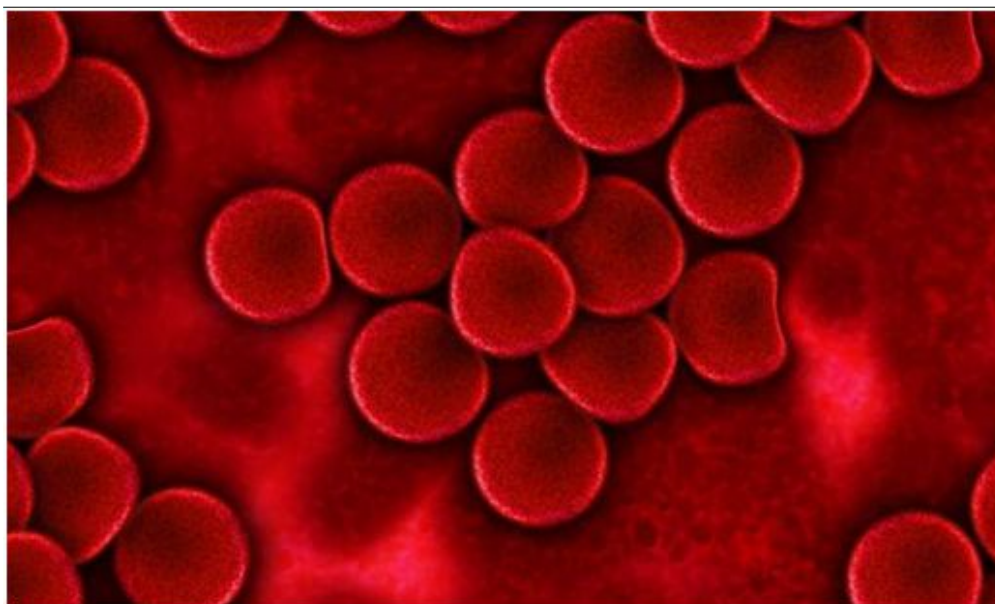

Nature：重磅！鉴定出导致血癌前疾病的遗传性变异和获得性突变

作者：writer 来源：本站

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/1199.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

2018年7月18日讯，克隆性造血(clonal hematopoiesis)是一种与年龄相关的白细胞病症。它与较高的某些血癌和心血管疾病风险相关联。在一项新的研究中，来自美国哈佛医学院和哈佛陈曾熙公共卫生学院等研究机构的研究人员鉴定出首批已知的遗传性基因变异中的一些基因变异能够显著增加一个人患上克隆性造血的几率。相关研究结果于2018年7月11日在线发表在Nature期刊上，论文标题为Insights into clonal haematopoiesis from 8,342 mosaic chromosomal alterations。论文通信作者为哈佛医学院的Po-Ru Loh、Giulio Genovese、Steven A. McCarroll和哈佛陈曾熙公共卫生学院的Alkes L. Price。



图片来自CC0 Public Domain

这些研究结果应该有助于阐明几个关于克隆性造血的问题：它是如何产生的，为什么它发生在10%以上的年龄在65岁以上的人体中以及我们遗传的基因组如何影响我们在以后的生活中获得的突变。

在过去10年的一系列研究中，人们已发现这种病症的特征是遗传异常的白细胞堆积，这些白细胞可能变成癌细胞或导致动脉粥样硬化斑块中的炎症，这是心脏病发作和中风的一种强效的风险因

素。McCarroll说，克隆性造血越来越被认为是未来疾病风险的一种重要的生物标志物，但是我们并不知道它是由什么导致的。他说，这些发现揭示出遗传事件---一些遗传事件是遗传性的，其他的遗传事件是获得性的---发生的特定顺序导致这些异常的血细胞产生。这项研究还得出了令人吃惊的结论：遗传性基因变异和获得性突变之间要比之前所理解的存在着更多的关联性。人们一般认为获得性突变会随着时间的推移随机地发生，而且是自发性出现的或者是在接触紫外线等有害物质后出现的。但是，这些研究人员发现了一些例子，在这些例子中，遗传性基因变异导致在生命后期出现特定的获得性突变，或者让携带着获得性突变的细胞比其他细胞具有生长优势。

McCarroll说，从概念上讲，这项研究中最有趣的事情之一就是模糊了遗传性基因变异和获得性突变之间的区别。遗传的等位基因经证实对之前被认为是一个更加随机的过程产生了强大的影响。不成比例在正常情形下，在人体的1万至2万个造血干细胞中，每个造血干细胞都会为身体的全部细胞提供大致相同数量的成熟血细胞。结果就是产生数万亿个血细胞。当单个造血干细胞获得导致它产生更多的血细胞(包括白细胞)的突变时，克隆性造血就会发生。几年后，这些发生突变的血细胞因增殖得更快或者存活更长的时间而在与正常的血细胞的竞争中胜出。

