
与国际同行赛跑，他们的研究突破传统认知

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/30088.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！

与国际同行赛跑，他们的研究突破传统认知

。2024年2月9日，除夕夜，正是万家灯火、合家团圆的好日子。中国科学院深圳先进技术研究院的胡政团队与中山大学的合作者也收到了一则好消息——《自然》杂志的编辑部返回了论文的同行评审意见，他们的最新研究得到了三位国际审稿人的一致正面评价。

事实上，在投稿之前，研究团队一直处于与国际同行竞争的高强度工作状态，因为在该领域同期开展研究的，还有来自美国“人类肿瘤图谱网络”（HTAN，Human Tumor Atlas Network）大科学计划的研究团队。

从研究人数上看，胡政团队与合作单位组成的联合团队仅仅不到20人，与HTAN科学计划相比，团队规模相距甚远。“从2020年回国建立团队开始，我们就面临着来自多个国际团队的竞争压力。”论文共同通讯作者、深圳先进院研究员胡政说。

历经四年半，胡政团队联合中山大学贺雄雷、何真团队的研究10月30日在《自然》上发表。他们首次揭示了早期肠癌在从多克隆到单克隆转变的新模式和关键环节，为理解肿瘤早期演化打开了新的视角，也为癌症的精准早期筛查和干预提出了新的思路。

“这项研究不仅突破了经典的单克隆起源理论，还拓展了我们对肿瘤异质性起源及其演化的理解。”中国工程院院士、北京大学博雅讲席教授詹启敏对该成果评价道。

一项突破传统认知的研究

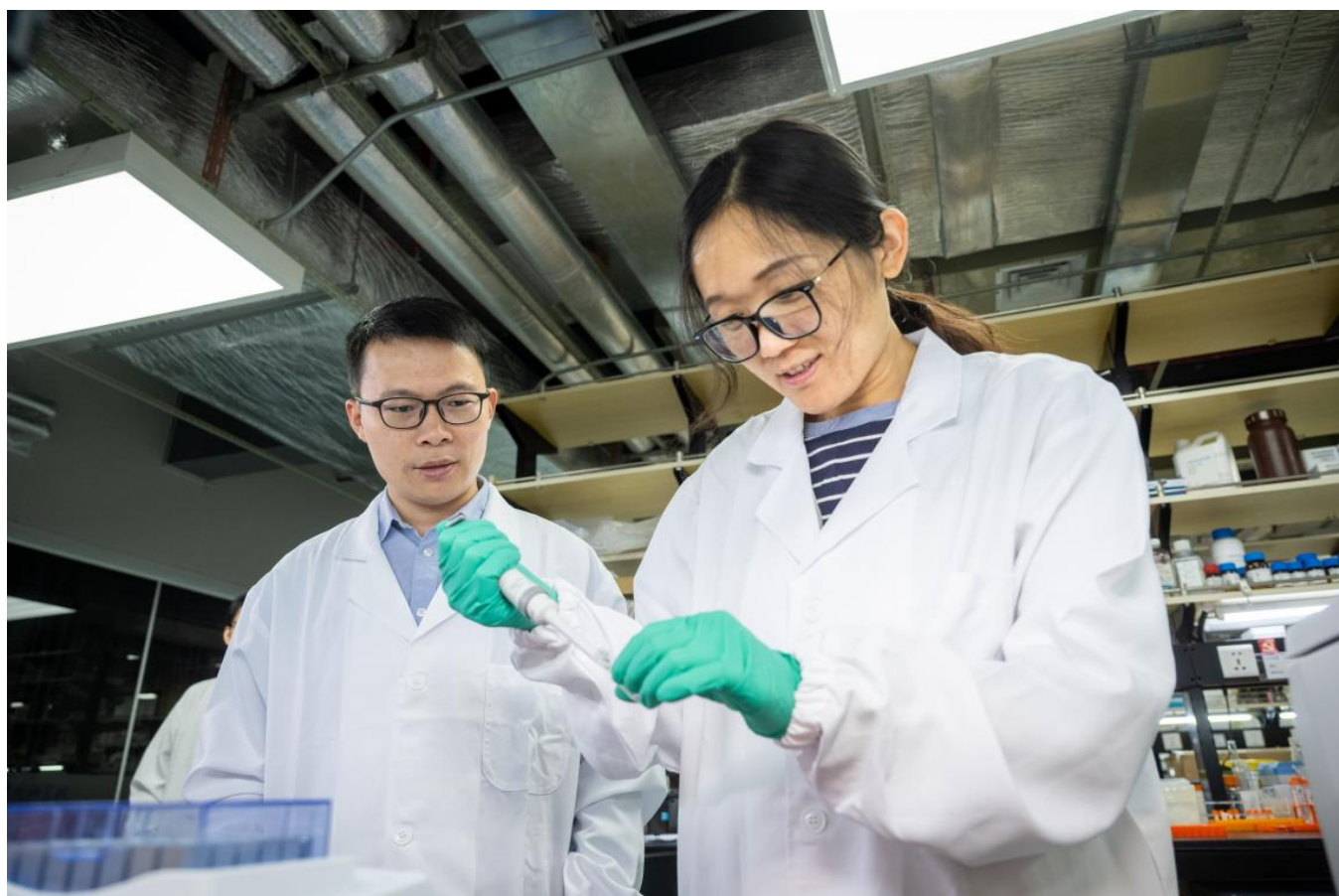
在学术界，关于肿瘤演化研究中有一个经典理论，即1976年美国科学家Peter Nowell提出的克隆演化理论。该理论认为，肿瘤是从单个突变细胞发展而来。

