

· 综述 ·

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2024.09.009

拷贝数变异在卵巢癌中的研究进展

孙梦娜, 徐盈, 任晨璐, 闫雨帆, 陈志浩, 杨红[✉]

(空军军医大学第一附属医院妇产科, 陕西 西安 710032)

【摘要】 遗传变异是导致癌症发生和发展的重要因素之一。拷贝数变异是遗传多样性的重要来源, 在结构上表现为基因的扩增或缺失, 与肿瘤的发生和发展有关。采用高通量测序和基因芯片技术可以检测拷贝数的变异情况, 提供相关的肿瘤分子特征、预后和治疗相关的信息, 有利于临床上对患者进行更准确的诊断和治疗决策。卵巢癌在女性生殖系统疾病中的病死率极高, 了解其发病机制对提高卵巢癌患者的生存率至关重要。目前拷贝数变异在卵巢癌中的具体作用和机制仍然不清楚, 文章就现有的研究结果对与卵巢癌相关的拷贝数变异进行综述, 以为卵巢癌的预防、诊断及治疗等方面提供新的思路和方法。

【关键词】 拷贝数变异; 卵巢肿瘤; 高通量测序; 基因芯片; 遗传变异

Research progress in copy number variation in ovarian cancer

SUN Mengna, XU Ying, REN Chenlu, YAN Yufan, CHEN Zhihao, YANG Hong[✉]

(Department of Gynecology and Obstetrics, the First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, China)

Corresponding author: YANG Hong, E-mail: yanghong@fmmu.edu.cn

【Abstract】 Genetic variation is one of the important factors leading to the incidence and development of cancer. Copy number variation is an important source of genetic diversity, which can be expressed as gene amplification or deletion in structure, and is related to the occurrence and development of different tumors. High-throughput sequencing and gene chip technology can be adopted to detect the variation of copy number, and provide relevant information about tumor molecular characteristics, prognosis and treatment, which is conducive to more accurate diagnosis and treatment decisions for patients in clinical practice. Ovarian cancer is one of the female reproductive system diseases with the highest mortality rate. Understanding its pathogenesis is of significance for improving the survival rate of ovarian cancer. At present, the specific role and mechanism of copy number variation in ovarian cancer are still unclear. In this article, relevant copy number variation in ovarian cancer was reviewed based on the existing research results, aiming to provide novel ideas and methods for the prevention, diagnosis and treatment of ovarian cancer.

【Key words】 Copy number variation; Ovarian cancer; High-throughput sequencing; Gene chip; Genetic variation

卵巢癌在妇科恶性肿瘤中极具致命性, 其早期病变不易发现, 晚期缺乏有效的治疗手段, 具有耐药、复发率和病死率高的特点, 严重性不容忽视^[1]。深入了解其发病机制, 可以提高对卵巢癌的早期诊断和治疗效果^[2]。拷贝数变异 (copy number variation, CNV) 指染色体上 DNA 片段的重复扩增或缺失, 属于结构变异, 可导致包括恶性肿瘤在内的复杂疾病发生和发展^[3-4]。近年来, 关于肿瘤与 CNV 关系的研究不断, 但在肿瘤中的具体作用机制和特点尚未明确和总结^[5]。本文重点探讨 CNV 与卵巢癌的关系, 旨在为制定个体化治疗

策略和提高卵巢癌患者生存率提供参考。

1 CNV 在肿瘤中的相关研究

1.1 CNV 增加肿瘤的易患性

CNV 是遗传多样性的重要来源, 可促进肿瘤发生和进展^[6-7]。Hashemi 等^[8]利用荟萃分析得出的数据表明, 载脂蛋白 B mRNA 编辑催化多肽样 3 (apolipoprotein B mRNA-editing catalytic polypeptide-like 3, APOBEC3) 基因家族的拷贝数缺失与乳腺癌易患性增加明显相关。Wang 等^[9]通过对公共数

收稿日期: 2024-03-21

基金项目: 国家自然科学基金 (82172993); 陕西省创新平台 (2023PT-07)

作者简介: 孙梦娜, 硕士研究生, 研究方向: 妇科肿瘤, E-mail: 15581944330@163.com; 杨红, 通信作者, 教授, 主任医师, 研究方向: 妇科肿瘤, E-mail: yanghong@fmmu.edu.cn

