

探討胰臟癌患者基因變異位點於不同人種差異與其功能性預測

Germline Variants in Pancreatic Cancer: the difference among populations and functional prediction

學生 | 呂庭誼 指導教授 | 盧子彬 副教授

前言

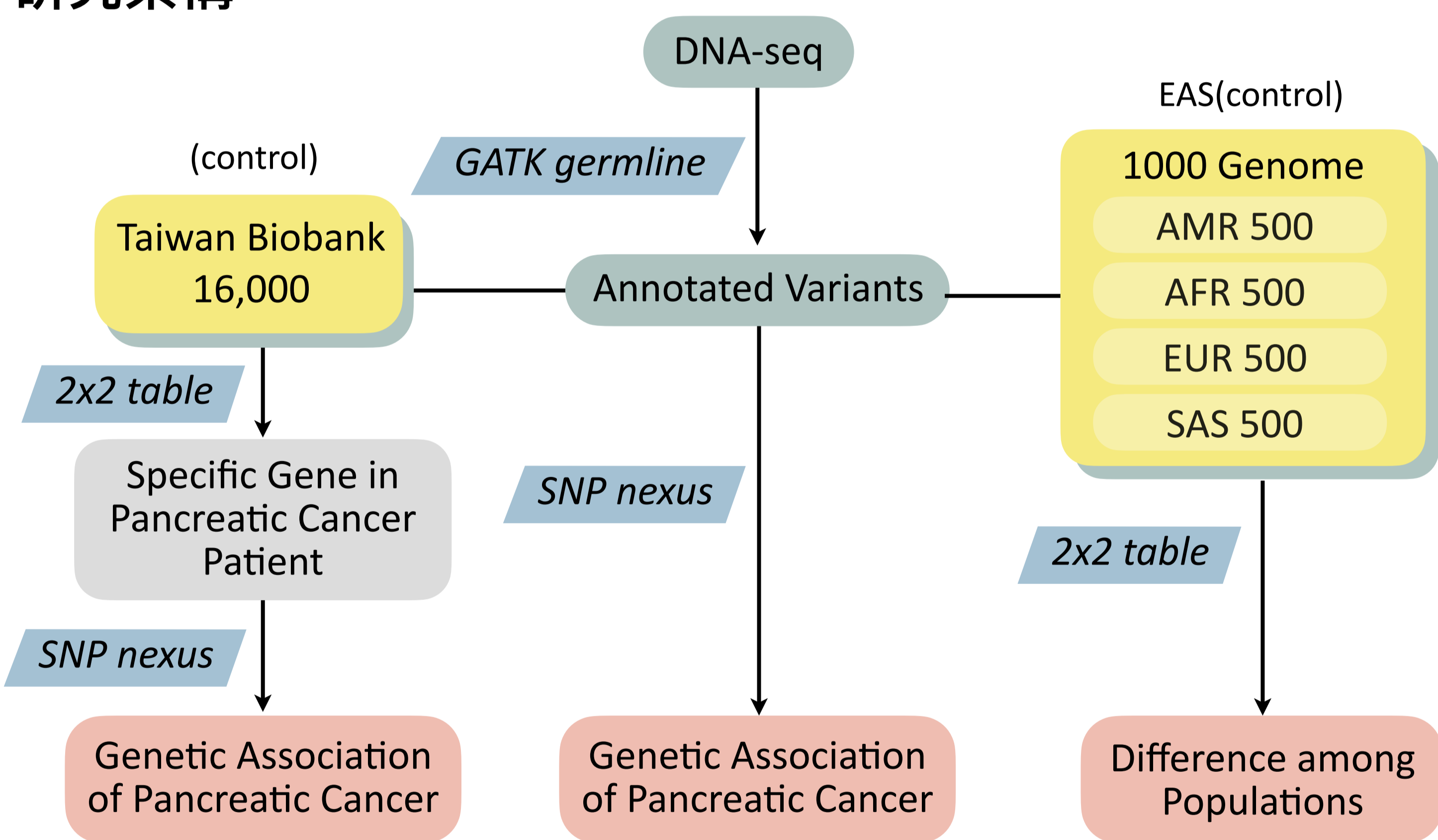
根據GLOBOCAN在2020年的統計，胰臟癌在全球是第十二常見的癌症，卻是導致全球癌症死亡的第七大原因，由於胰臟沒有痛覺神經，容易延誤治療，故胰臟癌在全球預後差、存活率不佳。約九成的胰臟癌有基因異常，經研究證實KRAS、TP53、SMAD4、CDKN2A為四個常見與胰臟癌相關之基因，且在接受根治手術並輔助化療的患者中，於這四個驅動基因突變較少的患者往往有更好的預後（Hayashi, H. et al, 2017）。其餘部分遺傳基因改變也可能提高得到胰臟癌、其他癌症及健康問題的風險，像是BRCA1, BRCA2突變易引起的遺傳性乳癌及卵巢癌；PALB2和遺傳性乳癌；PRSS1突變易引起的家族性胰臟炎等（American Cancer Society, 2017）。本研究旨在比較胰臟癌患者基因變異位點於臺灣一般人與不同人種間的差異，及其功能性預測。

