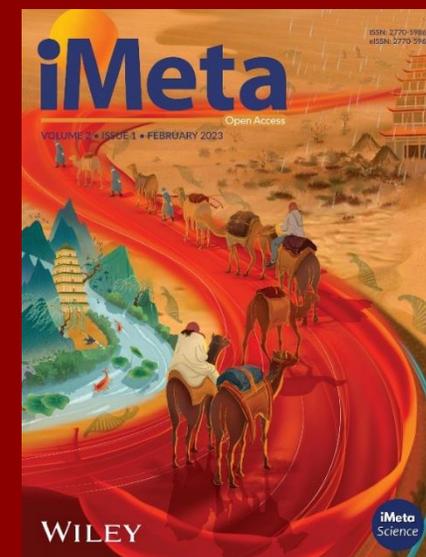




# 全基因组CRISPR筛选揭示新型剪接体调控因子 作为新型免疫治疗候选新靶点

邵彤<sup>1#</sup>, 刘传扬<sup>1#</sup>, 匡静宇<sup>1#</sup>, 谢斯思<sup>1#</sup>, 瞿瑛<sup>1</sup>,  
李颖颖<sup>1</sup>, 张鲁鲁<sup>2</sup>, 刘方舟<sup>3</sup>, 齐艳华<sup>1</sup>, 侯涛<sup>4</sup>, 李明<sup>1,5</sup>,  
张素娟<sup>4</sup>, 柳于<sup>1</sup>, 袁志祥<sup>1</sup>, 刘嘉丽<sup>1</sup>, 胡炎明<sup>4</sup>, 王景阳<sup>1</sup>,  
宋成虎<sup>6,7</sup>, 张绍伟<sup>1</sup>, 朱凌云<sup>1</sup>, 邵建忠<sup>3</sup>,  
林爱福<sup>3\*</sup>, 毛文君<sup>6,7\*</sup>, 王广川<sup>2\*</sup>, 朱律韵<sup>1\*</sup>

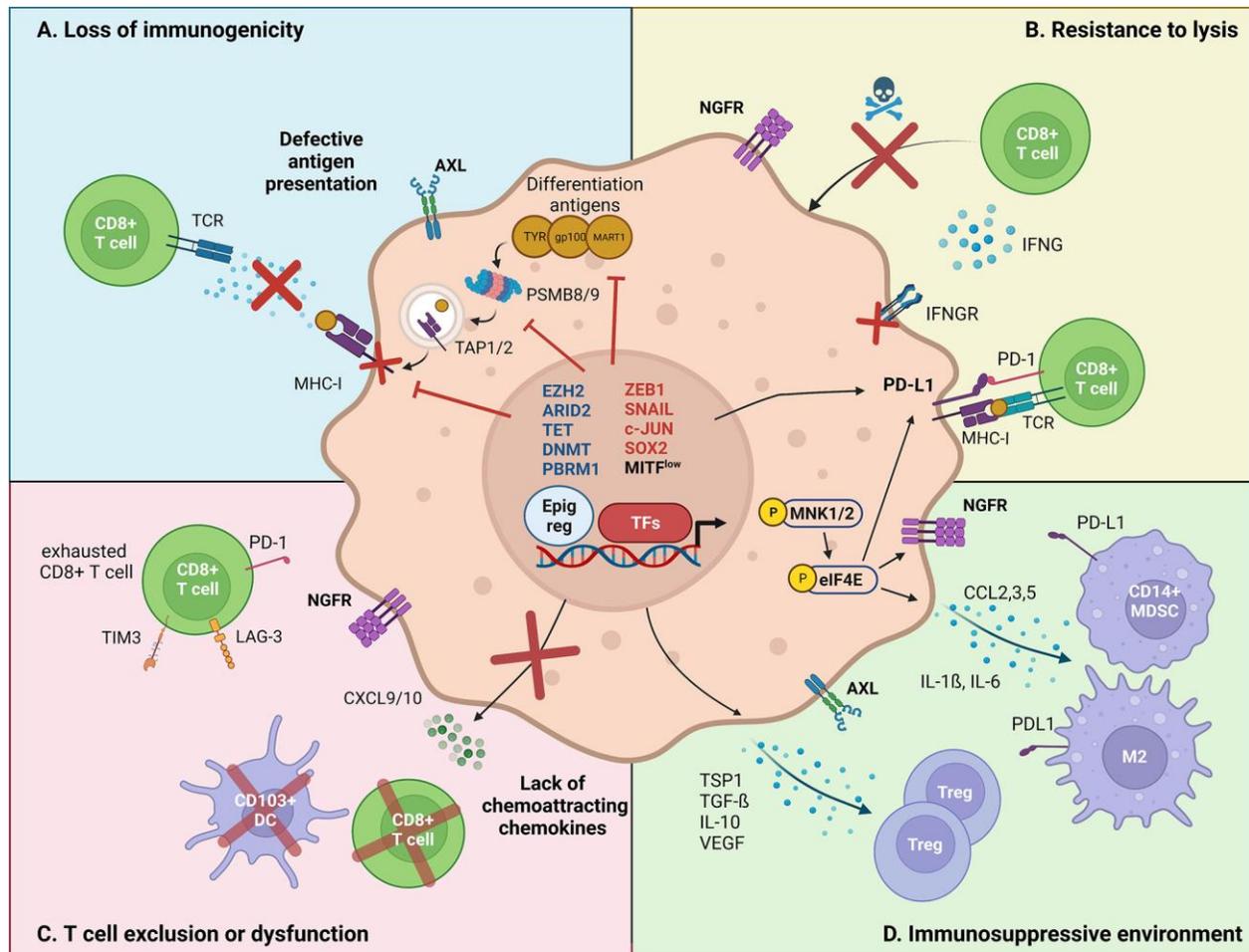
- 1 国防科技大学理学院
- 2 中国科学院分子细胞科学卓越中心
- 3 浙江大学生命科学学院
- 4 中南大学湘雅二医院
- 5 酒泉卫星发射中心
- 6 南京医科大学附属无锡人民医院
- 7 无锡临床医学院



Tong Shao, Chuanyang Liu, Jingyu Kuang, Sisi Xie, Ying Qu, Yingying Li, Lulu Zhang, et al. 2025. Genome-wide CRISPR screen reveals an uncharacterized spliceosome regulator as new candidate immunotherapy target. *iMeta* 4:e70096.

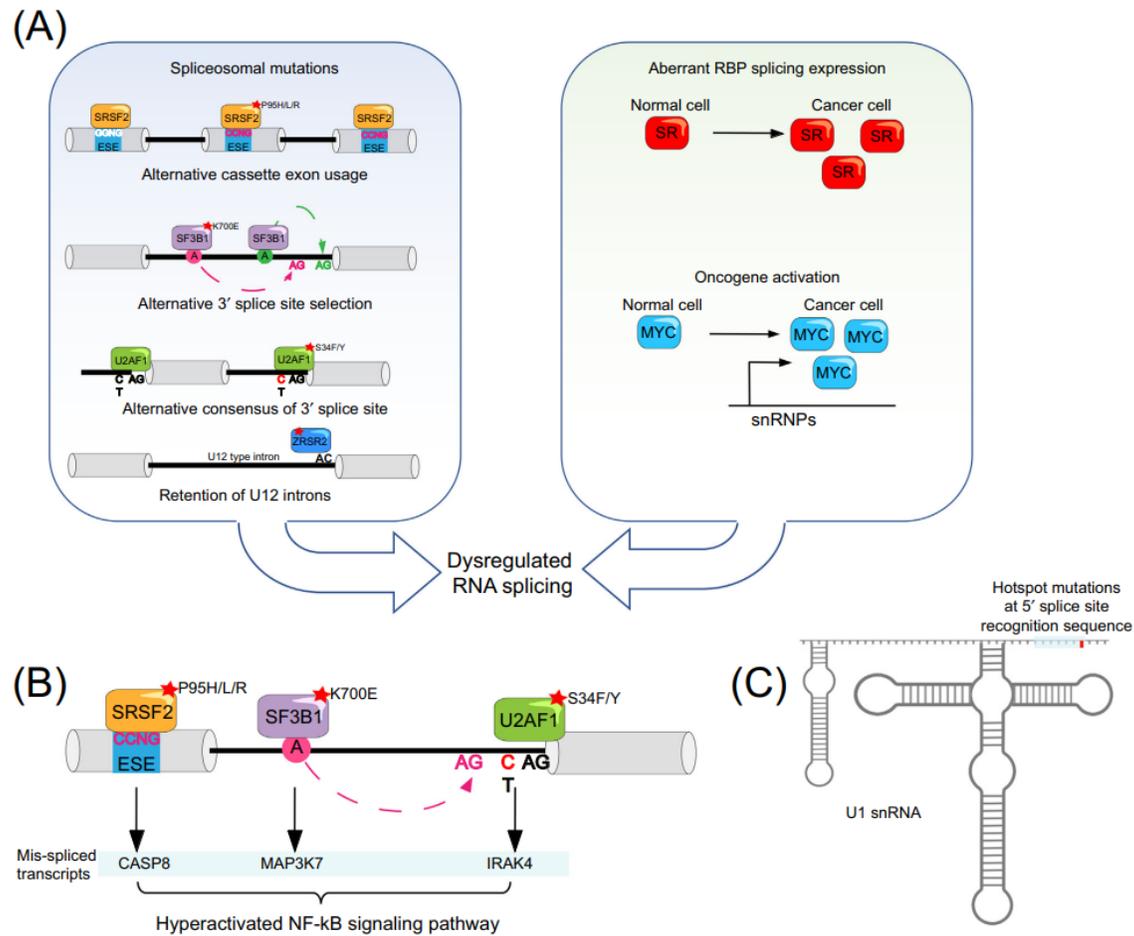
<https://doi.org/10.1002/imt2.70096>

# 研究背景



Benboubker, Valentin, et al. "Cancer cell phenotype plasticity as a driver of immune escape in melanoma." *Frontiers in Immunology* 13 (2022): 873116.

