

生物信息学在肿瘤学方面的应用及进展

胡茂凡

江西师范大学, 江西南昌, 330022;

摘要: 恶性肿瘤是历来威胁民众健康的重要难题, 其诊断、治疗与药物研究中产生的海量高维度数据难以用常规方法进行分析, 而生物信息学的出现为其提供了有力的技术支持。本文综述了生物信息学在肿瘤学领域的应用及进展, 主要包括药物研究、临床诊断、个性化治疗三方面。在药物研究中, 生物信息学运用分子对接、虚拟筛选与数据库分析等技术, 助力药物靶点的发现与确认, 进行药物设计与优化。在临床诊断中, 基因测序数据分析、基因表达谱分析、表观遗传学信息分析等方法发挥主要作用, 为诊断提供了多维度精准依据。在个性化治疗中, 生物信息学通过药物敏感性等测试, 分析基因数据, 改善患者预后。未来, 生物信息学作为一门持续发展的数据利用与分析学科, 将在肿瘤学领域方面发挥更具效能的作用, 为人类健康事业做出更大贡献。

关键词: 生物信息学; 肿瘤学; 基因; 靶点

DOI:10.69979/3029-2808.24.10.007

肿瘤是组织细胞异常增生形成的赘生物, 依据肿瘤有无侵袭性可分为良性肿瘤及恶性肿瘤, 良性肿瘤一般切除即可, 而恶性肿瘤的死亡率极高, 2021 年的死因监测显示, 我国恶性肿瘤死亡人数占比 23.13%^[1], 是历来威胁民众健康的重要难题。纵使已知的原癌基因与抑癌基因阐明了肿瘤的产生过程, 但其在肿瘤的诊断与临床治疗过程中难以发挥作用, 也不够全面。

同时, 不同个体的肿瘤蕴含着复杂的分子相互作用关系, 如基因之间、mRNA 和非编码 RNA 之间, 基因与 RNA 和蛋白质之间等。这些复杂关系不同排列组合的不确定性, 决定了肿瘤的复杂性和难治性^[2]。虽然快速发展的医学测序技术已经可以较为全面地捕获不同肿瘤的基因表达谱, 但由此产生的大量高维度数据, 使基因数据的比对分析难以单凭人力做到。生物信息学作为一门综合运用数学和信息科学等多领域方法和工具的交叉学科, 为肿瘤的诊断, 治疗与药物研究提供了强有力的技术支持。

本文对 2020 年以来有关生物信息学方法应用于肿瘤学的文献进行研读整合。

发现生物信息学在肿瘤学方面的应用与进展有三, 包括药物研究、临床诊断及个性化治疗。其不仅使肿瘤的科学研究和诊断过程简化, 有效提高了肿瘤诊断与对症用药的效率, 而且在一定程度上提升了患者治愈率。

1 药物研究

药物作为贯穿疾病预防、诊断、治疗和康复全过程

的核心手段, 在现代医学治疗体系中不可或缺。生物信息学方法有助于寻找药物发挥作用的新靶点, 检索有效成分, 高效研究制药。并且, 药物的效用不仅仅是治疗疾病, 更在预防与诊断疾病等方面发挥着至关重要的作用, 是保障人类健康、战胜疾病的重要因素。

1.1 药物靶点的发现与确认

通过病例的治疗收集及数据比对, 可以明显发现潜在靶点基因在正常组织与癌组织中表达水平的差异(通常比对在癌组织与癌旁组织的表达差异), 通过免疫组织化学实验与信号通路分析, 可将其作为免疫治疗的新靶点。在 TMED10 在头颈鳞状细胞癌中的生物信息学应用及临床意义研究中, 由 TCGA 数据的分析可知, TMED10 在头颈鳞状细胞癌表达水平与癌旁组织存在显著差异, 而 ROC 研究结果显示, 0.747 为 TMED10 mRNA 的曲线下面积, 灵敏度 0.659, 特异度 0.745。所以, TMED10mRNA 在诊断头颈鳞状细胞癌过程中的价值极高^[3]。

同时, 利用分子对接、虚拟筛选等技术, 可对病症的潜在靶点进行验证。分子对接技术对药物的有效分子与靶点蛋白的相互作用模拟, 预测二者的结合亲和力和模式, 评估靶点的有效性。运用此方法, 借助 iGEMDOCK 软件和 Systemsdock 数据库, 可预测槲皮素对肝癌的结合作用。筛选出作用靶点 70 个, 相关的信号通路 72 条, 结合力最强的靶点为 AKR1B1^[4]。虚拟筛选则是以靶点三维结构为基石, 在化合物数据库中筛选出可能与靶点具有高亲和力的化合物, 从而为药物发挥作用提供先导化

