

肿瘤基因组中体细胞性改变的研究进展

杨壹玲, 褚嘉祐

杨壹玲, 褚嘉祐, 中国医学科学院北京协和医学院医学生物学研究所遗传室 云南省昆明市 650118
美国中华医学基金会(CMB)资助项目, No. 04-805
通讯作者: 褚嘉祐, 650118, 云南省昆明市茭菱路379号, 中国医学科学院北京协和医学院医学生物学研究所. chujy@imbcams.com.cn
电话: 0871-8334872 传真: 0871-8334188
收稿日期: 2007-06-28 修回日期: 2007-09-20

Progress in research on somatic alterations in the oncogenome

Yi-Ling Yang, Jia-You Chu

Yi-Ling Yang, Jia-You Chu, the Department of Genetics, Institute of Medical Biology, Peking Union Medical College and Chinese Academy of Medical Sciences, Kunming 650118, Yunnan Province, China

Supported by: China Medical Board of New York Inc. No. 04-805

Correspondence to: Prof. Jia-You Chu, Institute of Medical Biology, Peking Union Medical College and Chinese Academy of Medical Sciences, 379 Jiaoling Road, Kunming 650118, Yunnan province, China. chujy@imbcams.com.cn
Received: 2007-06-28 Revised: 2007-09-20

Abstract

Somatic alterations within the oncogenome underlie the genesis and progression of most human tumors, by causing oncogene activation or tumor suppressor gene inactivation. The present review summarizes our current knowledge of these areas and the progress that has been made. The purposes of this review are to highlight the importance of the human genome project to identify cancer genome alterations, and to discuss the advancement of research on systematic cancer genome analysis.

Key Words: Oncogenome; Somatic alterations; Human genome project; Mutation

Yang YL, Chu JY. Progress in research on somatic alterations in the oncogenome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007; 15(28): 3029-3034

摘要

大部分人类肿瘤是由基因组中的体细胞性改变所导致的癌基因激活或抑癌基因失活所引

发的。本文总结了近年来肿瘤基因组中体细胞性改变的研究状况, 我们主要关注人类基因组计划为肿瘤相关基因的鉴定所带来的机遇并讨论以全基因组分析为基础的研究进展。

关键词: 肿瘤基因组; 体细胞性改变; 人类基因组计划; 突变

杨壹玲, 褚嘉祐. 肿瘤基因组中体细胞性改变的研究进展. *世界华人消化杂志* 2007;15(28):3029-3034

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/3029.asp>

背景资料
基因组中的体细胞性改变所导致的癌基因激活或抑癌基因的失活是引发人类肿瘤的重要原因。人类基因组绘图工作的完成为我们在基因组水平全面检测肿瘤相关基因的改变奠定了坚实的基础。

0 引言

通过人类基因组测序可以系统地鉴定癌基因组的改变, 这些变化包括点突变、拷贝数目的增加或减少, 杂合性丢失及染色体易位。利用系统的基因组分析手段, 我们在肿瘤中检测到了 *BRAF*、*PIK3CA*、*EGFR* 等基因的体细胞性突变。随着肿瘤靶向治疗的发展和基因组技术的运用, 肿瘤全基因组分析将不仅为肿瘤研究提供新的发现, 更有可能成为诊断的工具。

1 体细胞性肿瘤基因组改变的研究背景

调控细胞生长分化的基因活性改变可能会导致细胞异常增殖从而引发肿瘤。这些“肿瘤相关基因”可以划分成两大类: 抑癌基因和癌基因, 他们对肿瘤细胞的生长具有相反的效应。即在肿瘤中能够抑制细胞生长的抑癌基因是失活的, 而具有刺激细胞生长功能的癌基因则是过度激活的^[1]。

基因组序列中的特异性改变将导致肿瘤相关基因的功能失调。这些畸变包括: 引发遗传性肿瘤的胚系变异, 获得肿瘤病毒中的转化DNA或RNA序列以及肿瘤基因组中的体细胞性改变^[2]。以上异常都可以导致抑癌基因的失活或癌基因的激活。此外, 表观遗传学说, 例如DNA甲基化或组蛋白修饰, 也被认为可以通过调节肿瘤相关基因的活性而促进肿瘤生成, 但支持这一学说的证据有待人们进一步证实。

在这些机制中, 体细胞性基因组改变与肿瘤发生的关系最为密切。早在上个世纪, Boveri提

研发前沿
随着肿瘤靶向治疗的发展和基因组技术的运用,全基因组分析将不仅为肿瘤研究提供新的发现,更有可能成为肿瘤诊断的主要方法。

出体细胞性的染色体改变可能导致癌症^[3-4]。随着慢性粒细胞性白血病(CML)中费城1号(Ph¹)染色体的鉴定,这一观点被首次证实。值得关注的是,对于Ph¹染色体的研究跨越了40年,并最终导致高效的肿瘤靶向治疗药物的发展,即酪氨酸激酶抑制剂imatinib(Gleevec)对CML的治疗。这一工作的基础在于发现Ph¹染色体即9号和22号染色体易位导致*Bcr*基因和*Abl*酪氨酸激酶基因的融合^[5],而imatinib可以通过抑制Abl激酶活性阻止CML细胞的生长,这一药物已经用于CML患者的治疗。从Ph¹染色体的发现到imatinib的临床应用以及从*neu*癌基因的鉴定到Herceptin治疗的发展,给以致癌性的体细胞分子畸变为靶标的治疗模式提供了良好的范例。

