

· 创新靶点鉴定与药物研发 ·

DOI:10.16262/j.cnki.1000-8217.20250226.008

多组学助力肿瘤诊疗靶点发现*

邱辛瑶^{1†} 杨 帅^{1†} 周 涛² 王红阳^{2,3} 陈 磊^{1,2,3**}

1. 复旦大学附属肿瘤医院 肿瘤研究所, 上海 200032
2. 国家肝癌科学中心, 上海 200041
3. 东方肝胆外科医院 细胞信号转导研究室, 上海 200438

[摘要] 从基因组学、转录组学到蛋白质组学、代谢组学等, 从以组织为单位的测序到以单细胞为单位的单细胞测序; 从无空间信息的组学技术到空间组学技术, 再到空间单细胞组学技术。肿瘤研究已经从单一层次的基因变异研究快速扩展到多层次、多维度数据的整合研究。每一种组学技术都揭示了肿瘤的不同方面特征, 描绘了肿瘤及其微环境的复杂性。多组学联合分析不仅能提高肿瘤靶点发现的精准性, 还为肿瘤的个性化诊疗提供了新的机遇。本综述旨在探讨多组学技术在肿瘤靶点发现中的应用。首先, 我们将概述现阶段有代表性的多种组学技术; 其次, 归纳多组学联合的研究策略; 之后, 简述多组学整合的临床转化进展; 最后, 探讨未来多组学在肿瘤基础和临床研究中面临的关键问题与挑战。

[关键词] 多组学; 空间组学; 蛋白-基因组学; 临床应用; 靶点发现

随着组学技术的快速发展, 尤其是基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学和表观遗传学等多组学数据的获取和分析, 肿瘤研究已进入一个全新的时代。单一组学数据的局限性促使研究者们开始进行多组学整合分析。多组学整合通过综合不同层次的生物信息, 不仅能揭示肿瘤的复杂机制, 还能为个性化治疗方案的制定提供更加精准的理论依据。在肿瘤靶点发现中, 尤其是在耐药机制的研究中, 多组学整合分析展示了其独特的优势。通过对基因、转录、蛋白和代谢等层次的全景式分析, 能够系统性地揭示肿瘤细胞的生物学特征、耐药性产生的驱动因子以及潜在的靶点, 为临床治疗提供更多维的解决方案。本综述系统探讨多组学技术在肿瘤靶点发现中的应用进展: 首先解析代表性组学技术特征, 继而

阐述多维数据整合策略, 重点剖析多组学指导的临床转化突破, 最后展望技术创新与临床落地的关键挑战, 为肿瘤精准治疗提供理论依据。

1 前沿组学技术概览

这一部分我们将介绍常见的组学技术, 主要从以下三个层次进行介绍: (1) 传统的基于大量混合细胞(bulk)的组学技术; (2) 无空间信息的以单细胞为单位的组学技术; (3) 含有空间信息的组学技术; (4) 其他组学技术。

1.1 传统的基于 bulk 的组学技术

基因组和转录组学: 基因组学提供了癌症发生的遗传基础, 而转录组学揭示了基因在功能层面的表达和调控。这部分主要包括全基因组测序

收稿日期: 2024-11-26; 修回日期: 2025-02-15

† 共同第一作者。

* 本文根据国家自然科学基金委员会第 373 期“双清论坛”讨论的内容整理。

** 通信作者, Email: chenlei@smmu.edu.cn

本文受到国家自然科学基金项目(82273277, 81988101, 82372872, 82425038)的资助。

引用格式: 邱辛瑶, 杨帅, 周涛, 等. 多组学助力肿瘤诊疗靶点发现. 中国科学基金, 2025, 39(1): 99-110.

Qiu XY, Yang S, Zhou T, et al. Multi-omics empowering target discovery in cancer diagnosis and therapy. Bulletin of National Natural Science Foundation of China, 2025, 39(1): 99-110. (in Chinese)

(Whole Genome Sequencing, WGS), 全外显子测序 (Whole Exome Sequencing, WES), RNA (包括小 RNA、长链非编码 RNA 等) 测序。此外还有表观基因组学相关技术, 如 ChIP-seq、DNA 甲基化测序等。

蛋白质组学: 蛋白质组学专注于大规模分析生物样本中所有蛋白质的表达、相互作用和修饰状态。肿瘤研究中常见的是定量质谱, 如串联质谱标签 (Tandem Mass Tags, TMT), 通过引入同位素或化学标签, 标记不同样本的蛋白质, 并在质谱分析中进行定量比较。而磷酸化或其他修饰相关的蛋白质组学则通常在总蛋白基础上进行某种修饰的纯化后再进行定量质谱检测。

代谢组学: 全面分析细胞或组织中的代谢物, 反映生理或病理状态下的细胞代谢变化, 包括: 靶向代谢组学, 对特定代谢物或代谢通路进行定量分析; 非靶向代谢组学, 全面分析所有代谢物, 用于探索新的生物标志物。

1.2 基于单细胞的组学技术

单细胞转录组测序 (Single-Cell RNA Sequencing, scRNA-seq) 是一种用于在单细胞分辨率上分析基因表达情况的强大技术。这项技术可以同时检测数千至数百万个单细胞中的 mRNA 分子, 从而揭示每个细胞的基因活性、功能状态和细胞异质性。此外, scRNA-seq 还能够检测 T 细胞受体 (T-cell Receptor, TCR) 和 B 细胞受体 (B-cell Receptor, BCR) 序列, 为免疫学研究提供了更丰富的信息^[1]。

单细胞表观基因组测序技术, 尤其是基于 Tn5 转座子的染色质可及性测序 ATAC-seq 技术, 通过转座酶切割开放染色质区域, 结合高通量测序, 检测染色质的可及性, 揭示活跃的调控区域和潜在的增强子 (Enhancer) 活动^[2]。

此外还有结合 CRISPR-Cas9 技术和单细胞转录组测序的 Perturb-seq 技术, 其利用 CRISPR-Cas9 技术将基因变化引入细胞内, 然后使用单细胞转录组测序捕获特定基因变化导致的转录组信息变化, 能够研究给定细胞类型的全面遗传扰动影响, 以前所未有的深度跟踪打开或关闭基因的影响。

CITE-seq 技术结合了单细胞 RNA 测序和抗体标记, 旨在同时获取单个细胞的转录组和表面蛋白质表达信息, 每种抗体都连接有一个特定的条形码, 这些条形码在后续的测序过程中用于识别不同的蛋白质, 目前可支持上百种抗体的同时检测。

1.3 具有空间信息的组学技术: 空间组学 (Spatial Omics)