数据库的数据挖掘和病例对照研究,发现携带 HLA-DQB1 基因拷贝数扩增的个体发生结肠癌的风险降低。Jin 等^[10]基于全基因组单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 阵列,在染色体 2p24.3 处发现了一种常见的拷贝数缺失现象,这与前列腺癌的发生风险相关。他们还在 20p13 区发现了位于信号调节蛋白 β -1 (signal-regulatory protein beta-1, SIRPB1) 基因内部长 32.3 kb 的拷贝数多态性 2454 序列 (copy-number polymorphism, CNP2454) 与前列腺癌的侵袭性相关,推测染色体 20p13 区位点的遗传变异可能是导致前列腺癌进展的原因。CNV 可能与肿瘤的易患性相关,增加患者发病风险。

1.2 CNV 加速肿瘤进展

O'Malley 等^[11]发现前列腺癌中拷贝数缺失比扩增常见,染色体 21q21.2-21q21.3 上 2.7 Mb 区域的缺失,会导致跨膜丝氨酸蛋白酶 2 (transmembrane serine proteinase 2, TMPRSS2) 与 E-26 转化特异性相关基因 (E26 transformation-specific-related gene, ERG) 融合,形成 TMPRSS2-ERG 基因,此融合基因可增加细胞增殖和迁移,与前列腺癌的严重性相关。Tanaka 等^[12]通过多组学整合方法发现,结肠癌存在染色体 7p 和 7q 区拷贝数扩增,17p 和 22q 区拷贝数缺失。上述区域位点的 CNV 会加快转移性肿瘤的进展^[13]。Behroozi 等^[14]通过检测 42 例胃癌患者的作用于 RNA 的腺苷脱氨酶 (adenosine deaminase acting in RNA, ADAR) 基因和 CNV 情况,发现 ADAR 在胃癌中高表达,其基因拷贝数多扩增,ADAR 高表达和拷贝数扩增的胃癌患者肿瘤体积更大、肿瘤分期更高,该结果提示 ADAR 的表达和 CNV 在胃癌的 III 期至 IV 期进展中起着重要作用。Carron 等^[15]通过微阵列分析,发现含有癌基因 FGF18 的 5q35.1 区的拷贝数缺失导致口咽癌患者的总生存期更差,含有细胞周期蛋白依赖性激酶 (cyclin dependent kinase, CDK) 10 的 16q24.3 区和参与端粒维持的 RAD18 基因的 3p25.3 区的拷贝数缺失导致口咽癌患者的总生存期更好。该研究还表明,在头颈癌中 9p13.3 区的 PTENP1 基因拷贝数缺失抑制了肿瘤细胞增殖和迁移。CNV 与肿瘤的增殖、迁移、严重性及患者预后密切相关,其中包括前列腺癌中的 TMPRSS2-ERG 基因融合、结肠癌的染色体 7p 和 7q 扩增、胃癌中 ADAR 基因的高表达和扩增,以及口咽癌中 FGF18、CDK10 和 RAD18 基因的拷贝数缺失与患者生存期的关联。CNV 与肿瘤

细胞的增殖、迁移相关,对患者的病情进展及预后有一定影响,可考虑作为肿瘤进展及患者预后评价的标志物。

1.3 CNV 影响肿瘤靶向治疗的效果

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 在肺癌中病死率位居前位,酪氨酸酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKI) 可用于 NSCLC 的治疗。He 等^[16]发现,染色体 1p13.1-p13.3 拷贝数扩增的 EGFR 突变型 NSCLC 患者对 TKI 的反应较差,染色体 14q13.1-q31.3 拷贝数扩增的患者对 TKI 的反应良好。Wang 等^[17]通过数字 PCR 检测发现,人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) CNV 对指导乳腺癌肿瘤靶向治疗具有重要意义。研究结果表明,染色体 CNV 可成为肿瘤靶向治疗的反应和患者预后的预测指标。

2 CNV 检测方法

CNV 检测技术在肿瘤遗传学和先天性异常产前诊断中应用广泛。目前主要有荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH)、高通量测序、基因芯片及单分子基因测序技术。

2.1 荧光原位杂交技术

FISH 技术主要是利用荧光标记的特异单链 DNA 分子探针,根据碱基互补配对原则来检测细胞和组织内的 RNA 或 DNA^[18],在分子生物和细胞遗传学中应用广泛。FISH 技术安全性和灵敏度高、检测速度较快。然而,FISH 图像往往存在对比度低、细胞边界不清、潜在细胞缺陷等问题,阻碍了细胞的完整识别和有效分割^[19],在检测低拷贝核酸时的有效性有限^[20],常用于对已知基因序列的定位、定性和 CNV 的验证。

