

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.12.001

· 专家论坛 ·

## 组学技术在肿瘤精准诊疗中应用的研究进展：从单组学分析到多组学整合

冉冰冰, 梁楠, 孙辉(吉林大学中日联谊医院 甲状腺外科, 吉林省外科转化医学重点实验室, 吉林省甲状腺疾病防治工程实验室, 吉林 长春 130033)



**孙辉** 教授、博士研究生导师, 国务院特殊津贴专家, 吉林大学中日联谊医院甲状腺外科主任, 吉林大学中日联谊医院教育教学委员会主任; 中国医师协会、中国抗癌协会、中国研究型医院学会甲状腺专业委员会副主任委员, 吉林省医师协会甲状腺疾病专业委员会主任委员, 中国医师协会甲状腺专科医师全国培训基地、“吉林省外科转化医学重点实验室”、“吉林省甲状腺疾病防治重点实验室”主任。主要从事甲状腺(旁)腺、乳腺疾病的规范化诊疗、科学研究及专科医师培训工作。主编学术专著10余部, 执笔撰写3部甲状腺专科临床指南; 授权国家专利6项, 获吉林省科学技术进步奖5项, 吉林省科技成果奖2项, 吉林省自然科学成果奖2项。发表学术论文300余篇, 其中SCI收录70余篇, 主持和参与国家自然科学基金项目3项, 主持省、部级研究课题19项。

**【摘要】** 肿瘤涉及DNA、RNA、蛋白质和代谢物水平的多种异常, 是一种复杂的全身性疾病。根据中心法则衍生的组学方法分别为基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学。在过去的数十年间, 关于肿瘤的单一组学研究取得了显著成绩, 但肿瘤发生发展的确切机制尚不清楚。为了更加系统地揭示肿瘤发生发展的过程及其机制, 多组学研究应运而生, 推动肿瘤研究范式从单参数模型向多参数系统模型的转变。多组学方法的整合有望阐明肿瘤的发生发展机制, 发现具有诊断和预后预测功能的生物标志物, 探索新的治疗靶点, 最终实现肿瘤预测、预防和个体化医疗(PPPM)。本文综述了肿瘤研究中不同组学技术的研究方法和研究进展, 特别强调了多组学技术在肿瘤研究和临床相关结果中整合的重要性和科学价值。

**【关键词】** 肿瘤; 多组学; 生物标志物; 精准医学

**【中图分类号】** R392.22; R730.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-385X(2019)12-1297-08

## Advances of omics analysis technology in precise diagnosis and treatment of tumor: from single level analysis to multi-omics integrative approaches

RAN Bingbing, LIANG Nan, SUN Hui (Department of Thyroid Surgery, China-Japan Union Hospital of Jilin University, Jilin Provincial Key Laboratory of Surgical Translational Medicine, Jilin Provincial Engineering Laboratory of Thyroid Disease Prevention and Control, Changchun 130033, Jilin, China)

**【Abstract】** Tumor is a complex systemic disease, involving abnormalities at multiple levels, such as DNA, RNA, protein and metabolite. According to the central rule, the derived omics methods are genomics, transcriptomics, proteomics and metabonomics. In the past few decades, there have been remarkable achievements in the single omics study of tumor, but the exact mechanism of tumor development is still unclear. In order to reveal the process of tumorigenesis and development in a more systematic way, the research of multi-omics came into being, which promoted the transformation of tumor research paradigm from single parameter model to multi parameter system model. The integration of multi-omics methods is expected to clarify the mechanism of tumor occurrence and development, find biomarkers with diagnostic, prognostic and predictive performance, explore new treatment targets, and finally achieve predictive, preventive, and personalized medicine (PPPM). This paper reviews the research methods and progress of different omics techniques in tumor research, especially emphasizes the importance and scientific value of the integration of multiple omics techniques in tumor research and clinical related results.

**【Key words】** tumor; multi-omics; biomarkers; precision medicine

[Chin J Cancer Biother, 2019, 26(12): 1297-1304. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2019.12.001]

**【基金项目】** 国家自然科学基金资助项目(No.81702651); 吉林省直属卫生专项基金(No.2018SCZ007)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China(No.81702651), and the Special Health Projects Directly from Jilin Province(No.2018SCZ007)

**【作者简介】** 冉冰冰(1997-), 女, 硕士生, 主要从事甲状腺及甲状旁腺疾病的临床与基础研究, E-mail: ranbingbing23@163.com

**【通信作者】** 孙辉(SUN Hui, corresponding author), E-mail: thyroidjl@163.com

肿瘤是一种复杂的系统生物学疾病,组学技术为在不同分子水平上解释肿瘤发生发展机制提供新视角。根据遗传中心法则,分别以DNA、RNA、蛋白质和代谢物为研究对象衍生出基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学。基因组和转录组是静态的,相对稳定,主要反映生物学活动的可能性;而蛋白质组和代谢组是动态的,实时变化,主要体现正在发生

的和已经发生的生物学活动<sup>[1]</sup>。目前,单组学技术已经得到广泛应用,但是任何单一组学都不足以阐明肿瘤复杂的发病机制。因此,将多组学整合分析是发展趋势,这将为阐明肿瘤的发生发展、实现精准诊断和个体化治疗提供新的技术手段<sup>[2]</sup>。本文综述了不同组学技术的基本原理和研究进展,强调了多组学分析在肿瘤研究和临床决策中的重要意义(图1)。

