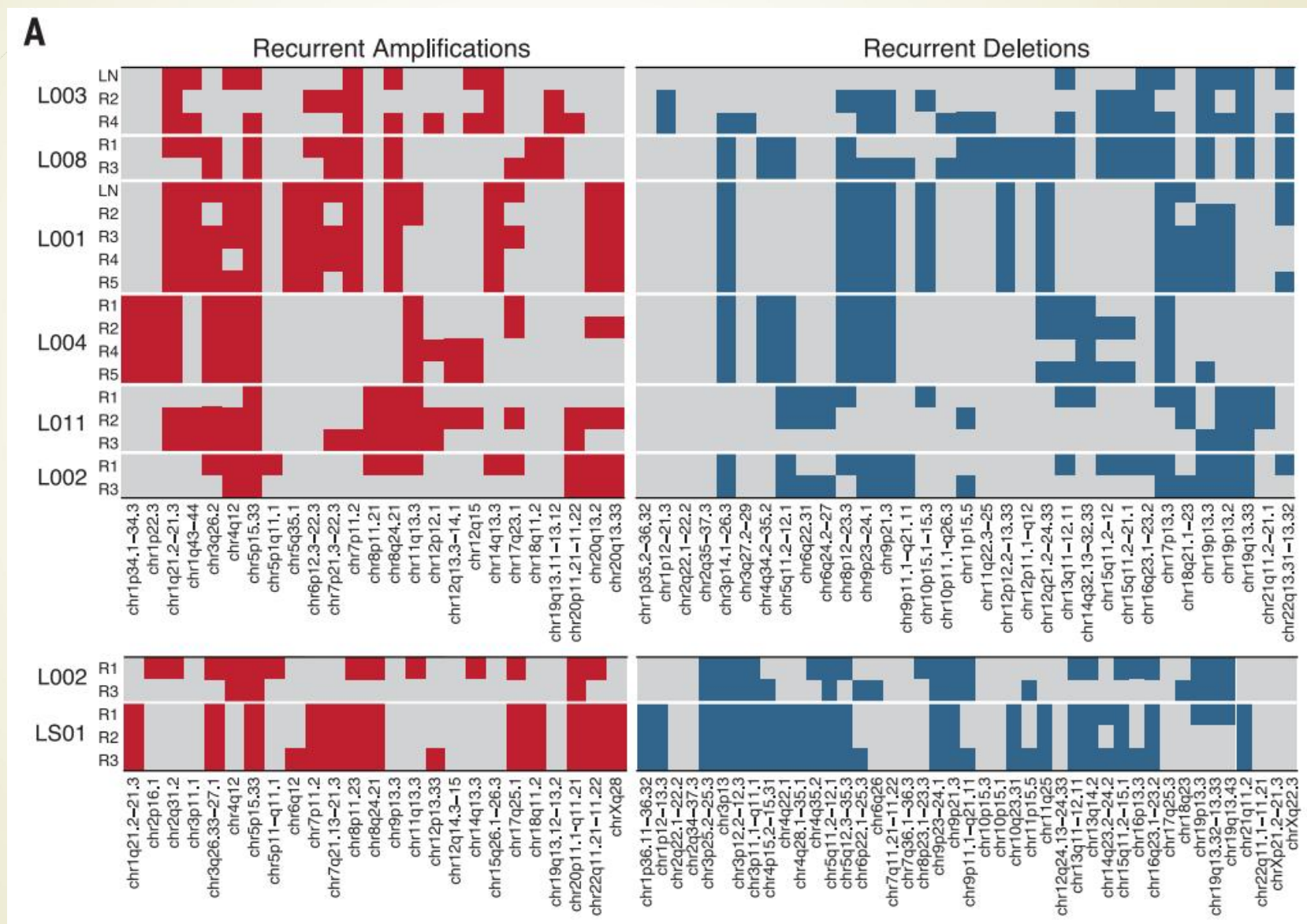
实验样本为七位接受过外科手术切除肿瘤但没有进行过其他辅助治疗措施的罹患非小细胞肺癌的患者。