2.2 高通量测序技术

高通量测序又称下一代测序 (next-generation sequencing, NGS),可一次性对大量核酸分子进行平行序列测定,产出的测序数据通常超过 100 Mb,可以精确了解每个碱基的变异情况,分辨率高。但该测序过程中使用了 PCR 技术,不可避免地会导致一定程度的精确度缺失。临床应用中,采用高通量测序技术的有全基因组测序 (whole genome sequencing, WGS)、拷贝数测序以及光学基因组图谱 (optical genome mapping, OGM)。WGS 是针对人类个体中完整基因组所有碱基进行的测序,不需要细胞培养步骤,检测时间短,测序信息量

大,结果全面,可应用于基因变异、结构变异检测^[21]。拷贝数测序采用低深度 WGS 的方法来检测 DNA 序列中是否存在结构变异,可从基因组的随机片段中平行测序大量短 DNA 链^[22],由于其检测周期短、通量高、成本低、诊断准确,临床上多用于检测染色体疾病。OGM 通过标记 DNA 分子上特异性的识别序列,再结合图像分析技术来实现完整 DNA 分子上信号模式的可视化分析。这种检测方法分辨率高,能够精确细化变异位置,但对靠近着丝粒等无标记和缺乏参考序列的区域无法检测^[23],临床上可用于肿瘤、遗传病、产前诊断的检测。

2.3 基因芯片技术

基因芯片技术又称 DNA 微阵列。其原理是将固定在相应处理过的载体上有特定序列的 DNA 探针与被标记的待测样品进行杂交,通过杂交信号的强弱分布,来分析有无目的分子及其数量和序列,从而获得受检样品的遗传信息。其中染色体微阵列分析是临床上常使用的相关技术,简单高效、结果准确,但受芯片设计限制,该技术无法有效地检测出染色体的平衡易位和倒位以及特定位点和新发的异常^[24],临床上常被用于肿瘤、遗传病和产前诊断筛查。

2.4 单分子基因测序技术

单分子基因测序可直接对目标序列进行检测,无需进行 PCR 过程,该测序技术不仅可以有效避免因 PCR 偏向性而导致的系统错误,同时保持了 NGS 技术高通量、低成本、测序时间短的优点。但该技术不成熟、检测碱基错误率高,对 CNV 检测适用性不强,不适合大规模应用^[25],目前可应用于基因组学测序、甲基化研究、蛋白质测序检测。

因此,FISH 技术及基因芯片技术测序覆盖程度有限,单分子基因测序技术不成熟,不适合大规模分析,在临床应用中受到限制。相比之下,高通量测序技术速度快、通量高、成本低,可以实现合成和测序同时进行,可适用性广,临床检测应用效果良好。

3 与卵巢癌相关的 CNV

3.1 CNV 与卵巢癌患病风险

根据组织类型可将卵巢肿瘤分为上皮性肿瘤、生殖细胞肿瘤、性索间质瘤及转移性肿瘤,上皮

性卵巢癌 (epithelial ovarian cancer, EOC) 是最常见的组织学类型,其中高级别浆液性卵巢癌 (high-grade serous ovarian cancer, HGSOC) 约占卵巢癌的 70%^[26]。

Reid Brett 等^[27]用 Illumina610k 和 HumanOmni2.5M 阵列对约 3 500 例 EOC 病例和对照组 DNA 中的 CNV 进行全基因组分析,在 610k 阵列组内鉴定出染色体 1p36.33、8p21.2 的拷贝数缺失与 EOC 发生风险降低相关,染色体 1p13.3 区域拷贝数缺失、12p11.21 区域拷贝数扩增、19q13.2 区域拷贝数缺失以及 19q13.42 区域拷贝数扩增与 EOC 发生风险增加相关。在 2.5M 组中鉴定出染色体 2q34 的拷贝数缺失与 EOC 发生低风险相关,5p15.2 拷贝数缺失与高风险相关。1p36.33 的大缺失是唯一与肿瘤转录独立相关的 CNV,携带该片段缺失者患 EOC 的风险降低约 70%,肿瘤组织分析显示,携带者 CDK11 的表达较低。CDK11 参与细胞周期控制、转录调节和凋亡过程^[28],推测 1p36.33 缺失携带者中观察到的 EOC 风险降低可能是通过 CDK11 相关致癌信号传导减少而实现的。另外,在 610k 组中包含细胞色素 P450 家族 2 亚家族 A 成员 (cytochrome P450 family 2 subfamily A member 7, CYP2A7) 基因的染色体 19q13.2 的拷贝数缺失使卵巢癌风险增加,但在 Hakkaart 等^[29]的研究中发现,乳腺癌易感基因 1 (breast cancer susceptibility gene 1, BRCA1) 突变携带者中相同的缺失区域与卵巢癌风险降低相关,因此 CYP2A7 位点缺失的一致检测及其与 EOC 患病风险的相关性值得进一步研究。