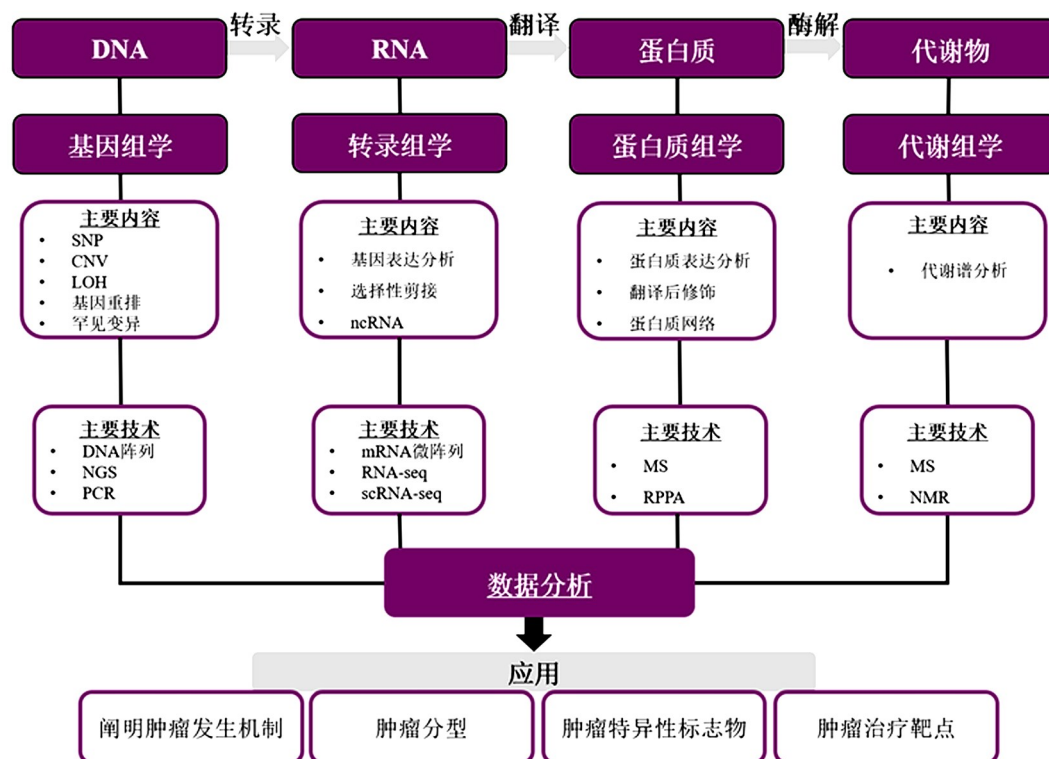


图1 不同组学技术在肿瘤研究中的应用

### 1 基因组学

1914年CALKINS等<sup>[3]</sup>首次发现癌细胞分裂过程中异常染色体分布可能与恶性肿瘤有关,随后人们开始探索异常遗传物质与肿瘤发生的关系。肿瘤基因组携带多种突变,包括单核苷酸变异、结构重排和拷贝数变异(copy number variations, CNVs)等。为了全面地了解肿瘤基因组变化,美国国立卫生研究院(national institutes of health, NIH)于2006年正式启动了肿瘤基因组图谱(the cancer genome atlas, TCGA)计划<sup>[4]</sup>。

基因组学的发展离不开DNA测序技术的进步。目前,主要测序技术包括全基因组测序(whole genome sequencing, WGS)、全外显子组测序(whole exome sequencing, WES)、染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA),前两者主要识别基因组改变,后者主要识别基因拷贝数变化。基于此,循环DNA(circulating cell-free

DNA, cfDNA)和循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)是新生的且较有前景的研究领域。目前肿瘤基因组学的应用主要包括以下几个方面:(1)识别驱动突变。肿瘤基因组的一些变异是可靶向的驱动突变,它会推动肿瘤的发生发展。MIAO等<sup>[5]</sup>分析了249例已知治疗效果的不同类型癌症患者的病灶及正常组织的WES结果,发现PIK3CA和KRAS发生驱动突变的患者多为治疗有效果的患者,而EGFR发生驱动突变的患者多为进展期患者。另外WEDGE等<sup>[6]</sup>对前列腺癌标本进行WGS分析发现了5个新的编码驱动突变的基因,同时发现CDH12和ANTXR2基因的丢失与较差的生存率相关。(2)识别CNVs和与杂合性缺失(loss of heterozygosity, LOH)相关的拷贝数。YEUNG等<sup>[7]</sup>测序分析了68例骨髓增生异常综合征患者,发现41%患者存在CNVs,32%患者携带LOH拷贝数变化,而这些患者的总体生存率较低。(3)cfDNA和CTCs。cfDNA来源于凋亡或坏死的肿瘤细胞,它的突变代表细胞起源的遗传背景,其水平与肿瘤分期

及预后有关。ZILL等<sup>[8]</sup>通过对21 807例肿瘤晚期患者的cfDNA深度测序分析发现,晚期实体肿瘤中新的亚克隆结构和耐药性。CTCs来源于原发和转移肿瘤细胞,其克隆和亚克隆结构与来源肿瘤细胞相似。MISHIMA等<sup>[9]</sup>对多发性骨髓瘤患者的CTCs、骨髓肿瘤细胞和外周血种系DNA进行基因组比对分析,发现在CTCs中可以检测到患者骨髓中的全部克隆突变。(4)遗传生殖系变异。遗传生殖系变异与肿瘤基因的体细胞突变有关,提示特定的生殖系背景可能影响肿瘤发展<sup>[10]</sup>。例如,CARTER等<sup>[11]</sup>发现基因座19p13.3的种系单倍型增加了PTEN基因在体细胞发生突变的可能性,该基因座的小等位基因破坏mTOR信号,从而赋予PTEN在体细胞突变的选择压力。高效率和高通量测序技术的应用显著提高了基因组学的分析效率,揭示了肿瘤突变基因的更多内容,进而为肿瘤的精准诊疗奠定基础。