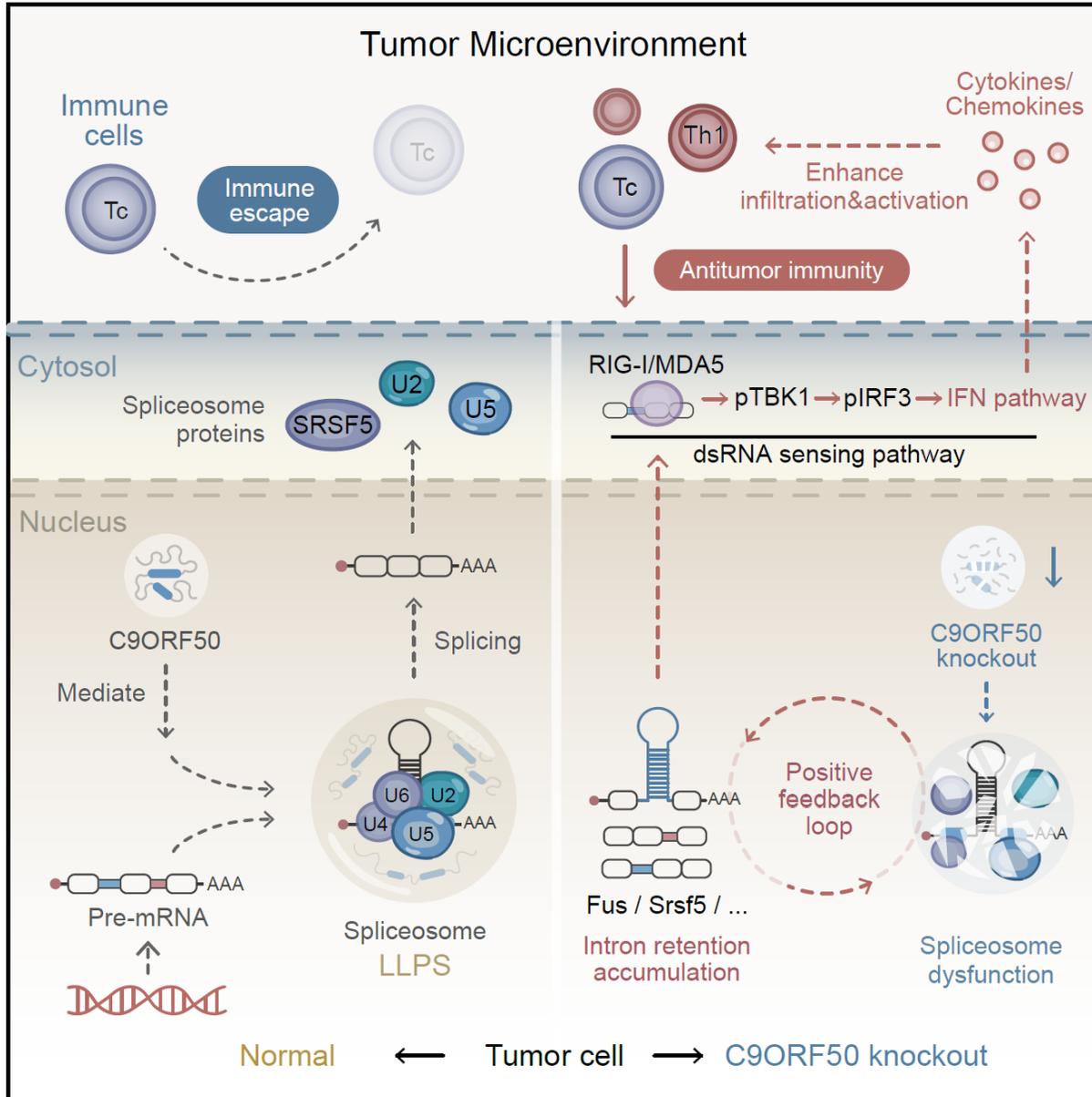
细胞通过其内在机制主动逃避免疫监视



Wang, Eric, and Iannis Aifantis. "RNA splicing and cancer." *Trends in cancer* 6.8 (2020): 631-644.

RNA选择性剪接如何调控抗肿瘤免疫应答?

# 亮点



- 基于体内全基因组CRISPR筛选，鉴定出包含**内在无序蛋白C9ORF50**在内的15个肿瘤免疫逃逸关键调控因子
- 多组学分析证实**C9ORF50**通过液-液相分离形成核内无膜区室，维持剪接体动态组装与RNA加工保真性
- **C9ORF50**抑制通过诱导内含子滞留产生免疫原性双链RNA，激活I型干扰素通路并招募CD8<sup>+</sup> T细胞，**驱动"冷"肿瘤向"热"肿瘤转化**
- **C9ORF50**具备肿瘤特异性表达模式与正常生理非依赖性，展现出良好的靶向治疗潜力与临床转化前景

