

研究揭示肝细胞癌癌旁组织临床相关的分子特征

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/23384.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

研究揭示肝细胞癌癌旁组织临床相关的分子特征。现有肿瘤学研究大多聚焦肿瘤组织，通常将癌旁组织作为对照，很少进行深入研究。然而，基因测序和转录组分析表明，癌旁组织存在一定的基因突变和染色质拷贝数变异，与正常组织明显不同，被认为是一种介于正常组织和肿瘤组织的中间态。原发性肝癌是我国发病率第四位、死亡率第二位的恶性肿瘤。早期研究通过转录组测序，在肝细胞癌癌旁组织FFPE样本中报道了预后相关的基因表达特征，揭示了癌旁组织的分子异质性。蛋白质是生命活动的主要执行者，是95%以上药物的作用靶点，目前尚缺乏从蛋白质组层面对肝细胞癌癌旁组织的系统研究。

2023年6月2日，中国科学院上海药物研究所周虎研究员团队与复旦大学附属中山医院樊嘉院士和高强教授团队合作，在National Science Review(NSR)杂志发表了题为Proteomics of adjacent-to-tumor samples uncovers clinically relevant biological events in hepatocellular carcinoma的研究成果，该研究采用蛋白质组学技术系统揭示了肝细胞癌癌旁组织临床特征相关的分子特征，并深入探讨了肝癌癌旁组织与正常肝组织的蛋白质组学差异。

研究人员前期根据蛋白质组特征将肝细胞癌分成了三个亚型，即代谢驱动型、微环境失调型和增殖驱动型(Cell, 2019)，对三个亚型的配对癌旁组织进行蛋白质组分析发现其具备对应癌组织的分子分型特征，提示癌旁组织蛋白质组具有分子异质性(图a)。基于此，科研人员采用非监督聚类方法，根据蛋白质组数据将癌旁组织分为两个亚型S1型和S2型。其中S2型病人约占病人总数的15%，病人年龄偏大，ALT和 γ -GT含量较高，预后较差且有较高的复发风险；S2型癌旁组织高表达的蛋白显著富集到ECM-受体相互作用通路、抗原处理和呈递、细胞粘附、PI3K-Akt信号通路等，而低表达的蛋白显著富集到各种代谢相关通路。上述癌旁组织分型标准在前期贺福初院士团队与樊嘉院士团队合作发表的高质量肝癌癌旁蛋白质组数据集(Nature, 2019)中得到了验证(图b)。利用解卷积算法，研究团队在癌旁组织中预测了组织浸润免疫细胞组成，发现S2型癌旁组织中树突状细胞、CD8⁺T细胞、成纤维细胞等含量较高，并采用多重荧光免疫组化在癌旁组织芯片中进行了验证(图c)。进一步，团队采用DIA-MS技术，对正常肝组织、两个亚型的癌旁组织及其配对癌组织进行了定量蛋白质组学分析，聚类分析发现S1型癌旁与正常肝组织类似，而S2型癌旁与癌组织更为接近。相比于正常组织，在S1型癌旁组织中有112个上调蛋白和71个下调蛋白；其中13个上调蛋白为分泌蛋白，可作为潜在血液生物标志物用于肝癌的早期诊断；另一些差异蛋白，可能会参与肿瘤的免疫微环境重塑或促进肿瘤的复发(图d)。

近年来，周虎研究员团队通过开展合作，采用以蛋白质组学为核心的多组学技术，在肝癌肿瘤蛋白基因组研究(Cell, 2019; Cancer Cell, 2022)、肝癌发生发展相关重要蛋白的发现和功能研究(Advanced Science, 2023)等方面取得了一系列科研成果。这些研究成果为肝癌的发生发展机制和潜在精准化靶向治疗方案提供了理论

基础，研究产出的高质量大数据集将为肝癌的基础与临床研究提供重要支持。

上海药物所副研究员朱洪文博士、复旦大学附属中山医院林友培博士、南京中医药大学鲁大运博士和四川大学华西医院王诗盛博士为该论文的共同第一作者；朱洪文、高强教授和周虎研究员为该论文的共同通讯作者。该项工作得到了中山医院樊嘉院士、中国科学院分子细胞科学卓越创新中心高大明研究员、美国贝勒医学院章冰教授、华盛顿大学医学院丁丽教授、美国西奈山伊坎医学院王沛教授的大力支持。该研究依托于中国科学院上海药物研究所公共技术中心的重大科研产出。该研究获得了科技部国家重点研发计划、上海市科委青年科技英才扬帆计划、中科院青年创新促进会、赛诺菲优秀青年科技人才等项目的资助。(来源：中国科学院上海药物研究所)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1093/nsr/nwad167>