细胞作为机体的基本单元, 在特定的空间位置

与微环境协同, 发挥其特有的生物学功能。在生物体内, 细胞必须在三维组织中相互作用和组合, 每个细胞的位置与其固有性质一样重要, 决定着组织的功能或疾病的功能障碍。空间组学是继单细胞测序技术之后的又一个生物技术研究热点, 其能够弥补单细胞测序技术无法获取细胞空间分布信息的缺陷。空间组学技术被 *Nature Methods* 期刊评为 2020 年年度技术, 被 *World Economic Forum* 评为 2023 年十大新兴技术。近年来, 空间组学技术已经为癌症领域尤其是肿瘤微环境方向提供了大量新见解, 并出现了很多新兴技术和方法。根据检测方法的不同, 主要可以分为基于测序的空间组学技术和基于成像的空间组学技术; 根据检测目标的不同, 主要可以分为基于转录组水平检测的空间组学技术和基于蛋白水平检测的空间组学技术; 根据分辨率的不同, 又可以分为亚细胞分辨率、单细胞分辨率以及基于含有多个细胞分辨率的空间组学技术。剑桥大学的 Hannon 团队 2023 年在 *Science* 期刊以 “The dawn of spatial omics” 为题发表一篇综述^[3], 同期 Keren 团队 2023 年在 *Cancer Cell* 期刊以 “Spatial profiling technologies illuminate the tumor microenvironment” 为题发表综述^[4], 他们都充分总结了近年来的各种空间组学技术及其优缺点, 展望了空间组学在癌症研究中的未来应用。以下, 我们将简短介绍几种主要类型的空间组学技术 (表 1)。

1.3.1 检测转录组水平的空间组学技术

10X Genomics 公司陆续推出了 Visium、Visium CytAssist、Visium HD、Xenium, 基本代表了近年来空间转录组技术的发展方向。Visium 主要基于冰冻切片, 基于以 $55\ \mu\text{m}$ 为直径的 spot 为基础测序单位, 一个 spot 中含有 10 个左右细胞, spot 之间还有一定间隙, 基于芯片通过 barcode 信息得到位置信息, 通过测序得到 spot 的转录组信息。Visium CytAssist 在 Visium 基础上进行了多方面的优化, 主要进步是通过杂交探针 panel 代替了 Visium 中的逆转录反应, 绕开了 FFPE 样本中的 RNA 降解问题, 可以应用于石蜡组织芯片, 同时也可应用于冰冻组织切片。Visium HD 在 Visium CytAssist 基础上主要解决了分辨率的问题, 优化了芯片, 分辨率达到 $2\ \mu\text{m}$, 且没有间隙, 达到了单细胞分辨率。Visium HD 和 Visium CytAssist 目前只支持人和小鼠。前面三种技术都是基于组织透化, 也就是将 RNA 游离出来进行检测, 可能会存在些许移位问题。Xenium 是基于探针和成像, 在核酸真

表 1 空间组学技术概览

Table 1 The Overview of Spatial Omics Technologies

基于测序的空间转录组学技术					
技术名称	可检测组织类型	分辨率/ μm	是否有间隙	公司	其他特点
10X Visium	冰冻切片	55	是	10X Genomics	无样本种属限制
10X Visium CytAssist	冰冻切片、石蜡切片	55	是	10X Genomics	有样本种属限制
10X Visium HD	冰冻切片、石蜡切片	2	否	10X Genomics	有样本种属限制
Stereo-seq	冰冻切片	0.5	否	华大基因	无样本种属限制
基于成像的空间转录组学技术(均基于 mFISH 技术)					
技术名称	可检测组织类型	分辨率/nm	Plex	是否能同时检测蛋白	公司
10X Xenium	冰冻切片、石蜡切片	50	5 000+	暂不支持,正在开发	10X Genomics
MERFISH	冰冻切片、石蜡切片	100	10 000+	能	Vizgen
CosMx	冰冻切片、石蜡切片	50	6 000+	能	NanoString
GeoMx Digital Spatial Profiler	冰冻切片、石蜡切片	>100 个细胞/ROI	18 000+	能	NanoString
基于抗体的空间蛋白组学技术					
技术名称	分辨率/nm	Plex	Tag	是否能同时检测 RNA	公司
CODEX (更名 PCF)	350	100+	DNA Barcode	能	Akoya
IMC	1 000	47+	金属同位素标签	不能	Fluidigm
CyCIF	110	200+	普通荧光标签、多轮洗脱	不能	Rarecyte
MIBI	350	40+	金属同位素标签	能	IonPath

实位置上检测核酸的方法,真正实现了组织原位单细胞转录组亚细胞分辨率($0.2 \mu\text{m}$)检测方案。

华大基因公司推出的 Stereo-seq 对标 10X Visium HD,有更高的分辨率($0.5 \mu\text{m}$),无物种限制,捕获区域大小的选择更多。除 10X Genomics 和华大基因外,还有众多公司推出了类似的基于测序的空间转录组技术,You 等人对 11 种此类技术进行了全面比较,包括 10X Genomics Visium(基于 poly-A 和基于探针的两种方法)、DynaSpatial、HDST、BMKMANU S1000、Slide-seq V2、Curio Seeker (Slide-seq 的商业版本)、Slide-tag、Stereo-seq、PIXEL-seq、Salus 和 DBiT-seq^[5]。10X Xenium 对标技术主要有 Vizgen 公司的 MERFISH、NanoString 公司的 CosMx,都是基于 mFISH (Multiplex Fluorescence in Situ Hybridization) 技术通过探针 panel 和荧光成像检测 RNA 水平的空间组学方案,都是基于光学成像,可达到单细胞分辨率。

1.3.2 依赖抗体的检测蛋白水平的空间组学技术

这部分空间组学技术基于免疫组化依赖抗体检测蛋白水平,通过在抗体上引入不同检测标签来实现高通量指标检测,其主要代表有 MIBI(基于金属同位素标签检测,分辨率 350 nm)、IMC(基于金属

同位素标签检测,分辨率 1 000 nm)、CODEX(基于 barcode 结合荧光基团检测,分辨率 350 nm)。CyCIF 技术未引入特殊检测标签,主要通过多轮次的免疫组化染色、洗脱来实现。值得一提的是部分技术可以同时检测 RNA 和蛋白水平,例如 MIBI、CODEX 可以同时设计探针检测 RNA 水平,Xenium、CosMx 可以同时依赖抗体检测蛋白水平,但是其侧重点和通量各有不同。

1.3.3 依赖质谱分析检测蛋白或代谢水平的空间组学技术

这类技术结合了质谱分析的高灵敏度与空间定位的能力,是近年来迅速发展的领域。代表技术有基于辅助激光解析质谱成像(MALDI-MSI),可实现 在 $15\sim 50 \mu\text{m}$ 分辨率进行分析,适用于各种分析物,包括脂质、代谢物、糖类和肽。

此外 LCM-MS(Laser Capture Microdissection Coupled with Mass Spectrometry)通过激光显微切割技术精确分离感兴趣的组织区域,随后进行质谱分析,其允许对特定区域进行深度蛋白质组学分析,适合低丰度蛋白的检测。目前南方科技大学田瑞军团队已开发出基于 LCM-MS 的 Spatial and Cell-type Proteomics (SCPro) 技术,该技术整合了图像引导的空间蛋白质组学新平台,首先利用多重免疫

