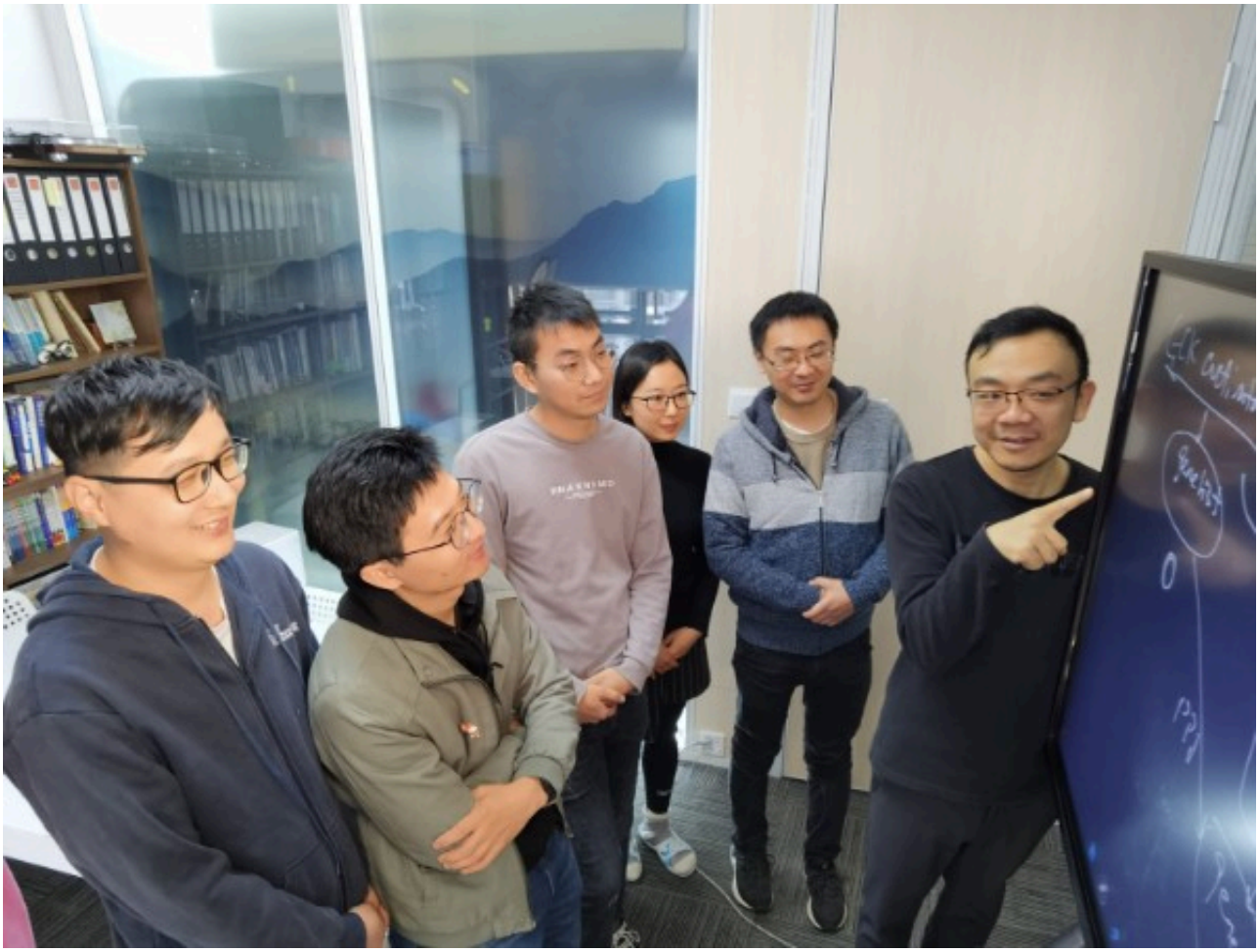
乳腺癌发病的“土壤学说”

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/17005.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！

