

基因编辑技术在癌症治疗中的创新突破与挑战

司砚汀 张桢媛 董国欣 林 煜 高佳榧

天津科技大学 天津 300457

摘 要：伴着分子生物学与生物技术的急速发展，基因编辑技术于癌症治疗范畴彰显出极大潜力。尤其以 CRISPR-Cas9 为代表的新一代基因编辑手段，为癌症的精准治疗奉上了全新的技术方案。利用靶向修复或敲除与肿瘤发生、发展密切相连的基因，基因编辑可切实抑制癌细胞增殖、诱发凋亡、增强免疫功能，甚至攻克传统治疗中的耐药性困境。然而，此技术在应用环节里，依旧面临脱靶效应、递送系统不稳定、伦理法律等多样挑战。本文自基因编辑技术在癌症治疗里的应用现状起始，剖析其关键进展、实际应用案例以及面对的主要难题，接着给出对应的优化办法，为未来达成安全且有效基因编辑治疗提供理论支撑与实践借鉴。

关键词：基因编辑；癌症治疗；CRISPR-Cas9；精准医疗；脱靶效应；递送系统

引言

癌症作为损害人类健康的重大疾病，因其复杂的基因突变特征和异质性，像手术、化疗、放疗这类传统治疗手段常碰到疗效差、复发率高、个体差异大等问题。近年来，伴随基因编辑技术的重大突破，尤其是 CRISPR-Cas 系统的运用，让直接对癌基因或抑癌基因实施精准干预变为现实，为癌症治疗燃起了新的曙光。基因编辑技术可借助“剪切-修复”手段在 DNA 层面调控基因表达，完成从“对症治疗”到“根源疗愈”的飞跃。本文将从基因编辑技术核心机制起始，聚焦其在癌症疗愈方面的应用前景、标志性研究成果及实际困境，解读其对未来肿瘤治疗模式转变的深远后果。

一、基因编辑技术的基本原理

基因编辑技术属于分子生物学手段，可对生物体基因组中的特定 DNA 序列作定点修改。基本原理是将人工设计的“分子剪刀”引入细胞中，在靶定的 DNA 位置引发断裂，继而凭借细胞自身的 DNA 修复机理，完成对特定基因的敲除、插入或更替。此技术主要凭借两种 DNA 修复手段：非同源末端连接（NHEJ）和同源重组（HDR）。其中，NHEJ 修复机制呈现出较高效率，但频繁会引入碱基的缺失与插入，适合开展基因敲除；而 HDR 的实现依赖供体模板，可达成精准的基因修复与替换，适合开展功能基因的精准编辑。

在过去几十年里，科学家们开拓出多种基因编辑工具，早期的锌指核酸酶（ZFN）与转录激活因子样效应物核酸酶（TALEN）精准度表现不错，然而构建过程繁杂、成本高昂，限制了其大规模的运用^[1]。直到 CRISPR-

Cas 系统崭露头角，基因编辑技术才真正达成了突破。

CRISPR（Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats）-Cas9 系统源自细菌的天然免疫机制，该核心由 Cas9 核酸酶以及引导 RNA（gRNA）组成^[2]。gRNA 辨认并结合特定的靶 DNA 序列，Cas9 于此处位置做精准切割。该系统凭借操作简单、靶向精准、可进行多位点编辑等优势，迅速成为基因编辑领域占据主流的技术。

科学家凭借 CRISPR 进一步开发出新型编辑技术，如碱基编辑（Base Editing）和原始编辑（Prime Editing），它们在不引发 DNA 双链断裂时即可精准转换碱基，极大增进了安全系数与精确性。基因编辑技术作为一种革新性法宝，已渐次从基础研究过渡到临床应用，尤其于癌症、遗传病等重大疾病的治疗当中呈现出广阔前景，还为精准医学与个体化医疗的发展筑牢了关键根基。