荧光对细胞进行定义,基于定义的 mask,利用自动激光显微切割技术,在单细胞分辨率下进行精确捕获,再进行微量建库和蛋白质谱检测^[6]。

1.4 其他组学技术

影像组学是一种将医学影像数据转化为可量化特征的技术,旨在通过分析影像中的高维数据揭示潜在的生物学信息。这些特征可以来自不同类型的医学影像,如 CT、MRI、PET、超声等。影像组学可以在无创的情况下提供肿瘤的全面信息,特别是在肿瘤异质性评估、疗效监测以及预后预测方面具有重要应用潜力。我们前期利用肝癌患者的 MRI 影像学特征,通过机器学习算法成功建立了影像组学模型评估肿瘤内部免疫微环境状态^[7]。我们利用 301 例肝癌患者的 MRI 图像并结合空间蛋白组学特征建立了肝癌患者肿瘤内部影像组学免疫评分体系(Radiomic Immune Score, RIS)。在这项研究中,我们首先通过空间蛋白组技术评估了 17 种免疫相关蛋白在肿瘤内部的表达水平,并建立了免疫评分体系(IS)。在提取了 6 115 种影像组学特征后,结合免疫评分 IS,我们建立了 RIS。影像组学免疫评分体系能够精准预测肿瘤内部免疫微环境的状态。Dai 等人于 2024 年发表在 *Nature Medicine* 上的成果,构建基于时序影像序列深度学习的糖尿病视网膜并发症预警系统“DeepDR Plus”,预警糖尿病视网膜并发症,实现了通过影像学特征预测个体化风险和 5 年内糖尿病视网膜病变(DR)进展的时间^[8]。

表型组学(Phenomics)是研究生物体外在表型特征(如形态、功能、行为等)的大规模高通量分析学科,旨在通过全面采集和分析细胞、组织、器官甚至整个生物体的表型数据,探索基因与表型之间的关系。在肿瘤研究中,高通量药筛平台是一个典型的例子。例如我们前期已建立的集全自动细胞分选、二氧化碳培养、影像学检测、液体工作站平台为一体的全自动化类器官培养和高通量药物筛选平台,获得了 64 例来自中国人群的肝胆肿瘤患者的 301 种抗肿瘤药物药筛数据,整合全基因组、转录组、ATAC-seq 在内的多组学检测,揭示了 64 种临床相关药物的 32 000 种基因组—药物相互作用,开发了一套可以识别遗传特征与药物敏感性最佳组合的数理模型^[9]。

2 多组学联合的策略

尽管近年来组学技术在肿瘤研究中取得了重大

进展,但单一层面的组学分析往往难以全面揭示癌症的复杂生物学特征。肿瘤的发生和进展是多层次、多因素相互作用的结果,涵盖基因组、转录组、蛋白质组以及代谢组等多个维度的分子调控网络。基于单一组学数据的研究可能忽略了不同分子层次之间的动态相互作用,因此存在一定的局限性。为了更全面地理解癌症的机制,揭示潜在的诊疗靶点,将多种组学数据联合分析成为精准医疗中的重要策略。通过多组学联合,不仅能够实现对癌症异质性的全景式描绘,还可以为个体化治疗提供更具深度的生物标志物和靶点选择依据。

以下将结合前沿研究报道,介绍多组学联合的一些基础策略(表 2):(1) 基于 bulk 数据的多组学联合;(2) 基于单细胞数据的多组学联合;(3) 基于空间数据的多组学联合。

2.1 基于 bulk 数据的多组学联合

2.1.1 蛋白—基因组学(Proteogenomics)

这一部分通常是基因组、转录组、蛋白组、代谢组等基于 bulk 的测序数据的多组学联合,旨在从不同生物学层面更加全面地理解癌症。其中,基因组、转录组和蛋白组是最核心的部分,2019 年 *Nature* 综述提出将这种联合称为“蛋白—基因组学”(Proteogenomics)^[32]。蛋白—基因组学主要强调蛋白质组学、基因组学、转录组的融合,其通过基因组观察生成的假设在蛋白质水平上进行验证,而蛋白质丰度和修饰程度的解释由研究特定肿瘤的基因组知识所指导,基因组和蛋白质组的测量结果相结合,以便更好地理解 and 预测癌症表型。美国国家癌症研究所(NCI)早在 2006 年发起了一个国际性的研究项目,癌症蛋白质组学分析联盟(Clinical Proteomic Tumor Analysis Consortium, CPTAC),旨在通过系统化的蛋白质组学研究与基因组学、转录组学等多组学数据的结合,深入揭示癌症发生发展的分子机制,推动癌症诊疗靶点的发现和精准治疗的发展,目前已资助了众多重大癌症蛋白质—基因组学工作。

一些研究工作通过同时对 bulk 样本进行基因组、转录组、蛋白组及磷酸化蛋白组(以下简称磷酸化蛋白—基因组)的检测,整合不同数据层面,以揭示癌症的复杂性。例如,Gao 等人在 2019 年发表在 *Cell* 期刊的研究中,针对 159 位 HBV 相关肝细胞癌患者的配对样本进行了磷酸化蛋白—基因组检测,鉴定出具有不同特征三个亚群,揭示了代谢重编程、微环境失调和细胞增殖的复杂机制,为理解肝

表 2 已发表的多组学整合研究论文总结

Table 2 The Summary of Published Research Papers on Multi Omics Integration

肿瘤类型	发表年份	期刊	整合的组学类型 (技术手段)	参考文献
基于 bulk 数据的多组学数据整合				
肝细胞癌	2019	<i>Cell</i>	基于 bulk 的基因组、转录组、蛋白组、磷酸化蛋白组	[10]
肝内胆管癌	2022	<i>Cancer Cell</i>	基于 bulk 的基因组、转录组、蛋白组、磷酸化蛋白组	[11]
非小细胞肺癌	2024	<i>Cell</i>	基于 bulk 的基因组、转录组、蛋白组、磷酸化蛋白组	[12]
脑胶质瘤	2024	<i>Cancer Cell</i>	基于 bulk 的基因组、转录组、蛋白组、磷酸化蛋白组	[13]
三阴性乳腺癌	2019	<i>Cancer Cell</i>	基于 bulk 的基因组、转录组	[14]
子宫内膜癌	2023	<i>Cancer Cell</i>	基于 bulk 的基因组、转录组、蛋白组(多种修饰)	[15]
泛癌	2023	<i>Cell</i>	基于 bulk 的基因组、转录组、蛋白组	[16]
肝内胆管癌	2022	<i>Cancer Discovery</i>	基于 bulk 的基因组、转录组(包括 TCR)	[17]
bulk 组学数据联合其他组学数据				
乳腺癌	2024	<i>Nature Cancer</i>	基于 bulk 的基因组、蛋白组、代谢组;影像学组;机器学习	[18]
肝细胞癌	2024	<i>Hepatology</i>	基于 bulk 的基因组、蛋白组、脂质代谢组、普通代谢组;单细胞测序	[19]
转移性肝癌	2024	<i>Gastroenterology</i>	单细胞蛋白组(CyTOF);基于 bulk 的基因组、转录组	[20]
肝细胞癌	2024	<i>Nature Cancer</i>	空间蛋白组(CODEX);基因组(WES);转录组(Bulk-seq);单细胞转录组(scRNA-seq);空间转录组(10x Visium)	[21]
肝癌	2024	<i>Cell Reports Medicine</i>	表型组(高通量药筛);全基因组(WGS);转录组(Bulk-seq);ATAC-seq	[9]
单细胞转录组测序联合空间组				
肝细胞癌	2023	<i>Cell</i>	单细胞测序;空间蛋白组(CODEX)	[22]
结肠癌	2022	<i>Cancer Discovery</i>	单细胞测序;空间转录组测序(10X Visium)	[23]
肝细胞癌	2024	<i>Cancer Cell</i>	单细胞测序;基因组(WES);转录组(Bulk-seq, TCR repertoire);空间微区域转录组(DSP)	[24]
泛癌	2024	<i>Cell</i>	单细胞测序;空间转录组测序(10X Visium)	[25]
基于单细胞数据的多组学联合				
胰腺肿瘤	2024	<i>Science</i>	基于单细胞转录组测序 scRNA-seq 联合 ATAC-seq	[26]
肝细胞癌	2024	<i>Cancer Cell</i>	基于单细胞转录组测序 scRNA-seq;CITE-seq 联合 ATAC-seq	[27]
基于空间信息的多组学联合				
黑色素瘤	2022	<i>Cancer Discovery</i>	空间单细胞蛋白组(CyCIF);空间微区域转录组学(PickSeq, GeoMX)	[28]
卵巢癌	2024	<i>Cancer Discovery</i>	空间单细胞蛋白组(CyCIF);空间基于 ROI 的转录组(GeoMX)	[29]
脑胶质瘤	2022	<i>Cancer Cell</i>	空间转录组(10X Visium);空间代谢组(MALDI-FTICR);空间蛋白组(IMC)	[30]
脑胶质瘤	2024	<i>Cell</i>	空间转录组(10X Visium);空间蛋白组(CODEX)	[31]
肝细胞癌	2023	<i>Phenomics</i>	影像组;空间蛋白组(CODEX)	[7]