Reid Brett 等^[27]的研究集中于常见的 CNV 与 EOC 风险的全基因组分析。之后,DeVries 等^[30]通过使用全基因组分析研究了与卵巢癌风险相关的罕见 CNV,在与 EOC 和 HGSOC 风险相关的非蛋白质编码 DNA 区域内分别发现了 1 707 个和 1 948 个 CNV,在 BRCA1 基因位点上发现了具有高度统计学意义的拷贝数缺失和重复,以及 RAD51C 和 BRCA2 基因 CNV 与卵巢癌风险相关的证据。同时还发现了既往报道中与 EOC 风险无关的关联基因作用,如位于染色体 9q21.11 位点上的 cAMP 依赖性蛋白激酶催化亚基 γ (protein kinase catalytic subunit gamma, PRKACG),其基因拷贝数扩增与所有 EOC 病例的风险降低相关;位于 1p36.21 位点上的细丝蛋白结合 LIM 蛋白 1 (filamin-binding LIM protein 1, FBLIM1),其拷贝数缺失与 EOC 病例的风险增加相关;以及 4q21.23 位点

上的GTPase激活蛋白24 (Rho GTPase activating protein, ARHGAP24), 其基因拷贝数缺失和重复均与HGSOC风险增加相关。此外, Agiannitopoulos等^[31]在癌症患者中发现CNV可以提高诊断率, 卵巢癌患者中CNV占致病变异的6.8%, 基因BRCA1第19外显子缺失是最常见的CNV, 可增加患癌风险。焦孔素 (gasdermins, GSDM) 是孔隙形成效应蛋白家族的成员, Berkel等^[32]发现编码GSDMC和GSDMD蛋白的基因在卵巢癌中拷贝数频繁扩增, 这与它们在浆液性卵巢癌中的上调表达一致, 推测其差异表达和拷贝数变化可能与浆液性卵巢癌的发展有关。综合来看, CNV与卵巢癌的患病风险密切相关, 可能通过影响基因的表达和功能, 从而增加患病风险。

3.2 CNV与卵巢癌的进展

卵巢癌的发生是复杂、多方面的, 遗传变异是卵巢癌发生、发展的重要因素^[33]。CNV在卵巢癌进展过程中表达水平不同。Ban等^[34]通过GISTIC 2.0算法获得单个卵巢癌样本的基因水平CNV估计, 发现卵巢癌患者肿瘤中存在大量的染色体改变, 早期卵巢癌组表现出较高的CNV水平, 并且与拷贝数缺失相比, 拷贝数扩增表现出更高水平差异。CNV对长链非编码RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 表达的影响可能是卵巢癌等疾病的发病机制之一, Zheng等^[35]从肿瘤基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 数据库中下载了564例卵巢癌患者数据, 通过GISTIC 2.0对卵巢癌基因组中频繁变化的区域进行鉴定, 发现拷贝数总体上与lncRNA的表达呈正相关, lncRNA的拷贝数缺失明显多于拷贝数扩增, 提示lncRNA拷贝数缺失可能与卵巢癌的发生和发展有关。循环游离DNA (circulating-free DNA, cfDNA) 是通过坏死、凋亡或活性细胞分泌并释放到血浆中的细胞外核酸片段, 当机体发生疾病如恶性肿瘤时, 异常坏死的细胞会释放大量DNA进入血液循环^[36]。Chen等^[37]分析了卵巢肿瘤中血浆cfDNA拷贝数差异, 发现与非恶性卵巢肿瘤相比, 卵巢癌显示出更深程度的染色体不稳定性 and 广泛的全身性疾病, cfDNA拷贝数缺失或扩增的基因主要与恶性肿瘤尤其是卵巢癌相关。恶性肿瘤患者中最常扩增的CNV区域位于染色体1q、3q、6p、7q和8q, 最常缺失的CNV区域位于染色体4p、5q、8p、12q、13q、15q和22q。基因组拷贝数分布改变, 表明早期和晚期恶性肿瘤之间存在差异, 与早期患者

相比, 晚期卵巢癌患者最常扩增的染色体臂为1q、3q、7q、8q和11q, 缺失的染色体臂为4q、5q、6q、8p、12q、13q、15q、16q和22q, 并且晚期卵巢癌患者中富集了更多具有CNV改变的基因, 因此利用cfDNA CNV或可有助于监测卵巢癌的进展。