# 基因组规模体内CRISPR筛选鉴定C9ORF50为癌症进展关键驱动因子

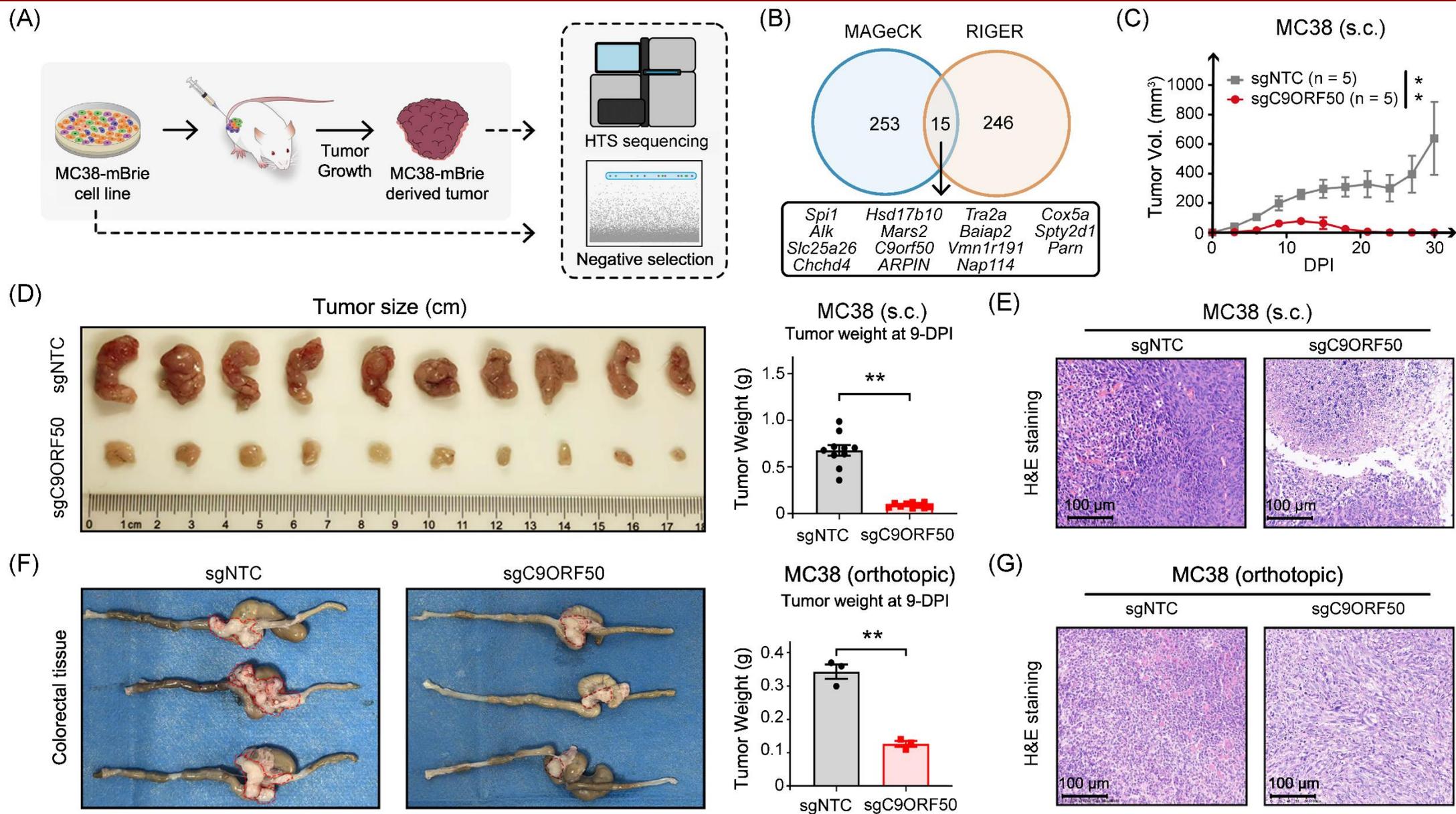


图1. 基因组规模体内CRISPR筛选鉴定C9ORF50为癌症进展关键驱动因子

# 基因组规模体内CRISPR筛选鉴定C9ORF50为癌症进展关键驱动因子

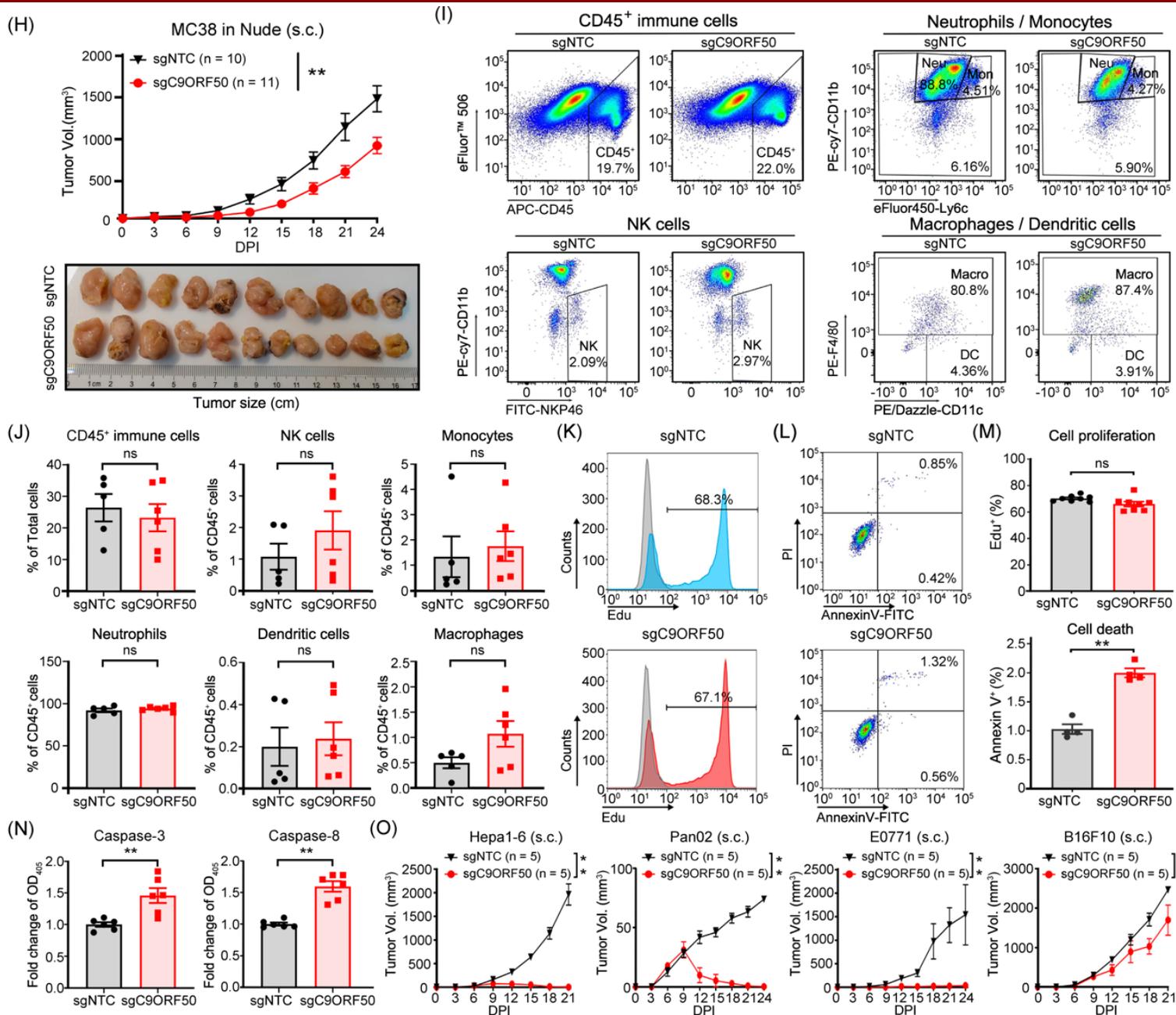


图1. 基因组规模体内CRISPR筛选鉴定C9ORF50为癌症进展关键驱动因子

# C9ORF50 是驱动液-液相分离的典型内在无序蛋白

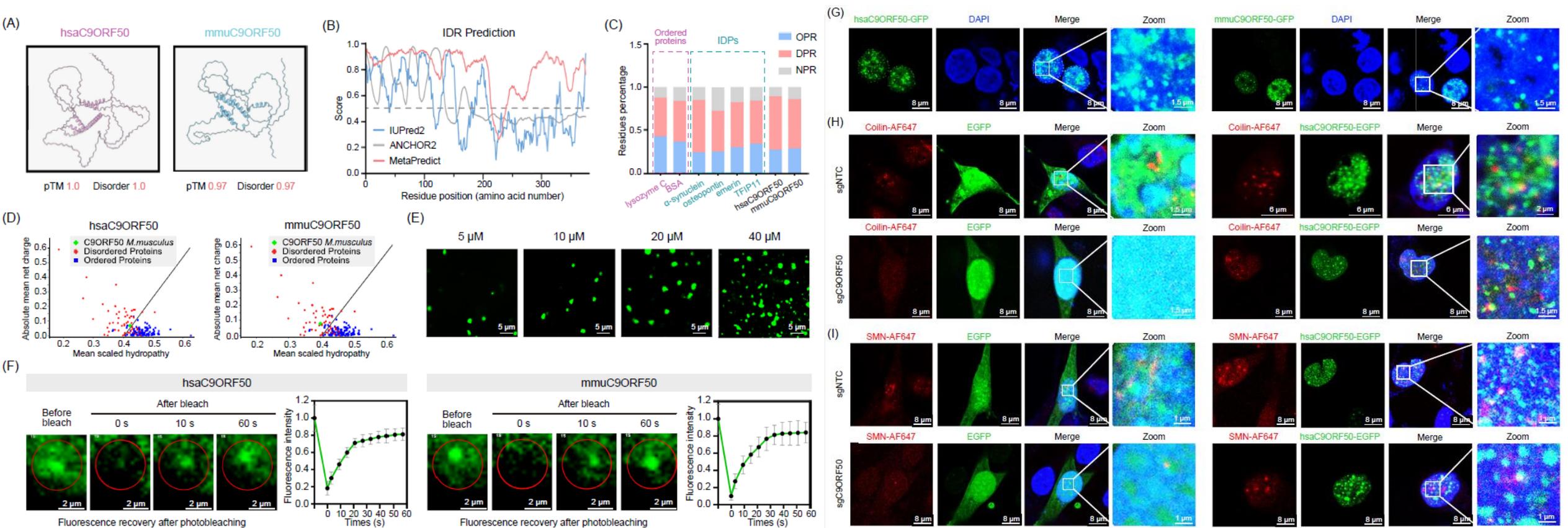