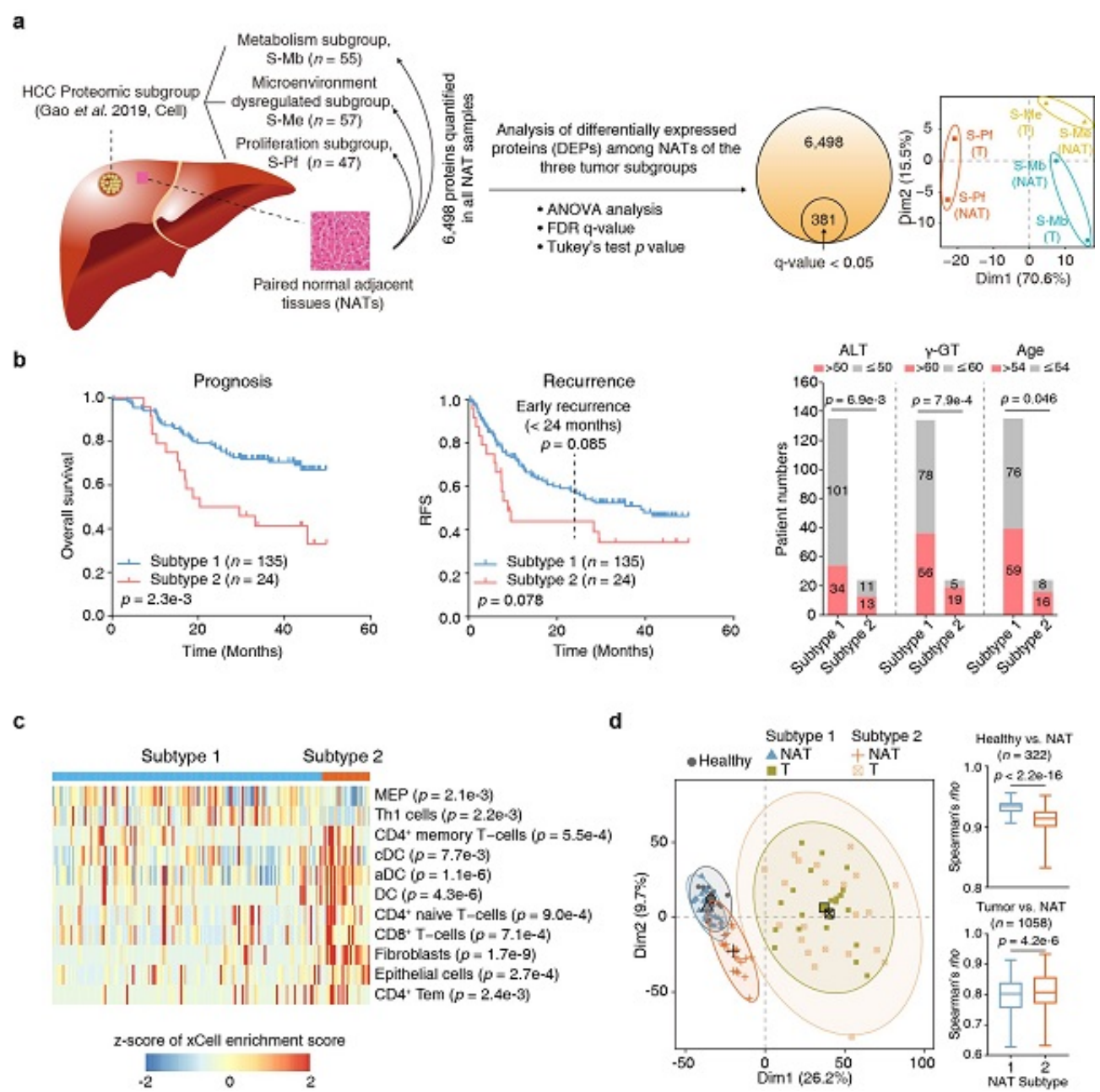


图 肝细胞癌癌旁组织蛋白质组异质性的系统分析

作者：周虎等 来源：《国家科学评论》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发