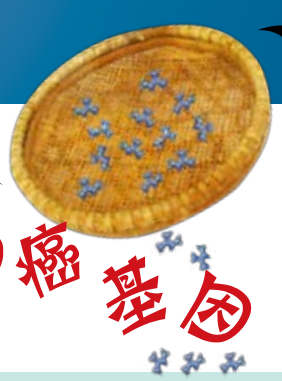
科研综述

研究人员采用RNAi大规模筛选技术寻找潜在抑癌基因



一种基于RNAi的大规模筛选技术已被用于嵌合体小鼠肝癌动物模型上，以用来寻找新的潜在抑癌基因。

癌细胞在遗传学上就与正常细胞不同，因为癌细胞基因组内存在着一系列的突变，这些突变既会发生在那些能主动导致肿瘤发生的“司机”身上，也会发生在那些无法促进肿瘤生长的“乘客”身上，但是也不尽如此。于是就出现了一个问题，那就是如何判断哪些是真正的癌基因，哪些是真正的抑癌基因，以及在肿瘤基因筛查中如何找出这些基因。而且，要找出那些由于突变而丧失功能，并因此而导致癌症发生的基因也是一件非常困难的事情，尤其是在寻找新的抑癌基因时更是如此。

幸好，最近的一项研究成果解决了这个问题。科研人员巧妙地将癌症基因组学技术与RNA干扰技术相结合，在肝癌小鼠动物模型身上取得了进展。

Scott Lowe 等人已成功将人工突变的体外培养小鼠胚胎肝祖细胞移植入受体小鼠肝脏内，获得了嵌合体小鼠肝癌动物模型。在此技术基础之上，他们就能用不同的癌基因来进行试验，看是否能诱导出肝癌。因此，也能借此技术来检测不同的基因突变对癌基因致肿瘤能力的影响。

现在，科研人员又开发出了一种新方法，即用针对所有候选抑癌基因（这些基因在人肝癌细胞基因组中通常都是缺失的基因）的RNAi文库在上述小鼠动物模型身上进行筛查。值得一提的是，该方法能快速、高通量地对潜在抑癌基因进行筛查，因为RNAi文库中靶向各种基因的大量shRNA分子都能很容易地进入肝细胞，敲除掉各种基因，这在技术上已经不是什么难题了。

研究人员已经使用Pten基因这一著名的抑癌基因（该基因在许多种癌症包括肝癌中都会发生突变）检验过该方法的可靠性了。使用该方法，他们还发现了12个新的与癌症有关的基因。这些新的候选基因都与各种细胞功能有关，例如Dxd20基因（该基因编码RNA解旋酶）、Gjd4 基因（据推测该基因可能编码间隙接头蛋白）以及Xpo4基因（该基因编码核转运蛋白exportin 4）。人们已知exportin 4的一种底物是SMAD3。SMAD3能调节转化生长因子β（transforming growth factor-β）信号通路，而该通路正是能在肿瘤生长过程中发挥重要作用的一条信号通路。

该方法还能用来对其它类型的肿瘤进行筛查，而shRNA 文库也可以扩展到检测针对点突变、大范围缺失、启动子区域甲基化等各种与癌症相关的突变。此外，以该方法为基础，正在构建中的全长cDNA文库也能用来进行对照筛查，以发现新的潜在癌基因。

原文检索：http://www.signaling-gateway.org/update/updates/200901/nrc2566.html

筱玥/编译