3.3 CNV与卵巢癌的治疗及预后

寻找相关的生物标志物对提高卵巢癌患者的临床疗效具有重要意义^[38-39]。目前卵巢癌的临床治疗手段为手术联合铂和紫杉类药物化学治疗 (化疗), 然而化疗耐药是其治疗的主要临床挑战, 克服卵巢癌化疗耐药将大大提高患者的生存率。HGSOC的特点是初始化疗灵敏度高, 但许多卵巢癌患者容易复发, 5年后生存率仅为20%~30%^[40]。

Esplen等^[41]在HGSOC患者染色体中观察, 发现常有细胞周期素E1 (cyclin E1, CCNE1) 和MYC基因拷贝数扩增, 以及RB1、NF1和磷酸酶紧张素同源物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 基因拷贝数缺失。Chan等^[42]发现, CCNE1高水平拷贝数扩增与HGSOC的不良预后以及化疗耐药有关, 且CCNE1基因拷贝数扩增和不良预后并不仅限于HGSOC, 在卵巢透明细胞癌中, CCNE1过表达也与不良预后有关。Pesenti等^[43]通过低深度WGS研究了EOC患者体细胞CNV的基因组分布, 发现HGSOC患者FIGO I期和II期常有8q24.21上MYC基因拷贝数扩增, 与较差的预后相关, 位于13q14.11上的肿瘤抑制基因RB1拷贝数缺失发生在肿瘤进展的早期阶段, 与HGSOC不同的临床结局和治疗反应相关。Adamson等^[44]检测到HGSOC患者中位于19p13.12上的NOTCH3基因拷贝数扩增和表达上调, 研究发现NOTCH3的扩增与较短的无复发生存期相关, NOTCH3通路的上调与肿瘤进展、耐药和HGSOC复发有关, 这表明NOTCH3抑制剂可能是一种有效的治疗方法, 可增加对铂类药物治疗的敏感性。Wu等^[45]在31例卵巢癌患者中发现50%出现NBN基因拷贝数扩增, 其通过促进ATM-S1981的磷酸化和同源依赖性重组效率导致BRCA1依赖性奥拉帕尼耐药, DNA损伤修复基因拷贝数扩增可导致化疗耐药和总生存率降低, 可以作为监测卵巢癌病情进展的生物标志物。Jamalzadeh等^[46]发现野生型KRAS基因拷贝数扩增是HGSOC化疗耐药的驱动因素, 可能是卵巢癌潜在的治疗靶点。Graf等^[47]通过遗传关联研究, 发现CNV对卵巢癌患者总生存期的风险评分独立于当前卵巢癌基因组生物标志物, 甚至预测性更强。

Berkel 等^[48]也发现与正常卵巢组织相比,中心体蛋白 89 (centrosomal protein 89, CEP89) 基因在卵巢癌中过表达且基因拷贝数扩增,与低表达患者相比,高表达患者的总生存期缩短了 1 年多。研究表明,CEP89 是卵巢癌患者总体生存的一个有价值的预测因子,可成为卵巢癌的一个新的治疗靶点。综上,基因 CNV 可影响卵巢癌的药物灵敏度、耐药性,了解不同基因 CNV 的情况有助于指导患者治疗选择和制定个体化治疗策略。

4 结语与展望

随着高通量测序技术的突破和发展,CNV 的检测更加全面和准确,人们对肿瘤的发生及进展机制也有了更深入的了解。多项研究通过对卵巢癌标本进行 WGS,评估 CNV 频率,加深了研究者对卵巢癌遗传学的理解,而 CNV 与乳腺癌、结直肠癌、胃癌、胆管癌、前列腺癌等其他肿瘤也存在相关性,值得研究总结。CNV 可能增加患癌风险,在临床实践中或许可以用作卵巢癌疾病诊断和预后的生物标志物以及卵巢癌药物研发的靶点。

然而,目前针对 CNV 在卵巢癌发生和发展机制中的研究仍然不充分,许多关键问题尚待解答例如 CNV 在不同卵巢癌亚型中的具体作用、CNV 与肿瘤微环境之间的相互作用以及 CNV 对卵巢癌治疗反应的影响等。为了更全面地理解 CNV 在卵巢癌中的角色,期望未来有更多的学者加入这一研究领域,通过扩大研究样本量、采用多组学分析方法,结合临床数据,进一步深入探究和验证 CNV 与肿瘤发生机制间的关系。这不仅有助于揭示卵巢癌的分子机制,也可为卵巢癌的早期诊断、精准治疗和预后评估提供新的视角和工具。