## 2 转录组学

中心法则表明遗传信息在精确的调控下通过RNA(mRNA)从DNA传递至蛋白质。转录组是指在一定的时间和环境条件下,细胞内的全部转录产物及其数量<sup>[12]</sup>。比较不同组织、不同条件、不同时间点甚至不同单个细胞水平的转录组差异,可以解释基因调控机制和差异表达信息,揭示系统生物学细节并反映疾病发生发展过程。

转录组学的高通量方法主要有微阵列技术和RNA测序(RNA sequencing, RNA-seq)技术。RNA-seq以其高通量、高灵敏度和高分辨率的优势已成为较为强大的转录组学技术。此外,随着RNA-seq文库制备方法的进步,单细胞RNA测序(single cell RNA sequencing, scRNA-seq)技术也有了进一步发展<sup>[13]</sup>。目前转录组学的应用主要包括以下几个方面:(1)基因差异表达分析。与分析DNA结构的基因组学相比,转录组学可以在RNA水平上分析DNA功能特征,将基因结构特征与其功能相联系<sup>[14]</sup>。HUET等<sup>[15]</sup>基于滤泡性淋巴瘤基因表达谱发现了潜在的预后标志物组合(包括23个基因),可以协助医生判断使用利妥昔单抗或化疗是否会加重患者的疾病风险,从而进一步指导精准治疗。(2)基因融合。KRZYZANOWSKI等<sup>[16]</sup>使用RNA-seq技术对卵巢癌标本进行分析,发现了一种利用基因融合作为病变区域表达变化指标的新方法。(3)非编码RNA(non-coding RNAs, ncRNAs)分析。以往的研究<sup>[17]</sup>表明,多种ncRNAs参与肿瘤细胞增殖,凋亡、侵袭和转移的调节,从而对各种肿瘤(如前列腺癌、乳腺癌和宫颈癌)的发生和发展产生影响。转录组学技术则为研究ncRNAs的重要工具。例如,XIE

等<sup>[18]</sup>使用RNA-seq技术对小细胞骨肉瘤外周血单核细胞的miRNA-mRNA调节网络进行分析,发现3个miRNAs可能参与肿瘤的发生。另外在乳腺癌相关研究<sup>[19]</sup>中发现,lncRNA,如MALAT1、HOTAIR和Linc-ROR等,与肿瘤的进展和远处转移高度相关。(4)异常RNA剪接。剪接异常是肿瘤常见分子特征。异常剪接可导致蛋白变异,从而影响细胞功能异常<sup>[20]</sup>。LI等<sup>[21]</sup>使用RNA-seq对肺腺鳞癌患者进行了选择性剪接事件分析,发现EGFR、CD44、PIK3C3、RRAS2、MAPKAP1和FGFR2等选择性剪接事件与患者生存预后显著相关,其可以作为潜在的预后预测因子。(5)单细胞转录组学。与传统RNA-seq技术相比,scRNA-seq技术使研究者<sup>[22]</sup>能够剖析肿瘤内部和肿瘤间的异质性,从而加深对肿瘤复杂结构的理解。HO等<sup>[23]</sup>使用scRNA-seq技术对肝细胞癌标本进行分析后发现了具有基因CTSE的CD24<sup>+</sup>/CD44<sup>+</sup>富集细胞亚群,进一步研究发现CTSE的敲除显著降低了体外肝癌细胞的自我更新能力,这对识别肿瘤异质性和促进肿瘤的精准治疗具有重要意义。综上所述,转录组学分析可以发现肿瘤复杂生物学系统中新的转录网络,识别与肿瘤相关信号通路,揭示肿瘤系统生物学的细节,从而广泛用于肿瘤的诊断、分类、检测和治疗等多个方面。

## 3 蛋白质组学

蛋白质组学研究细胞中的全部蛋白质信息,包括蛋白质亚型、翻译后修饰、蛋白质相互作用和蛋白质结构等<sup>[24]</sup>。蛋白质组作为表型的重要组成部分,是基因组功能的最终执行者。蛋白质组学是研究生物系统的下一步,分析蛋白质组将更加准确地反映细胞活动状态,以确定肿瘤发生发展机制。

为实现复杂蛋白质混合物精确分析,目前使用的主要技术包括质谱(mass spectrometry, MS)结合液相色谱技术(liquid chromatography, LC)和基质辅助激光解吸电离技术(matrix-assisted laser desorption ionization, MALDI-TOF/TOF)<sup>[25-27]</sup>。近年来,一些新方法促进了定量蛋白质组学的发展,如核素编码亲和标记(isotope-coded affinity tags, ICAT)技术、稳定核素标记细胞培养(stable isotope labeling with amino acids in cell culture, SILAC)技术和同位素标记相对和绝对定量(isobaric tags for relative and absolute quantification, iTRAQ)技术<sup>[28-30]</sup>。这些技术在肿瘤蛋白质组学研究中得到了广泛应用,主要体现在以下几个方面:(1)阐明肿瘤发生发展。蛋白质组学的应用为揭示肿瘤发生机制开辟了新的途径,如SWI-ATLY等<sup>[31]</sup>使用iTRAQ技术在卵巢癌中发现5种差异