2 人类基因组计划完成之前全基因组水平筛选肿瘤相关基因的工作

在完整的人类基因组计划完成之前,多种系统性的“基因组水平”研究技术已经发现了很多重要的肿瘤相关基因。这些技术涉及肿瘤细胞遗传学、癌基因转染、家族性肿瘤综合症相关基因的定位及基因组水平筛查杂合性丢失(loss of heterozygosity, LOH)和纯合性缺失。

2.1 癌基因的鉴定 从CML中发现致病性的Ph¹染色体开始,运用细胞遗传学技术主要是染色体显带技术鉴定了大量由染色体易位所激活的癌基因,这正是在全基因组范围寻找肿瘤与其他疾病改变的第1种方法^[6]。另一种寻找癌基因的有效方法是鉴定从肿瘤细胞中分离出的具有体外转化能力的基因。尽管癌基因转化实验并非以全基因组序列为基础,然而他却是一种全基因组范围的筛选方法。通过这些技术鉴定了多种细胞癌基因,包括*myc*、*ras*、*abl*和*neu*等人类同源基因。其中*Her-2/neu(ERBB2)*的鉴定尤为重要,因为这一发现最终导致了乳腺癌的靶向治疗药物Herceptin的临床应用^[7]。然而运用转染技术发现癌基因的速度是非常缓慢的,新的文库构建和基因递送方法是否有助于这一目标的早日完成,仍有待时间的验证。

在一些生物的生命周期中,染色体特定区域的扩增是程序化的、有目的的事件;而在肿瘤细胞中由染色体区域扩增而带来的基因剂量增加是基因表达上调的常见遗传机制。利用细胞遗传学方法如比较基因组杂交(comparative genomic hybridization, CGH),发现了多种类型肿瘤中的频繁扩增区,这些区域极有可能包含潜

在的癌基因^[8]。

2.2 抑癌基因的筛选 人们对抑癌基因的鉴定主要是通过家族性肿瘤综合症中运用肿瘤特异等位基因LOH区域定位的方法进行的,其中一项飞跃性的进步是全基因组定位技术的产生,尤其是限制性片段长度多态性(restriction fragment length polymorphisms, RFLPs)的应用使得系统定位遗传病致病基因成为可能。这一技术首先在X染色体连锁病,如慢性肉芽肿、进行性假肥大性肌营养不良中得以运用;他对于肿瘤的研究,尤其是抑癌基因的鉴定具有深远的意义。第1个被克隆的抑癌基因-视网膜母细胞瘤基因(*RBI*)就是联合使用RFLPs的遗传连锁分析和纯合性缺失定位两项技术完成的。另一个实例是*APC*抑癌基因的发现,这一工作综合运用了连锁分析、突变检测及缺失定位技术对家族性腺瘤性息肉患者进行了全基因组分析^[9]。

众所周知,由Knudson提出的经典的二次打击模型(two-hit model)认为:抑癌基因的一个等位基因携带了胚系突变,出生后另一个等位基因又遭受第2次突变或LOH打击,致使两个等位基因全部失活,使细胞获得了选择性生长的能力。第1个被发现的抑癌基因*RBI*即验证了“二次打击”假说。运用RFLPs、微卫星标记及单核苷酸多态性分析技术,使得在全基因组范围内进行肿瘤LOH定位成为可能。这些遗传标记在肿瘤中频繁缺失区域如9号染色体中抑癌基因p16^{INK4a}^[10]及18号染色体中抑癌基因*SMAD4/DFC4*^[11]的定位工作中起到了关键的作用。利用CGH技术也可以鉴定肿瘤中的很多高度丢失区域,这些位点提示存在潜在的抑癌基因。细胞遗传学和LOH分析发现在前列腺癌、恶性胶质瘤中,10q23可能含有抑癌基因,通过差异分析(representational difference analysis, RAD)和缺失定位研究从该位点定位出了抑癌基因PTEN^[12]。

3 人类基因组计划完成后肿瘤分子病因学的研究进展

完整的人类基因组绘图工作的完成使得我们可以系统地研究肿瘤基因组^[13-15],这一成果的运用为我们在整个基因组范围内全面检测拷贝数目及等位基因的改变奠定了坚实的基础。

3.1 系统性的拷贝数目分析 染色体拷贝数目扩增常常导致癌基因的激活,而抑癌基因的失活可以由半合子缺失同时并发突变或是纯合子缺失所引起。因此,针对拷贝数目改变的鉴定工作