细胞癌的异质性提供了重要依据^[10]。此外, Dong 等人在 2022 年发表于 *Cancer Cell* 的研究中, 对 262 位肝内胆管癌患者的样本进行磷酸化蛋白—基因组检测, 定义了四个具有不同临床特征的亚群, 并发现了预后生物标志物和潜在的治疗靶点, 为个体化治疗奠定了基础^[11]。同样, Liu 等人在 2024 年发表于 *Cell* 期刊的研究中, 对来自 112 位患者的小细

胞肺癌样本同时进行了磷酸化蛋白—基因组检测, 鉴定出 4 种亚型及其治疗策略, 提供了对肿瘤发生、潜在预后生物标志物和免疫景观的深入见解^[12]。Kim 等人在 2024 年发表在 *Cancer Cell* 期刊的研究中, 对来自 123 位患者的纵向配对样本(指同一个患者身上在不同时间点采集的样本)进行磷酸化蛋白—基因组检测, 揭示了胶质母细胞瘤通过 WNT/

PCP 通路和 BRAF 激酶的变化引发的神经元转化获得耐药性, 研究结果表明, 抑制 BRAF 激酶可以阻断这种致命的转化, 为胶质母细胞瘤的治疗提供了潜在的新策略^[13]。Dou 等人在 2023 年发表在 *Cancer Cell* 期刊的研究中, 使用 10 种不同的组学平台 (WES, WGS, DNA-methylation, RNA-seq, miRNA, Proteome, Targeted Assays, Phospho, Acetyl, Glyco), 对一个前瞻性子宫内膜癌 (EC) 队列进行了表征分析。他们鉴定出了潜在的生物标志物, 可用于指导患者分层, 以实现对子宫内膜癌的更精确治疗^[15]。Li 等人在 2023 年发表在 *Cell* 期刊的研究中, 对 10 种癌症进行泛癌磷酸化蛋白—基因组分析, 深入探讨了癌症中驱动基因的多样性及其在蛋白质相互作用网络中的影响, 揭示了 10 种癌症类型中共享的致癌驱动通路, 基因突变与改变的肿瘤特异性蛋白质相互作用相关联, 以及 cis/trans 效应和激酶活性显示出驱动基因的异质性及其药物靶向潜力^[16]。

这些蛋白—基因组学的典型分析思路通常是: (1) 绘制基因组 (突变、CNV 等) 图谱; (2) 整体描绘基因突变对蛋白的调控作用; (3) 通过对蛋白组或多组学数据整合聚类, 得到肿瘤分型, 明确每种分析的基因、蛋白、信号通路等典型特点, 针对每种分型, 鉴定可能的治疗靶点或治疗方案; (4) 整合基因组和蛋白组分析鉴定突变相关的肿瘤新抗原; (5) 鉴定预后标志物/潜在治疗靶点。

2.1.2 bulk 组学数据联合其他组学数据

在 2024 年最新发表在 *Nature Cancer* 上的研究中, Jiang 等研究人员创新性地将蛋白—基因组学和代谢组学以及影像组学结合, 建立了由 773 名中国乳腺癌患者组成的全面多组学队列。此外, 研究人员发现, 基于机器学习的多模态融合结合临床、转录组、代谢组、影像组学和病理特征, 能够更有效地将患者分层为不同复发风险的群体。这些发现不仅为肿瘤的治疗提供了新的靶点, 也为个体化医疗的实施提供了强有力的依据^[18]。

Yang 等人利用质谱流式数据建立了肝转移癌免疫微环境 5 种亚型, 发现这种分型能更好地划分患者预后, 并通过多组学整合 (bulk 基因组、bulk 转录组) 分析了每种亚型的分子特点, 发现了可能调控转移性肝癌恶性免疫微环境形成的关键分子 SLC2A1^[20]。

Qiu 等人利用空间单细胞水平 36-plex 蛋白组

学数据建立了肝细胞癌 5 种空间模式 (Spatial Pattern, SP), 发现这些空间模式能够独立于 TNM 分期, 更好地划分患者预后, 其中 SP-PF (增殖型) 和 SP-HI (高免疫浸润型) 是复发的独立风险因素; 进一步通过多组学整合 (空间蛋白、bulk 基因组、bulk 转录组) 分析了每种亚型的空间特点和分子特点, 提出针对每种亚型可能的治疗方案^[21]。

此外, 基于类器官的基因组、转录组等联合高通量药筛 (表型组) 为临床靶点筛选提供更多价值。Zhu 等人成功构建了 64 例来自中国人群的肝胆肿瘤患者衍生的类器官样本库, 并对其完成了包括全基因组、转录组、ATAC-seq 在内的多组学检测, 建立了人体肝病类器官多组学大数据应用平台。此外, 他们建立了基于人源肿瘤类器官的高通量药物筛选和疗效评估体系, 选取了 301 种抗肿瘤药物开展类器官药物筛选研究。通过整合多组学测序数据和高通量药物筛选结果, 他们揭示了 64 种临床相关药物的 32 000 种基因组—药物相互作用, 包括启动子、编码/非编码突变、表达特征和染色质可及性等, 并以信号通路的角度, 将基因组、转录组、表观遗传组等多组学数据进行整合, 开发了一套可以识别遗传特征与药物敏感性最佳组合的数理模型^[9]。

2.2 基于单细胞数据的多组学联合

受技术限制, 以单细胞为测量单位的多组学联合研究还很缺乏。目前有两种此类研究。(1) 单细胞转录组测序 scRNA-seq 联合 ATAC-seq, 从单个细胞转录组和表观遗传两个水平, 充分解析细胞的异质性和重编程。例如, Melissa 等人在 2024 年于 *Science* 期刊上发表的论文中, 对胰腺肿瘤中的中性粒细胞同时进行了 scRNA-seq 和 ATAC-seq 的单细胞水平的多组学分析, 揭示了进入肿瘤的未成熟和成熟中性粒细胞经历的不可逆的表观遗传、转录和蛋白质组学的改变, 最终趋于一个特异的、终末分化的 dcTRAIL-R1 + 状态^[26]。(2) CITE-seq, 同时检测单个细胞的表面蛋白水平和转录组水平。由于 CITE-seq 只能通过抗体检测细胞表面分子蛋白水平, 而且通量有限, 通常用于辅助 scRNA-seq 进行免疫细胞表型定义。覃文新团队利用单细胞测序结合 CITE-seq、single-cell ATAC-seq 对肝细胞癌 (HCC) 患者肿瘤来源类器官进行检测, 发现 CD49f 是 HCC 中一个显著的肿瘤起始细胞 (TIC) 标志物, 并揭示了 CD49f 高表达的 TIC 细胞与中性粒细胞之间的互作回路, 该回路通过增强 CD155 表达促进

