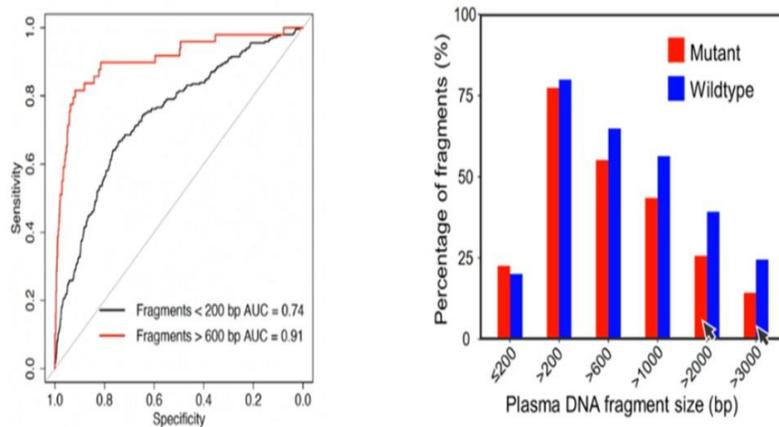


DNA甲基化的奇幻世界 超越基因序列的 新一代疾病檢測

DNA 甲基化是一種影響基因功能和表現的表觀遺傳機制。這種機制通過調節基因表現，以蛋白質的招募或轉錄因子的抑制與 DNA 的結合為途徑。我們發現，DNA 甲基化的異常變化與多種疾病相關，尤其是在腫瘤的發生、發展、進展和復發中發揮了重要的調節作用。這也讓現今學者意識到腫瘤相關甲基化模式的認識有助於疾病的早期檢測。

香港中文大學李嘉誠健康科學研究所的盧博士分享了他們在血漿中長 cfDNA 直接甲基化分析方面的最新研究成果。我們一般通常認為 cfDNA 主要由約170 bp 的短分子組成，但盧博士的團隊通過使用 PacBio 長讀、單分子實時測序方法，發現在孕婦的血漿樣本中存在相當大的長分子群，大小範圍達到 kbp。這些長分子在懷孕期間增加，顯示它們不僅具有生物學作用，而且對測序可能提供完整的胎兒或母體單倍型以及組織相關信息，具有重要意義。

Performance of the tissue-of-origin analysis using short and long plasma DNA molecules

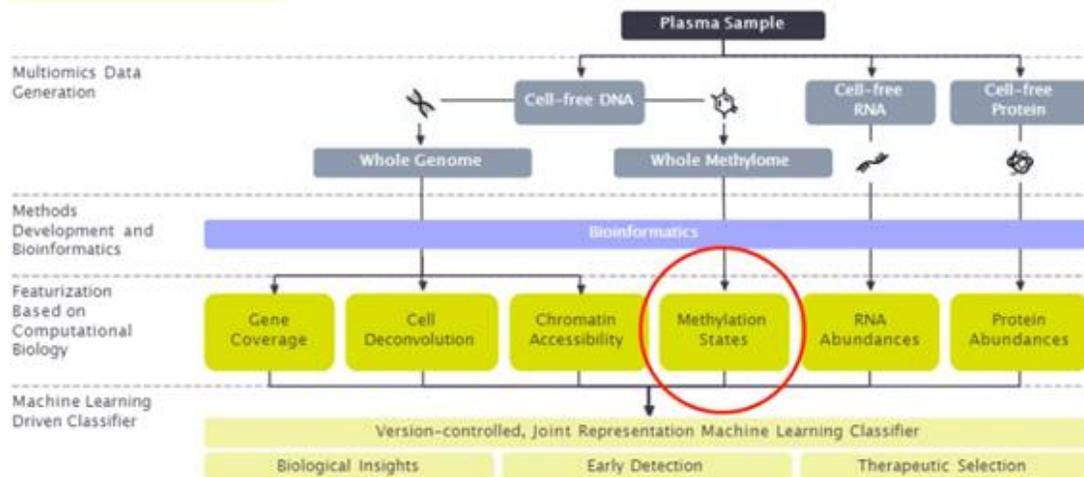


(圖一, 使用短讀和長讀的血漿 DNA 分子進行組織起源分析的性能。左側的圖表以 ROC 曲線評估兩種不同大小的 DNA 片段 (<200 bp 和 >600 bp) 在特異性和靈敏度方面的表現。右側的柱狀圖顯示了不同大小範圍內突變型和 WT 血漿 DNA 片段的百分比。)

為了推斷甲基化，盧博士的團隊以長讀 PacBio 數據中核苷酸信號之間的脈衝延遲，開發了整體動力學 (HK) 模型。這個模型使用 AI 對已知甲基化和非甲基化分子進行訓練，可以直接應用於天然 DNA，無需在測序前進行任何化學或酶促轉化。與亞硫酸氫鹽測序進行比較，顯示出在不同組織和細胞系中的良好一致性。

他們成功地應用 HK 模型來研究 cfDNA 的甲基化狀態，評估單個分子的母體或胎兒起源，並利用較長分子上豐富的 CpG 位點更可靠地估計甲基化模式。這種技術不僅為 NIPT 和腫瘤學提供了應用可能性，還為癌症患者的早期檢測提供了新途徑。

Our comprehensive discovery platform



(圖二, 紅圈部分指向“Methylation States”。這表示在多組數據生成過程中, 該平台能夠分析和解釋 DNA 甲基化狀態。甲基化狀態是一種表觀遺傳學變化, 影響基因的活性而不改變 DNA 序列。)

另一方面, 多體學血檢公司 Freenome 首席科學官 Jimmy Lin 博士正在領導開發基於多組學方法的早期癌症檢測和篩查解決方案。他們的血液測試首先聚焦於結直腸癌, 這是美國第二大致命癌症, 但在早期發現時, 可以高度治療。Lin 博士指出, 癌症的異質性需要結合多種分析物進行有效的早期檢測, 並強調了在不同疾病階段提供更多信息的重要性。Freenome 的平台整合了蛋白質組學、轉錄組學、基因組學和表觀基因組學的信息, 以機器學習分類器進行分析。Lin 博士特別關注甲基化, 並強調了如何結合這些信息以及考慮基因組學的非甲基化數據可以提供更準確的癌症檢測。

DNA 甲基化的研究為我們提供了深入理解基因調控的重要途徑。隨著科學技術的不斷進步，我們有望開發更有效的腫瘤早期檢測方法，並且針對 DNA 甲基化的異常變化開發更為精準的治療策略。因此，對腫瘤相關甲基化模式的進一步研究不僅有助於深化對基因調節的認識，更為醫學領域提供了寶貴的資訊，推動我們朝著更精準、個體化的醫學治療方向邁進。

References:

1. Yu, S. C. Y., et al. (2021). Single-molecule sequencing reveals a large population of long cell-free DNA molecules in maternal plasma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118(50), e2114937118.
2. Tse, O. Y. O., et al. (2021). Genome-wide detection of cytosine methylation by single molecule real-time sequencing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118(5), e2019768118.
3. Menon, U., et al. (2021). Ovarian cancer population screening and mortality after long-term follow-up in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *The Lancet*, 397(10290), 2182–2193.