是发现新的肿瘤相关基因强有力的工具. 利用array CGH和cDNAs array技术, 我们可以全面筛选肿瘤基因组拷贝数目改变并大范围鉴定表达基因. 随着人类基因组计划的完成, 对基因组拷贝数目进行高密度系统性分析已经成为现实, 这些技术包括基因组寡核苷酸array CGH^[16-17]、tiling CGH^[18]及SNP microarrays^[19-20]的拷贝数目分析和数字化表型^[21]等. 此外, DNA拷贝数目的定量技术也为全基因组中扩增子及纯合子缺失区域的定位提供了有效的支持. 最近, 一种建立在测序基础上的研究方法通过利用BAC末端测序与已知基因组序列对比, 以达到同时进行拷贝数目分析和复杂染色体结构畸变检测的目标^[22], 但该技术尚处于完善阶段.

3.2 系统性的LOH分析 传统的多态性标记, 如RFLPs和微卫星分析是通过对肿瘤样本和匹配的邻近正常组织DNA等位(基因)型进行对比的方法检测LOH. 尽管这类技术能对全基因组进行分析, 可是很难自动化并量化, 因此大部分研究仅能针对有限的标记. 然而, 人类基因组计划的竣工, 鉴定出了数以百万的SNP位点, 这些标记对遗传学分析提供了理想的标志物. 正是因为人类基因组中的这些大量的SNP位点, 使我们能够很容易的运用array平台建立全基因组水平的LOH技术^[23-24]. 研究证实, SNP array的LOH分析与原先的微卫星分析结果具有较高的一致性. 运用SNP array技术, 有研究组在特定亚型的肺癌中检测到了共有的LOH区^[25]; 另有研究也提示不同模式的LOH与肿瘤的临床参数有关^[26]. 此外, 高密度的SNP array还可以对肿瘤DNA杂交强度进行量化从而精确反映DNA拷贝数目的改变. 故而SNP arrays、拷贝数目与LOH分析技术的联合, 可以同时检测并区分拷贝数缺失、增益及杂合性丢失, 为肿瘤研究提供广泛的基因组改变的定位.

3.3 基因的表达分析与目的基因的鉴定 表达分析技术与拷贝数目分析如FISH、array CGH等的联合应用, 将有助于从DNA扩增子中鉴定关键的目的基因. 正如我们所看到的array CGH工作除了能够对个体扩增子进行有效的分析, 还可以展示全基因组水平拷贝数目改变与基因表达的关系^[27-28]. 例如, 运用组织microarray FISH和RT-PCR, 在部分的乳腺癌中发现了以*ERBB2*基因为中心的最小扩增区域并检测到了该基因的高表达, 值得一提的是由扩增所产生的基因剂量增加是其表达上调的主要原因^[29].

3.4 针对激酶、磷酸酶、PI3激酶基因家族的肿瘤基因组测序研究 迄今为止, 我们发现了越来越多的肿瘤相关基因的突变, 这些工作主要集中在对某些特定基因家族的研究. 但值得注意的是, 我们需要通过功能实验区分肿瘤发生过程中的非随机性与随机性突变. 同时, 将突变分析与临床特征相联系将会为肿瘤发病机制研究开创新的领域.

运用变性毛细管凝胶电泳技术, 人们在乳头状甲状腺癌、结肠癌和原发性肺癌等多种类型的恶性肿瘤中检测到了*BRAF*基因的功能获得性突变^[30]; 其中, 60%的黑色素瘤携带有*BRAF*突变, 提示该基因极有可能成为肿瘤治疗的靶标. 有趣的是在同一通路上的基因*K-RAS*的突变与*BRAF*突变无重叠^[31-33], 这一结果服从“排他原则”: 即处于同一通路中的多个基因仅有一个存在突变, 这可能是由于他们之中任何一个突变所产生的功效都相似的缘故.

针对涉及细胞信号通路的酪氨酸激酶、酪氨酸磷酸酶和磷脂酰肌醇3-激酶等基因家族, 人们进行了系统的测序分析, 并检测到了肿瘤中上述基因的特异性体细胞突变^[34-36]. 发生在*PIK3CA*基因的体细胞性突变被认为能够增加他的催化活性, 该突变可见于结肠癌、恶性胶质瘤^[37]及乳腺癌^[38]. 除此之外, 在多种类型的肿瘤中, 还检测到了*PIK3CA*基因的频繁扩增与过表达^[39]. 利用系统的外显子测序技术, 人们分析了结肠癌中6个酪氨酸磷酸酶基因*PTPRF*、*PTPRG*、*PTPRT*、*PTPN3*、*PTPN13*和*PTPN14*, 并检测到了一些功能失活性的突变; 生物化学实验显示其中改变最频繁的基因*PTPRT*极有可能是抑癌基因^[36]. 除此之外, 研究者们在其他类型的肿瘤中也发现了这些基因的部分突变. 有研究者对蛋白激酶*NTRK3*、*FES*、*EPHA3*、*NTRK2*、*MLK4*和*GUCY2*基因进行了系统的测序分析, 发现结肠癌中上述基因的激酶结构域易发突变^[40]. 对携带这些突变的结肠及其他肿瘤患者进行随访研究, 可以帮助我们判断他们是否在肿瘤发生过程中发挥作用.