了肿瘤的免疫逃逸。他们进一步证明, 阻断 CD155 可以提高抗 PD-1 治疗的效果, 为 HCC 的新治疗策略提供了新的见解^[27]。

2.3 基于空间信息的多组学联合

2.3.1 单细胞转录组测序 (scRNA-seq) 联合空间组 (ST, Spatial Transcriptomics)

单细胞转录组测序联合空间组是一个基础研究策略, 一般通过单细胞测序发现亚群及亚群间的互作, 然后通过空间转录组或者空间蛋白组 (超多重免疫荧光) 验证多个亚群之间在空间上存在共定位, 从而确定两个亚群之间的互作^[17, 22-25]。在高分辨率空间转录组测序技术问世之前, 常规的 ST 技术包括 Visium、Visium CytAssist 等都是基于以 $55\ \mu\text{m}$ 为直径的 spot 进行的, 一个 spot 通常含有数十个细胞, 无法达到单细胞分辨率。针对此问题的一般处理方法是联合配对样本的 scRNA-seq, 通过 scRNA-seq 对单个细胞进行定义, 进而对 ST 的 spot 进行解卷积, 进而推断 ST 的 spot 中的细胞成分, 从而探索细胞在空间上的分布和互作^[23]。研究人员基于深度学习、神经网络等算法已经开发出多种用于空间数据解卷积的算法, 例如 Cell2Location^[33]、CARD^[34]、RCTD^[35]、BANKSY^[36] 等。此外, 一个常用的方式是通过单细胞测序结果获得特定亚群基因集, 通过基因集打分在空间转录组测序数据上进行打分, 从而判断该亚群富集位置^[21]。

近两年, 高分辨率的空间转录组测序技术 (Visium HD、Stereo-Seq) 和基于探针 (mFISH) 的高精度高通量技术 (CosMx、MERFISH、Xenium) 使得组织空间异质性以及细胞之间的空间互作得到更深入、更准确的解析。值得一提的是, 基于测序的 ST (Visium HD、Stereo-Seq) 仍然是基于芯片上的 bin (区域), 无法达到真正的单细胞分辨率。以 Visium HD 举例来说, 一个 bin 的面积是 $2\ \mu\text{m} \times 2\ \mu\text{m}$, 实际分析只能以 bin 为单位进行, 通常以 4×4 bin 即 $8\ \mu\text{m} \times 8\ \mu\text{m}$ 的方格进行分析, 无视细胞的实际不规则形状和实际不同大小。虽然从分辨率上能达到单细胞水平, 但是实际仍达不到真正的单细胞分辨率。而基于探针的高分辨率 ST 技术 (CosMx、MERFISH、Xenium) 会同时进行细胞膜、细胞核等染色, 并通过后续细胞切割 (Cell Segmentation) 算法来实现真正的单细胞分辨率, 但其通量有限, 且需要事先确定检测基因从而设计探针。Xenium 等技术通常作为 scRNA-seq 发现的后

续验证技术来进一步说明特定细胞类型的空间分布和互作情况^[37]。因此, 基于测序的 ST 技术 (Visium HD、Stereo-Seq) 的高通量和无监督特性仍然是基于探针的 ST (CosMx、MERFISH、Xenium) 技术无法替代的。目前迫切需要开发基于 Visium HD/Stereo-Seq 的单细胞鉴定/分割手段。

令人振奋的是, 2024 年 11 月 12 日, 华大生命科学研究院联合斯坦福大学医学院、武汉大学电子信息学院等机构在国际顶级学术期刊 *Cell* 发表了时空算法工具包的最新研究^[38]。该国际协作团队借鉴了物理学、地理学、经济学等多个跨学科领域的数学模型, 开创性开发了三维时空建模工具包 Spateo, 使空间转录组学技术能够精细地重构器官三维结构、系统地量化时空动态过程。不仅如此, 该包优化了细胞分割算法 (Cell Segmentation), 根据是否有配对的细胞核染色图片分为 stain segmentation 和 RNA segmentation。Stain segmentation 是通过配对切片进行核染色, 通过 stardist 深度学习算法识别细胞核位置, 并推算细胞浆位置, 将位置信息注册到 ST 切片上, 以此来识别单细胞位置信息。RNA segmentation 则通过核聚集的 RNA 来初步定位细胞核位置, 进一步通过未剪切 RNA (尚未出核) 进一步定位细胞核位置, 并推算细胞浆位置, 以此来识别单细胞位置信息^[38]。该算法很大程度上解决了 Visium HD/Stereo-Seq 的单细胞鉴定问题。

2.3.2 空间转录组联合空间蛋白组学

空间转录组与空间蛋白组学的联合在肿瘤研究中具有显著的优势。首先, 空间转录组提供了基因表达在空间维度上的分布信息, 揭示了细胞之间的转录活动和相互作用。而空间蛋白组学则进一步补充了蛋白质层面的空间解析, 反映了细胞行为的实际执行者——蛋白质的丰度和修饰状态。通过将这两种技术相结合, 研究人员不仅能够从转录层面理解基因调控网络, 还能在蛋白质水平上确认这些调控的具体执行情况。这种联合使得研究者能够更准确地揭示肿瘤微环境中细胞间的复杂通讯机制, 特别是蛋白质修饰和信号通路的激活情况。此外, 空间蛋白组学能够补偿转录组在揭示后转录调控和蛋白质翻译调控方面的不足, 提供更为全面的细胞功能状态信息。这种多维度的整合分析将有助于识别肿瘤组织中的异质性, 定义关键的治疗靶点, 并为个体化治疗提供更加精确的指导。

目前基于此两种组学联合的研究还十分有限,尚未实现单细胞水平的空间转录组和空间蛋白组的多组学整合。

Peter K. Sorger 团队于 2022 年和 2024 年发表在 *Cancer Discovery* 的两项研究均是单细胞分辨率的空间蛋白组学(CyCIF)联合空间微区域转录组学(GeoMX、PickSeq)。他们首先通过单细胞分辨率的空间蛋白组学对原位肿瘤不同进展过程中病灶的免疫微环境状态进行描绘,基于此对空间感兴趣区域进行微区域转录组学测序,用以分析潜在分子机制^[28,29]。

Ravi 等人在 2022 年 *Cancer Cell* 期刊上发表的研究中采用了空间转录组(Visium)、蛋白组(IMC)、代谢组(MALDI-FTICR)多组学联合的方式识别了胶质母细胞瘤的 5 种空间转录特征(MPs, meta-programs),并绘制包括代谢和肿瘤—宿主细胞相互作用的微环境景观,揭示了微环境和 GBM 转录异质性的时空变化之间的双向和单向相互作用^[30]。其空间转录组和代谢组检测均是 50 μm 左右分辨率,蛋白组检测是基于感兴趣的 ROI 进行的,并没有实现真正的空间单细胞多组学整合。