二、基因编辑技术在癌症治疗中的创新应用

伴随分子生物学与生物工程的迅猛发展，基因矫治技术，尤其是 CRISPR-Cas 体系，正在癌症治疗范围内展现出前所未有的创新潜力。癌症的罹患往往与特定基因突变密切牵扯，基因编辑技术的产生为从根本纠正此类突变、调控致癌信号通路、重塑肿瘤周围微环境开辟新道路。当前，其在癌症治疗过程中的应用主要集中到三大方向：肿瘤基因的修复、免疫细胞功能的提升以及抗药性机制的调控。

基因编辑可即刻修复癌细胞里的驱动突变。采用 CRISPR-Cas9 系统，科学家能精确靶向像 TP53、KRAS、EGFR 之类的常见致癌基因，对其实施敲除或矫正，从而抑制相关基因的异常表达，遏制肿瘤细胞的恶性繁衍。例如，在部分携带 EGFR 突变的肺癌模型里面，借助基因编辑手段实施靶向修复，可能逆转耐药性，让对靶向

药物的敏感性恢复如初。基因编辑在肿瘤免疫治疗里的突破性应用尤为明显,研究人员采用基因编辑技术改造T细胞,制造出“改良样式”CAR-T细胞,不仅增进其靶向精准识别肿瘤的能力,还借助敲除像PD-1这类免疫抑制相关基因,增强其持续杀伤效果。一些借助CRISPR技术编辑的免疫细胞治疗方案已开启临床试验,彰显出较好的安全性及疗效前景。

针对癌症治疗里频发的耐药问题,借助基因编辑技术能调控多药耐药基因(如MDR1)或药物代谢酶表达,以此提高肿瘤细胞对化疗药的敏感水平,拉长患者的无进展存活期。与此同时,编辑治理肿瘤细胞对氧化应激、DNA损伤的应答机理,也为联合治疗开启了新的潜在机遇。基因编辑技术正由单一的实验研究工具逐步发展为精准医学时代的核心治疗途径,引导癌症治疗向个体化、根源性治疗方向迈进。然而,需不断对安全性、脱靶效应等方面优化,为未来大规模临床应用搭建坚实基础^[3]。

三、基因编辑在癌症治疗中面临的主要挑战

(一) 脱靶效应与精准性问题

基因编辑技术于癌症治疗中,脱靶效应是其面临的主要问题之一。即便CRISPR-Cas9等技术表现出较高的靶向水准,但它们仍然有在非目标基因区域引发突变与切割的概率^[4]。此脱靶效应或许会引起不必要的基因伤害,甚至引发全新类型的基因突变,增加患癌症的概率。尤其处于临床治疗进程里,癌症患者肿瘤细胞或许存在各异的基因变异与异质性,让基因编辑技术的精准性难题更为错综复杂。因此,降低脱靶情况、增强编辑精准度是推动基因编辑技术大规模应用于癌症治疗的关键挑战之一。

(二) 治疗的长期安全性与副作用

基因编辑技术针对癌症治疗的安全性问题同样引发了广泛留意。虽然基因编辑技术可直接朝着癌细胞中的驱动突变进行靶向修复,可其对正常细胞的作用效果仍存在潜在风险^[5]。例如,基因编辑有概率影响免疫系统或别的细胞功能,促成免疫逃逸、炎症反应或新样式副作用产生。

为达成基因编辑的安全目标,研究人员一定要进行多轮临床实验,对治疗方案短期及长期的疗效进行细察。这不但涉及癌症的治疗结果,需关注患者整体健康状况、免疫系统性能等方面的变动^[6]。

(三) 临床应用的技术标准化与可重复性问题

基因编辑技术临床应用面临的另一关键挑战是标准化与可重复性难题。不同的研究团队及实验室在基因编辑技术的实施手段、技术参数选择、细胞类型应对等方面可能存在出入,这会引发实验结果的不一致现象。因此,基因编辑在癌症治疗中的运用需要制定严苛技术标