非小细胞性肺癌是世界十大恶性肿瘤之一, 通过对肺癌患者的酪氨酸激酶基因进行系统性序列分析发现: 表皮生长因子受体(*EGFR*)基因存在突变^[35], 并且该基因的突变率在日本(30%)与美国(15%)患者间具有差异. 目前人们对导致这一差异的原因还不甚了解, 可能是由于不同人群中肿瘤发生的分子机制不同所产生的. 值

相关报道
利用系统性的拷贝数目、LOH检测和基因表达分析, 研究者已经从多种类型的肿瘤中鉴定出了大量的相关基因.

应用要点
基因鉴定技术的
迅速发展以及先
前基因分析技术
所积累的经验能
够使我们全面的
发现新基因、寻
找新诊断指标和
治疗靶标。

得关注的是,肺腺癌中突变*EGFR*基因的发现具有重要的临床意义,因为*EGFR*激酶抑制剂Iressa能够有效地治疗具有*EGFR*基因突变的肺腺癌患者^[41],这类患者以日本、非吸烟和女性个体为主。目前,*EGFR*基因的突变检测及个性化的Iressa治疗已经广泛的应用于临床,并且取得了较好的疗效。另有研究发现4%的原发性肺癌和10%肺腺癌患者具有*ERBB2*基因的激酶结构域的突变^[42],这些突变与激酶抑制剂之间的关系有待于深入研究。

总之,研究者们利用系统性的外显子测序技术已经在多种类型的肿瘤中鉴定出了各式各样的体细胞性突变,其中一些改变无疑将会为肿瘤治疗提供靶标。此后,随着定向基因组测序技术的运用,将会有更多的致癌性突变被鉴定出来。另外,系统性的拷贝数目、LOH检测和基因表达分析也会广泛的应用于体细胞性畸变的鉴定工作中^[43]。鉴于新兴的高通量方法的发展为测序技术提供了强有力的平台,针对肿瘤基因组的测序工作也会相应增加^[44-46]。我们可以想象,在不远的未来,肿瘤特异性的突变检测将取代传统的组织学显微镜检查而成为肿瘤诊断的主要方法。