Alissa 等人在 2024 年发表在 *Cell* 的研究中原位整合了空间转录组(Visium)和空间蛋白组(CODEX)数据,对 GBM 开展了全面和深度的空间原位分析,揭示了 GBM 由 5 层结构化区域和无序区域组成,发现了经典组织病理学无法识别的区域特征^[31]。该研究首先对 GBM 样本进行空间转录组分析,定义了关键 MPs,基于 MPs 的标志基因设计了空间蛋白组 CODEX 的检测指标 panel,对已进行 ST 检测的邻近切片进行 CODEX 检测,进而通过 STalign 方法^[39]完成 ST 切片和 CODEX 切片的对齐,从而对 ST 的发现进行空间蛋白单细胞水平上的验证,提供了非常好的空间转录组和空间蛋白组整合分析的研究思路。但遗憾的是,由于 Visium 基于以 55 μm 为直径的 spot 为基础测序单位,因此研究仍未实现真正的空间的单细胞水平上的转录组和蛋白组的整合。目前国际上仍缺乏真正空间单细胞层面的转录组和蛋白组的整合研究。

2.3.3 未来空间组学研究的潜在应用方向

未来空间组学的发展趋势将朝着更高的分辨率和更全面的组学整合方向迈进^[40]。

(1) 空间多组学联合。未来的空间组学研究将致力于在同一生物样本的相同空间位置上同时检测

DNA、RNA 和蛋白质,实现真正的空间的单细胞的多组学整合。这种空间多组学联合的实现将有助于更加全面、精细地理解生物学过程,多层次地、精准地解析细胞表型和细胞互作,更加深入阐明肿瘤异型性及其形成机制。

(2) 三维空间组学的发展。未来空间组学研究将从 2D 空间逐步进入 3D 空间。Brend Bodenmiller 研究团队首先做了尝试,他们将连续病理切片同时进行 IMC 空间蛋白组学检测,继而对数据进行 Z 轴三维重构,成功实现了三维立体空间的单细胞分辨率的蛋白检测^[41]。这种 3D 整合能够更真实地模拟细胞在组织中的生存环境,揭示细胞间的相互作用和微环境影响,将有助于揭示肿瘤微环境的异质性,进一步识别影响肿瘤进展的关键因素。

3 多组学整合的临床转化方向

多组学整合在癌症研究中的临床转化方向主要包括以下三个方面:(1) 肿瘤分型和治疗;(2) 疾病进展和转归预测;(3) 新干预靶点发现。

3.1 肿瘤分型和治疗

多组学整合有助于寻找更有意义的肿瘤亚型以及对应的潜在治疗靶点和手段。整合基因组、转录组、蛋白质组和代谢组等多组学数据,可以更好地识别不同肿瘤的分子特征和生物标志物,从而实现更为精准的肿瘤分类。基于肿瘤分型,针对每种分型的特点,选择对应的靶向药物或免疫疗法,能够提高治疗的有效性。三阴性乳腺癌“复旦分型”衔接临床诊疗是一个非常好的研究范例。邵志敏团队于 2019 年对难治的三阴性乳腺癌进行多组学整合分析,通过庞大的基因数据分析,研究团队根据不同基因特征,在国际上首次提出“复旦分型”标准,并据此将三阴性乳腺癌分为了 4 个不同的亚型:免疫调节型(IM)、腔面雄激素受体型(LAR)、基底样免疫抑制型(BLIS)、间质型(MES),并进一步基于多组学数据分析了每个分型的临床和生物学特点,并鉴定了每个分型潜在的治疗靶点和治疗方案^[14]。该团队继续对“复旦分型”进行临床研究,并开启了 FUTURE-SUPER 一线治疗的随机对照伞型 II 期试验,比较了针对不同分型的精准治疗组和常规治疗组的疗效,发现基于分子亚型的精准治疗策略相比于传统化疗方案,显著延长局部晚期不可手术或转移性 TNBC 无复发生存时间^[42]。其中 FUTURE-C-PLUS II 期试验研究发现法米替尼+

卡瑞利珠单抗+白蛋白紫杉醇一线治疗免疫调节型晚期三阴性乳腺癌获得了高达 81.3% 的客观缓解率^[43]。

3.2 疾病进展和转归预测

多组学大规模数据结合深度学习有助于构建更加精确的预测模型,更好地预测疾病的进展、患者的生存期、疾病转归、转移风险等。例如 2024 年发表在 *Nature Cancer* 上的研究中,Jiang 等研究人员创新性地将蛋白-基因组学和代谢组学以及影像组学结合,建立了由 773 名中国乳腺癌患者组成的全面多组学队列。此外,研究人员发现,基于机器学习的多模态融合,结合临床、转录组、代谢组、影像组学和病理特征,能够更有效地将患者分层为不同复发风险的群体。这些发现不仅为肿瘤的治疗提供了新的靶点,也为个体化医疗的实施提供了强有力的依据^[18]。

3.3 新干预靶点发现

多组学整合分析通过结合基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学等数据,全面解析癌症等复杂疾病的分子机制,帮助识别新的干预靶点。通过整合不同组学数据,可以深入挖掘驱动基因和蛋白互作网络,揭示药物靶点的功能多样性,尤其是通过单细胞和空间组学分析锁定肿瘤微环境中的关键调控因子。陈磊团队利用多组学方法发现潜在驱动基因 FGA(编码纤维蛋白原 α 链),其通过抑制 TYK2-STAT3-IL6 信号通路影响肝癌恶性表型,并进一步发现氩可来昔替尼(Deucravacitinib, BMS-986165)作为潜在的肝癌靶向药物,为精准治疗提供了新的干预策略^[44]。覃文新团队利用单细胞测序结合 CITE-seq、single-cell ATAC-seq 对 HCC 患者肿瘤来源类器官进行检测,发现 CD49f 是肝细胞癌(HCC)中一个显著的肿瘤起始细胞(TIC)标志物,并揭示了 CD49f 高表达的 TIC 细胞与中性粒细胞之间的互作回路,该回路通过增强 CD155 表达促进了肿瘤的免疫逃逸。他们进一步证明,联合阻断 CD155 与 PD-1 可显著提高免疫治疗疗效,为 HCC 提供了“双靶点”治疗策略^[27]。一项基于空间多组学技术的研究发现,肝癌细胞通过“癌-胚重编程”(重新激活胚胎发育相关通路)促进复发并削弱免疫治疗响应。该过程涉及 WNT/ β -catenin 通路的异常激活及免疫检查点分子(如 TIM-3)的上调。通过抑制胚胎相关转录因子(如 SOX9)或联合使用 TIM-3 抑制剂,可逆转免疫抑制微环境并提升 PD-

1/PD-L1 阻断疗效^[45]。

4 多组学整合临床应用的几个关键问题

尽管多组学整合技术在精准医学中展现了巨大的潜力,但其临床转化应用仍面临诸多挑战,需要在技术、数据分析和临床实践中进行优化。

(1) 高通量技术与后续靶点验证能力之间的不匹配限制了新干预靶点的筛选和应用。例如,虽然如 Perturb-seq 等高通量平台能够高效地生成大量候选靶点,但后续的验证手段不足,导致靶点从发现到临床应用的转化效率低下^[46,47]。为应对这一挑战,需要引入高通量、自动化实验平台,从而加速靶点的筛选。