图2. C9ORF50驱动液-液相分离形成动态核凝聚物

# C9ORF50与剪接体组分相互作用并调控其表达

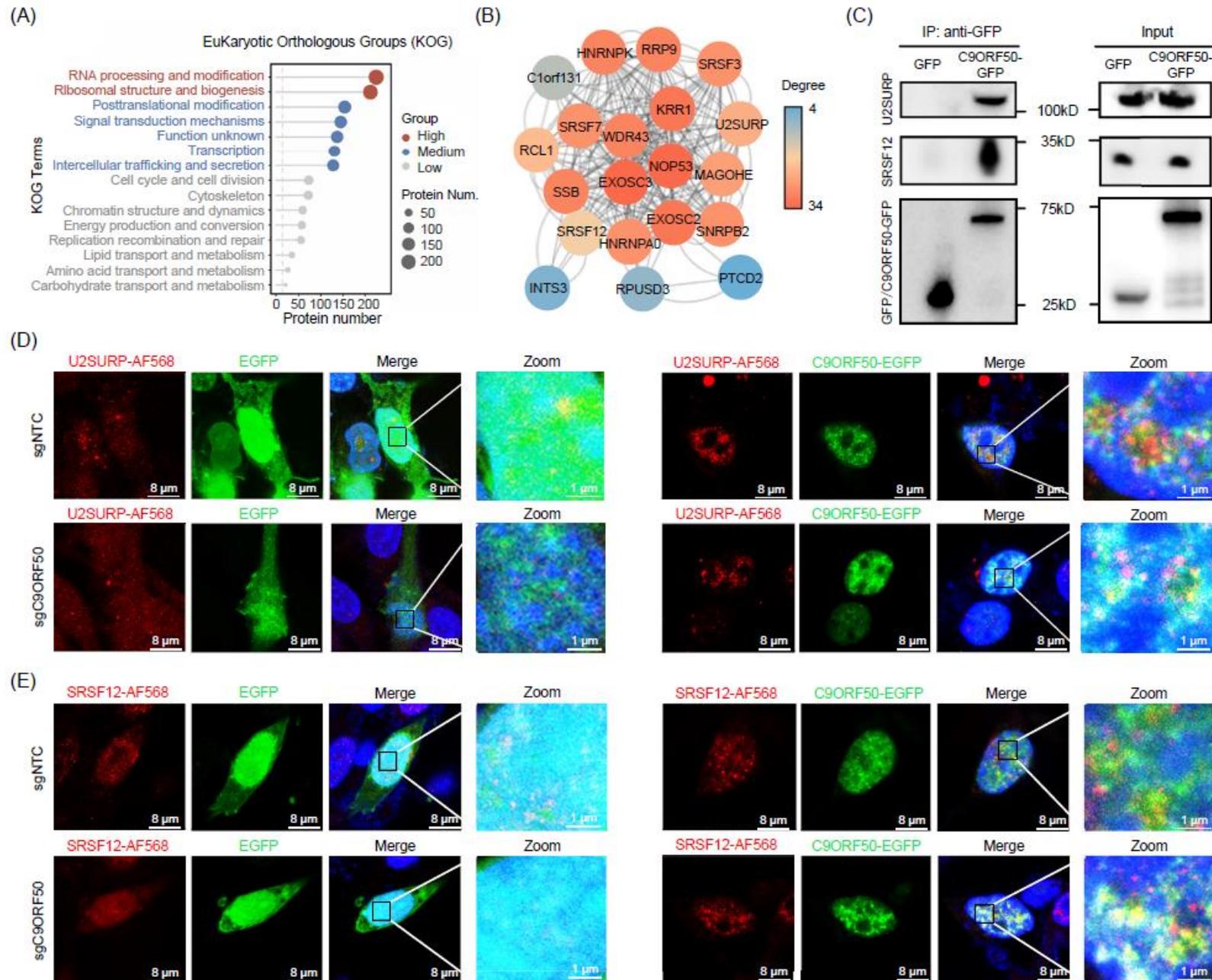


图3. C9ORF50与RNA剪接相关并调节剪接体相关基因表达

# C9ORF50与剪接体组分相互作用并调控其表达

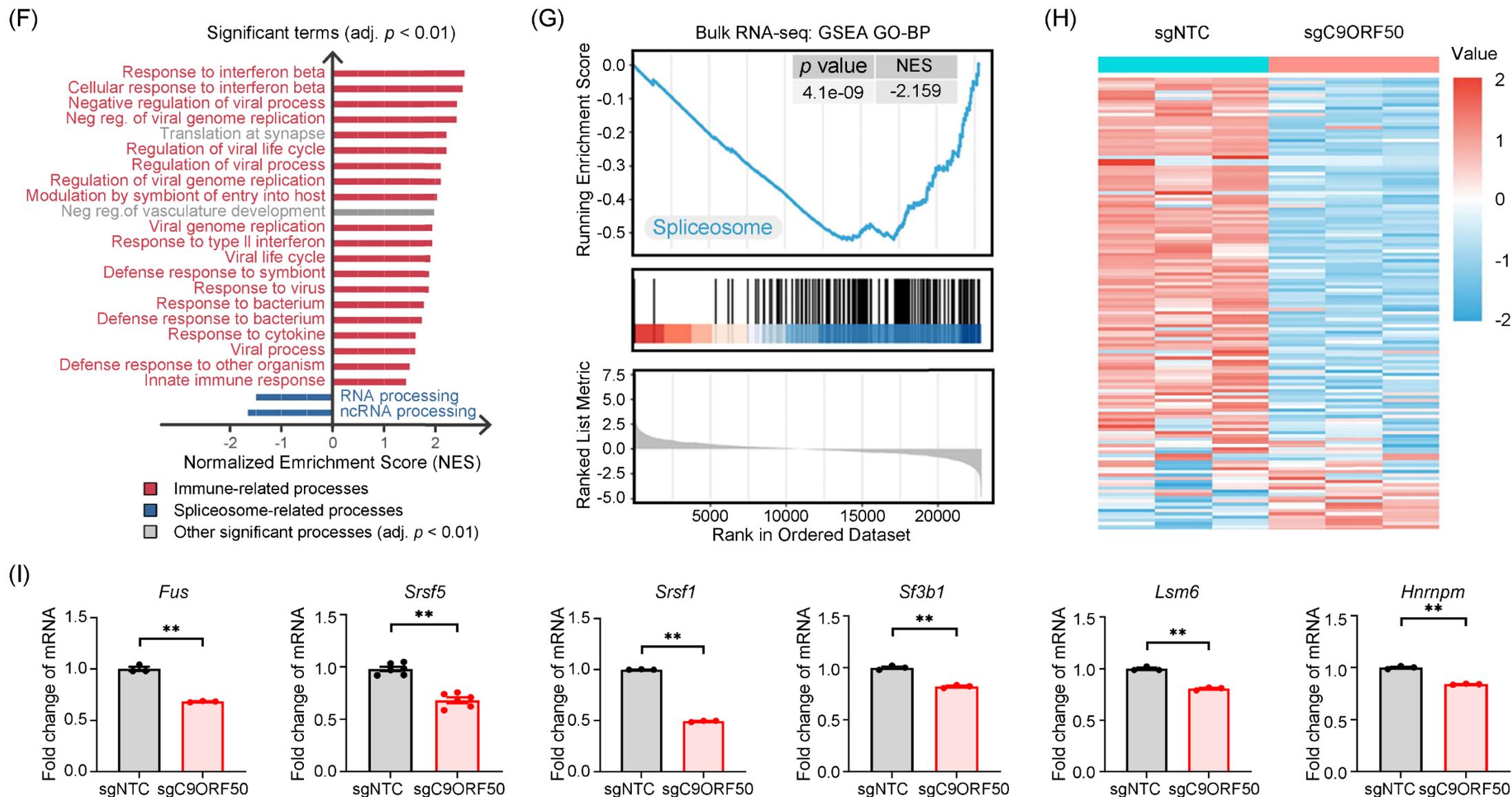


图3. C9ORF50与RNA剪接相关并调节剪接体相关基因表达



# C9ORF50 缺陷导致剪接体功能紊乱及广泛异常剪接事件

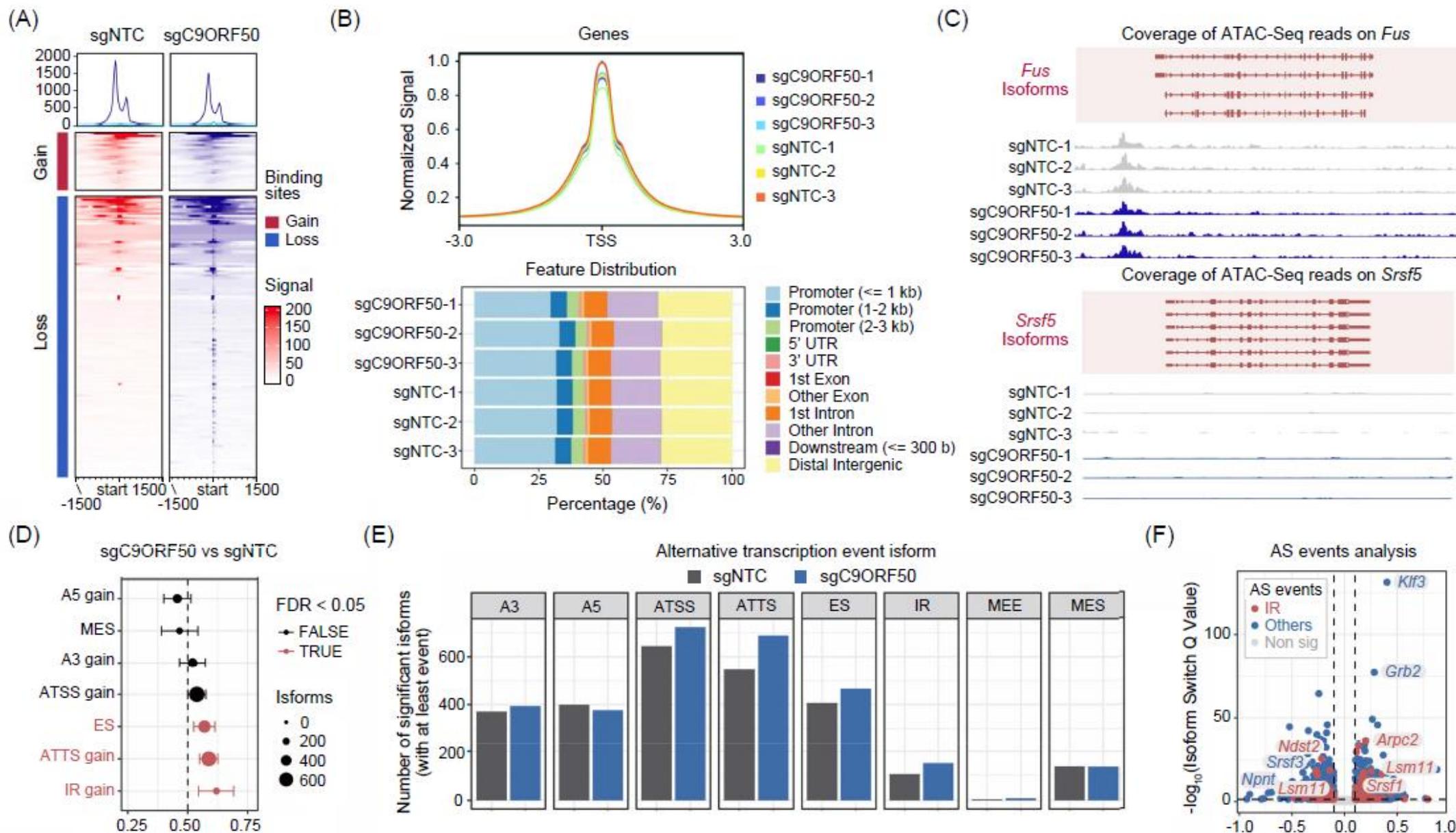