4 参考文献

- Akiyama T, Sudo C, Ogawara H, Toyoshima K, Yamamoto T. The product of the human c-erbB-2 gene: a 185-kilodalton glycoprotein with tyrosine kinase activity. *Science* 1986; 232: 1644-1646
- Futreal PA, Coin L, Marshall M, Down T, Hubbard T, Wooster R, Rahman N, Stratton MR. A census of human cancer genes. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 177-183
- Knudson AG. Chasing the cancer demon. *Annu Rev Genet* 2000; 34: 1-19
- Knudson AG. Cancer genetics. *Am J Med Genet* 2002; 111: 96-102
- Daley GQ, Ben-Neriah Y. Implicating the bcr/abl gene in the pathogenesis of Philadelphia chromosome-positive human leukemia. *Adv Cancer Res* 1991; 57: 151-184
- Mitelman F. Recurrent chromosome aberrations in cancer. *Mutat Res* 2000; 462: 247-253
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-792
- Knuutila S, Bjorkqvist AM, Autio K, Tarkkanen M, Wolf M, Monni O, Szymanska J, Larramendy ML, Tapper J, Pere H, El-Rifai W, Hemmer S, Wasenius VM, Vidgren V, Zhu Y. DNA copy number amplifications in human neoplasms: review of comparative genomic hybridization studies. *Am J Pathol* 1998; 152: 1107-1123
- Fearnhead NS, Britton MP, Bodmer WF. The ABC of APC. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 721-733
- Kamb A, Gruis NA, Weaver-Feldhaus J, Liu Q, Harshman K, Tavtigian SV, Stockert E, Day RS 3rd, Johnson BE, Skolnick MH. A cell cycle regulator potentially involved in genesis of many tumor types. *Science* 1994; 264: 436-440
- Hahn SA, Schutte M, Hoque AT, Moskaluk CA, da Costa LT, Rozenblum E, Weinstein CL, Fischer A, Yeo CJ, Hruban RH, Kern SE. DPC4, a candidate tumor suppressor gene at human chromosome 18q21.1. *Science* 1996; 271: 350-353
- Dahia PL. PTEN, a unique tumor suppressor gene. *Endocr Relat Cancer* 2000; 7: 115-129
- Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, Devon K, Dewar K, Doyle M, FitzHugh W, Funke R, Gage D, Harris K, Heaford A, Howland J, Kann L, Lehoczky J, LeVine R, McEwan P, McKernan K, Meldrum J, Mesirov JP, Miranda C, Morris W, Naylor J, Raymond C, Rosetti M, Santos R, Sheridan A, Sougnez C, Stange-Thomann N, Stojanovic N, Subramanian A, Wyman D, Rogers J, Sulston J, Ainscough R, Beck S, Bentley D, Burton J, Clee C, Carter N, Coulson A, Deadman R, Deloukas P, Dunham A, Dunham I, Durbin R, French L, Grafham D, Gregory S, Hubbard T, Humphray S, Hunt A, Jones M, Lloyd C, McMurray A, Matthews L, Mercer S, Milne S, Mullikin JC, Mungall A, Plumb R, Ross M, Shownkeen R, Sims S, Waterston RH, Wilson RK, Hillier LW, McPherson JD, Marra MA, Mardis ER, Fulton LA, Chinwalla AT, Pepin KH, Gish WR, Chissole SL, Wendl MC, Delehaunty KD, Miner TL, Delehaunty A, Kramer JB, Cook LL, Fulton RS, Johnson DL, Minx PJ, Clifton SW, Hawkins T, Branscomb E, Predki P, Richardson P, Wenning S, Slezak T, Doggett N, Cheng JF, Olsen A, Lucas S, Elkin C, Uberbacher E, Frazier M, Gibbs RA, Muzny DM, Scherer SE, Bouck JB, Sodergren EJ, Worley KC, Rives CM, Gorrell JH, Metzker ML, Naylor SL, Kucherlapati RS, Nelson DL, Weinstock GM, Sakaki Y, Fujiyama A, Hattori M, Yada T, Toyoda A, Itoh T, Kawagoe C, Watanabe H, Totoki Y, Taylor T, Weissenbach J, Heilig R, Saurin W, Artiguenave F, Brottier P, Bruls T, Pelletier E, Robert C, Wincker P, Smith DR, Doucette-Stamm L, Rubenfield M, Weinstock K, Lee HM, Dubois J, Rosenthal A, Platzer M, Nyakatura G, Taudien S, Rump A, Yang H, Yu J, Wang J, Huang G, Gu J, Hood L, Rowen L, Madan A, Qin S, Davis RW, Federspiel NA, Abola AP, Proctor MJ, Myers RM, Schmutz J, Dickson M, Grimwood J, Cox DR, Olson MV, Kaul R, Raymond C, Shimizu N, Kawasaki K, Minoshima S, Evans GA, Athanasiou M, Schultz R, Roe BA, Chen F, Pan H, Ramser J, Lehrach H, Reinhardt R, McCombie WR, de la Bastide M, Dedhia N, Blocker H, Hornischer K, Nordsiek G, Agarwala R, Aravind L, Bailey JA, Bateman A, Batzoglou S, Birney E, Bork P, Brown DG, Burge CB, Cerutti L, Chen HC, Church D, Clamp M, Copley RR, Doerks T, Eddy SR, Eichler EE, Furey TS, Galagan J, Gilbert JG, Harmon C, Hayashizaki Y, Haussler D, Hermjakob H, Hokamp K, Jang W, Johnson LS, Jones TA, Kasif S, Kasprzyk A, Kennedy S, Kent WJ, Kitts P, Koonin EV, Korf I, Kulp D, Lancet D, Lowe TM, McLysaght A, Mikkelsen T, Moran JV, Mulder N, Pollara VJ, Ponting CP, Schuler G, Schultz J, Slater G, Smit AF, Stupka E, Szustakowski J, Thierry-Mieg D, Thierry-Mieg J, Wagner L, Wallis J, Wheeler R, Williams