参 考 文 献

- [1] 王静,王凤蝶,黎丹,等. 妇科恶性肿瘤患者铂类抗肿瘤药物新的不良反应[J]. 西南医科大学学报, 2023, 46(3): 233-236. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2023.03.010.
WANG J, WANG F D, LI D, et al. New adverse reactions to platinum-based anti-tumor drugs in gynecological cancer patients[J]. J Southwest Med Univ, 2023, 46(3): 233-236. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2023.03.010.
- [2] KONSTANTINOPOULOS P A, MATULONIS U A. Clinical and translational advances in ovarian cancer therapy[J]. Nat Cancer, 2023, 4(9): 1239-1257. DOI: 10.1038/s43018-023-00617-9.
- [3] PÓS O, RADVANSZKY J, BUGLYÓ G, et al. DNA copy number variation: Main characteristics, evolutionary significance, and pathological aspects[J]. Biomed J, 2021, 44(5): 548-559. DOI: 10.1016/j.bj.2021.02.003.
- [4] 张彦,孙樱桐,许艺明,等. 医学外显子组测序检测遗传病拷贝数变异的初步探索[J]. 中山大学学报(医学版), 2019, 40(1): 144-149. DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med sci). 2019.0020.
ZHANG Y, SUN Y T, XU Y M, et al. Primary investigation for copy number variation detection in genetic diseases with medical exome sequencing[J]. J Sun Yat-sen Univ (Med Sci), 2019, 40(1): 144-149. DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med sci). 2019.0020.
- [5] CHEN S, WU Y, WANG S, et al. A risk model of gene signatures for predicting platinum response and survival in ovarian cancer[J]. J Ovarian Res, 2022, 15(1): 39. DOI: 10.1186/s13048-022-00969-3.
- [6] AUWERX C, JÖELOO M, SADLER M C, et al. Rare copy-number variants as modulators of common disease susceptibility[J]. Genome Med, 2024, 16(1): 5. DOI: 10.1186/s13073-023-01265-5.
- [7] LAUER S, GRESHAM D. An evolving view of copy number variants[J]. Curr Genet, 2019, 65(6): 1287-1295. DOI: 10.1007/s00294-019-00980-0.
- [8] HASHEMI M, MOAZENI-ROODI A, TAHERI M. Association of APOBEC3 deletion with cancer risk: a meta-analysis of 26225 cases and 37201 controls[J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2019, 15(6): 275-287. DOI: 10.1111/ajco.13107.
- [9] WANG K, YU X, JIANG H, et al. Genome-wide expression profiling-based copy number variations and colorectal cancer risk in Chinese[J]. Mol Carcinog, 2019, 58(7): 1324-1333. DOI: 10.1002/mc.23015.
- [10] JIN G, SUN J, LIU W, et al. Genome-wide copy-number variation analysis identifies common genetic variants at 20p13 associated with aggressiveness of prostate cancer[J]. Carcinogenesis, 2011, 32(7): 1057-1062. DOI: 10.1093/carcin/bgr082.
- [11] O'MALLEY D E, RASPIN K, MELTON P E, et al. Acquired copy number variation in prostate tumours: a review of common somatic copy number alterations, how they are formed and their clinical utility[J]. Br J Cancer, 2024, 130(3): 347-357. DOI: 10.1038/s41416-023-02485-7.
- [12] TANAKA A, OGAWA M, ZHOU Y, et al. Proteogenomic characterization of primary colorectal cancer and metastatic progression identifies proteome-based subtypes and signatures[J]. Cell Rep, 2024, 43(2): 113810. DOI: 10.1016/j.celrep.2024.113810.
- [13] ZHONG J, WU X, GAO Y, et al. Circular RNA encoded MET variant promotes glioblastoma tumorigenesis[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 4467. DOI: 10.1038/s41467-023-40212-1.
- [14] BEHROOZI J, SHAHBAZI S, BAKHTIARIZADEH M R, et al. ADAR expression and copy number variation in patients with advanced gastric cancer[J]. BMC Gastroenterol, 2020, 20(1): 152. DOI: 10.1186/s12876-020-01299-8.