Patient ID	Age (years)	Gender	Histology	Tumour Location /Max Diameter (mm)	Lymph Node(s)/ Location	Histological Stage	Stage (I-IV)	Regions Sequenced	Smoking Status (Pack-Years*)	Smoking Cessation (years)
L003	84	F	LUAD	RLL/22 & RUL/25	2/Station 4	pT4N2M0	IIIB	R2 (RLL), R4 (RUL), LN	Never	N/A
L008	75	M	LUAD	RUL/15 & RML/24	2/Hilar	pT4N1M0	IIIA	R1 (RUL), R3 (RML), LN	Former (25)	20
L001	59	F	LUAD	LLL/30	3/Hilar	pT2aN1M0	IIA	R1-R5, LN	Former (10)	23
L004	73	M	Undiff. NSCLC	LLL/100	none	pT3N0M0	IIB	R1-R4	Current (50)	N/A
L011	49	F	LUAD	LUL/55	none	pT2aN0M0	IB	R1-R3	Current (45)	N/A
L002	78	M	LUAD/ LUSC	LUL/90	2/Station 5	pT3N2M0	IIIA	R1-R4	Current (>50)	N/A
LS01	69	M	LUSC	LLL/38	none	pT2aN0M0	IB	R1-R3	Former (50)	Unknown

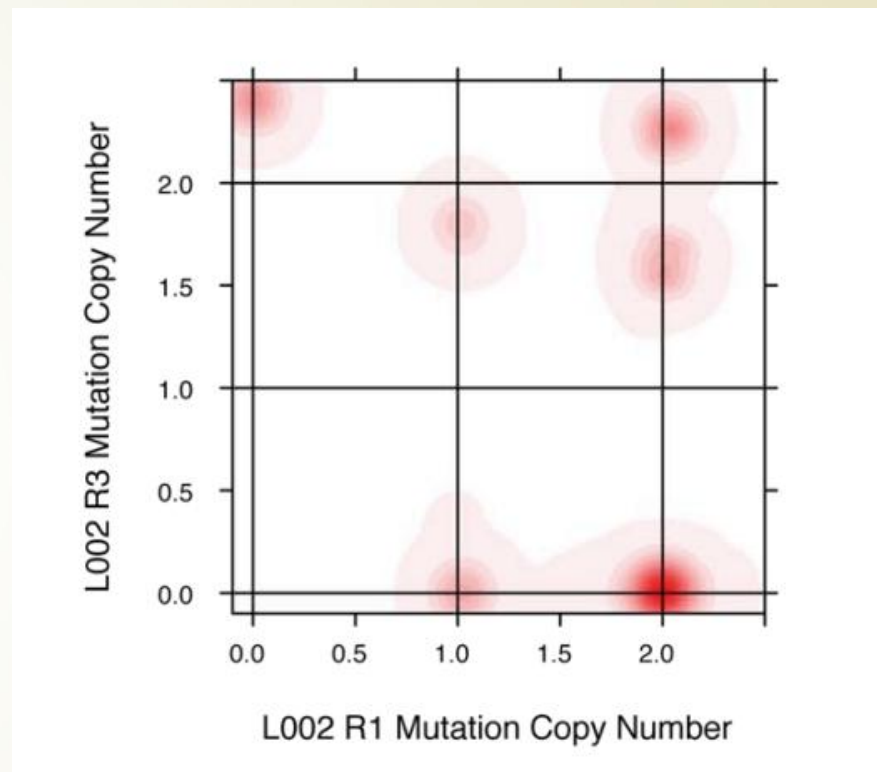
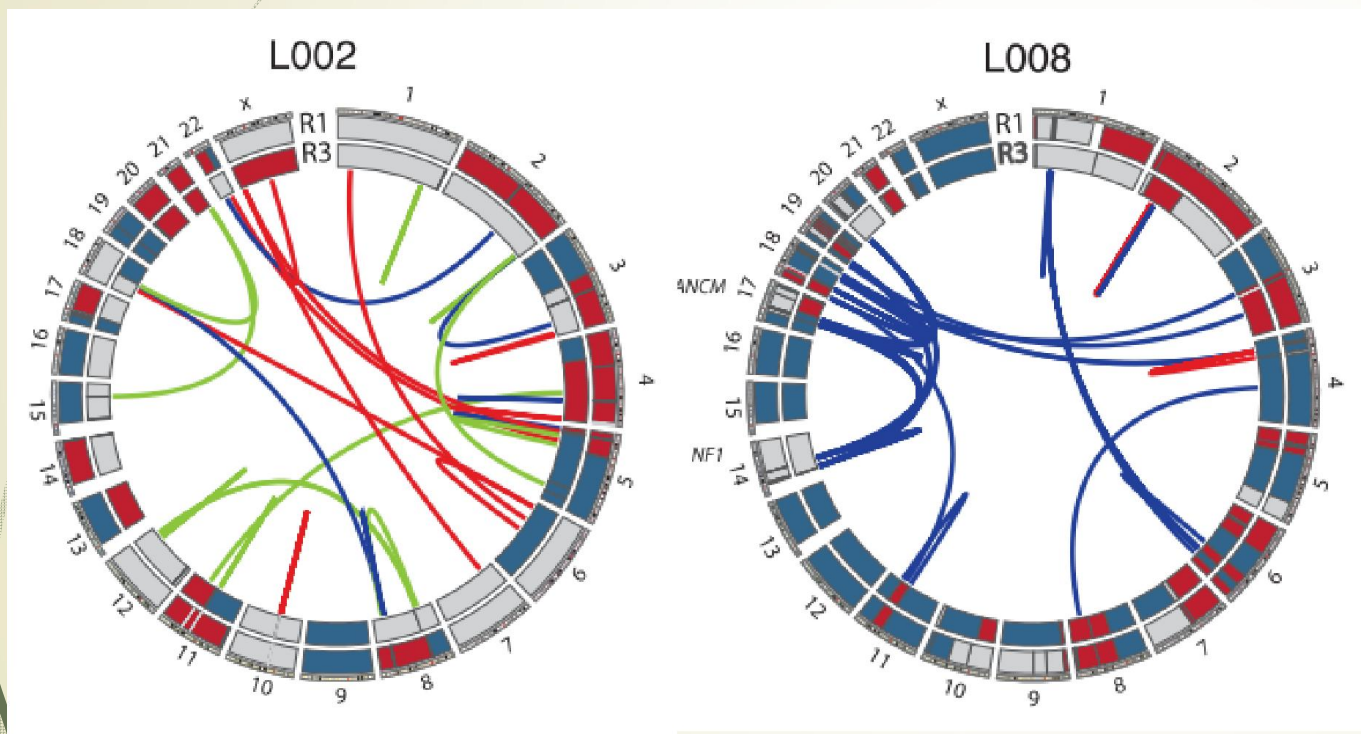
基因突变的分布