合物。用高通量虚拟筛选技术筛选出的具有潜在抗乳腺癌活性的 MDMX 配体,经验证发现,它与 MDMX 蛋白结合后能够抑制蛋白功能,且在体外对乳腺癌细胞有显著抑制作用^[5]。

1.2 药物设计与优化

已知药物靶点的情况下,可利用生物信息学的基础设施——数据库,筛选已知有效材料基因与某肿瘤差异表达基因的交集基因,并将基因本体、京都基因与基因组百科全书富集分析。这套生物信息分析的底层逻辑广泛应用于肿瘤的药物研究机制中。

其次,通过计算机模拟,能预测化合物与靶点的结合时的选择性与活性,指导化合物结构优化,从而保障药物的安全性。例如,将核心靶点与黄芪甲苷进行分子对接,模拟发现 IL - 6、CASP3、ALB 与黄芪甲苷有良好结合潜力,为后续药物结构优化指明重点^[6]。

最后,利用 QSAR 模型也可以优化药物分子的结构。其通过建立化合物的结构特征与生物活性之间的数学关系,预测新化合物的活性,由此指导药物分子的结构修饰和优化^[7]。

2 临床诊断

诊断是医护人员对患者进行治疗的前提,其准确性和及时性直接关系到治疗的成败和患者的预后,通过对基因测序数据、基因表达谱、表观遗传学信息等进行分析,能更快速准确地排查或确诊疾病,免去患者误诊的折磨,在医学治疗体系中占据重要地位。

2.1 基因测序数据分析

运用高通量测序技术,对患者的肿瘤组织和正常组织开展测序,借助 BWA, Bowtie 等工具将测序序列与已知人类参考基因组进行高精度比对分析。对 8 名患者的体液和组织样本进行病原体及宿主的测序分析,他们的 mNGS 检测(宏基因组下一代测序技术)均有异常染色体的拷贝数变化,暗示其可能有肿瘤,后经病理学检查证实^[8]。此技术为医护人员的诊断提供了准确的遗传学信息依据。

2.2 基因表达谱分析

肿瘤细胞和正常细胞在基因表达模式上存在显著差异,这是肿瘤诊断和研究过程中的重要切入点。通常利用 RNA 测序技术,借助 DESeq2, edgeR 等生物信息学

工具分析癌症样本与正常样本的基因表达差异,确定显著表达变化的基因。它们通常能够为新的诊断标志物提供线索^[9],也能帮助医生及时确定肿瘤的发展态势,制定或调整治疗策略。

2.3 表观遗传学信息分析

肿瘤细胞在 DNA 甲基化、组蛋白修饰等表观遗传层面与正常细胞不同。通过 WGBS, ChIP-seq 等技术获取表观遗传学信息与数据,再运用生物信息学方法精准定位差异 DNA 甲基化位点、组蛋白修饰区域等,助力下一步诊断。新开发的多模态表观遗传测序分析方法 MESA,能够获得并整合 cfDNA 中的各种表观遗传特征,推断四种表观遗传模式。它显著改善了肿瘤的诊断效果,更加精准有效^[10]。

3 个性化治疗

个性化治疗以患者为中心,在治疗过程中充分考虑个体差异,包括个性化用药、个性化化疗、精准手术等。其在降低不良反应、提高患者生活质量等方面发挥着不可替代的作用,通过利用生物信息学数据库与患者的基因信息、临床特征等相结合,制定个性化治疗方案。

3.1 药物敏感性测试

药物敏感性测试是个性化化疗中的重要环节,也是生物信息学方法在个性化治疗中应用的主要领域。我们在药敏试验时和随后一段时间对肿瘤组织进行生物信息学检测,可了解肿瘤组织中耐药基因(ABC 系列-ATP binding cassette-包括 MDR, MDP 等细胞通道蛋白^[11]等)表达水平,就能帮助临床医生决定是否在治疗药物中加入针对性的其他抗耐药性药物^[12]。

对于患者的敏感性数据,常用的分析方法有数据质量控制和标准化,关联分析及预测分析^[9]。不同的分析方法有不同的优缺点,可根据情境选择适用方法。数据质量控制和标准化可去除低质量数据,使数据具有可比性,有助于后续分析;关联分析常用于探究患者敏感性与各种因素的关系,将患者的药物反应与基因变化联系,为制定个性化治疗方案提供依据;预测分析利用机器学习等方法建立预测模型,优化决策,有利于临床治疗。