表达的蛋白质(血清转铁蛋白、淀粉样蛋白A1、血红蛋白、c反应蛋白和白蛋白)与卵巢癌发生相关。(2) 识别特异性标志物。蛋白质组学技术已经被广泛地用于不同肿瘤特异性标志物的识别,如在肝癌、胰腺癌、卵巢癌、结直肠癌和乳腺癌等。ZHANG等<sup>[32]</sup>使用iTRAQ结合液相色谱-电喷雾电离串联质谱(liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry, LC-ESI-MS/MS)技术量化肝癌肝移植组和健康对照组的血清蛋白水平变化,共鉴定出1 399种蛋白质,其中3种蛋白质在两组之间显示出显著不同浓度,提示其可能是潜在的肝癌生物标志物。为了实现胰腺癌的早期诊断,CINTAS等<sup>[33]</sup>采用iTRAQ联合质谱多反应监测(multiple reaction monitoring, MRM)技术评估血小板反应蛋白-1的诊断效能,结果显示其可以显著提高CA19-9早期诊断效能。(3) 发现潜在治疗靶点。蛋白质组学的发展推动了新治疗靶点的发现。例如,FERNANDEZ等<sup>[29]</sup>通过iTRAQ方法结合MS分析,发现GSTP1、PCK2、NPM1、EPCAM、IGF2BP3、GTPBP4在胃癌进展过程中表达失调并可能作为潜在的治疗靶点。LE等<sup>[34]</sup>对吉西他滨耐药的胰腺导管腺癌细胞进行无标记蛋白质组学分析,发现微管相关蛋白2(microtubule-associated proteins, MAP2)表达上调,并且该耐药细胞对紫杉醇治疗敏感,表明MAP2可作为新的治疗靶点。(4) 阐明耐药机制。CRUZ等<sup>[35]</sup>使用靶向定量蛋白质组学方法对卵巢癌标本进行研究,发现GRP75、APOA1、PRDX2和ANXA可以反映卡铂和紫杉醇治疗后肿瘤的耐药性情况。MASUDA等<sup>[36]</sup>研究发现,在丝氨酸残基235/236处磷酸化的核糖体蛋白S6水平(p-RPS6 S235/236)与肝癌细胞对索拉非尼的耐药性显著相关。以上研究表明,蛋白质组学为阐明肿瘤的分子特征提供精准信息,促进生物标志物的发现和鉴定,同时在制定肿瘤新的治疗策略和阐明耐药机制方面具有重要意义。

#### 4 代谢组学

新陈代谢是生命活动的重要组成部分。代谢物是在代谢过程中产生的小分子(分子量<1 000),其作为起始、中间或最终产物,与细胞生化过程密切相关,提供了特定条件下基因与环境之间复杂相互作用的信息<sup>[37]</sup>。肿瘤涉及一系列代谢过程的变化。代谢组学主要关注基因调控、酶活性改变和代谢反应变化,可以对细胞状态进行全面的评估。作为一种相对快速、准确、无创的方法,代谢组学在发现肿瘤早期诊断标志物、寻找预测药物疗效分子和发现新的治疗靶点等方面具有重要潜力。

代谢组学的主要技术包括MS和核磁共振(nuclear

magnetic resonance, NMR)技术<sup>[38]</sup>。目前代谢组学在肿瘤中的应用主要包括以下几个方面:(1) 早期诊断。早期诊断对提高肿瘤患者的生存率至关重要。与基因和蛋白质相比,代谢分子更接近生物体的表型,是发现诊断性生物标志物的重要来源。例如,已有研究者<sup>[39-40]</sup>对结直肠癌患者粪便及血清标本进行MS分析发现,支链氨基酸、苯丙氨酸和脂肪酸组合(C16:1、C18:2、C20:4和C22:6)对于结直肠癌的早期诊断具有重要意义。(2) 预测和监测治疗反应。作为生物体内生理和病理过程的反馈分子,代谢物可以实时反应肿瘤内已经发生和正在发生的信息改变,因此利用代谢组学预测和评估抗癌治疗反应具有广阔前景。TIAN等<sup>[41]</sup>对化疗前肺癌患者的血清进行了非靶向代谢组学分析并构建了代谢物模型,该模型可以很好地预测培美曲塞和铂治疗的效果。NALBANTOGLU等<sup>[42]</sup>对放疗前后前列腺癌患者血清标本进行基于质谱的非靶向代谢组学分析,发现主要在氮、嘧啶、嘌呤、卟啉、丙氨酸、天冬氨酸、谷氨酸和甘油磷脂等代谢途径中发生改变,这对评估放疗治疗毒性、实时监测放疗效果尤为重要。(3) 发现新的治疗靶点。代谢物不仅反映了肿瘤的代谢状态,还反馈了有关肿瘤发生发展的信息,与DNA、RNA和蛋白质相同,代谢信息为开发新药物靶点提供了新的思路。例如,XU等<sup>[43]</sup>运用基于MS的代谢组学技术对胃癌细胞标本进行分析发现,异柠檬酸脱氢酶1是一个潜在的治疗靶点,其可能极大改善胃癌患者的预后。综上所述,代谢组学可以与其他组学一起提供解密肿瘤的综合方法,最终加速临床实践。