对每个患者不同肿瘤区域中基因拷贝数改变的显示

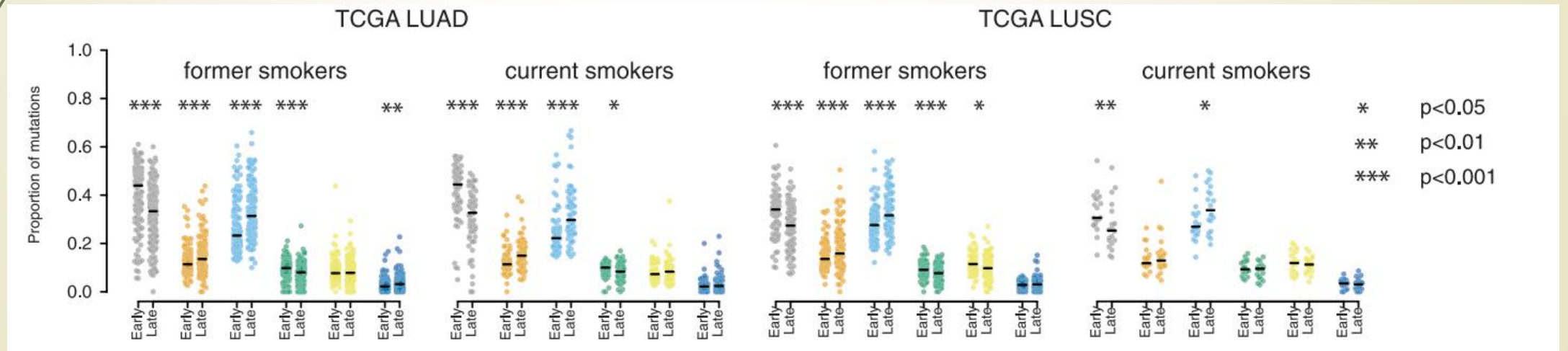
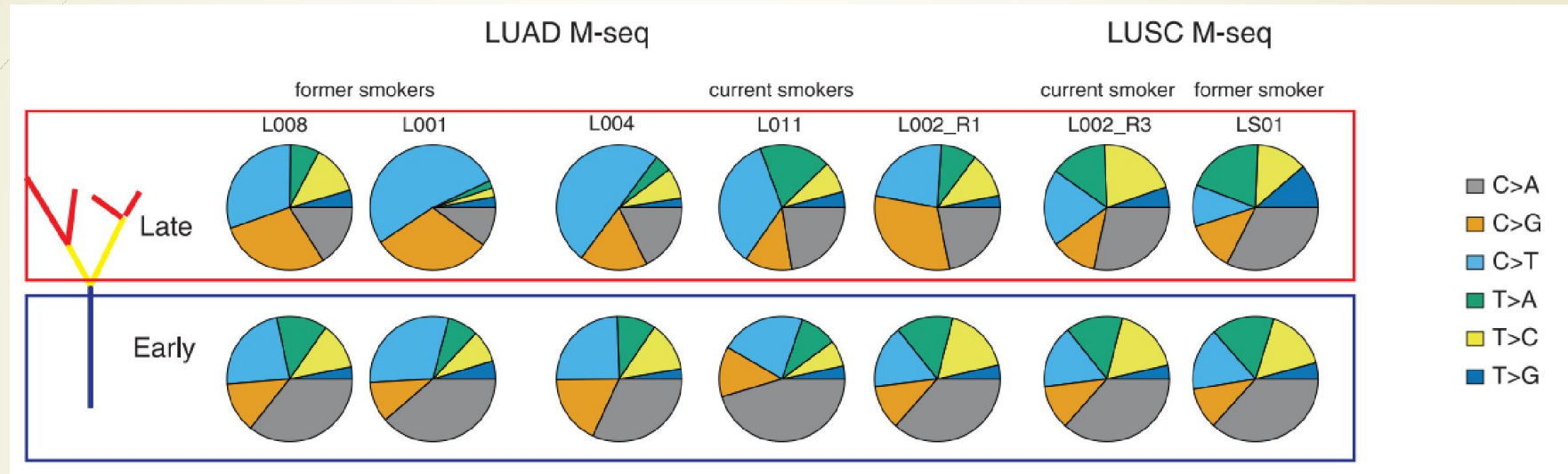