研究設計

樣本來源

- 取用來自國立臺灣大學醫學院附設醫院4名胰臟癌患者之基因定序檔。
- 臺灣人體生物資料庫Taiwan Biobank，總個案數16,000人。
- 1000Genome Phase3 Analysis五大人種：
East Asian(EAS), Ad Mixed American(AMR), African(AFR),
European(EUR), South Asian(SAS)，各人種平均為500人，總數2,504人。

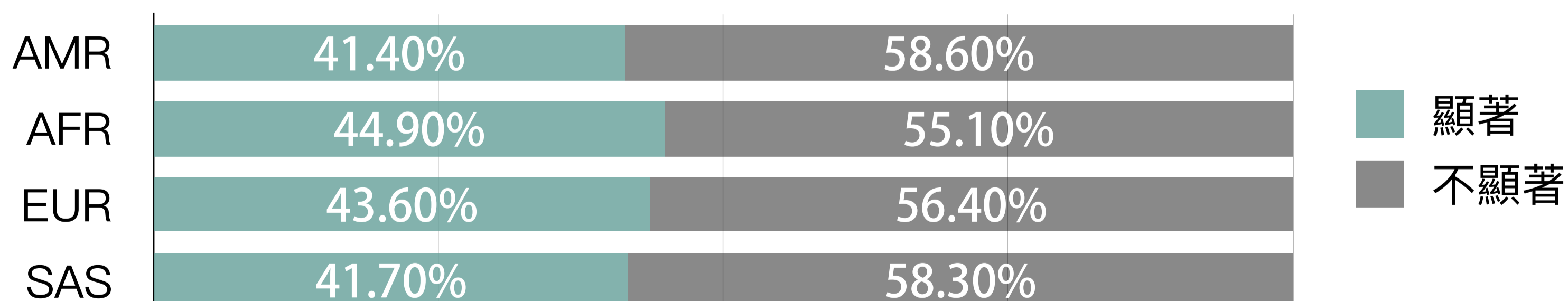
研究架構



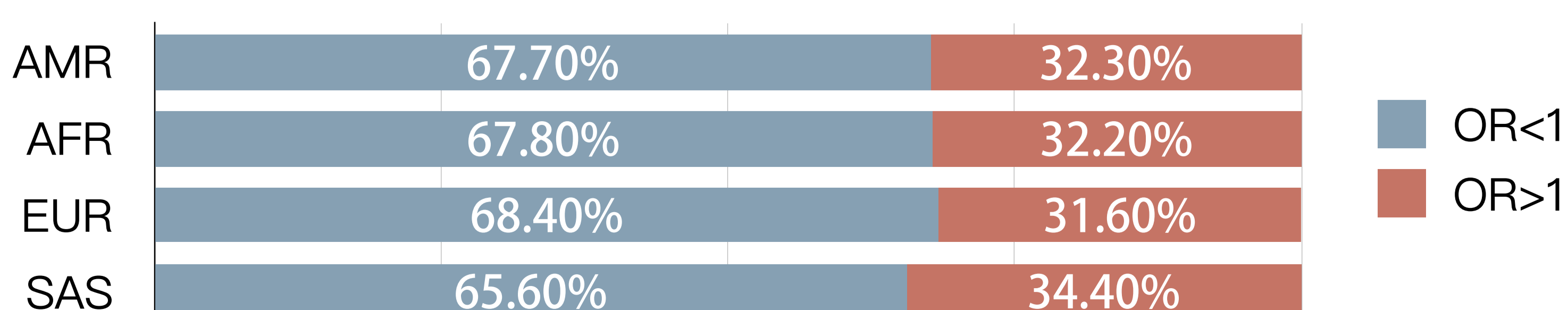
研究結果

臺灣胰臟癌患者變異位點於不同人種之差異

以四名臺灣胰臟癌患者經由gatk germline流程產生之變異位點進行後續分析，總計41,538個變異位點。因臺灣人於1000Genome被歸類至East Asian (EAS)，故進行人種比較時選擇EAS作為對照組，利用每個變異位點於EAS和其餘四個人種AMR, AFR, EUR, SAS之ALT allele frequency作列聯表進而比較胰臟癌患者之變異位點於不同人種族群比例分佈機率有無差異。