图4. C9ORF50 缺失通过积聚胞质双链RNA激活抗肿瘤免疫



# C9ORF50 缺陷导致剪接体功能紊乱及广泛异常剪接事件

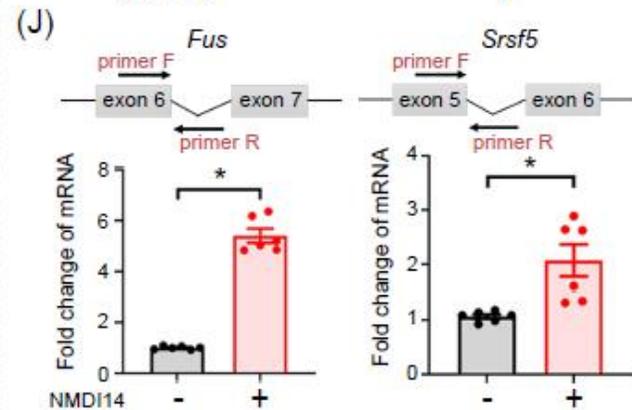
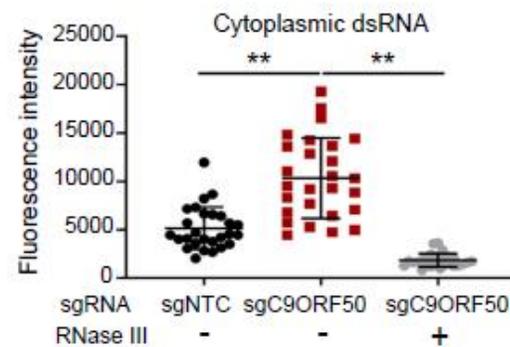
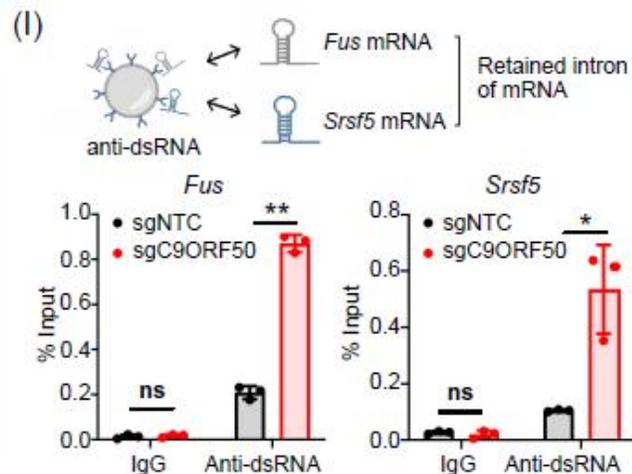
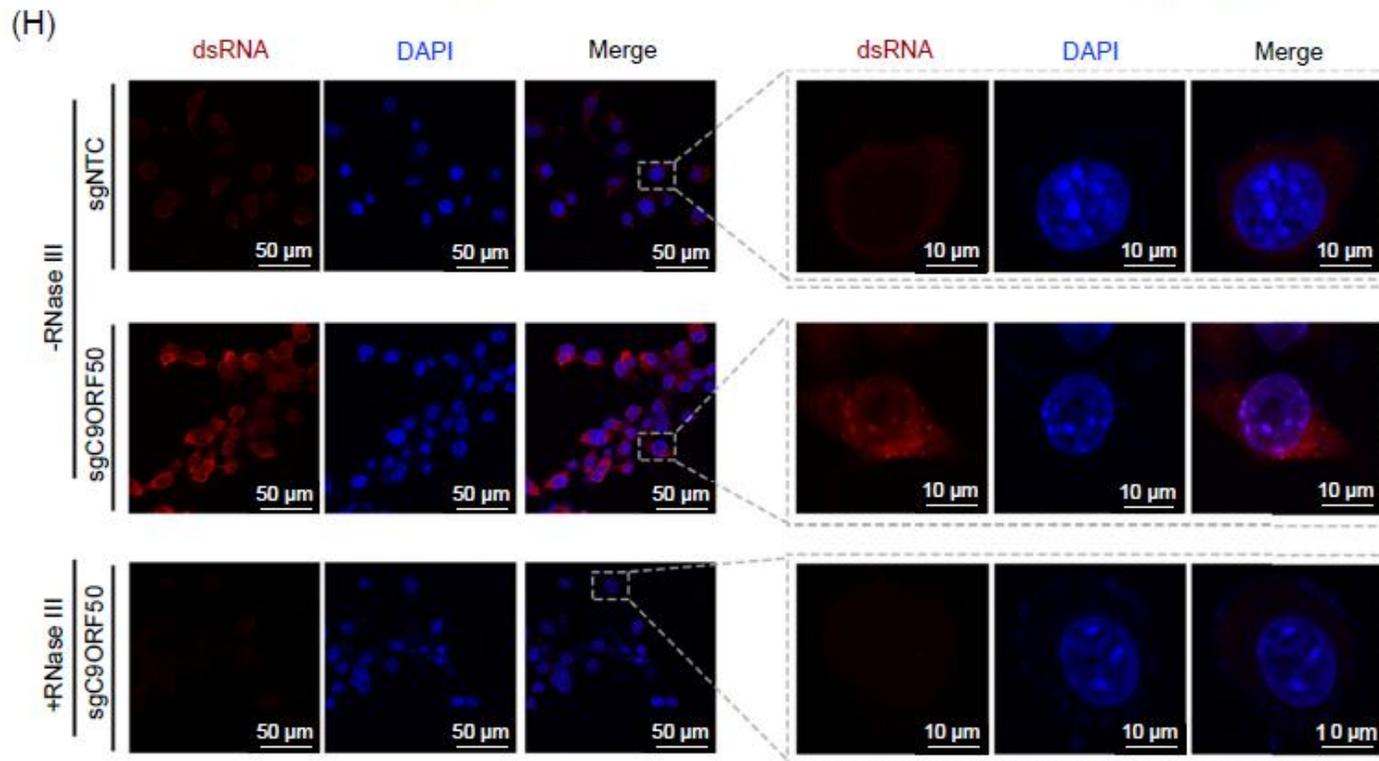
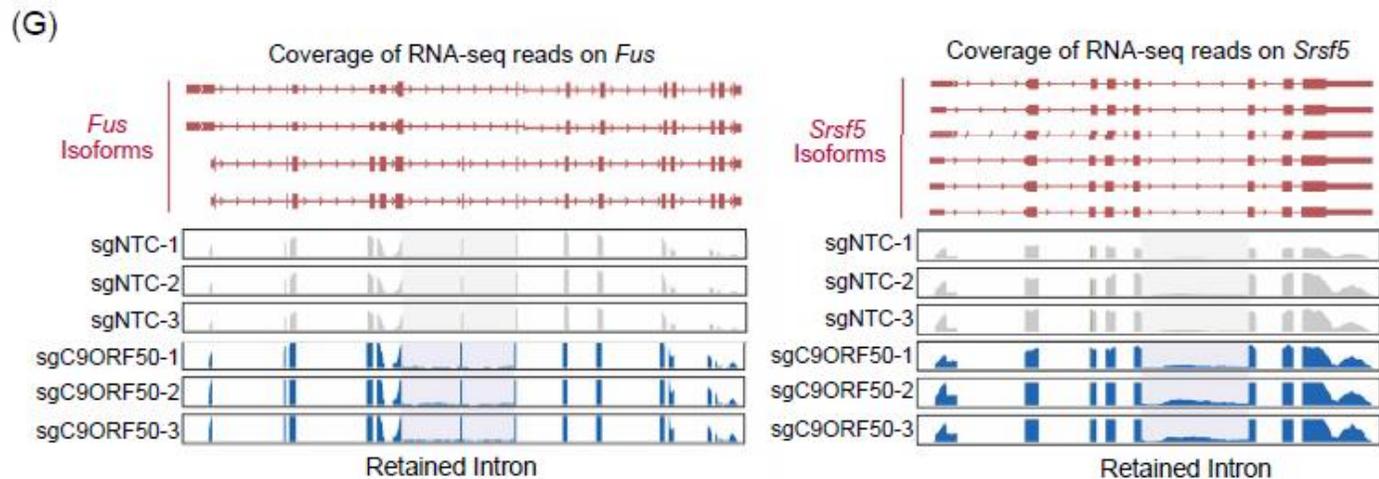