染色体内和染色体间的易位缺失和插入

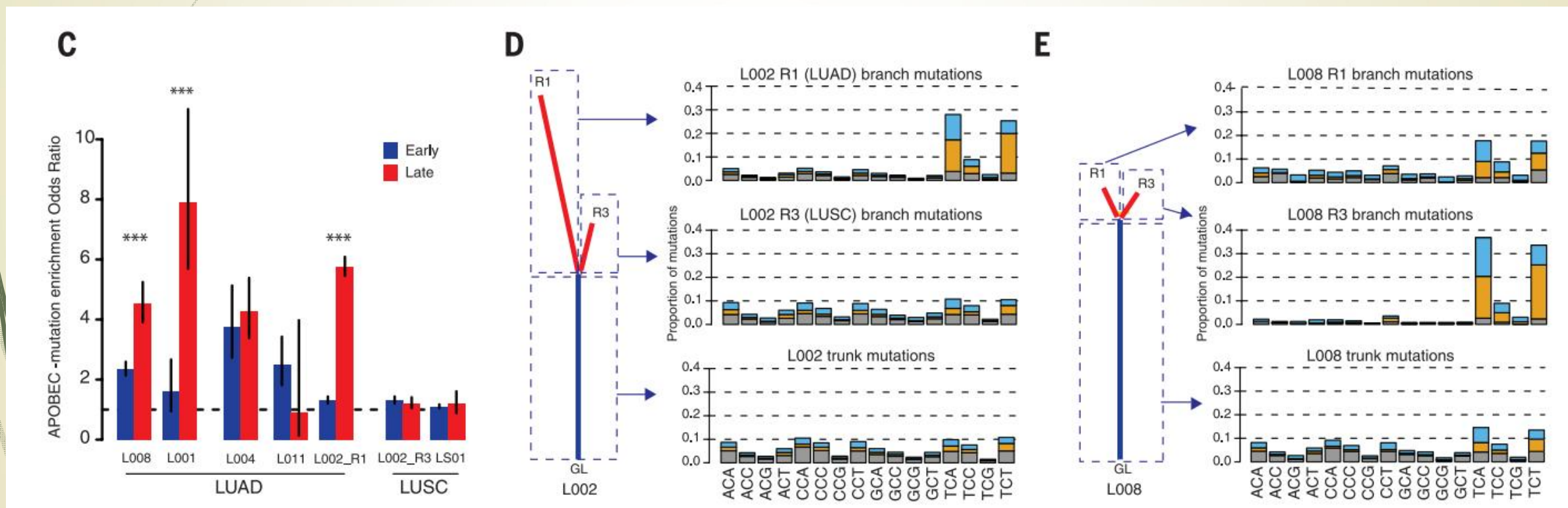


L002患者肿瘤中的基因组倍增事件

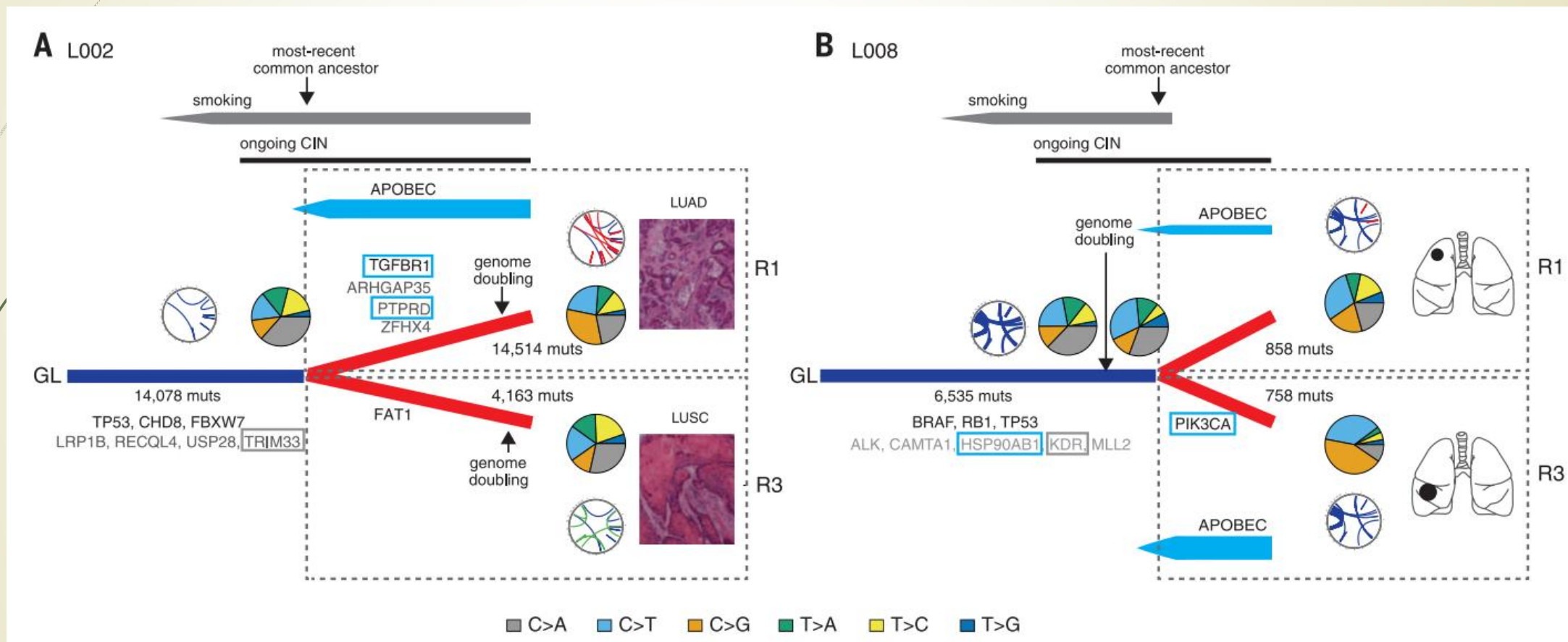
六种突变类型在早期基因突变与晚期基因突变中所占的比例



肿瘤中基因突变分别在时间上、空间上以及组织学亚型上的演化差异



NSCLC演化历史的模型



癌症治疗困难的原因

例如：

在患者L008的所有区域中都发现存在BRAF (G469A) 的突变，但PIK3CA (E542K) 突变却只存在于R3区域。如果我们所取的组织活检样本来自于R3区域，那么我们可能建议采用the phosphatidylinositol 3-kinase - mammalian target of rapamycin (哺乳动物磷脂酰肌醇3-激酶雷帕霉素靶标PI3K/mTOR) 的抑制剂来对其进行治疗或辅助治疗，但是如果从其他区域获得的活检样本我们则建议使用BRAF抑制剂来进行治疗。

总结

一句话概括：本文对于肺癌难以治疗是由于其亚克隆在时间、空间以及组织学亚型上的多样性的机制进行了阐述，同时指出了后续研究方向。

创新点：发现了肺癌在临床确诊之前可潜伏长达数十年以及肺癌后期演化其实已与是否吸烟关系不大。

不足：样本容量太小（只有7），而且目前只是明白了他的机制，对于如何更早的检测出这种疾病还没有更好的方法。通过我的后期了解，该实验室（英国癌症研究院）目前正在进行下一步的实验观测，他们这次是针对200个肺癌患者进行相关研究，旨在随时间推移疾病的演变确切的阐明肺癌突变、适应以及抵抗治疗的机制。

谢谢！