随着科学研究的发展，从上世纪90年代起，科学家们发现，肿瘤的起源并非来自单个细胞，而是可能由多个独立突变的细胞共同启动，这种现象被称为“多克隆起源”。然而，随着癌症基因组学时代的到来，且基因组学数据普遍支持肿瘤是单克隆的，“多克隆起源”这一重要发现普遍不受到重视。

在这项研究中，胡政团队与合作者运用小鼠高分辨率细胞谱系示踪技术、单细胞转录组测序、以及人群队列样本的基因组测序，从多维度对早期肠癌病变中的克隆结构和细胞相互作用机制进行了深入剖析。

“关键科学问题的发现比较意外。”论文第一作者、深圳先进院助理研究员逯召莲回忆道，“在研究的早期阶段，我们在获得了近30例小鼠肠息肉肠癌样本后，发现导致小鼠肠癌的细胞既有单克隆也有多克隆形式。”

那时，研究团队猜测，或许这种差异可能是由于不同病变样本所处的阶段不一样。进一步整合DNA条形码突变、全基因组测序和单细胞转录组数据，他们发现单克隆肠癌肿瘤比多克隆肠癌肿瘤具有更高的恶性程度，这表明单克隆肿瘤可能代表肿瘤进展的更“晚期”阶段。



论文共同通讯作者胡政（左）与论文共同第一作者逯召莲（右）深圳先进院供图

?

为进一步验证研究结论，研究团队在两年时间里，收集和分析了107例未经治疗的散发性息肉和伴有结直肠癌患者的样本，发现大约30%的人类肠息肉细胞是多克隆的，展现出了更低恶性程度的病理特征。而肠道肿瘤大多由单克隆的癌细胞组成，肿瘤恶性程度比多克隆肿瘤要更高，从而在人群样本中也验证了小鼠模型实验的结论。

“虽然过去的研究也偶尔发现过多克隆起源，但胡政等人发现肿瘤的多克隆起源非常普遍，这大幅度扩展了Peter Nowell克隆演化理论的单一起源学说。”中山大学生命科学学院教授吴仲义评价道。

同一条水平线上的“赛跑”

近几年来，随着基因组学和测序技术的不断发展，学术界逐渐开始关注肿瘤早期的多克隆起源的研究。

胡政介绍，与研究团队同期开展研究的还有来自美国“人类肿瘤图谱网络”的项目团队，这是一个大型研究项目，包含了来自不同机构和研究中心的数百名研究人员，旨在系统地绘制人类肿瘤的详细图谱，以推动癌症研究和治疗的发展。

“我们的研究相较于国际同行起步晚、团队小，可以说是分秒必争”胡政介绍，当研究结论被充

分证实和验证后，团队立即投入到论文的完善与投稿准备中。

“在紧锣密鼓的投稿阶段，尽管我们加快了进度，但并没有降低我们对论文质量的要求，我们对主要的科学问题进行充分的验证。”逯召莲说道，那段时间，每晚10点至12点的团队核心成员会议成为常态，论文版本几乎每日一更。终于，在2023年11月28日研究团队将论文顺利提交。

收到第一轮审稿意见后，研究团队又经历了将近四个月的修订，7月19日，胡政团队的论文被《自然》原则性接收。

“那一刻，我们既兴奋又惊喜。”逯召莲感慨道，“我们早就设想到在顶级期刊上发表文章的难度，也为此做了充分准备。但没想到，第一轮修订后就收到了如此积极的反馈，这确实出乎我们的预料。”