#### 5 多组学整合

肿瘤是极为复杂的系统性疾病,可能在基因组、转录组、蛋白质组和代谢组等某个或多个层面上发生异常,且不同组学之间是密切关联的。任何不同水平的单组学研究都不足以阐明肿瘤复杂的发病机制。因此,整合多组学数据分析是十分必要的。与单一组学研究相比,多组学研究可以从系统和整体的角度出发,更加深入地揭示肿瘤发生发展信息,明确肿瘤分型,发现新型生物标志物和靶向药物。

整合多组学策略在肿瘤研究中得到了广泛的应用(表1)。目前的研究主要集中在以下几个方面:(1) 对肿瘤发生、侵袭和转移,多组学的整合可以更加系统地揭示肿瘤发生发展的具体机制。传统概念中,DNA或mRNA表达水平即可代表蛋白质水平,然而,ZHANG等<sup>[44]</sup>首次提出mRNA并不能准确地预测蛋白质丰度的变化,基因产物的生物学功能以及mRNA和蛋白质的稳定性都间接影响着mRNA与蛋白质的相关

性。在结直肠癌中, 大多数 CNAs 会促进 mRNA 丰度改变, 但对蛋白质丰度的影响却甚小。该研究通过整合基因组学和蛋白质组学对 96 例结直肠癌组织进行分析, 揭示了 20q 染色体扩增的重要性, 并发现肝细胞

表 1 多组学整合技术在肿瘤中的应用及其意义

肿瘤类型	标本类型	标本数目	基因组学	转录组学	蛋白质组学	代谢组学	验证方法	主要结论	参考文献
结直肠癌	组织	N=96	+	+	+		PRM	肿瘤发生发展: HNF4 $\alpha$ 蛋白在结肠癌细胞增殖过程中具有重要意义	[44]
肺癌	新鲜冰冻组织	N=11, n=11	+	+	+		内部验证算法	肿瘤发生与预后: 丝氨酸羟甲基转移酶 2 在 NSCLC 中表达上调并导致 NSCLC 中染色体 12q14.1 扩增。同时, 也与肺腺癌的不良预后相关	[45]
恶性腹膜间皮瘤	血液、新鲜冰冻组织	N=19	+	+	+		免疫组化	肿瘤分型: BAP1del 是一种独特的分子亚型, 可用于改进恶性腹膜间皮瘤分类和患者治疗	[46]
睾丸生殖细胞肿瘤	血液、新鲜冰冻组织、石蜡包埋组织	N=137	+	+	+		PCR	肿瘤分型: KIT 基因突变可将该肿瘤中的精原细胞瘤亚型识别出来, 进而为治疗提供参考	[47]
口腔鳞状细胞癌	组织	N=38, n=38	+	+	+		扩大样本量	特异性标志物: 基因 APOBEC3 突变与患者的生存预后相关	[48]
卵巢癌	组织	N=174	+	+	+		无	治疗与预后: 转录因子 SRF 和血管生成相关的信号通路 PDGFR-beta 可能是卵巢癌潜在的预后标志物。组蛋白 H4 的 K12 和 K16 位点乙酰化为分层治疗患者提供了一种潜在的方法。PDGFR 通路的激活与较差的临床预后相关	[49]
前列腺癌	组织	无		+	+	+	蛋白质印迹分析	治疗靶点: CKD9 抑制剂诱导前列腺癌细胞的急性代谢应激, 导致酰基-肉碱和脂肪酸氧化中的代谢中间体的积累而改变肿瘤代谢, 是潜在肿瘤治疗靶点	[50]

N: 肿瘤样本; n: 正常样本

核因子 4 $\alpha$  在癌细胞的增殖过程中具有重要意义。同样, LI 等<sup>[45]</sup>对 11 例不同类型肺癌组织进行多组学分析后, 发现丝氨酸羟甲基转移酶 2 在非小细胞肺癌中表达上调, 并与染色体 12q14.1 位点扩增相关, 同时丝氨酸羟甲基转移酶 2 也与肺腺癌的转移及不良预后相关。(2)明确肿瘤分型。与通过单一组学对肿瘤进行分层相比, 多组学分析可以系统地提供分型依据, 从而为指导精准治疗提供可靠依据。例如, 单组学分析早已证实 BAP1 失活是间皮瘤的关键影响因素。SHRESTHA 等<sup>[46]</sup>综合分析 19 例恶性腹膜间皮瘤(malignant peritoneal mesothelioma, PeM)的基因组、转录组和蛋白质组, 结果发现 BAP1 基因单倍体缺失(BAP1del)是一种独特的分子亚型, 与染色质重塑、DNA 修复、免疫检查点激活、炎症肿瘤微环境等密

切相关。即多组学整合分析结果系统全面地证实了 BAP1 可用于改善 PeM 分型和指导患者治疗。另有研究<sup>[47]</sup>对睾丸生殖细胞肿瘤进行综合多组学分析, 发现 KIT 基因突变可将该肿瘤中的精原细胞瘤亚型识别出来, 进而为治疗提供参考。(3)识别特异性标志物。CHEN 等<sup>[48]</sup>对 38 组口腔鳞状细胞癌和对照组的组织标本进行 DNA、RNA 和蛋白质不同水平上的分析, 发现基因 APOBEC3 突变与患者的生存率相关。另外, 为了阐明卵巢癌的特异性标志物和详尽的发生机制, ZHANG 等<sup>[49]</sup>对 TCGA 分析的 174 例卵巢癌标本进一步进行了基于质谱的蛋白质组学分析, 结果显示蛋白质表达水平与染色质不稳定性、基因组重排和短期生存率密切相关, 转录因子 SRF 和血管生成相关的信号通路 PDGFR-beta 可能是卵巢癌潜在的预后标志物。在蛋白质翻

