

高通量功能基因筛选技术有望开辟肝癌的潜在治疗策略

2021年06月24日

作者：陶婷婷

nature reviews gastroenterology & hepatology

[Explore content](#) [Journal information](#) [Publish with us](#) [Subscribe](#)

[nature](#) > [nature reviews gastroenterology & hepatology](#) > [review articles](#) > [article](#)

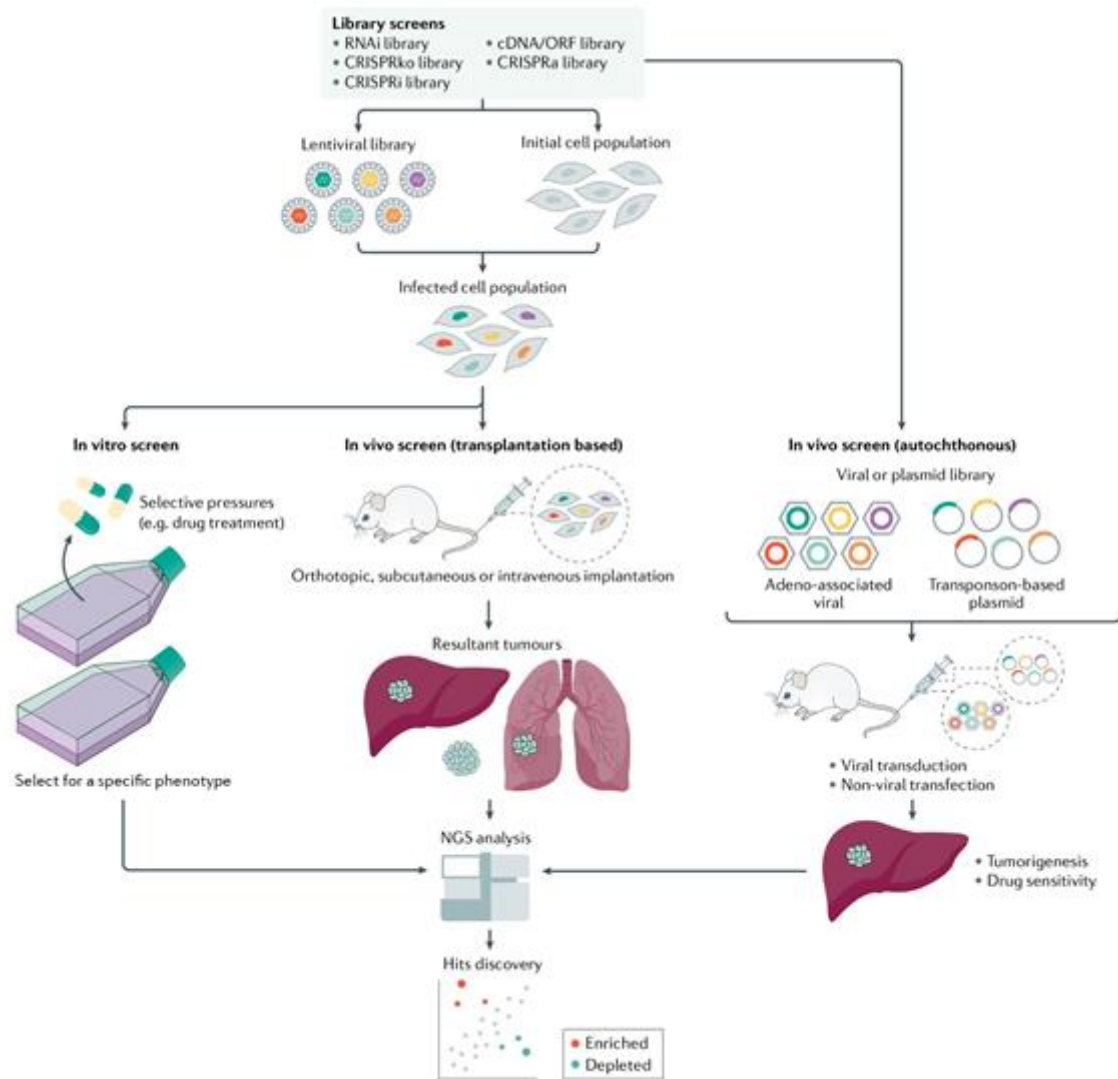
Review Article | Published: 23 June 2021