- [15] CARRON J, TORRICELLI C, SILVA J K, et al. Association of inherited copy number variation in ADAM3A and ADAM5 pseudogenes with oropharynx cancer risk and outcome [J]. *Genes*, 2022, 13 (12): 2408. DOI: 10.3390/genes13122408.
- [16] HE H, MA H, CHEN Z, et al. Chromosomal copy number variation predicts EGFR-TKI response and prognosis for patients with non-small cell lung cancer [J]. *Pharmgenomics Pers Med*, 2023, 16 : 835-846. DOI: 10.2147/PGPM.S418320.
- [17] WANG X, XING D, LIU Z, et al. Establishment and evaluation of digital PCR methods for HER2 copy number variation in breast cancer [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2023, 415 (4): 725-733. DOI: 10.1007/s00216-022-04466-w.
- [18] ZHOU W, HUANG J, YANG X, et al. Detection of dsRNA with fluorescence in situ hybridization (FISH) [J]. *Methods Mol Biol*, 2024, 2771 : 35-38. DOI: 10.1007/978-1-0716-3702-9_6.
- [19] SHI L, FENG X, YUE M, et al. Fluorescence in situ hybridization cell image segmentation method [J]. *Stud Health Technol Inform*, 2023, 308 : 216-224. DOI: 10.3233/SHTI230842.
- [20] ZHAO F, GUAN Y, SU F, et al. Lanthanide-complex-enhanced bioorthogonal branched DNA amplification [J]. *Anal Chem*, 2024, 96 (4): 1556-1564. DOI: 10.1021/acs.analchem.3c04274.
- [21] VAN DE VEN M, SIMONS M J H G, KOFFIJBERG H, et al. Whole genome sequencing in oncology: using scenario drafting to explore future developments [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21 (1): 488. DOI: 10.1186/s12885-021-08214-8.
- [22] 吕康琪, 陈大洋, 阚丽娟, 等. 基于高通量测序的拷贝数变异检测技术在产前诊断中的临床应用 [J]. *检验医学与临床*, 2022, 19 (15): 2142-2145. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.15.034.
- LÜ K Q, CHEN D Y, KAN L J, et al. Clinical application of copy number variation detection technology based on high-throughput sequencing in prenatal diagnosis [J]. *Lab Med Clin*, 2022, 19 (15): 2142-2145. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.15.034.
- [23] SAHAJPAL N S, BARSEGHYAN H, KOLHE R, et al. Optical genome mapping as a next-generation cytogenomic tool for detection of structural and copy number variations for prenatal genomic analyses [J]. *Genes*, 2021, 12 (3): 398. DOI: 10.3390/genes12030398.
- [24] SAHAJPAL N S, MONDAL A K, FEE T, et al. Clinical validation and diagnostic utility of optical genome mapping in prenatal diagnostic testing [J]. *J Mol Diagn*, 2023, 25 (4): 234-246. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2023.01.006.
- [25] 廖子珩. 面向新一代测序数据的拷贝数变异及其边界的综合检测方法 [D]. 西安: 西安电子科技大学, 2022.
- LIAO Z H. A comprehensive detection method for copy number variations and their boundaries for next-generation sequencing data [D]. Xi'an: Xi'an University of Electronic Science and Technology, 2022.
- [26] MOGOS R A, POPOVICI R, TANASE A E, et al. New approaches in ovarian cancer based on genetics and carcinogenesis hypotheses (Review) [J]. *Exp Ther Med*, 2022, 23 (6): 423. DOI: 10.3892/etm.2022.11351.
- [27] REID BRETT M, PERMUTH JENNIFER B, ANN C Y, et al. Genome-wide analysis of common copy number variation and epithelial ovarian cancer risk [J]. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*, 2019, 28 (7): 1117-1126. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0833.
- [28] LOYER P, TREMBLEY J H. Roles of CDK/Cyclin complexes in transcription and pre-mRNA splicing: Cyclins L and CDK11 at the cross-roads of cell cycle and regulation of gene expression [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2020, 107 : 36-45. DOI: 10.1016/j.semcdb.2020.04.016.
- [29] HAKKAART C, PEARSON J F, MARQUART L, et al. Copy number variants as modifiers of breast cancer risk for BRCA1/BRCA2 pathogenic variant carriers [J]. *Commun Biol*, 2022, 5 (1): 1061. DOI: 10.1038/s42003-022-03978-6.
- [30] DEVRIES A A, DENNIS J, TYRER J P, et al. Copy number variants are ovarian cancer risk alleles at known and novel risk loci [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2022, 114 (11): 1533-1544. DOI: 10.1093/jnci/djac160.
- [31] AGIANNITOPOULOS K, PEPE G, TSAOUSIS G N, et al. Copy number variations (CNVs) account for 10.8% of pathogenic variants in patients referred for hereditary cancer testing [J]. *Cancer Genomics Proteomics*, 2023, 20 (5): 448-455. DOI: 10.21873/cgp.20396.
- [32] BERKEL C, CACAN E. Differential expression and copy number variation of gasdermin (GSDM) family members, pore-forming proteins in pyroptosis, in normal and malignant serous ovarian tissue [J]. *Inflammation*, 2021, 44 (6): 2203-2216. DOI: 10.1007/s10753-021-01493-0.
- [33] KOTNIK E N, MULLEN M M, SPIES N C, et al. Genetic characterization of primary and metastatic high-grade serous ovarian cancer tumors reveals distinct features associated with survival [J]. *Commun Biol*, 2023, 6 (1): 688. DOI: 10.1038/s42003-023-05026-3.
- [34] BAN D, HOUSLEY S N, MCDONALD J F. The clinical significance of genetic variation in ovarian cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (13): 10823. DOI: 10.3390/ijms241310823.
- [35] ZHENG M, HU Y, GOU R, et al. Identification three lncRNA prognostic signature of ovarian cancer based on genome-wide copy number variation [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2020, 124 : 109810. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109810.
- [36] GARCÍA-PARDO M, MAKAREM M, LI J J N, et al. Integrating circulating-free DNA (cfDNA) analysis into clinical practice: opportunities and challenges [J]. *Br J Cancer*, 2022, 127 (4): 592-602. DOI: 10.1038/s41416-022-01776-9.
- [37] CHEN L, MA R, LUO C, et al. Noninvasive early differential diagnosis and progression monitoring of ovarian cancer using the copy number alterations of plasma cell-free DNA [J]. *Transl Res*, 2023, 262 : 12-24. DOI: 10.1016/j.trsl.2023.07.005.
- [38] ZHANG M, CHENG S, JIN Y, et al. Roles of CA125 in diagnosis, prediction, and oncogenesis of ovarian cancer [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1875 (2): 188503. DOI: 10.1016/j.bbcan.2021.188503.