- A, Wolf YI, Wolfe KH, Yang SP, Yeh RF, Collins F, Guyer MS, Peterson J, Felsenfeld A, Wetterstrand KA, Patrinos A, Morgan MJ, de Jong P, Catanese JJ, Osoegawa K, Shizuya H, Choi S, Chen YJ. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001; 409: 860-921
- 14 Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, Smith HO, Yandell M, Evans CA, Holt RA, Gocayne JD, Amanatides P, Ballew RM, Huson DH, Wortman JR, Zhang Q, Kodira CD, Zheng XH, Chen L, Skupski M, Subramanian G, Thomas PD, Zhang J, Gabor Miklos GL, Nelson C, Broder S, Clark AG, Nadeau J, McKusick VA, Zinder N, Levine AJ, Roberts RJ, Simon M, Slayman C, Hunkapiller M, Bolanos R, Delcher A, Dew I, Fasulo D, Flanigan M, Florea L, Halpern A, Hanchenalli S, Kravitz S, Levy S, Mobarry C, Reinert K, Remington K, Abu-Threideh J, Beasley E, Biddick K, Bonazzi V, Brandon R, Cargill M, Chandramouliswaran I, Charlab R, Chaturvedi K, Deng Z, Di Francesco V, Dunn P, Eilbeck K, Evangelista C, Gabrielian AE, Gan W, Ge W, Gong F, Gu Z, Guan P, Heiman TJ, Higgins ME, Ji RR, Ke Z, Ketchum KA, Lai Z, Lei Y, Li Z, Li J, Liang Y, Lin X, Lu F, Merkulov GV, Milshina N, Moore HM, Naik AK, Narayan VA, Neelam B, Nusskern D, Rusch DB, Salzberg S, Shao W, Shue B, Sun J, Wang Z, Wang A, Wang X, Wang J, Wei M, Wides R, Xiao C, Yan C, Yao A, Ye J, Zhan M, Zhang W, Zhang H, Zhao Q, Zheng L, Zhong F, Zhong W, Zhu S, Zhao S, Gilbert D, Baumhueter S, Spier G, Carter C, Cravchik A, Woodage T, Ali F, An H, Awe A, Baldwin D, Baden H, Barnstead M, Barrow I, Beeson K, Busam D, Carver A, Center A, Cheng ML, Curry L, Danaher S, Davenport L, Desilets R, Dietz S, Dodson K, Doup L, Ferriera S, Garg N, Gluecksmann A, Hart B, Haynes J, Haynes C, Heiner C, Hladun S, Hostin D, Houck J, Howland T, Ibegwam C, Johnson J, Kalush F, Kline L, Koduru S, Love A, Mann F, May D, McCawley S, McIntosh T, McMullen I, Moy M, Moy L, Murphy B, Nelson K, Pfannkoch C, Pratts E, Puri V, Qureshi H, Reardon M, Rodriguez R, Rogers YH, Romblad D, Ruhfel B, Scott R, Sitter C, Smallwood M, Stewart E, Strong R, Suh E, Thomas R, Tint NN, Tse S, Vech C, Wang G, Wetter J, Williams S, Williams M, Windsor S, Winn-Deen E, Wolfe K, Zaveri J, Zaveri K, Abril JF, Guigo R, Campbell MJ, Sjolander KV, Karlak B, Kejariwal A, Mi H, Lazareva B, Hatton T, Narechania A, Diemer K, Muruganujan A, Guo N, Sato S, Bafna V, Istrail S, Lippert R, Schwartz R, Walenz B, Yoosaph S, Allen D, Basu A, Baxendale J, Blick L, Caminha M, Carnes-Stine J, Caulk P, Chiang YH, Coyne M, Dahlke C, Mays A, Dombroski M, Donnelly M, Ely D, Esparham S, Fosler C, Gire H, Glanowski S, Glasser K, Glodek A, Gorokhov M, Graham K, Gropman B, Harris M, Heil J, Henderson S, Hoover J, Jennings D, Jordan C, Jordan J, Kasha J, Kagan L, Kraft C, Levitsky A, Lewis M, Liu X, Lopez J, Ma D, Majoros W, McDaniel J, Murphy S, Newman M, Nguyen T, Nguyen N, Nodell M, Pan S, Peck J, Peterson M, Rowe W, Sanders R, Scott J, Simpson M, Smith T, Sprague A, Stockwell T, Turner R, Venter E, Wang M, Wen M, Wu D, Wu M, Xia A, Zandieh A, Zhu X. The sequence of the human genome. *Science* 2001; 291: 1304-1351
