



主管单位:中国科学院

主办单位:中国科学报社

学术顾问单位:

中国人体健康科技促进会

国内统一刊号:CN11-0289

学术顾问委员会:(按姓氏笔画排序)

中国科学院院士 卞修武

中国工程院院士 丛斌

中国科学院院士 陆林

中国工程院院士 张志愿

中国科学院院士 陈凯先

中国工程院院士 林东昕

中国科学院院士 饶子和

中国工程院院士 钟南山

中国科学院院士 赵继宗

中国工程院院士 徐兵河

中国科学院院士 葛均波

中国工程院院士 廖万清

中国科学院院士 滕皋军

编辑指导委员会:

主任:

张明伟

夏岑灿

委员:(按姓氏笔画排序)

丁佳 王岳 王大宁 计红梅

王康友 朱兰 朱军 孙宇

闫洁 刘鹏 祁小龙 安友仲

吉训明 邢念增 肖洁 谷庆隆

李建兴 张思玮 张海澄 金昌晓

贺涛 赵越 赵端 胡学庆

胡珉琦 栾杰 钟时音 薛武军

魏刚

编辑部:

主编:魏刚

执行主编:张思玮

排版:郭刚、蒋志海

校对:何工芳

印务:谷双双

发行:谷双双

地址:

北京市海淀区中关村南一条乙3号

邮编:100190

编辑部电话:010-62580821

发行电话:010-62580707

邮箱:ykb@stimes.cn

广告经营许可证:

京海工商广登字 20170236 号

印刷:廊坊市佳艺印务有限公司

定价:2.50 元

本报法律顾问:

郝建平 北京灏礼默律师事务所

## 院士之声

# 林东昕:DNA 甲基化是癌症早筛指标“潜力股”

●本报记者 张思玮 ●丁思月

“新冠疫情早期,我们就研发出了核酸检测试剂,可以确定谁被感染、谁需要隔离和治疗。但遗憾的是,人类有很多严重疾病,例如癌症,目前为止还没有出现像新冠核酸检测这样简单的方法,甄别谁容易得或者要得癌症。”中国工程院院士、中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院病因及癌变研究室主任林东昕说。

据林东昕介绍,1980年我国有117万肿瘤患者,当时以胃癌、肝癌、食管癌、子宫颈癌为主;1985年后数量增到152万人,肺癌、大肠癌、乳腺癌等病例显著上升。进入本世纪,我国癌症年发病数突破200万,2014年为380万人,2020年上升到457万人、死亡281.4万人。

### 传统筛查技术存在局限

更为揪心的是,我国常见恶性肿瘤的五年生存率较低。根据2019年国家癌症中心相关数据,从食管癌、胃癌和结直肠癌来看,早期进行诊疗,三种癌症的五年生存率可以分别达到93%、98%和75%,而晚期的五年生存率只有20%、8%和44%。

林东昕表示,立足新时期医疗卫生体系下的肿瘤防治政策,应推进肿瘤预防知识的普及,加强肿瘤发生机制的多学科综合性基础研究投入。特别是我国的临床研究中心、三甲医院等要有计划、有组织地开展和提升肿瘤临床研究,切实加强肿瘤预警、预测和早筛方法的研究投入,使一些常见肿瘤能够被早期发现和治疗,以提高治愈率、降低医疗费用。

“肿瘤不是一瞬间发生的,会经历正常细胞、异常细胞、癌前病变、侵袭性肿瘤、肿瘤扩散等过程,其中有非常大的空间可以通过检测进行预防,这是很关键的概念。”林东昕说。

目前,市面上已经有多种癌症早筛早诊的技术和方法,包括体液生化和细胞检查,如血液肿瘤标志物、脱落细胞涂片等;影像学检查,如乳腺X线照相、胸部低剂量CT、B超等;

内窥镜检查,如消化道内镜检查、阴道镜检查等。

“但这些方法目前灵敏度低、特异性不高,而且有创伤,比如消化道内镜检查有可能出血,而且价格比较贵。没有症状的人依从性比较差,不太愿意做这些检查。另外,通量很低,不适合于人群的筛查,就像胃镜、肠镜,一天可能做不了多少患者,也没有那么多的专业医生做。”林东昕说。

《21CC 中国癌症早筛趋势报告2021》显示,传统癌症筛查技术中,影像学筛查往往只能发现较大肿瘤,且发现肿瘤的时间较晚,射线也可能对患者身体造成损伤,同时还面临医疗资源有限的问题;内镜筛查主要缺陷在于医疗资源有限,同时作为一种侵入性检测,过程存在较大不适感,患者依从性较差;PSA、AFP等肿瘤标志物的检测在临床中应用广泛,但是普遍存在灵敏度、特异性不足等问题,出现假阳性和假阴性的概率大。

林东昕表示,真正的有效筛查不仅能检测出肿瘤,还能在特定的人群中降低某种肿瘤的发生率或死亡率,从而提高治疗效果,这才是医学上真正有用的筛查。

### DNA 甲基化最有前景

癌症是一种基因病,发生发展过程中,在细胞形态学改变之前已经发生了基因结构或功能的改变。那么是否可以利用DNA分子的改变实现有效筛查呢?林东昕认为,阐明控制癌变过程的关键基因或产物改变,是研发癌症早筛早诊技术必不可少的基础。

但是林东昕指出,以突变DNA进行癌症早筛存在一定局限性。对30种肿瘤及正常器官的DNA突变研究显示,大于30%的正常组织样本中能检测出肿瘤驱动基因的DNA突变,表明如果用DNA突变作为癌症筛查指标,势必会出现假阳性的结果。

林东昕认为,在这种情况下,DNA甲基化是目前最有前景的癌症早筛指标。因为正常细胞与癌细胞的DNA甲



林东昕

基化模式有显著差别,因此可以用DNA甲基化作为筛查指标,而癌症早期就有DNA甲基化修饰的改变,且DNA甲基化比较稳定,可以在血液里通过游离的DNA发现DNA甲基化。

此前,有相关研究建立了12.8万人的前瞻队列,采集外周血样本后随访16年,其中234人发生了淋巴瘤。基于疾病发生前的cfDNA(游离DNA)甲基化构建肿瘤预测模型,准确率高达96.3%。

目前国内多家企业也在研发基于DNA甲基化等技术的癌症早筛产品。林东昕表示,其实基于cfDNA甲基化的肿瘤早筛技术研发也存在一些问题,例如重亚硫酸盐测序的方法比较落后,非从头甲基化测序,特异度很高但灵敏度不太高,国内相关多癌种筛查项目覆盖癌种较少,以及可以用于检测但不能用于筛查等。

林东昕表示,目前出现了新型甲基化测序技术Caberent——一种酶转化法的DNA甲基化测序,具有基因组覆盖度高、具有单碱基分辨率、无需重亚硫酸盐转化、高灵敏度等优势。

“同时我们还在做原创性研究,希望构建中国人多种肿瘤的DNA甲基化图谱。我们有相关的资源和肿瘤标本,用这些进行血液里cfDNA甲基化的研究,希望能够全面深度解析各种肿瘤特有和共有的异常DNA甲基化的改变情况,目的是找到最好的技术,让早筛早诊更精准和简便可行,同时做前瞻性队列研究,以检验这些方法能否真正有效果。”林东昕说。