(2) 跨组学多尺度分析结果在真实世界中的稳定性和再现性不足。这种不稳定性主要源于生物系统的复杂性、数据的异质性以及技术平台之间的差异性,导致分析结果在不同实验室之间的可重复性较差。为克服这一障碍,亟须开展大规模、多中心的队列研究,并建立标准化的数据质控流程,以确保数据的高质量和一致性。此外,推广数据共享和开放科学,建立公共数据仓库和独立验证集,可以进一步提高数据分析的可靠性和科学发现的可重复性。

(3) 肿瘤微环境的时空演化规律尚未完全揭示,特别是对肿瘤侵袭和转移的理解仍然不足。通过原位多组学技术,如单细胞水平的空间蛋白组 3D 成像及三维成像质谱仪(IMC)^[41,48],能够提供组织结构和细胞相互作用的三维视角。这类技术有助于深入探索微环境中的细胞间通讯和肿瘤-微环境的相互作用,发现新的干预靶点。

(4) 多组学技术的应用与临床需求之间存在脱节。组学数据复杂性与临床实用性之间的矛盾,使得这些技术的临床转化受限。例如,数据的标准化和规范化不足,导致不同研究间结果的可比性和可重复性受限。此外,缺乏跨学科的协作,使得组学数据的解读和临床应用难以有效对接。为解决这些问题,建议以临床需求为导向,通过降低组学技术的成本和门槛、简化数据解读工具、加强跨学科协作,开展针对性强的临床转化研究。这将有助于提高多组学整合分析在临床诊疗中的实际应用,为精准医疗带来更大的突破。

5 结 语

多组学整合分析正在迅速改变我们对疾病的

理解和治疗策略的制定,为精准医学带来了新的机遇。通过对基因组学、转录组学、蛋白质组学及代谢组学等多维度数据的系统整合,我们能够深入解析疾病的分子机制,揭示潜在的驱动基因、蛋白互作网络及微环境调控因子,从而为新干预靶点的发现和精准治疗方案的设计提供坚实的基础。然而,多组学整合在临床转化中仍面临数据异质性、技术平台差异及生物复杂性等诸多挑战。因此,未来的研究须聚焦于建立标准化的分析流程、推进高通量技术与AI辅助的深度挖掘以及加强跨学科的协作,以实现从实验室发现到临床应用的无缝衔接。只有解决这些关键问题,多组学整合才能真正实现其在精准诊疗中的潜力,为患者带来个性化治疗的福音,并推动肿瘤医学向更高效、更精准的方向发展。

参 考 文 献

- [1] Meylan M, Petitprez F, Becht E, et al. Tertiary lymphoid structures generate and propagate anti-tumor antibody-producing plasma cells in renal cell cancer. *Immunity*, 2022, 55(3): 527—541. e5.
- [2] Wen L, Tang FC. Recent advances in single-cell sequencing technologies. *Precision Clinical Medicine*, 2022, 5(1): pbac002.
- [3] Bressan D, Battistoni G, Hannon G J. The dawn of spatial omics. *Science*, 2023, 381(6657): abq4964.
- [4] Elhanani O, Ben-Uri R, Keren L. Spatial profiling technologies illuminate the tumor microenvironment. *Cancer Cell*, 2023, 41(3): 404—420.
- [5] You Y, Fu YT, Li LX, et al. Systematic comparison of sequencing-based spatial transcriptomic methods. *Nature Methods*, 2024, 21(9): 1743—1754.
- [6] Xu YF, Wang X, Li Y, et al. Multimodal single cell-resolved spatial proteomics reveal pancreatic tumor heterogeneity. *Nature Communications*, 2024, 15: 10100.
- [7] Wu JM, Liu WM, Qiu XY, et al. A noninvasive approach to evaluate tumor immune microenvironment and predict outcomes in hepatocellular carcinoma. *Phenomics*, 2023, 3(6): 549—564.
- [8] Dai L, Sheng B, Chen TL, et al. A deep learning system for predicting time to progression of diabetic retinopathy. *Nature Medicine*, 2024, 30(2): 584—594.
- [9] Zhu YJ, Tang SJ, Yuan QY, et al. Integrated characterization of hepatobiliary tumor organoids provides a potential landscape of pharmacogenomic interactions. *Cell Reports Medicine*, 2024, 5(2): 101375.
- [10] Gao Q, Zhu HW, Dong LQ, et al. Integrated proteogenomic characterization of HBV-related hepatocellular carcinoma. *Cell*, 2019, 179(2): 561—577. e22.
- [11] Dong LQ, Lu DY, Chen R, et al. Proteogenomic characterization identifies clinically relevant subgroups of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Cell*, 2022, 40(1): 70—87. e15.
- [12] Liu Q, Zhang J, Guo CC, et al. Proteogenomic characterization of small cell lung cancer identifies biological insights and subtype-specific therapeutic strategies. *Cell*, 2024, 187(1): 184—203. e28.
- [13] Kim KH, Migliozzi S, Koo H, et al. Integrated proteogenomic characterization of glioblastoma evolution. *Cancer Cell*, 2024, 42(3): 358—377. e8.
- [14] Jiang YZ, Ma D, Suo C, et al. Genomic and transcriptomic landscape of triple-negative breast cancers: Subtypes and treatment strategies. *Cancer Cell*, 2019, 35(3): 428—440. e5.
- [15] Dou YC, Katsnelson L, Gritsenko MA, et al. Proteogenomic insights suggest druggable pathways in endometrial carcinoma. *Cancer Cell*, 2023, 41(9): 1586—1605. e15.
- [16] Li Y, Porta-Pardo E, Tokheim C, et al. Pan-cancer proteogenomics connects oncogenic drivers to functional states. *Cell*, 2023, 186(18): 3921—3944. e25.
- [17] Lin YP, Peng LH, Dong LQ, et al. Geospatial immune heterogeneity reflects the diverse tumor-immune interactions in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Discovery*, 2022, 12(10): 2350—2371.
- [18] Jiang YZ, Ma D, Jin X, et al. Integrated multiomic profiling of breast cancer in the Chinese population reveals patient stratification and therapeutic vulnerabilities. *Nature Cancer*, 2024, 5(4): 673—690.
- [19] Li BH, Li YZ, Zhou HJ, et al. Multiomics identifies metabolic subtypes based on fatty acid degradation allocating personalized treatment in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2024, 79(2): 289—306.
- [20] Yang S, Qian L, Li ZX, et al. Integrated multi-omics landscape of liver metastases. *Gastroenterology*, 2023, 164(3): 407—423. e17.
- [21] Qiu XY, Zhou T, Li S, et al. Spatial single-cell protein landscape reveals vimentin^{high} macrophages as immune-suppressive in the microenvironment of hepatocellular carcinoma. *Nature Cancer*, 2024, 5(10): 1557—1578.
- [22] Ruf B, Bruhns M, Babaei S, et al. Tumor-associated macrophages trigger MAIT cell dysfunction at the HCC invasive margin. *Cell*, 2023, 186(17): 3686—3705. e32.