译后修饰水平,该研究<sup>[49]</sup>证实组蛋白H4的K12和K16位点乙酰化为分层治疗患者提供了一种潜在的方法,PDGFR通路的激活与较差的临床预后相关。(4)探索潜在治疗靶点。为了攻克肿瘤,多组学整合策略也为发现潜在药物靶点提供理论依据。ITKONEN等<sup>[50]</sup>结合转录组学、蛋白质组学和代谢组学对前列腺癌细胞进行综合分析,发现细胞周期蛋白依赖性激酶9(cyclin-dependent kinase-9,CDK9)抑制剂导致转录水平下降,从而降低了半衰期,且与癌细胞快速增殖相关的mRNA相关,较长时间抑制CDK9可诱导前列腺癌细胞的急性代谢应激,导致酰基-肉碱和脂肪酸氧化中的代谢中间体的积累而改变肿瘤代谢,这一研究说明CDK9可成为肿瘤的潜在治疗靶点。以上研究证明,多组学整合分析能够更加准确地揭示肿瘤分子特征,有助于识别肿瘤特异性生物标志物,实现对肿瘤的早期分层,为肿瘤的精准化和个体化治疗提供重要依据。

## 6 结 语

高通量高效能的多组学技术的应用,揭示了肿瘤进展中分子特征的变化。DNA测序技术,特别是NGS技术,可以更全面地检测肿瘤基因组的主要变化。RNA-seq是分析肿瘤转录组的强大工具,scRNA-seq技术的发展则能够剖析肿瘤异质性,从而加深对肿瘤复杂结构的理解。基于MS的蛋白质组学和代谢组学在揭示肿瘤发生机制、发现新的生物标志物、评估治疗反应和新药物靶点的发现等方面发挥了强大的作用。肿瘤是一种复杂的系统性疾病。综合多组学数据分析可更加全面和系统地阐明肿瘤发生发展机制,有利于以症状为导向的传统诊断医学向早期精准诊断转变,进而实现肿瘤的精准医疗。

尽管目前多组学分析在肿瘤研究方面取得了显著的成果,但仍存在诸多挑战。首先,多组学分析将不同组学数据整合,复杂的大规模数据对生物信息平台的分析能力提出了较高要求;其次,多组学技术的发展有利于深入了解肿瘤生物学,然而将这些多组学技术应用于临床和医疗保健仍然存在诸多问题;最后,多组学方法提供了大量潜在的生物标志物和治疗靶标,但距离在人群中显著提高肿瘤早期诊断率和整体生存率的长期社会利益,还有很长的路需要探索。随着技术局限性的突破和生物信息学技术平台的发展,多组学整合必将加速攻克肿瘤的研究进程,最终使更多的肿瘤患者受益。

## [参 考 文 献]

- [1] YOO B C, KIM K, WOO S M, et al. Clinical multi-omics strategies for the effective cancer management[J]. *J Proteom*, 2018, 188: 97-106. DOI:10.1016/j.jprot.2017.08.010.
- [2] CHENG T T, ZHAN X Q. Pattern recognition for predictive, preventive, and personalized medicine in cancer[J/OL]. *EPMA J*, 2017, 8(1): 51-60[2019-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5471804/>. DOI:10.1007/s13167-017-0083-9.
- [3] CALKINS G N. Zur frage der entstehung maligner tumoren[J]. *Science*, 1914, 40(1041): 857-859. DOI:10.1126/science.40.1041.857.
- [4] COLLINS F S, BARKER A D. Mapping the cancer genome. Pinpointing the genes involved in cancer will help chart a new course across the complex landscape of human malignancies[J]. *Sci Am*, 2007, 296(3): 50-57.
- [5] MIAO D, MARGOLIS C A, VOKES N I, et al. Genomic correlates of response to immune checkpoint blockade in microsatellite-stable solid tumors[J/OL]. *Nat Genet*, 2018, 50(9): 1271-1281[2019-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6119118/>. DOI:10.1038/s41588-018-0200-2.
- [6] WEDGE DC, GUNDEM G, MITCHELL T, et al. Sequencing of prostate cancers identifies new cancer genes, routes of progression and drug targets[J]. *Nat Genet*, 2018, 50(5): 682-692. DOI:10.1038/s41588-018-0086-z.
- [7] YEUNG C C S, MCELHONE S, CHEN X Y, et al. Impact of copy neutral loss of heterozygosity and total genome aberrations on survival in myelodysplastic syndrome[J/OL]. *Mod Pathol*, 2018, 31(4): 569-580[2019-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5906151/>. DOI:10.1038/modpathol.2017.157.
- [8] ZILL O A, BANKS K C, FAIRCLOUGH S R, et al. The landscape of actionable genomic alterations in cell-free circulating tumor DNA from 21, 807 advanced cancer patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(15): 3528-3538. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-17-3837.
- [9] MISHIMA Y, PAIVA B, SHI J T, et al. The mutational landscape of circulating tumor cells in multiple myeloma[J/OL]. *Cell Rep*, 2017, 19(1): 218-224[2019-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5439509/>. DOI:10.1016/j.celrep.2017.03.025.
- [10] RAMROOP J R, GERBER M M, TOLAND A E. Germline variants impact somatic events during tumorigenesis[J/OL]. *Trends Genet*, 2019, 35(7): 515-526[2019-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6571050/>. DOI:10.1016/j.tig.2019.04.005.
- [11] CARTER H, MARTY R, HOFREE M, et al. Interaction landscape of inherited polymorphisms with somatic events in cancer[J/OL]. *Cancer Discov*, 2017, 7(4): 410-423[2019-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5460679/>. DOI:10.1158/2159-8290.CD-16-1045.
- [12] LU M L, ZHAN X Q. The crucial role of multiomic approach in cancer research and clinically relevant outcomes[J/OL]. *EPMA J*, 2018, 9(1): 77-102[2019-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5833337/>. DOI:10.1007/s13167-018-0128-8.
- [13] GALLO CANTAFIO M E, GRILLONE K, CARACCILO D, et al. From single level analysis to multi-omics integrative approaches: A powerful strategy towards the precision oncology[J/OL]. *High Throughput*, 2018, 7(4): E33[2019-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6306876/>. DOI:10.3390/ht7040033.
- [14] OZSOLAK F, MILOS P M. RNA sequencing: advances, challenges and opportunities[J/OL]. *Nat Rev Genet*, 2011, 12(2): 87-98[2019-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3031867/>. DOI:10.1038/nrg2934.
- [15] HUET S, TESSON B, SALLES G. Predictive gene-expression