图4. C9ORF50 缺失通过积聚胞质双链RNA激活抗肿瘤免疫

# C9ORF50 缺失通过积聚胞质双链RNA激活抗肿瘤免疫

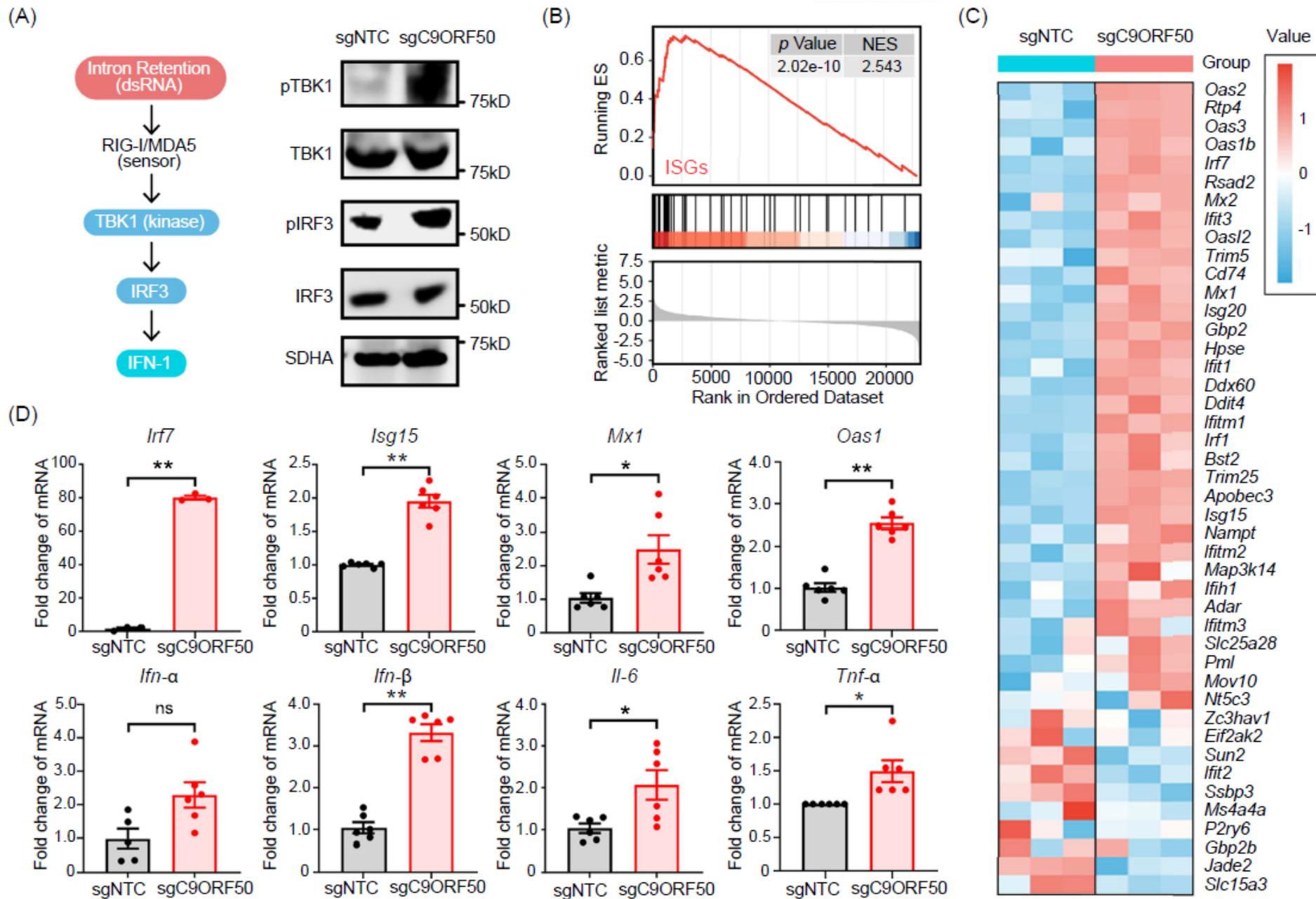


图5. C9ORF50 敲除通过双链RNA的胞质积累激活抗肿瘤免疫应答

# C9ORF50 缺失通过积聚胞质双链RNA激活抗肿瘤免疫

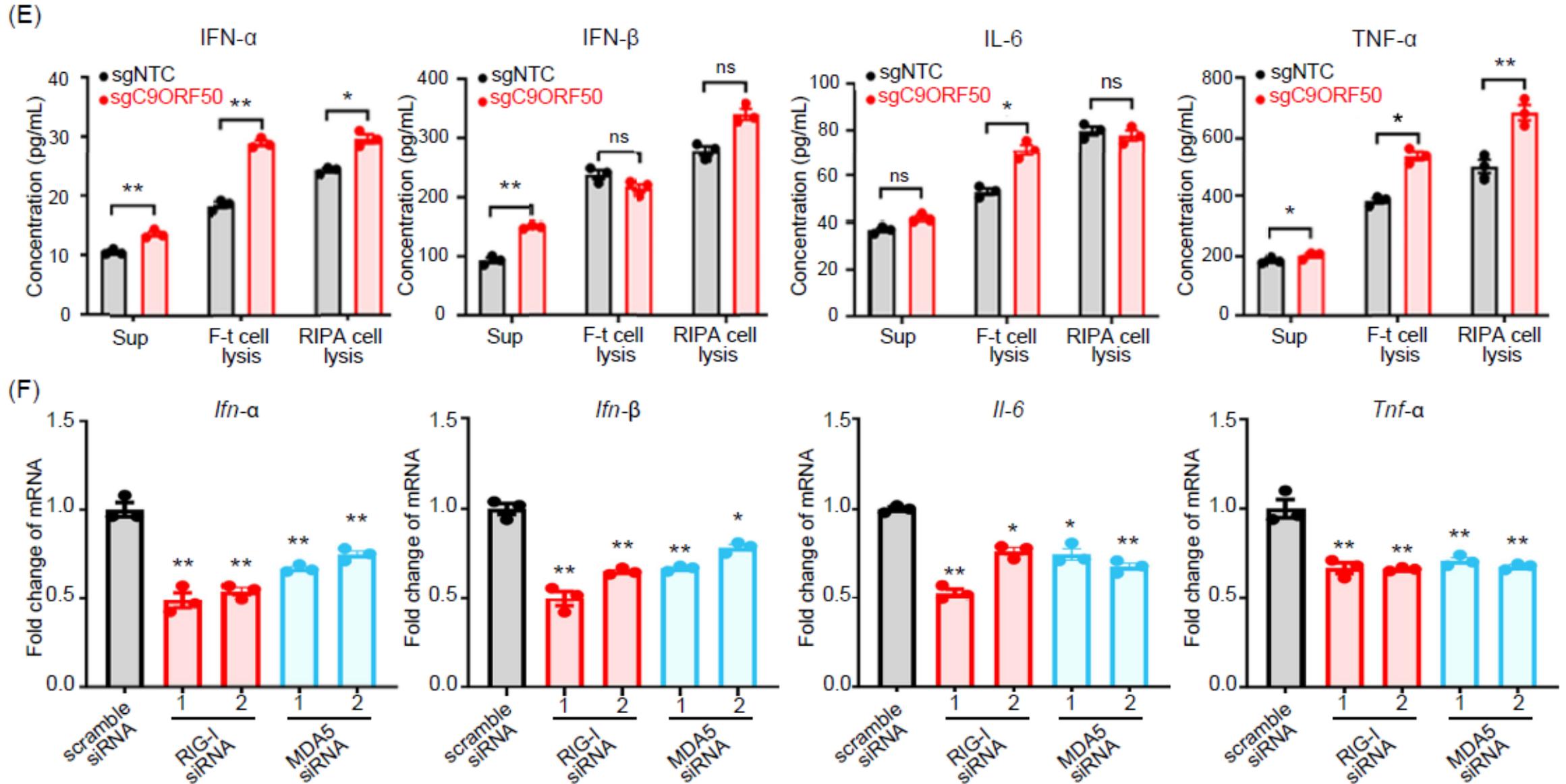


图5. C9ORF50 敲除通过双链RNA的胞质积累激活抗肿瘤免疫应答

# C9ORF50 缺失重塑肿瘤免疫微环境促进T细胞浸润

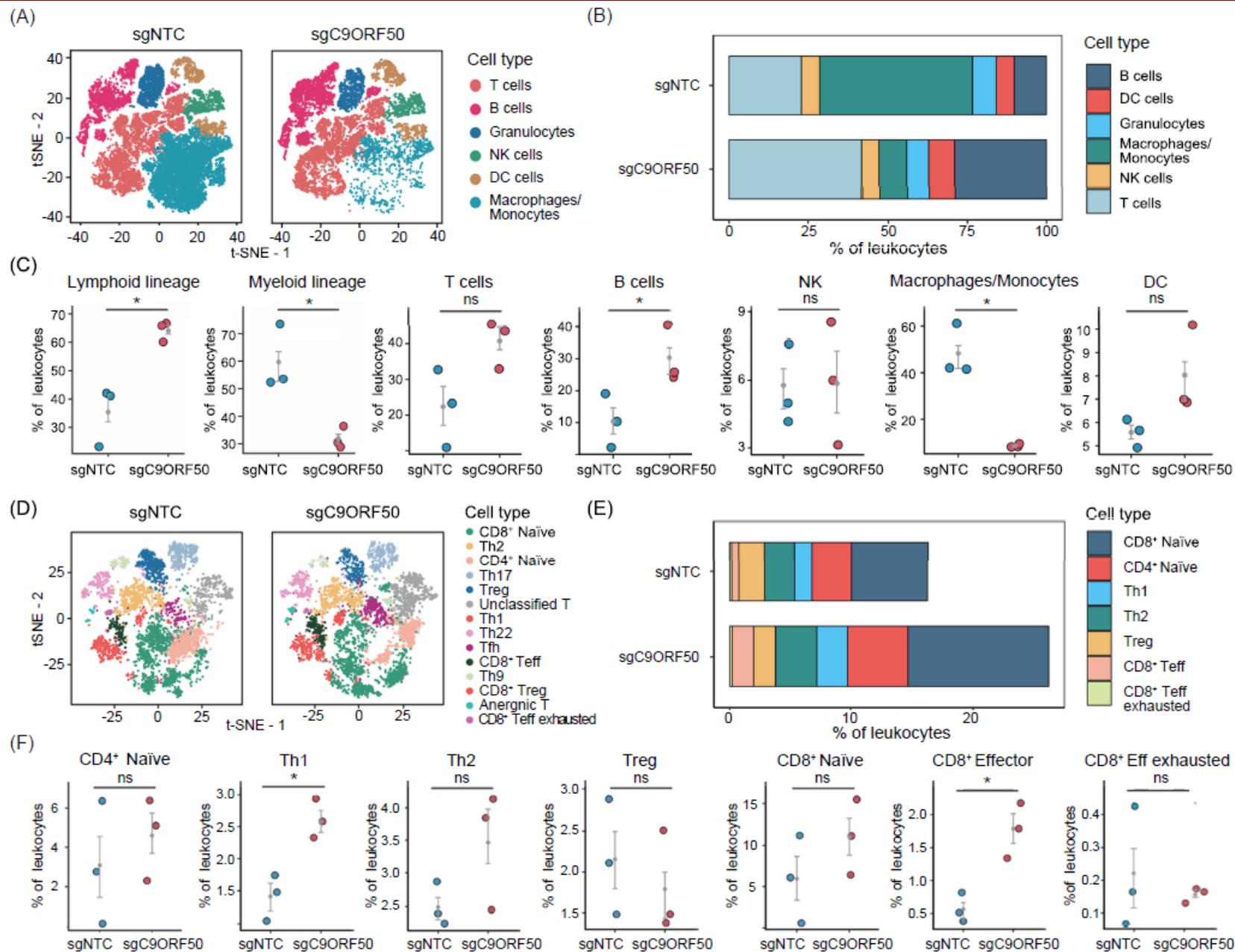


图6. C9ORF50敲除将肿瘤微环境重编程为免疫刺激状态

# C9ORF50 缺失重塑肿瘤免疫微环境促进T细胞浸润

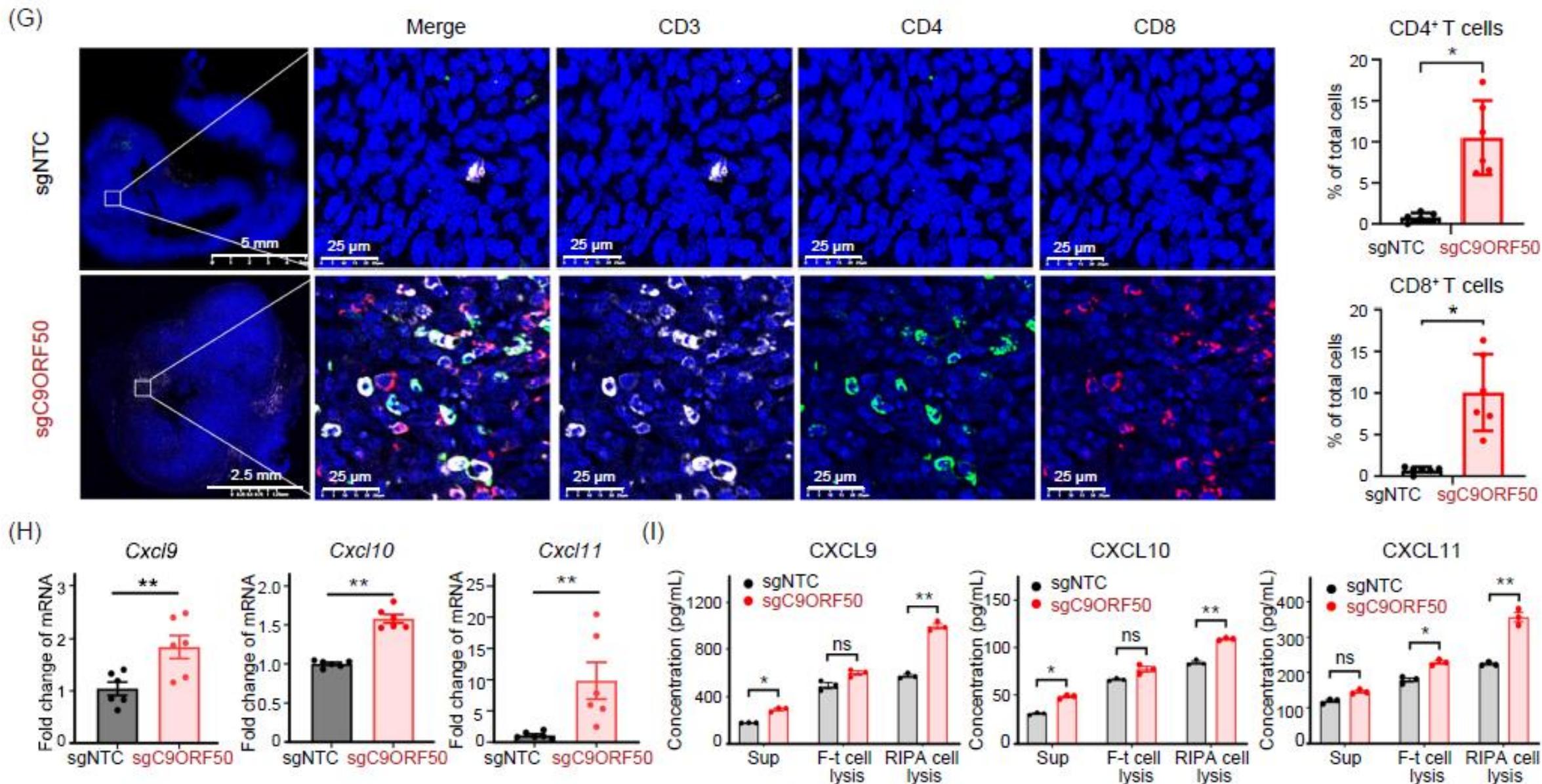


图6. C9ORF50 敲除将肿瘤微环境重编程为免疫刺激状态

# 肿瘤中 C9ORF50 高表达与免疫抑制性微环境及不良预后相关

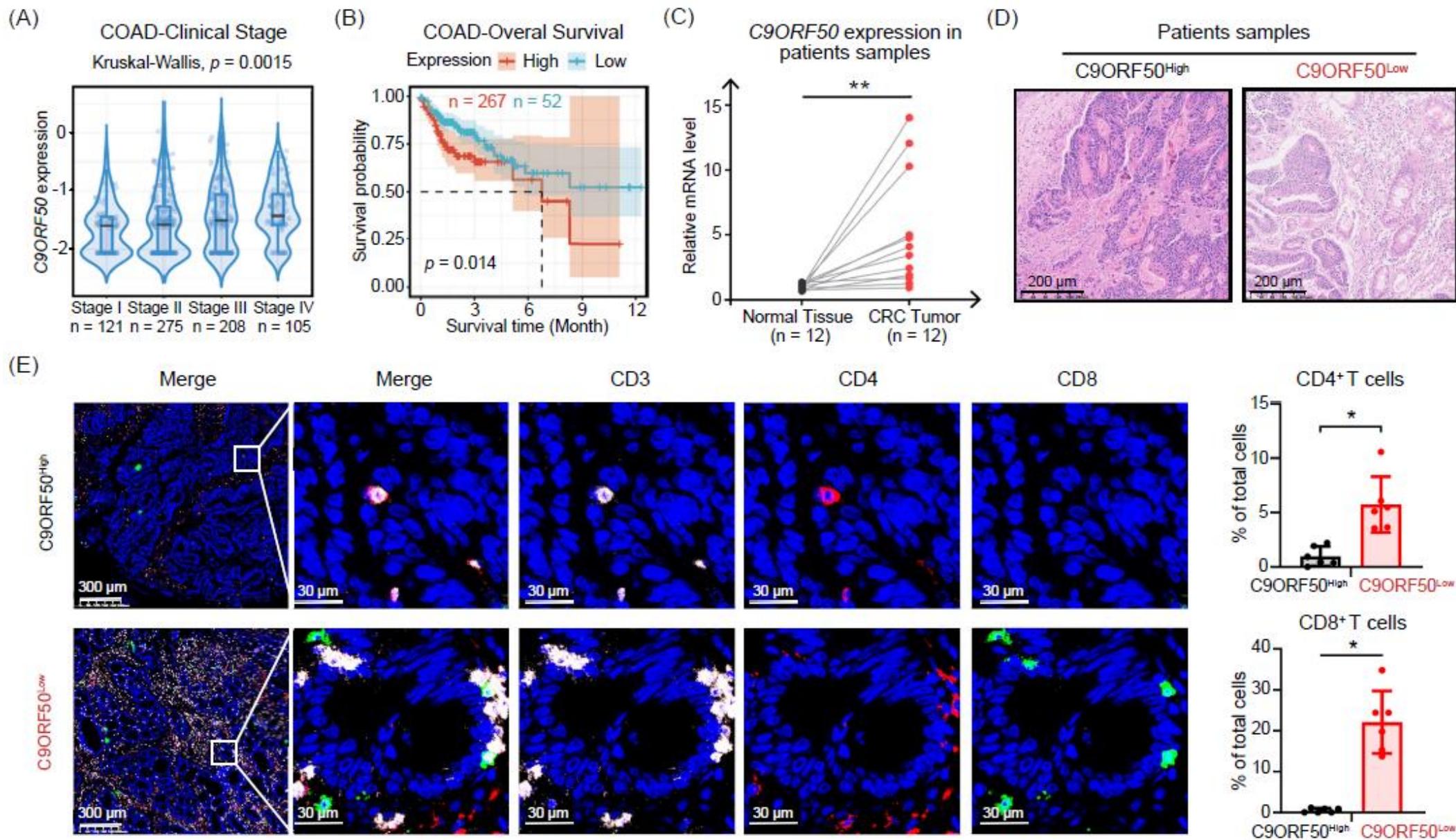


图7. C9ORF50与不良临床结局相关并表现出肿瘤相关表达

# 肿瘤中 C9ORF50 高表达与免疫抑制性微环境及不良预后相关

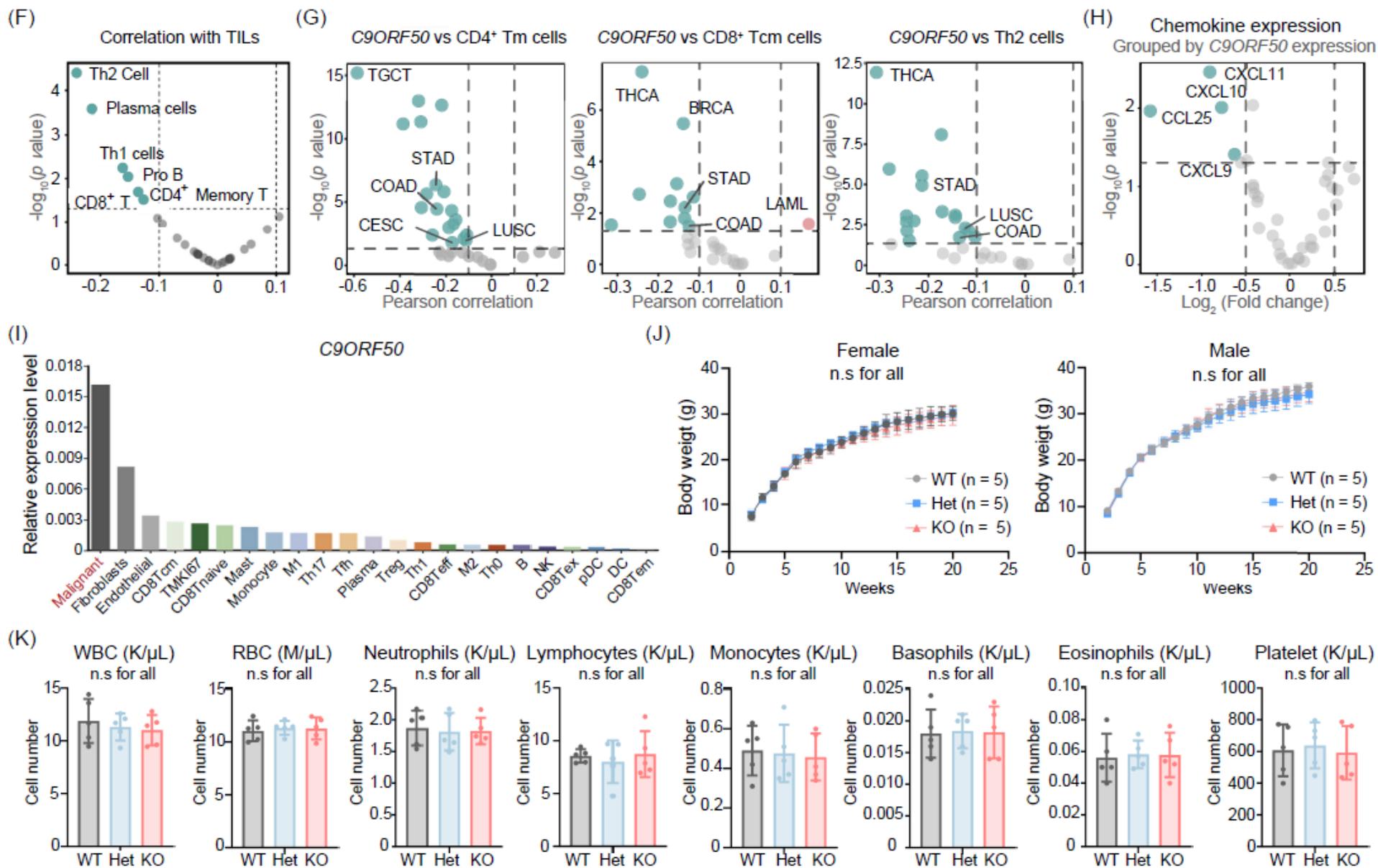


图7. C9ORF50与不良临床结局相关并表现出肿瘤相关表达