单个发生突变的造血干细胞产生的后代细胞可能占人体内白细胞总数的2%，或20%，或90%以上，而不是正常时的0.0001%。这些遗传上占优势的血细胞被称为亚细胞克隆(subclone)。来自McCarroll实验室和其他人的之前研究已表明仅一些亚细胞克隆会造成麻烦。比如，仅大约10%的克隆性造血患者在之后会患上血癌。即便如此，这种风险也要比美国总人口高出10倍。在这项新的研究中，McCarroll团队着手了解基因组中的哪些部分在亚细胞克隆中发生突变，哪些突变是最有害的，以及这些亚细胞克隆是如何产生和扩大其数量的。

为此，Loh和Genovese开发了一种数学方法，从而允许他们在早期---当亚细胞克隆占人血细胞的比例低至1%时---识别出这些亚细胞克隆。之前的检测亚细胞克隆的方法是不精确的，除非它们占人体白细胞的比例已增加到至少15%~20%。

凭借他们的新技术，Loh和Genovese分析了15.1万名向英国生物银行(UK Biobank)捐赠了样品的人的血液中的DNA。毕竟不是那么随机的这种敏感度的提高使得这些研究人员能够在8000多名参与者中找到这样的亚细胞克隆，其中很多参与者已获得类似的突变。令这些研究人员吃惊的是，携带着类似的获得性突变的参与者通常在这些获得性突变的附近发生罕见的遗传性基因变异。进一步的研究证实这绝非巧合；这些遗传性基因变异对人们是否在未来的生活中获得其他的突变产生强大的影响。Loh说，当Giulio提出探究遗传性基因变异的影响时，我从没想过会发现任何引人关注的东西。当我第一次看到这些研究结果时，存在的关联性是如此强烈以至于我想知道是否是代码中存在错误。这些研究人员随后能够找出遗传性基因变异让人们易于产生亚细胞克隆的特定方式。遗传性基因变异和获得性突变通常出现在基因组的相同部分上。

一些遗传性基因变异让染色体上的某些位点更容易在未来发生突变。其他的遗传性基因变异为未来的突变创造了简便的方法，以便增加细胞增殖速率。在某些情况下，一种遗传性基因变异让一个通常抵抗癌症的基因的一个拷贝失活。后来，获得性突变让另一个拷贝失活。

McCarroll说，这些都是癌症遗传学家所说的两次打击模型(two-hit model)的例子，在这种模型中，遗传性等位基因是第一次打击，随后的获得性突变是第二次打击。这仍然不会导致癌症，但是很多拥有这样的突变组合的白细胞几乎肯定会让人处于更加不利的地步。另一种遗传性基因变异让一个促进细胞生长的基因的一个拷贝失活。这起初让这些研究人员感到困惑，这是因为这种遗传性基因变异似乎阻止侵袭性细胞生长或癌症产生。但是许多遗传了这种基因变异的人后来会获得了一个突变，这个获得性突变会利用来自另一个亲本的全功能性基因拷贝替换这个失活的基因拷贝。具有这个获得性突变的细胞在与其他细胞的竞争中胜出。

这些研究人员发现的这些遗传性基因变异是罕见的，而且遗传一种基因变异并不能保证一个人会患上克隆性造血。然而，某些遗传性基因变异确实更有可能获得具有特定突变的亚细胞克隆---相比正常的低于1%的风险，这些遗传性基因变异导致的风险高达50%。这些研究人员甚至发现了这样的例子：遗传相同基因变异的多个家庭成员接着会产生具有相同突变的亚细胞克隆。他们认为他们的发现很可能并非偶然。

McCarroll说，我认为可以安全地预测这些是一个我们将会一次又一次观察的现象的早期例子。亚细胞克隆统计数据 一些获得性突变在女性中更常见，而其他的获得性突变在男性中更常见。

尽管一般来说，亚细胞克隆在老年人中更为常见，但是两个获得性突变在所有年龄段都会出现，这提示着它们是在发育期间产生的，而并非来自年龄相关的过程。这些发现促进进一步开展研究来理解每个获得性突变的性质和后果。McCarroll说，尽管可以说，平均而言，亚细胞克隆可能会使得患上血癌的风险增加十倍，但是这并不意味着每个特定的亚细胞克隆都会如此。一个关键的方向是从总体上谈论亚细胞克隆到根据每个亚细胞获得的特定突变和在血液中的数量，了解每个亚细胞克隆的历史和风险状况。McCarroll说，随着相关信息不断积累，人们将能够更好地评估每个亚细胞克隆的风险，并尝试开发环境或医学干预措施来减缓亚细胞克隆的生长和避免疾病产生。

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发