- score for follicular lymphoma-Authors' reply[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(6): e282. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30339-5.
- [16] KRZYŻANOWSKI P M, SIRCOULOMB F, YOUSIF F, et al. Regional perturbation of gene transcription is associated with intrachromosomal rearrangements and gene fusion transcripts in high grade ovarian cancer[J/OL]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 3590[2019-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6401071/>. DOI:10.1038/s41598-019-39878-9.
- [17] YU X H, WANG H F, WU J B, et al. Non-coding RNAs derailed: The many influences on the fatty acid reprogramming of cancer[J]. *Life Sci*, 2019, 231: 116509. DOI:10.1016/j.lfs.2019.05.065.
- [18] XIE L, LIAO Y D, SHEN L D, et al. Identification of the miRNA-mRNA regulatory network of small cell osteosarcoma based on RNA-seq[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(26): 42525-42536[2019-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5522085/>. DOI:10.18632/oncotarget.17208.
- [19] WU Y N, SHAO A W, WANG L L, et al. The role of lncRNAs in the distant metastasis of breast cancer[J/OL]. *Front Oncol*, 2019, 9: 407[2019-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6555305/>. DOI:10.3389/fonc.2019.00407.
- [20] VENABLES J P. Aberrant and alternative splicing in cancer[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(21): 7647-7654. DOI:10.1158/0008-5472.can-04-1910.
- [21] LI Y, SUN N, LU Z L, et al. Prognostic alternative mRNA splicing signature in non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Lett*, 2017, 393: 40-51. DOI:10.1016/j.canlet.2017.02.016.
- [22] REN X W, KANG B X, ZHANG Z M. Understanding tumor ecosystems by single-cell sequencing: promises and limitations[J/OL]. *Genome Biol*, 2018, 19(1): 211[2019-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6276232/>. DOI: 10.1186/s13059-018-1593-z.
- [23] HO D W, TSUI Y M, SZE K M, et al. Single-cell transcriptomics reveals the landscape of intra-tumoral heterogeneity and stemness-related subpopulations in liver cancer[J]. *Cancer Lett*, 2019, 459: 176-185. DOI:10.1016/j.canlet.2019.06.002.
- [24] KARCZEWSKI K J, SNYDER M P. Integrative omics for health and disease[J/OL]. *Nat Rev Genet*, 2018, 19(5): 299-310[2019-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5990367/>. DOI:10.1038/nrg.2018.4.
- [25] YATES J R. The revolution and evolution of shotgun proteomics for large-scale proteome analysis[J]. *J Am Chem Soc*, 2013, 135(5): 1629-1640. DOI:10.1021/ja3094313.
- [26] ASLAM B, BASIT M, NISAR M A, et al. Proteomics: technologies and their applications[J]. *J Chromatogr Sci*, 2017, 55(2): 182-196. DOI:10.1093/chromsci/bmw167.
- [27] PADOAN A, BASSO D, ZAMBON C F, et al. MALDI-TOF peptidomic analysis of serum and post-prostatic massage urine specimens to identify prostate cancer biomarkers[J/OL]. *Clin Proteomics*, 2018, 15: 23[2019-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6060548/>. DOI:10.1186/s12014-018-9199-8.
- [28] WALTHER T C, MANN M. Mass spectrometry - based proteomics in cell biology[J]. *J Cell Biol*, 2010, 190(4): 491-500. DOI:10.1083/jcb.201004052.
- [29] FERNÁNDEZ-COTO D L, GIL J, HERNÁNDEZ A, et al. Quantitative proteomics reveals proteins involved in the progression from non-cancerous lesions to gastric cancer[J]. *J Proteomics*, 2018, 186: 15-27. DOI:10.1016/j.jpro.2018.07.013.
- [30] WANG X X, HE Y, YE Y, et al. SILAC-based quantitative MS approach for real-time recording protein-mediated cell-cell interactions[J/OL]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 8441[2019-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5981645/>. DOI:10.1038/s41598-018-26262-2.
- [31] SWIATLY A, HORALA A, MATYSIAK J, et al. Understanding ovarian cancer: iTRAQ-based proteomics for biomarker discovery [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(8): E2240[2019-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6121953/>. DOI: 10.3390/ijms19082240.
- [32] ZHANG R H, OU M L, ZHANG Y, et al. Comparative proteomic analysis of human serum before and after liver transplantation using quantitative proteomics[J/OL]. *Oncotarget*, 2019, 10(26): 2508-2514[2019-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6493459/>. DOI:10.18632/oncotarget.26761.
- [33] CINTAS C, DOUCHÉ T, THERVILLE N, et al. Signal-targeted therapies and resistance mechanisms in pancreatic cancer: future developments reside in proteomics[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(6): E174[2019-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6025626/>. DOI:10.3390/cancers10060174.
- [34] LE LARGE T Y S, EL HASSOUNI B, FUNEL N, et al. Proteomic analysis of gemcitabine-resistant pancreatic cancer cells reveals that microtubule-associated protein 2 upregulation associates with taxane treatment[J/OL]. *Ther Adv Med Oncol*, 2019, 11: 1758835919841233[2019-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6535709/>. DOI:10.1177/1758835919841233.
- [35] CRUZ I N, COLEY H M, KRAMER H B, et al. Proteomics analysis of ovarian cancer cell lines and tissues reveals drug resistance-associated proteins[J/OL]. *Cancer Genomics Proteomics*, 2017, 14(1): 35-51[2019-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5267499/>. DOI:10.21873/cgp.20017.
- [36] MASUDA M, CHEN W Y, MIYANAGA A, et al. Alternative mammalian target of rapamycin (mTOR) signal activation in sorafenib-resistant hepatocellular carcinoma cells revealed by array-based pathway profiling[J/OL]. *Mol Cell Proteomics*, 2014, 13(6): 1429-1438[2019-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4047464/>. DOI:10.1074/mcp.M113.033845.
- [37] MIRSAEIDI M, BANOEI M M, WINSTON B W, et al. Metabolomics: applications and promise in mycobacterial disease[J/OL]. *Ann Am Thorac Soc*, 2015, 12(9): 1278-1287[2019-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4626905/>. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201505-279PS.
- [38] SRIVASTAVA A, CREEK D J. Discovery and validation of clinical biomarkers of cancer: a review combining metabolomics and proteomics[J]. *Proteomics*, 2019, 19(10): e1700448. DOI: 10.1002/pmic.201700448.
- [39] YACHIDA S, MIZUTANI S, SHIROMA H, et al. Metagenomic and metabolomic analyses reveal distinct stage-specific phenotypes of the gut Microbiota in colorectal cancer[J]. *Nat Med*, 2019, 25(6): 968-976. DOI:10.1038/s41591-019-0458-7.
- [40] ZHANG Y P, HE C Y, QIU L, et al. Serum unsaturated free fatty acids: A potential biomarker panel for early-stage detection of colorectal cancer[J/OL]. *J Cancer*, 2016, 7(4): 477-483[2019-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5000000/>.