# C9ORF50 靶向性RNA干扰疗法展现抗肿瘤潜力

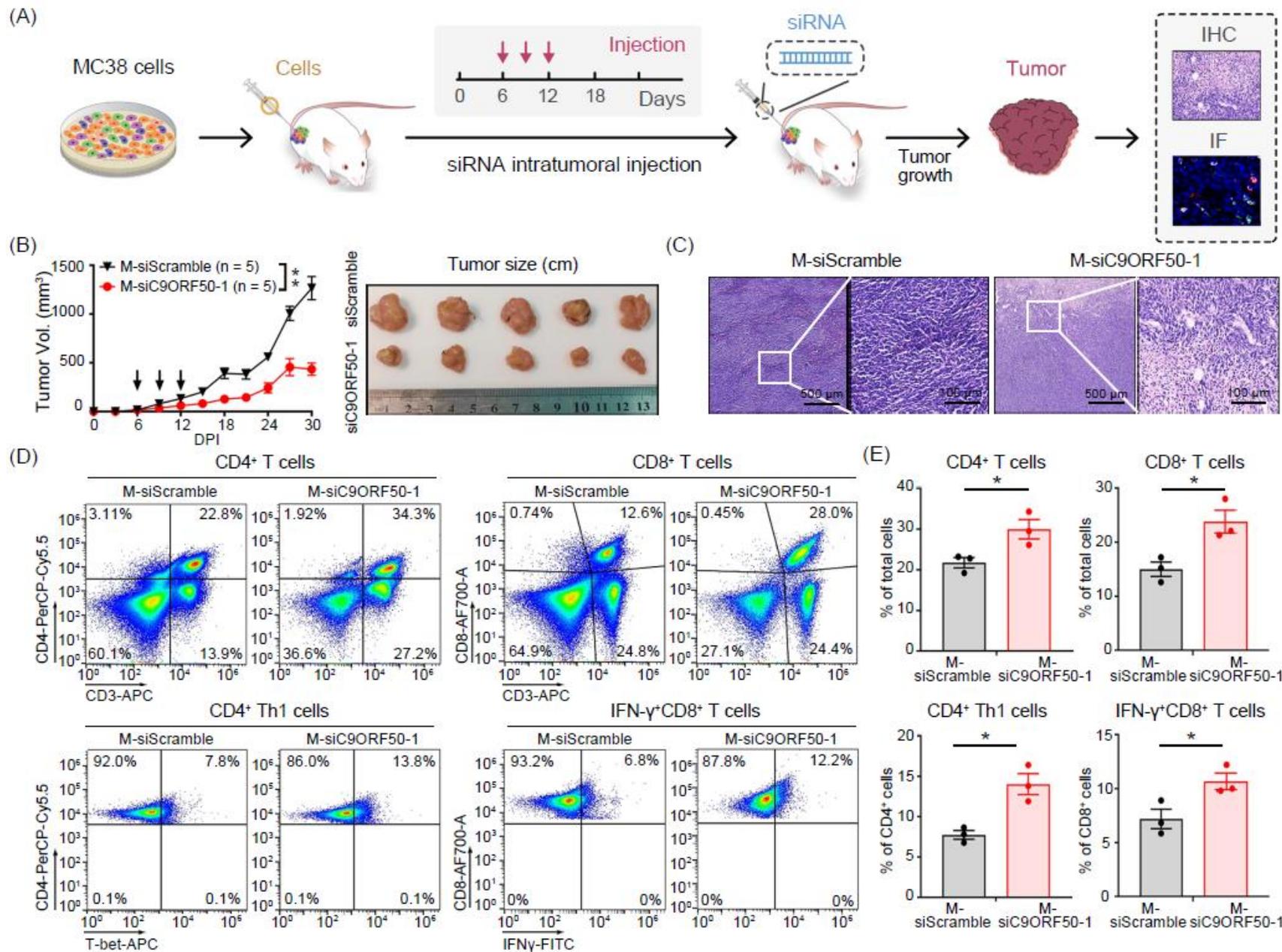


图8. RNA干扰治疗性靶向C9ORF50 抑制癌症进展

# C9ORF50 靶向性RNA干扰疗法展现抗肿瘤潜力

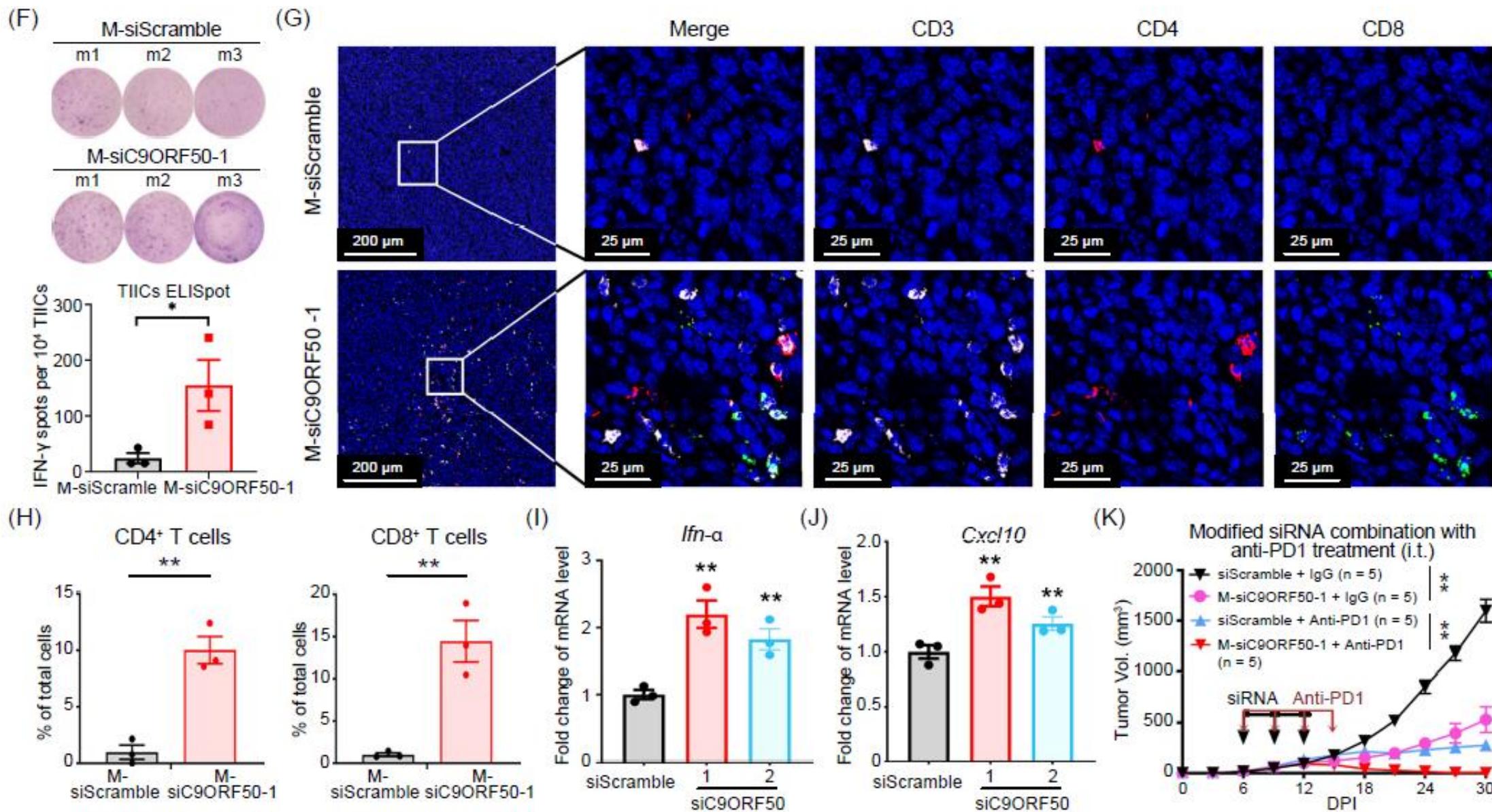


图8. 通过RNA干扰治疗性靶向 C9ORF50 抑制癌症进展

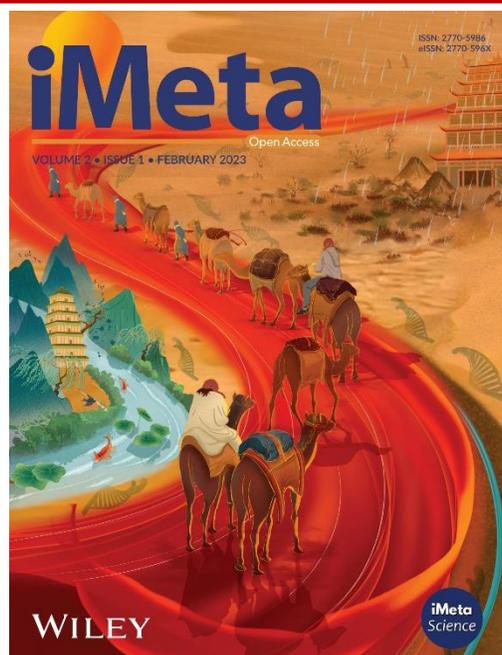
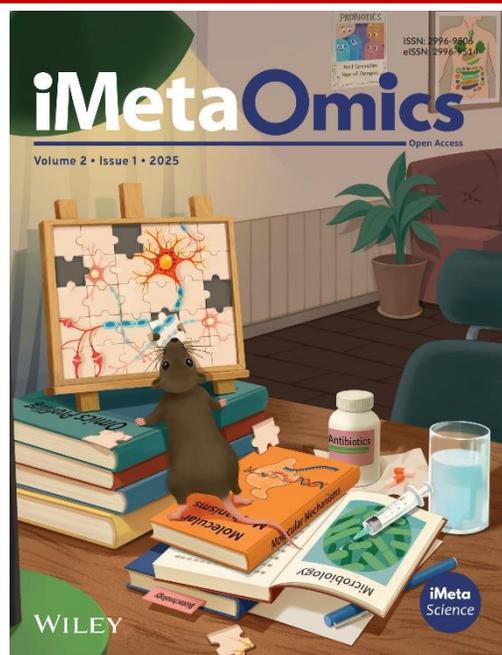
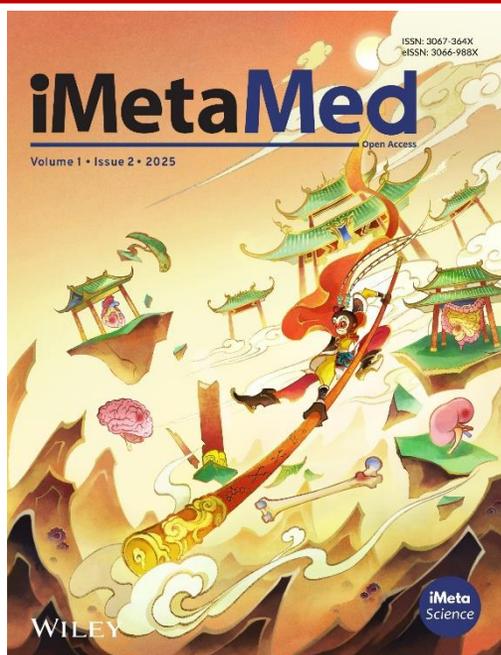


# 结论

- 本研究基于多组学分析首次揭示了新蛋白C9ORF50在通过液-液相分离维持剪接体功能及肿瘤免疫逃逸中的关键作用。
- 靶向 C9ORF50 能有效触发由双链RNA感知通路介导的细胞内在免疫，重塑肿瘤微环境，增强T细胞浸润，从而克服免疫抵抗。
- C9ORF50 独特的肿瘤富集表达模式和正常生理非必需性，有望成为一个极具前景的癌症免疫治疗新靶点，为开发基于剪接调控的联合免疫疗法奠定了坚实的理论基础。

Tong Shao, Chuanyang Liu, Jingyu Kuang, Sisi Xie, Ying Qu, Yingying Li, Lulu Zhang, et al. 2025. Genome-wide CRISPR screen reveals an uncharacterized spliceosome regulator as new candidate immunotherapy target. *iMeta* 4:e70096.

<https://doi.org/10.1002/imt2.70096>



**iMeta(宏)**期刊是由宏科学、千名华人科学家和威立共同出版，对标**Cell**的生物/医学类综合期刊，主编刘双江和傅静远教授，欢迎高影响力的研究、方法和综述投稿，重点关注生物技术、大数据和组学等前沿交叉学科。已被SCIE、PubMed等收录，最新IF 33.2，位列全球SCI期刊第65位(前千分之三)，中国第5位，微生物学研究类全球第一，中科院生物学双1区Top。外审平均21天，投稿至发表中位数87天。子刊*iMetaOmics* (宏组学)、*iMetaMed* (宏医学)定位IF>10和15的生物、医学综合期刊，欢迎投稿!



主页: <http://www.imeta.science>

出版社: <https://wileyonlinelibrary.com/journal/imeta>



投稿: iMetaOmics: <https://wiley.atyponrex.com/journal/IMO2>  
iMetaMed: <https://wiley.atyponrex.com/journal/IMM3>



[office@imeta.science](mailto:office@imeta.science)  
[imetaomics@imeta.science](mailto:imetaomics@imeta.science)



宣传片



iMeta



更新日期  
2025/7/6