乳腺癌发病的“土壤学说”。



牛钢（右一）与团队人员讨论。（受访者供图）

人表皮生长因子受体2（HER2）阳性乳腺癌更多是由于环境毒素或不良生活方式所致，患者需要更多地关注生活方式，选择并坚持健康的生活方式以防范肿瘤的侵袭；而HER2阴性乳腺癌往往是由胚系基因组决定，根据我们的临床试验统计，若胚系病因评分大于1，则表明该受试者携带

罹患 HER2阴性乳腺癌的病因非常高，建议结合受试者临床特征，例如影像学BI-RADS3级以上乳腺肿物，及早考虑进行手术干预。

前不久，《柳叶刀》旗下的综合性子刊EBioMedicine刊发了一项由中国科学院计算技术研究所的计算医学团队联合广东省人民医院、图灵—达尔文实验室等研究机构共同完成的关于乳腺癌病因规律探索以及评分系统的研究成果。

该研究团队基于计算医学的新技术体系，在全球首次提出的胚系基因组病因学框架下，以女性乳腺癌为具体研究对象，开展全球首个胚系基因组病因学临床试验；通过开发一种名为胚系基因组霰弹枪的损伤评估系统（DAGM），大幅提高我国乳腺癌病因研究水平，并进一步将APSP评分方法应用于指导乳腺癌早期预防与早期诊断工作。

对于此次研究成果，国家肿瘤质控中心乳腺癌专委会副主委、中国医学科学院肿瘤医院内科副主任马飞在接受《中国科学报》采访时表示，乳腺癌胚系基因组病因学的研究，系统阐述了我国乳腺癌独特的遗传特征，以及不同临床亚型间独特的发病机制，有助于掌握中国乳腺癌发病规律，探寻符合中国特征的乳腺癌预防和筛查策略，甚至为中国乳腺癌个体化干预策略的制定提供理论基础和临床方向。

缺乏确切的病因学预防措施

世界卫生组织国际癌症研究机构发布数据显示，2020年全球女性乳腺癌新增病例数达226万，超过新增221万的肺癌，成为全球第一大癌症。

《中国晚期乳腺癌规范诊疗指南（2020版）》中指出，在中国每年新发乳腺癌病例中，约3%～10%的患者在确诊时即有远处转移。早期患者中约有30%可发展为晚期乳腺癌。而乳腺癌患者的晚期5年生存率仅为20%，总体中位生存时间为2～3年。

中国晚期乳腺癌整体疾病形势严峻，存在大量未被满足的治疗需求，防控诊疗策略升级刻不容缓。中国工程院院士徐兵河表示，实现乳腺癌的预防与早期诊断是最经济有效的肿瘤防治策略。

目前，科学家逐渐认识到某些乳腺癌的发生、发展是由多个异常基因共同作用的结果，其中最典型的是包含乳腺癌易感基因1（BRCA1）和乳腺癌易感基因2（BRCA2）等与家族遗传性乳腺癌密切相关的抑癌基因上的致病性突变现象。

40%左右的家族遗传性乳腺癌患者携带有BRCA1和BRCA2基因突变。论文第一作者、广东省人民医院乳腺外科副主任医师杨梅告诉记者，显性遗传变异导致的家族遗传性乳腺癌占所有乳腺癌的5%~10%，而非孟德尔遗传因素导致的乳腺癌则占90%以上。

另一方面，在病理研究中，HER2也被证实为乳腺癌细胞中重要的驱动基因变异事件和不良预后指标。

《乳腺癌靶向药物静脉输注规范专家共识》指出，乳腺癌中约20%~30% HER2阳性，该类型乳腺癌恶性程度高、侵袭性强、预后差。

乳腺癌的病因极其复杂，无论是携带BRCA1、BRCA2的致病性突变，还是反映病理型的HER2阳/阴性，这仅仅是在众多乳腺癌患者中可摸索到的‘有限规律’，而大部分乳腺肿瘤中一定存在着