 - 15 Weir B, Zhao X, Meyerson M. Somatic alterations in the human cancer genome. *Cancer Cell* 2004; 6: 433-438
 - 16 Brennan C, Zhang Y, Leo C, Feng B, Cauwels C, Aguirre AJ, Kim M, Protopopov A, Chin L. High-resolution global profiling of genomic alterations with long oligonucleotide microarray. *Cancer Res* 2004; 64: 4744-4748
 - 17 Lucito R, Healy J, Alexander J, Reiner A, Esposito D, Chi M, Rodgers L, Brady A, Sebat J, Troge J, West JA, Rostan S, Nguyen KC, Powers S, Ye KQ, Olshen A, Venkatraman E, Norton L, Wigler M. Representational oligonucleotide microarray analysis: a high-resolution method to detect genome copy number variation. *Genome Res* 2003; 13: 2291-2305
 - 18 Ishkanian AS, Malloff CA, Watson SK, DeLeeuw RJ, Chi B, Coe BP, Snijders A, Albertson DG, Pinkel D, Marra MA, Ling V, MacAulay C, Lam WL. A tiling resolution DNA microarray with complete coverage of the human genome. *Nat Genet* 2004; 36: 299-303
 - 19 Bignell GR, Huang J, Greshock J, Watt S, Butler A, West S, Grigorova M, Jones KW, Wei W, Stratton MR, Futreal PA, Weber B, Shaper MH, Wooster R. High-resolution analysis of DNA copy number using oligonucleotide microarrays. *Genome Res* 2004; 14: 287-295
 - 20 Zhao X, Li C, Paez JG, Chin K, Janne PA, Chen TH, Girard L, Minna J, Christiani D, Leo C, Gray JW, Sellers WR, Meyerson M. An integrated view of copy number and allelic alterations in the cancer genome using single nucleotide polymorphism arrays. *Cancer Res* 2004; 64: 3060-3071
 - 21 Wang TL, Maierhofer C, Speicher MR, Lengauer C, Vogelstein B, Kinzler KW, Velculescu VE. Digital karyotyping. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 16156-16161
 - 22 Volik S, Zhao S, Chin K, Brebner JH, Herndon DR, Tao Q, Kowbel D, Huang G, Lapuk A, Kuo WL, Magrane G, De Jong P, Gray JW, Collins C. End-sequence profiling: sequence-based analysis of aberrant genomes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 7696-7701
 - 23 Lindblad-Toh K, Tanenbaum DM, Daly MJ, Winchester E, Lui WO, Villapakkam A, Stanton SE, Larsson C, Hudson TJ, Johnson BE, Lander ES, Meyerson M. Loss-of-heterozygosity analysis of small-cell lung carcinomas using single-nucleotide polymorphism arrays. *Nat Biotechnol* 2000; 18: 1001-1005
 - 24 Mei R, Galipeau PC, Prass C, Berno A, Ghandour G, Patil N, Wolff RK, Chee MS, Reid BJ, Lockhart DJ. Genome-wide detection of allelic imbalance using human SNPs and high-density DNA arrays. *Genome Res* 2000; 10: 1126-1137
 - 25 Janne PA, Li C, Zhao X, Girard L, Chen TH, Minna J, Christiani DC, Johnson BE, Meyerson M. High-resolution single-nucleotide polymorphism array and clustering analysis of loss of heterozygosity in human lung cancer cell lines. *Oncogene* 2004; 23: 2716-2726
 - 26 Wang ZC, Lin M, Wei LJ, Li C, Miron A, Lodeiro G, Harris L, Ramaswamy S, Tanenbaum DM, Meyerson M, Iglehart JD, Richardson A. Loss of heterozygosity and its correlation with expression profiles in subclasses of invasive breast cancers. *Cancer Res* 2004; 64: 64-71
 - 27 Pollack JR, Sorlie T, Perou CM, Rees CA, Jeffrey SS, Lonning PE, Tibshirani R, Botstein D, Borresen-Dale