Exploring liver cancer biology through functional genetic screens

Cun Wang [✉](#), Ying Cao, Chen Yang, René Bernards [✉](#) & Wenxin Qin [✉](#)

Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology (2021) | [Cite this article](#)

[2](#) [Altmetric](#) | [Metrics](#)



6月23日，上海交通大学医学院附属仁济医院上海市肿瘤研究所覃文新团队在《自然综述·胃肠病学和肝病学》杂志（Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology）发表长篇述评，全面总结了CRISPR-Cas9功能基因筛选技术在肝癌中的研究进展，阐述了当前利用该技术在探索肝癌发生发展和耐药机制以及开发治疗新靶点新策略等方面的进展，同时对肝癌研究的瓶颈问题与未来发展趋势提出了见解和思考。

肝癌是一种多基因参与、多因素介导、病理机制复杂的恶性肿瘤。全球每年新增原发性肝癌84万多例，死亡78万多例，其中约50%发生在我国，是我国高发恶性肿瘤之一。肝细胞癌（Hepatocellular carcinoma, HCC）是原发性肝癌的主要类型，约占肝癌患者的85%-90%。对于早期肝癌，手术切除是有效治疗手段，但由于肝癌早期诊断困难，病情进展快，大部分患者确诊时已进展到中晚期，失去了手术机会，5年生存率仅15-18%左右。

近年来，随着高通量测序技术的快速发展及广泛应用，已鉴定驱动肝癌发生发展的关键基因突变如TERT启动子、TP53、CTNNB1、ARID1A、AXIN1等。然而与黑色素瘤中的BRAF突变或肺癌中的EGFR突变等不同，肝癌中的大多数突变无法直接作为有效药物靶点。作为目前临床上肝癌

治疗的一线药物多激酶靶点抑制剂Sorafenib和Lenvatinib，仅能提供有限的生存获益。近年来，免疫检查点阻断（Immune checkpoint blockade, ICB）疗法在肿瘤治疗领域受到广泛关注，但临床患者的总体反应率仅为10-20%。

尽管过去十余年对肝癌治疗的探索已取得了一些突破，但仍面对肝癌研究领域中最亟待解决的关键问题：进展期肝癌缺乏有效治疗手段且目前标准疗法治疗效果有待进一步提高。作者在述评中系统介绍了不同高通量功能基因筛选平台的原理和优缺点，并从如何鉴定肝癌发生发展的驱动基因、探索肝癌药物反应敏感性和耐药机制以及如何开发肝癌治疗新靶点这三个方面系统阐述了利用高通量功能基因筛选平台取得的诸多突破和进展。不仅如此，在如何将成果转化为临床治疗方案问题上，作者进一步分析了可能面临的挑战与潜在的机遇。在肝癌异质性、复发和转移以及肿瘤免疫等研究领域，指出CRISPR-Cas9高通量功能基因筛选技术平台具有较大的应用价值和发挥空间，而这些研究最终将有助于加深对肝癌的理解，开辟新的潜在治疗策略。


CRISPR-Cas9功能基因筛选技术以高通量方式筛选和鉴定肿瘤发生发展相关基因，促进了癌症研究的进步。这种高通量筛选平台为探索耐药机制和发现治疗靶点等提供了有效工具，述评对覃文新团队运用CRISPR-Cas9功能基因筛选技术在进展期肝癌治疗方面的探索进行了概要阐述。

上海市肿瘤研究所覃文新研究员、王存研究员，荷兰癌症研究所René Bernards院士为述评共同通讯作者，上海市肿瘤研究所王存研究员、曹颖博士和硕士研究生杨晨为本文共同第一作者。

本文链接：<https://www.nature.com/articles/s41575-021-00465-x>

编辑：liuchun 审核：liuchun

证件信息：沪ICP备10219502号 (<https://beian.miit.gov.cn>)

 沪公网安备 31010102006630号 (<http://www.beian.gov.cn/portal/registerSystemInfo?recordcode=31010102006630>)

中国互联网举报中心 (<https://www.12377.cn/>)

Copyright © 2009-2022

上海科技报社版权所有

上海科荧多媒体发展有限公司技术支持



([//bszs.conac.cn/sitename?method=show&id=5480BDAB3ADF3E3BE053012819ACCD59](http://bszs.conac.cn/sitename?method=show&id=5480BDAB3ADF3E3BE053012819ACCD59))