- [39] XIAO Y, BI M, GUO H, et al. Multi-omics approaches for biomarker discovery in early ovarian cancer diagnosis[J]. EBioMedicine, 2022, 79 : 104001. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104001.
- [40] MATULONIS U A, SOOD A K, FALLOWFIELD L, et al. Ovarian cancer[J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2 : 16061. DOI: 10.1038/nrdp.2016.61.
- [41] ESPLAN H P, YANG R K, KALIA A, et al. Recurrent somatic copy number alterations and their association with oncogene expression levels in high-grade ovarian serous carcinoma[J]. Life, 2023, 13 (11) : 2192. DOI: 10.3390/life13112192.
- [42] CHAN A M, ENWERE E, MCINTYRE J B, et al. Combined CCNE1 high-level amplification and overexpression is associated with unfavourable outcome in tubo-ovarian high-grade serous carcinoma[J]. J Pathol Clin Res, 2020, 6 (4) : 252-262. DOI: 10.1002/cjp2.168.
- [43] PESENTI C, BELTRAME L, VELLE A, et al. Copy number alterations in stage I epithelial ovarian cancer highlight three genomic patterns associated with prognosis[J]. Eur J Cancer, 2022, 171 : 85-95. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.05.005.
- [44] ADAMSON A W, DING Y C, STEELE L, et al. Genomic analyses of germline and somatic variation in high-grade serous ovarian cancer[J]. J Ovarian Res, 2023, 16 (1) : 141. DOI: 10.1186/s13048-023-01234-x.
- [45] WU Z, LI S, TANG X, et al. Copy number amplification of DNA damage repair pathways potentiates therapeutic resistance in cancer[J]. Theranostics, 2020, 10 (9) : 3939-3951. DOI: 10.7150/thno.39341.
- [46] JAMALZADEH S, DAI J, LAVIKKA K, et al. Genome-wide quantification of copy-number aberration impact on gene expression in ovarian high-grade serous carcinoma[J]. BMC Cancer, 2024, 24 (1) : 173. DOI: 10.1186/s12885-024-11895-6.
- [47] GRAF R P, ESKANDER R, BRUEGGEMAN L, et al. Association of copy number variation signature and survival in patients with serous ovarian cancer[J]. JAMA Netw Open, 2021, 4 (6) : e2114162. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.14162.
- [48] BERKEL C, CACAN E. Copy number and expression of CEP89, a protein required for ciliogenesis, are increased and predict poor prognosis in patients with ovarian cancer[J]. Cell Biochem Funct, 2022, 40 (3) : 298-309. DOI: 10.1002/cbf.3694.

(责任编辑:林燕薇)