- [//www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4749369/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4749369/). DOI:10.7150/jca.13870.
- [41] WANG J, TIAN Y H, WANG Z J, et al. Prognostic prediction of pemetrexed-platinum chemotherapeutic regimen for NSCLC by serum metabolomics[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(15\_suppl): e20603. DOI:10.1200/jco.2017.35.15\_suppl.e20603.
- [42] NALBANTOGLU S, ABU-ASAB M, SUY S, et al. Metabolomics-based biosignatures of prostate cancer in patients following radiotherapy[J]. *OMICS*, 2019, 23(4): 214-223. DOI: 10.1089/omi.2019.0006.
- [43] XU C, OOI W F, QAMRA A, et al. HNF4 $\alpha$  pathway mapping identifies wild-type IDH1 as a targetable metabolic node in gastric cancer[J]. *Gut*, 2019: gutjnl-2018-318025. DOI:10.1136/gutjnl-2018-318025.
- [44] ZHANG B, WANG J, WANG X J, et al. Proteogenomic characterization of human colon and rectal cancer[J/OL]. *Nature*, 2014, 513(7518): 382-387[2019-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4249766/>. DOI:10.1038/nature13438.
- [45] LI L, WEI Y H, TO C, et al. Integrated omic analysis of lung cancer reveals metabolism proteome signatures with prognostic impact[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 5469. DOI:10.1038/ncomms6469.
- [46] SHRESTHA R, NABAVI N, LIN Y Y, et al. BAP1 haploinsufficiency predicts a distinct immunogenic class of malignant peritoneal mesothelioma[J/OL]. *Genome Med*, 2019, 11(1): 8[2019-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6378747/>. DOI: 10.1186/s13073-019-0620-3.
- [47] SHEN H, SHIH J, HOLLERN D P, et al. Integrated molecular characterization of testicular germ cell tumors[J/OL]. *Cell Rep*, 2018, 23(11): 3392-3406[2019-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6075738/>. DOI:10.1016/j.celrep.2018.05.039.
- [48] CHEN T W, LEE C C, LIU H, et al. APOBEC3A is an oral cancer prognostic biomarker in Taiwanese carriers of an APOBEC deletion polymorphism[J/OL]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 465[2019-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5587710/>. DOI: 10.1038/s41467-017-00493-9.
- [49] ZHANG H, LIU T, ZHANG Z, et al. Integrated proteogenomic characterization of human high-grade serous ovarian cancer[J]. *Cell*, 2016, 166(3): 755-765. DOI:10.1016/j.cell.2016.05.069.
- [50] ITKONEN HM, POULOSE N, WALKER S, et al. CDK9 inhibition induces a metabolic switch that renders prostate cancer cells dependent on fatty acid oxidation[J]. *Neoplasia*, 2019, 21(7): 713-720. DOI:10.1016/j.neo.2019.05.001.

[收稿日期] 2019-10-28

[修回日期] 2019-12-02

[本文编辑] 王映红