更基本的生物学规律。该论文共同通讯作者、图灵—达尔文实验室主任牛钢表示，目前，全球范围仍严重缺乏确切的乳腺癌病因学预防措施。

新评分体系关注遗传风险

为此，研究团队开展了全球首个胚系基因组病因学临床试验乳腺癌的胚系基因组病因学与早期预防的研究（注册号ChiCTR2100043705）。

有性质不明的乳腺结节、有家族性乳腺癌遗传史、有其他家族性癌症史、有与癌症发病相关的慢性疾病史或大于四十岁的女性其实都需要了解自己胚系基因组携带了多少病因。基于其胚系基因组全外显子组测序（WES）数据，采用DAGM模型，评估胚系基因组序列编码的各种信号通路的本底活性概况（APSP），并在APSP基础上计算其胚系基因组编码的乳腺癌病因和风险，为当前受试者提供乳腺癌病因评估。牛钢说。

据了解，该临床试验已经开展，设定入组目标为500例乳腺癌及非肿瘤患者。同时，杨梅也在广东省人民医院启动了胚系基因组病因学指导下的遗传门诊。

如果将胚系基因组比作土壤的话，那么变异细胞就是种子。种子发芽除了要自己努力相关，滋养它生长的土壤可能‘贡献’更大。牛钢说。

建立更完善的基线数据

谈到为何进行T细胞耗竭检测，牛钢表示，T细胞衰竭是癌症病人免疫功能障碍主要因素之一。当体内存在威胁时，T细胞就会工作。因此，当高病因女性外周血的T细胞表现出较高的耗竭程度时，就需要警惕其体内可能已经存在肿瘤细胞。

如果此时能及时消除隐患，患者就有很大可能摆脱重大疾病。牛钢同时指出，T细胞耗竭程度的影响因素相对复杂，最主要的是年龄的因素，所以研究人员解读患者报告时，需要比较该患者所处年龄段的基线数据，排除年龄因素的影响。

目前，全球多家生物技术公司布局乳腺癌风险评估领域，其中美国的Myriad Genetics公司为较早的先行者。他们研发了可对未携带BRCA1/2致病性变异的人群进行风险评估的多基因风险评估（PRS）产品，预测女性终生患乳腺癌的风险。

他们绝大多数源于欧洲女性全基因组检测数据，无法更好地评估亚洲女性，尤其是中国女性。图灵—达尔文实验室副主任、中科哲源COO赵宇表示，APSP 评分只要基于数百例样本就可获得很好的预测效能（AUC平均在0.81左右），而建立PRS评分方法则需要基于上万甚至数十万的样本量规模才能得到有一定预测能力的模型（AUC在0.63~0.69之间）。

恶性肿瘤的遗传风险评估对其精准防治具有重大意义，但是由于肿瘤病因复杂，目前仅有少数具有明确致癌风险的遗传变异已知。该项研究通过整合海量基因组大数据构建遗传变异风险模型，实现对病人罕见遗传变异致癌风险的综合评估，发现HER2阴性乳腺癌病人的HER2基线高，风险评分高的病人呈现免疫抑制特征，充分展示了遗传变异（非体突变）对肿瘤风险评估的意义，也体现了组学大数据与数学模型结合的价值。清华大学信息处理研究所副教授古槿如此评价道。

赵宇表示，目前研究团队正在全国范围组建多中心研究协作网络，进一步在多样化的大样本人群

中验证胚系病因学的作用，并在真实世界评价总体准确率。通过迭代优化预测模型，最终提高乳腺癌的早期预防和早期诊断的精准度，以自主创新技术，更好地助力健康中国战略实施，继续提升面向人民生命健康的科学技术供给，为全球提供服务。

胚系基因组终生不变，是每个人身体运行的基本策略。我们已初步建立了肝癌、胃癌、鼻咽癌等癌症的胚系病因学模型，力争将DAGM方法推广到更多的癌症中。牛钢期待，这一基于计算医学的土壤学研究，能够在更多的癌种上展示出对于遗传性发病机制的认知，进而在临床治疗以及药物研发方面发挥革命性的作用。（来源：中国科学报张思玮）

相关论文信息：https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103446

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。
作者：杨梅等 来源：《生物医学》

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转发