3.2 肿瘤预后

肿瘤预后在治疗过程中起前瞻性作用。它不仅评估患者的身体状况与生活质量,也关注其心理健康^[13]。同

时,这也帮助了医护人员合理分配医疗资源。

通过分析大量患者的基因数据,整合患者的分子特征和临床治疗数据,能确定与肿瘤预后相关的生物标志物,预测患者对不同治疗方案的反应。这也帮助了医生评估患者预后情况(如判断患者是属于高风险复发组还是低风险复发组),为患者选择或调整更合适的治疗策略。

基于肿瘤基因组门户网站数据,分析 ZNF207 基因改变情况及对患者总生存率的影响,证明了其高表达会影响多种肿瘤患者预后,可能是通过调控肿瘤免疫微环境进而影响肿瘤进展^[14],所以 ZNF207 可作为肿瘤预后的潜在靶点。

4 结语

综上所述,在肿瘤学的药物研究、临床诊断以及个性化治疗等方面,生物信息学通过其强悍的数据处理与分析能力助其取得了显著进展。实践充分证明,生物信息学的方法和工具,是有效推动肿瘤学发展进步的新力量。其中以“人”为本的个性化治疗方案不仅仅代表医疗效率的提高,更是人情味的具体体现。肿瘤作为人们的心头大患,更需科研工作者的进一步研究与努力。而生物信息学也将在未来的医学及更多领域发挥其特有作用,为人类健康事业做出更多贡献。

参考文献

- [1]王吉付,李志国,张宇,赵圣文,胡乃宝,魏飞. 2021 年我国居民恶性肿瘤死亡及减寿分析[J/OL]. 中国医院统计:1-6.
- [2]曾庆堂. 肿瘤相关分子网络的生物信息学挖掘[D]. 广西医科大学,2014.
- [3]邓西林. TMED10 在头颈鳞状细胞癌中的生物信息学及临床意义研究[D]. 桂林医学院,2023.
- [4]柳卓,谭小宁,翦慧颖,曾普华. 基于网络药理学和生物信息学探讨并验证槲皮素治疗肝癌的靶点和机制[J]. 中国中医基础医学杂志,2023,29(11):1904-1911.
- [5]基于高通量虚拟筛选的新型 MDMX 配体的发现及其

抗乳腺癌机制研究[EB/OL]. [2025-01-29]. <https://m.book118.com/html/2025/0128/8040116042007026.shtml>

[6]张晖汉,邓弘扬,徐小东. 网络药理学联合生物信息学及分子对接探索黄芩甲苷抗肝癌的作用机制[J]. 现代药物与临床,2023,v. 38(07):1615-1621.

[7]齐平. CA-4 类似物设计合成与抗肿瘤活性研究[D]. 沈阳药科大学,2013.

[8]Qin, F.,Hu, X., Wang, X.,et al. (2024). Integrated metagenomic next - generation sequencing for simultaneous detection of pathogens and tumors in febrile patients. *Heliyon*,10(3),e12744.

[9]武文奕. 生物信息学在生物医学领域的应用[J]. 学园,2024,17(23):95-97.

[10]Li,Y.,Xu,J.,Chen,C. et al. Multimodal epigenetic sequencing analysis(MESA)of cell-free DNA for non-invasive colorectal cancer detection. *Genome Med* 16,9(2024). <https://doi.org/10.1186/s13073-023-01280-6>

[11]Ross DD,Doyle LA. Mining our ABCs:pharmacogenomic approach for evaluating transporter function in cancer drug resistance. *Cancer Cell*,2004,6(2):105-107.

[12]卢大用,黄敏,张秀华. 生物信息学与临床肿瘤的个性化治疗[J]. 中国基层医药,2006(09):1565-1566.

[13]张庆兰,白华羽,陈丽茹,梁文文,杜守艳. 围手术期健康教育结合心理干预对行乳腺癌手术患者心理健康和预后质量的影响[J]. 中西医结合护理(中英文),2023,v. 9(11):93-95.

[14]王婧,张兆君,吴琼,石玉荣. 基于生物信息学探讨 ZNF207 对肿瘤预后和免疫微环境的影响[J]. 浙江医学,2024,v. 46(24):2626-2631+2693.

作者简介:胡茂凡(2006.05-)女,汉,山东省德州市人,本科在读,研究方向:生物工程