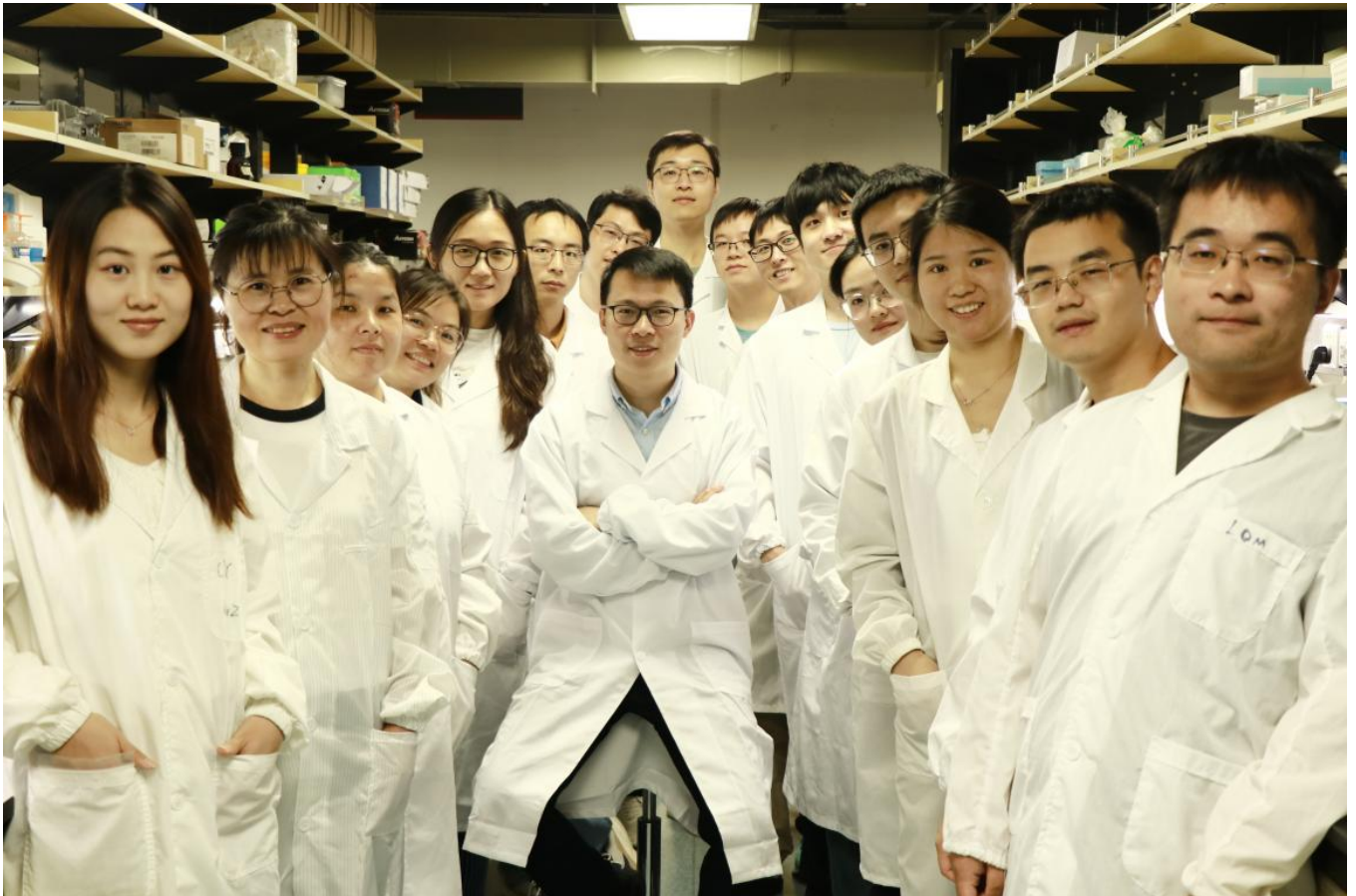
肿瘤早筛和靶向干预的新策略

2020年4月，胡政结束了美国斯坦福大学医学院的博士后训练，加入深圳先进院，在短短几个月的时间，便迅速组建起了研究团队，开启了肿瘤早期演化模式的研究。同年8月，刚从美国圣路易斯大学获得博士学位的逯召莲，成为了该课题组最早加入的成员之一。

对逯召莲来说，这是她人生中的第一篇顶刊，在将近四年半的研究工作中，有收获也有成长。在她看来，在研究初期，面对诸多不确定性和迷茫是很正常的，因为许多重要发现往往在意料之外。坚持和深入思考，找到解决问题的方法，才是关键。

“胡老师是一个特别严谨的人，对学术特别‘较真’。例如，在第一轮返修时候，他会认真思考审稿人的每个问题，从多个维度给出详尽的答复，最终我们提交了长达47页的回复稿。”逯召莲如是说。

在胡政的带领下，研究团队不仅揭示了肿瘤早期的多克隆到单克隆演化过程，更重要的是，提供了一种靶向细胞间通讯的新型早期干预思路，为未来的癌症早筛、风险预测以及个性化治疗提供了重要科学依据。



胡政团队 受访者供图

?

“传统肿瘤筛查主要依赖于检测单一或多个驱动基因的标志物，但这种方法在多克隆起源的肿瘤中可能具有局限性。”胡政指出，在精准医学领域，这一发现意味着可以通过更深层次的分子分析，识别肿瘤的多克隆特性，并根据不同的克隆类型定制个性化治疗方案。

未来，研究团队将进一步综合运用高分辨率细胞谱系示踪技术、单细胞转录组测序、以及人群队列样本的基因组测序等技术，研究早期肠癌病变中的克隆结构和细胞的相互作用机制，并探索如何通过干扰这种相互作用机制，以有效阻断肿瘤的发生。

相关论文信息：<https://www.nature.com/articles/s41586-024-08133-1>

作者：刁雯蕙 来源：中国科学报

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

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