准与操作规范,以达成治疗可重复且结果可靠的目标^[7]。

(四) 伦理问题与公众接受度

基因编辑工艺,尤其在癌症治疗当中的应用,也引起了大范围的伦理研讨。尤其是在借助基因编辑治疗的时候,怎样处理技术进步与伦理问题的平衡,保障患者实现知情同意与隐私维护,成为医学伦理探讨的核心要点。此外,基因编辑技术临床应用是否会在安全性未充分验证的情形下推广,是否会引起过度治疗等类似问题,值得进一步核查^[8]。

社会对基因编辑技术的接受程度也是一个重大挑战。虽说多数人对基因编辑技术在癌症治疗中展现的潜力抱有积极心态,但仍有一部分人对此感到惶恐或不安,觉得这项技术或许会被乱用,引发不可预知的后果^[9]。

四、提升基因编辑技术疗效与安全性的策略

(一) 提升基因编辑工具的精准性与可靠性

若要增强基因编辑技术的疗效与安全性,首先得在编辑工具精准与可靠的属性方面实现突破。目前,CRISPR-Cas9技术在精准性范畴存在一定局限,脱靶效应或许会造成无法预估的基因伤害^[10]。因此,关键是开发出更高效精准的基因编辑工具。与传统CRISPR-Cas9工具相较,CRISPR-Cas12、Base Editing、Prime Editing等技术,在精准度及脱靶效应控制上实现显著优化。采用这些先进编辑工具进行,能大幅增进癌细胞靶向编辑的绩效,减少对正常细胞的侵害,以此提升治疗安全水平。

在实际应用操作里,可以把多种基因编辑工具的优势结合,实施联合采用,以此进一步减轻脱靶效应。比如,采用CRISPR-Cas12完成特定基因的剪切,随后结合Prime Editing加以修复,可以精准处置更多癌症的突变。优化此类基因编辑工具的应用手段,是增进疗效及安全性的一个关键方法^[11]。

(二) 完善基因治疗方案的个体化调整

由于癌症呈现高度的异质性,各患者的基因突变、肿瘤类型与分子特征呈现出差异,采用基因编辑方法治疗癌症之际,务必要重视个体化治疗方案的编排。基因治疗方案的个性化调校,不但可增进治疗的疗效,还可切实降低不必要的副反应。

在临床实践期间,以患者的基因组数据、肿瘤特性及药物敏感性等信息为依据,定制专属的基因编辑治疗方案,可极大提升治疗成功的概率^[12]。例如,借助全基因组测序技术对患者的肿瘤做深入探究,找出癌细胞里的驱动基因突变,并依据这一信息选定合适的基因编辑方式,精准围剿癌细胞。对于不同的癌症类型而言,也可依据其分子机制与临床状况调整治疗规划。个体化治

疗可显著增强基因编辑技术的治疗成效,还可降低治疗当中对正常组织的伤害^[13]。

(三) 结合免疫疗法与基因编辑技术的联合治疗

基因编辑技术与免疫疗法相融合,是提高癌症治疗疗效及安全性的关键策略。免疫疗法借助强化患者免疫系统对癌细胞的辨识与打击,可极大增强抗肿瘤功效。基因编辑技术可凭借修复免疫细胞的基因缺陷,增强免疫细胞杀灭肿瘤的能力。例如,借助编辑T细胞,让其具备识别肿瘤专属抗原的能力,加大肿瘤免疫反应力度^[14]。

基因编辑技术还可跟其他治疗手段组合,组建多层次联合治疗预案。例如,基因编辑可跟化疗、放疗结合起来,提升化疗药物的敏感性,也可用基因编辑修复放疗阶段损伤的正常组织,以此减少相关副作用。该联合治疗模式不仅可提高治疗成效,还可借助多途径干预降低耐药性出现几率。依靠整合各类治疗手段,可将基因编辑的治疗效果增至最大,且降低不良反应的出现几率。

(四) 加强临床安全性监控与患者管理

基因编辑技术的安全不只是由技术本身依赖,也和临床应用里的患者管理紧密挂钩。为保障患者在进行基因编辑治疗时不出现严重负面反应,应构建完善的安全性监测体系。这涉及治疗前为患者进行全面的基因组学及健康状况评估,核实患者适合开展基因治疗^[15]。