- [23] Wu YC, Yang SX, Ma JQ, et al. Spatiotemporal immune landscape of colorectal cancer liver metastasis at single-cell level. *Cancer Discovery*, 2022, 12(1): 134–153.
- [24] Sun YF, Wu P, Zhang ZF, et al. Integrated multi-omics profiling to dissect the spatiotemporal evolution of metastatic hepatocellular carcinoma. *Cancer Cell*, 2024, 42(1): 135–156. e17.
- [25] Wu YC, Ma JQ, Yang XP, et al. Neutrophil profiling illuminates anti-tumor antigen-presenting potency. *Cell*, 2024, 187(6): 1422–1439. e24.
- [26] Ng MSF, Kwok I, Tan L, et al. Deterministic reprogramming of neutrophils within tumors. *Science*, 2024, 383(6679): eadf6493.
- [27] Yang C, Geng HG, Yang XP, et al. Targeting the immune privilege of tumor-initiating cells to enhance cancer immunotherapy. *Cancer Cell*, 2024, 42(12): 2064–2081. e19.
- [28] Nirmal AJ, Maliga Z, Vallius T, et al. The spatial landscape of progression and immunoeediting in primary melanoma at single-cell resolution. *Cancer Discovery*, 2022, 12(6): 1518–1541.
- [29] Kader T, Lin JR, Hug CB, et al. Multimodal spatial profiling reveals immune suppression and microenvironment remodeling in fallopian tube precursors to high-grade serous ovarian carcinoma. *Cancer Discovery*, 2024.
- [30] Ravi VM, Will P, Kueckelhaus J, et al. Spatially resolved multi-omics deciphers bidirectional tumor-host interdependence in glioblastoma. *Cancer Cell*, 2022, 40(6): 639–655. e13.
- [31] Greenwald AC, Darnell NG, Hoefflin R, et al. Integrative spatial analysis reveals a multi-layered organization of glioblastoma. *Cell*, 2024, 187(10): 2485–2501. e26.
- [32] Zhang B, Whiteaker JR, Hoofnagle AN, et al. Clinical potential of mass spectrometry-based proteogenomics. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2019, 16(4): 256–268.
- [33] Kleshchevnikov V, Shmatko A, Dann E, et al. Cell2location maps fine-grained cell types in spatial transcriptomics. *Nature Biotechnology*, 2022, 40(5): 661–671.
- [34] Ma Y, Zhou X. Spatially informed cell-type deconvolution for spatial transcriptomics. *Nature Biotechnology*, 2022, 40(9): 1349–1359.
- [35] Cable DM, Murray E, Zou LS, et al. Robust decomposition of cell type mixtures in spatial transcriptomics. *Nature Biotechnology*, 2022, 40(4): 517–526.
- [36] Singhal V, Chou N, Lee J, et al. BANKSY unifies cell typing and tissue domain segmentation for scalable spatial omics data analysis. *Nature Genetics*, 2024, 56(3): 431–441.
- [37] Haga Y, Sakamoto Y, Kajiya K, et al. Whole-genome sequencing reveals the molecular implications of the stepwise progression of lung adenocarcinoma. *Nature Communications*, 2023, 14(1): 8375.
- [38] Qiu XJ, Zhu DY, Lu YF, et al. Spatiotemporal modeling of molecular holograms. *Cell*, 2024, 187(26): 7351–7373. e61.
- [39] Clifton K, Anant M, Aihara G, et al. STalign: Alignment of spatial transcriptomics data using diffeomorphic metric mapping. *Nature Communications*, 2023, 14(1): 8123.
- [40] Chen JL, Larsson L, Swarbrick A, et al. Spatial landscapes of cancers: Insights and opportunities. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2024, 21(9): 660–674.
- [41] Kuett L, Catena R, Özcan A, et al. Three-dimensional imaging mass cytometry for highly multiplexed molecular and cellular mapping of tissues and the tumor microenvironment. *Nature Cancer*, 2022, 3: 122–133.
- [42] Fan L, Wang ZH, Ma LX, et al. Optimising first-line subtyping-based therapy in triple-negative breast cancer (FUTURE-SUPER): A multi-cohort, randomised, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, 2024, 25(2): 184–197.
- [43] Chen L, Jiang YZ, Wu SY, et al. Famitinib with camrelizumab and nab-paclitaxel for advanced immunomodulatory triple-negative breast cancer (FUTURE-C-plus): An open-label, single-arm, phase II trial. *Clinical Cancer Research*, 2022, 28(13): 2807–2817.
- [44] Chen L, Zhang C, Xue RD, et al. Deep whole-genome analysis of 494 hepatocellular carcinomas. *Nature*, 2024, 627(8004): 586–593.
- [45] Li ZY, Pai R, Gupta S, et al. Presence of onco-fetal neighborhoods in hepatocellular carcinoma is associated with relapse and response to immunotherapy. *Nature Cancer*, 2024, 5(1): 167–186.
- [46] Jin HJ, Shi YP, Lv YY, et al. EGFR activation limits the response of liver cancer to lenvatinib. *Nature*, 2021, 595(7869): 730–734.
- [47] Li F, Huang QY, Luster TA, et al. In vivo epigenetic CRISPR screen identifies Asf1a as an immunotherapeutic target in Kras-mutant lung adenocarcinoma. *Cancer Discovery*, 2020, 10(2): 270–287.
- [48] Lin JR, Wang S, Coy S, et al. Multiplexed 3D atlas of state transitions and immune interaction in colorectal cancer. *Cell*, 2023, 186(2): 363–381. e19.

Multi-omics Empowering Target Discovery in Cancer Diagnosis and Therapy

Xinyao Qiu^{1†} Shuai Yang^{1†} Tao Zhou² Hong-Yang Wang^{2,3} Lei Chen^{1,2,3*}

1. Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China

2. National Center for Liver Cancer, Shanghai 200041, China

3. The International Cooperation Laboratory on Signal Transduction, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China

Abstract From genomics and transcriptomics to proteomics and metabolomics, from tissue-based sequencing to single-cell sequencing, and from non-spatial omics technologies to spatial omics, culminating in spatial single-cell omics, cancer research has evolved from studying genetic mutations in isolation to exploring multi-layered, multi-dimensional data. Each omics technology reveals different facets of cancer, collectively mapping the complexity of tumors. Integrating multi-omics analyses not only enhances the precision of cancer target discovery but also opens up new opportunities for personalized cancer therapy. This review aims to explore the applications of multi-omics technologies in identifying therapeutic targets for cancer. We begin by summarizing cutting-edge omics technologies, then discuss multi-omics integration strategies, followed by the clinical translational potential of integrated omics, and finally, we analyze key challenges and issues in the clinical application of multi-omics.

Keywords omics; spatial omics; proteogenomics; clinical applications; target discovery

陈磊 海军军医大学东方肝胆外科医院/国家肝癌科学中心细胞信号转导研究室主任,研究员,博士生导师。入选教育部青年长江学者,上海市优秀学术带头人。任中国医师协会临床精准医疗专业委员会总干事长兼常务委员,上海市遗传学会理事。主要从事肝癌演进和耐药机制研究。

邱辛瑶 复旦大学附属肿瘤医院王红阳院士工作站助理研究员,主要聚焦利用多组学解析肝癌肿瘤空间异质性,并结合湿实验阐明肿瘤微环境稳态调控分子机理,为肝癌精准治疗提供新见解,主持国家自然科学基金2项。

杨帅 复旦大学附属肿瘤医院王红阳院士工作站助理研究员,主要聚焦肝脏肿瘤微环境解析及调控机制研究。主持国家自然科学基金项目2项。

(责任编辑 陈鹤 张强)

† Contributed equally as co-first authors.

* Corresponding Author, Email: chenlei@smmu.edu.cn