▲圖1：胰臟癌患者變異位點在EAS和不同人種間族群比例之顯著差異分佈

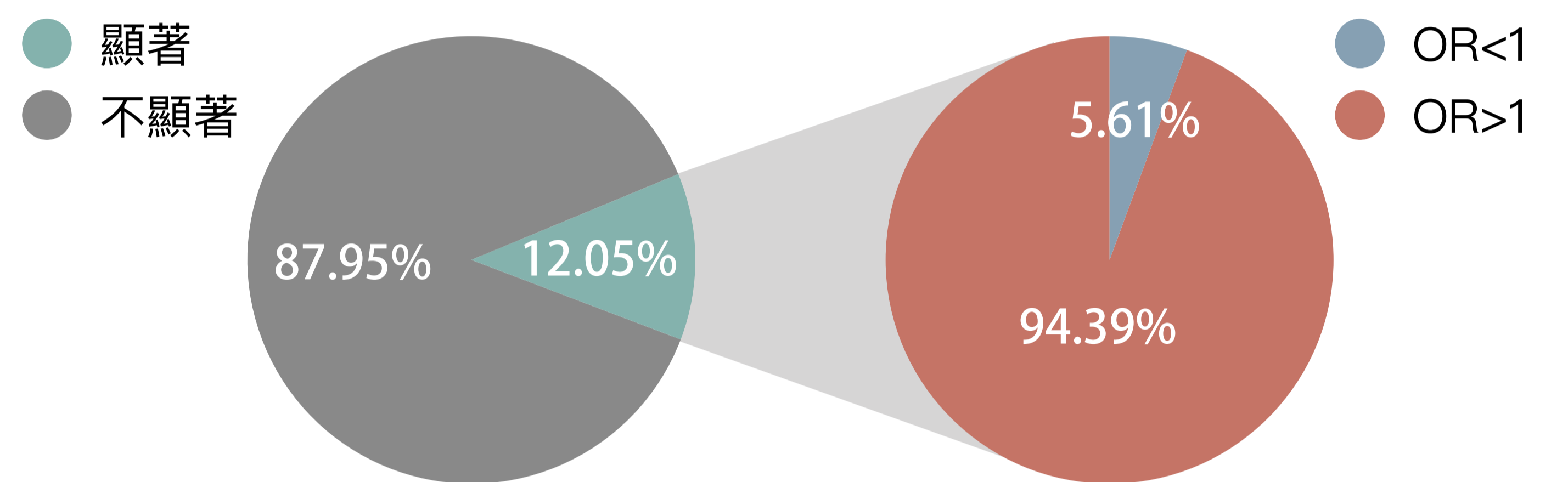


▲圖2：圖1顯著差異之變異位點於不同人種間存在勝算比分佈

和East Asian(EAS)族群比例分佈機率上有最多顯著差異變異位點之人種，依序為AFR, EUR, SAS, AMR。這些具顯著差異之變異位點中，於四大人種又皆有約70%的變異位點在EAS中存在之勝算比較高。

於臺灣胰臟癌患者特定出現之變異位點

以四名臺灣胰臟癌病患作為實驗組(Case)，選用VariED提供之Taiwan Biobank作為一般臺灣人對照組(Control)，利用每個變異位點於Taiwan Biobank之ALT allele frequency和Case組作列聯表進行相關性分析，進而找出有無於臺灣胰臟癌患者特定出現之變異位點。



▲圖3：患者與一般臺灣人對照組顯著差異分佈與其勝算比

在臺灣胰臟癌患者和Taiwan Biobank對照組之族群比例分佈具顯著差異的變異位點共有5,005個，不具顯著差異共有36,533個。其中具顯著差異的變異位點，在患者存在勝算比較高的共有4,724個，當中亦包含基因TP53, BRCA1, BRCA2, PALB2, PRSS1。

臺灣胰臟癌患者變異位點之功能性預測

進行功能性預測後，臺灣胰臟癌患者之變異位點有多個屬於KRAS, CDKN2A, TP53, BRCA1, BRCA2, PALB2, PRSS1。患者與對照組之族群分佈比例具顯著差異的變異位點也有與胰臟癌相關基因，如：TP53, BRCA1, BRCA2, PALB2, PRSS1，且於胰臟癌患者存在之勝算比遠大於一般臺灣人。Genetic Association of Complex Diseases and Disorders (GAD) 亦顯示其基因表現型與胰臟癌有關共有95個變異位點。 Tool: SNP nexus (GRCh37/hg19)

SNP	chr	ref	alt	Gene	OR
rs4362222	12	C	T	KRAS	Inf
rs146896509	15	C	T	TP53BP1	252.70
rs80357012	17	T	G	BRCA1	503.10
rs80358694	13	A	C	BRCA2	433.10
rs3809683	16	T	C	PALB2	27.77
rs527269364	4	T	C	TMPRSS11B	1006.54
rs147366981	7	C	T	PRSS1	1020.06

▲表1：屬於與胰臟癌相關基因之臺灣胰臟癌患者變異位點

結論

胰臟癌患者變異位點在患者和臺灣人之族群分佈比例具顯著差異的共有約12%，經功能性預測後確實出現與胰臟癌相關基因：TP53, BRCA1, BRCA2, PALB2, PRSS1。胰臟癌患者之變異位點，相較東亞EAS人種，差異依序為：非洲AFR>歐洲EUR>南亞SAS>多裔美國人AMR。

討論

- 患者與一般臺灣對照組具顯著差異之變異位點中沒有出現與胰臟癌最具代表性相關之KRAS, CDKN2A和SMAD4基因之原因是對照組Referenc中沒有相對應的變異位點資料。
- 因選定患者只有臺灣人，且在1000Genome計畫中歸屬於EAS東亞人種，故以EAS作為對照組在比較人種間差異時，可能存在族群差異誤差。