在治疗阶段,医生要紧密留意患者的免疫反应、基因编辑的效果及其副作用状况,即刻调整治疗方案。对于治疗完毕后的患者而言,须开展长时间的跟踪随访事宜,从而可及时发现潜在的长期副作用或脱靶不良效应。只有借助全面的安全性管理,基因编辑技术才可真正做到对癌症的有效施治。

结论

基因编辑技术的现身让癌症精准治疗有了前所未有的路径,在基因靶点修复、免疫细胞重编程、对抗耐药肿瘤等方面已实现阶段性进展。虽说现阶段还存在脱靶效应、递送瓶颈以及伦理争辩等情况,但随着高保真编辑酶不断成长、递送系统持续优化以及伦理法规体系渐趋完善,基因编辑技术在癌症治疗临床应用上的前景依然十分光明。未来,需加强基础研究 with 临床转化的衔接,推进跨学科合作,在保障患者安全和尊重伦理原则的前提下,稳步推动基因编辑技术向规范化、精准化、个体化方向发展,为攻克癌症这一人类健康难题注入强劲动能。

参考文献

[1] 刘雯雯,董发明,毕延震.多基因编辑技术的

发展及其在畜牧种质创新中的应用[J].畜牧兽医学报,2024,55(8):3267-3275.

[2] 赵娅娅,袁利明,华进联.基因编辑技术在猪分子育种中的研究进展及发展趋势[J].农业生物技术学报,2024,32(8):1939-1948.

[3] 王琳琳综述,李红玲审阅.CRISPR/Cas9基因编辑技术在精准肿瘤学研究中的应用[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2024,31(5):519-527.

[4] 陈芳,魏玉杰,张兆萍,等.CRISPR-Cas9基因编辑技术在特种药材中的研究与应用[J].现代农业科技,2023(3):82-86.

[5] 福田伊佐央,罗敏翻译,王凯文翻译.最新癌症治疗方法 用武装抗体和基因改良的免疫细胞击败癌症[J].科学世界,2023.

[6] 梁滢昀 综述,陈健华 审校.溶瘤病毒联合免疫治疗在恶性肿瘤治疗中的应用进展[J].中国癌症杂志,2024,34(7):686-694.

[7] 殷战,石生持,李学辉,等.鱼类基因编辑辅助育种的应用与生物安全风险管控[J].水生生物学报,2025,49(1):012501.

[8] 马玉楠.RT-PCR联合CRISPR-Cas技术快速检测和区分新型冠状病毒Omicron BA.4/5变异体的方法建立及应用评价[D].南方医科大学,2024.

[9] 刘晶,鲍海娟,汪亚青,等.高冰草和细茎冰草叶绿体基因组特征及系统发育分析[J].草业科学,2025,42:1-17.

[10] 马嘉宁,韩传洋,赵小庆,et al.利用纤维素降解菌提高秸秆还田效率的研究进展[J].中国生态农业学报(中英文),2025,33(5):1-13.

[11] 李雪,石晋雪,王会青,等.基于MCSP和Swin Transformer的转录因子结合位点预测模型[J].华东理工大学学报(自然科学版),2025,51:1-12.

[12] 李美琦,王园园,崔金妍,等.鸡PRDX1基因克隆,真核表达载体构建及其对前脂肪细胞分化影响[J].云南农业大学学报(自然科学),2025,40:1.

[13] 郑卫卫,徐文腾,刘洋,等.斑斑星蝶雌性特异DNA分子标记开发及遗传性别鉴定方法的建立[J].水产学报,2025,49(5):059102.

[14] 冯文.基于种业振兴的动物育种学课程教学改革研究[J].教育观察,2024(31).

[15] 向云菊,张旺和,徐进,等.CRISPR/Cas9基因编辑技术在害虫基因功能及害虫防治研究中的应用进展[J].农业生物技术学报,2024(6).