名词解释

Oncogenome: 指在基因组水平上研究肿瘤发生发展过程中各种结构的改变及所导致的功能异常的分支学科。研究内容涉及肿瘤易感基因的全面筛查和鉴定、肿瘤基因组不稳定、基因表达谱变化以及通过基因组研究筛选新的诊断指标、治疗靶标等。

同行评价
本文内容充实, 引述全面, 有一定的可读性和指导意义.

- AL, Brown PO. Microarray analysis reveals a major direct role of DNA copy number alteration in the transcriptional program of human breast tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 12963-12968
- 28 Wolf M, Mousses S, Hautaniemi S, Karhu R, Huusko P, Allinen M, Elkahoulou A, Monni O, Chen Y, Kallioniemi A, Kallioniemi OP. High-resolution analysis of gene copy number alterations in human prostate cancer using CGH on cDNA microarrays: impact of copy number on gene expression. *Neoplasia* 2004; 6: 240-247
- 29 Kauraniemi P, Kuukasjarvi T, Sauter G, Kallioniemi A. Amplification of a 280-kilobase core region at the ERBB2 locus leads to activation of two hypothetical proteins in breast cancer. *Am J Pathol* 2003; 163: 1979-1984
- 30 Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, Teague J, Woffendin H, Garnett MJ, Bottomley W, Davis N, Dicks E, Ewing R, Floyd Y, Gray K, Hall S, Hawes R, Hughes J, Kosmidou V, Menzies A, Mould C, Parker A, Stevens C, Watt S, Hooper S, Wilson R, Jayatilake H, Gusterson BA, Cooper C, Shipley J, Hargrave D, Pritchard-Jones K, Maitland N, Chenevix-Trench G, Riggins GJ, Bigner DD, Palmieri G, Cossu A, Flanagan A, Nicholson A, Ho JW, Leung SY, Yuen ST, Weber BL, Seigler HF, Darrow TL, Paterson H, Marais R, Marshall CJ, Wooster R, Stratton MR, Futreal PA. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; 417: 949-954
- 31 Brose MS, Volpe P, Feldman M, Kumar M, Rishi I, Guerrero R, Einhorn E, Herlyn M, Minna J, Nicholson A, Roth JA, Albelda SM, Davies H, Cox C, Brignell G, Stephens P, Futreal PA, Wooster R, Stratton MR, Weber BL. BRAF and RAS mutations in human lung cancer and melanoma. *Cancer Res* 2002; 62: 6997-7000
- 32 Naoki K, Chen TH, Richards WG, Sugarbaker DJ, Meyerson M. Missense mutations of the BRAF gene in human lung adenocarcinoma. *Cancer Res* 2002; 62: 7001-7003
- 33 Rajagopalan H, Bardelli A, Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B, Velculescu VE. Tumorigenesis: RAF/RAS oncogenes and mismatch-repair status. *Nature* 2002; 418: 934
- 34 Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, Harris PL, Haserlat SM, Supko JG, Haluska FG, Louis DN, Christiani DC, Settleman J, Haber DA. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350: 2129-2139
- 35 Paez JG, Janne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, Herman P, Kaye FJ, Lindeman N, Boggon TJ, Naoki K, Sasaki H, Fujii Y, Eck MJ, Sellers WR, Johnson BE, Meyerson M. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304: 1497-1500
- 36 Wang Z, Shen D, Parsons DW, Bardelli A, Sager J, Szabo S, Ptak J, Silliman N, Peters BA, van der Heijden MS, Parmigiani G, Yan H, Wang TL, Riggins G, Powell SM, Willson JK, Markowitz S, Kinzler KW, Vogelstein B, Velculescu VE. Mutational analysis of the tyrosine phosphatome in colorectal cancers. *Science* 2004; 304: 1164-1166
- 37 Samuels Y, Wang Z, Bardelli A, Silliman N, Ptak J, Szabo S, Yan H, Gazdar A, Powell SM, Riggins GJ, Willson JK, Markowitz S, Kinzler KW, Vogelstein B, Velculescu VE. High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. *Science* 2004; 304: 554
- 38 Bachman KE, Argani P, Samuels Y, Silliman N, Ptak J, Szabo S, Konishi H, Karakas B, Blair BG, Lin C, Peters BA, Velculescu VE, Park BH. The PIK3CA gene is mutated with high frequency in human breast cancers. *Cancer Biol Ther* 2004; 3: 772-775
- 39 Ma YY, Wei SJ, Lin YC, Lung JC, Chang TC, Whang-Peng J, Liu JM, Yang DM, Yang WK, Shen CY. PIK3CA as an oncogene in cervical cancer. *Oncogene* 2000; 19: 2739-2744
- 40 Bardelli A, Parsons DW, Silliman N, Ptak J, Szabo S, Saha S, Markowitz S, Willson JK, Parmigiani G, Kinzler KW, Vogelstein B, Velculescu VE. Mutational analysis of the tyrosine kinome in colorectal cancers. *Science* 2003; 300: 949
- 41 Miller VA, Kris MG, Shah N, Patel J, Azzoli C, Gomez J, Krug LM, Pao W, Rizvi N, Pizzo B, Tyson L, Venkatraman E, Ben-Porat L, Memoli N, Zakowski M, Rusch V, Heelan RT. Bronchioloalveolar pathologic subtype and smoking history predict sensitivity to gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1103-1109
- 42 Stephens P, Hunter C, Bignell G, Edkins S, Davies H, Teague J, Stevens C, O'Meara S, Smith R, Parker A, Barthorpe A, Blow M, Brackenbury L, Butler A, Clarke O, Cole J, Dicks E, Dike A, Drozd A, Edwards K, Forbes S, Foster R, Gray K, Greenman C, Halliday K, Hills K, Kosmidou V, Lugg R, Menzies A, Perry J, Petty R, Raine K, Ratford L, Shepherd R, Small A, Stephens Y, Tofts C, Varian J, West S, Widaa S, Yates A, Bressan F, Cooper CS, Flanagan AM, Knowles M, Leung SY, Louis DN, Looijenga LH, Malkowicz B, Pierotti MA, Teh B, Chenevix-Trench G, Weber BL, Yuen ST, Harris G, Goldstraw P, Nicholson AG, Futreal PA, Wooster R, Stratton MR. Lung cancer: intragenic ERBB2 kinase mutations in tumours. *Nature* 2004; 431: 525-526
- 43 武珊珊, 刘吉福, 王明荣. 食管、贲门癌染色体异常分析及意义. *世界华人消化杂志* 2003; 11: 681-684
- 44 Brenner S, Johnson M, Bridgman J, Golda G, Lloyd DH, Johnson D, Luo S, McCurdy S, Foy M, Ewan M, Roth R, George D, Eletr S, Albrecht G, Vermaas E, Williams SR, Moon K, Burcham T, Pallas M, DuBridge RB, Kirchner J, Fearon K, Mao J, Corcoran K. Gene expression analysis by massively parallel signature sequencing (MPSS) on microbead arrays. *Nat Biotechnol* 2000; 18: 630-634
- 45 Mitra RD, Shendure J, Olejnik J, Edyta-Krzyszanska-Olejnik, Church GM. Fluorescent in situ sequencing on polymerase colonies. *Anal Biochem* 2003; 320: 55-65
- 46 Shendure J, Mitra RD, Varma C, Church GM. Advanced sequencing technologies: methods and goals. *Nat Rev Genet* 2004; 5: 335-344

编辑 程剑侠 电编 郭海丽