
科学家绘制小细胞肺癌蛋白基因组学图谱

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/25624.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！

肺癌是全球癌症致死的首位原因，而小细胞肺癌约占肺癌总数的15%，是所有肺癌亚型中恶性程度最高、预后最差的亚型，5年生存率仅为5%。与非小细胞肺癌形成鲜明对比，小细胞肺癌的治疗手段单一，患者总生存率低。分子表征与组学研究不足，限制了小细胞肺癌的基础研究和临床

*TP53*和*RB1*

的失活突变。缺乏驱动突变使得研究难以通过基因突变信息获得有效靶点和分子分型。蛋白质作为生命功能的执行者，是95%以上药物的作用靶点。目前，缺乏从蛋白质组层面对小细胞肺癌的系统研究，因此全面系统地表征小细胞肺癌的蛋白质组学图谱，利于剖析小细胞肺癌的病理机制，对于实现更精准的小细胞肺癌分子分型和个性化治疗具有重要意义。

1月5日，《细胞》（*Cell*

）在线发表了中国科学院上海药物研究所研究员周虎团队，与同济大学附属上海市肺科医院教授张鹏团队、中国科学院分子细胞科学卓越创新中心研究员季红斌团队和高大明团队合作完成的题为*Proteogenomic Characterization of Small Cell Lung Cancer Identifies Biological Insights and Subtype-Specific Therapeutic Strategies*的最新成果。

该研究对小细胞肺癌患者的肿瘤组织和配对癌旁组织样本进行了蛋白基因组学（proteogenomics）分析，通过整合基因组、转录组、蛋白质组、磷酸化蛋白质组等多维组学数据，揭示了小细胞肺癌的分子特征，提出了新的分子分型及针对性的个体化治疗策略，为探索小细胞肺癌的发病机制和改善临床治疗策略奠定了基础。

研究通过对蛋白质组学数据进行监督分析筛选预后相关生物标志物，发现HMGB3的高表达与患者不良预后密切相关，并通过免疫组化实验在独立队列临床样本中得以验证。生物学实验表明，HMGB3可通过转录调控细胞连接（cell-junction）相关基因表达促进小细胞肺癌的细胞迁移。

研究剖析了小细胞肺癌的免疫微环境特征，发现*ZFHX3*

突变与免疫细胞浸润水平升高密切相关。更重要的是，在接受PD-1或PD-L1抑制剂联合化疗的小细

胞肺癌临床试验患者肿瘤样本中，研究证实了*ZFHX3*

突变患者呈现更好的治疗响应，这提示*ZFHX3*

突变或可作为小细胞肺癌免疫治疗受益的生物标志物。

科研人员利用多组学数据基于非负矩阵分解算法将小细胞肺癌分为四个亚型（nmf1-4），系统表征了各亚型独特的分子特征，并提出了潜在治疗策略。其中，nmf1为经典亚型，表现为增殖快、E2F活性高、复制压力高，提示可能受益于基于顺铂+依托泊苷的一线化疗方案；nmf2亚型肿瘤表现出显著升高的DLL3表达，提示可能受益于靶向DLL3的治疗方案；nmf3亚型肿瘤在磷酸化蛋白质组层面表现出受体酪氨酸激酶（RTK）通路的显著激活，提示可能受益于靶向RTK的治疗方案；nmf4亚型患者表现出特异性升高的MYC表达及MYC通路激活，提示可能受益于极光激酶（AURK）抑制剂。此外，研究还建立了大规模的小细胞肺癌人源肿瘤异种移植（PDX）模型和细胞系移植瘤（CDX）模型，并对其进行基因组学和蛋白质组学整合分析，在进行类似分子分型的基础上验证了基于临床样本分子分型的针对性治疗策略。

该成果是国际上首次大规模对小细胞肺癌临床队列开展蛋白质组和磷酸化蛋白质组表征，为小细胞肺癌的病理机制解析、预后检测、分子分型和个性化治疗提供了理论依据。同时，产生的高质量大数据将为小细胞肺癌的基础研究与临床研究提供支持，推动小细胞肺癌研究的发展。

近年来，周虎课题组通过合作，采用以蛋白质组学为核心的多组学技术，在临床肿瘤蛋白质组学研究等方面取得了一系列成果，为肿瘤的发生发展机制和潜在精准化靶向治疗方案奠定了理论基础，为相关的基础研究与临床研究提供了重要支持。

研究工作得到国家自然科学基金国家杰出青年科学基金项目 and 重大项目、国家重点研发计划、上海市优秀学术带头人计划项目、上海市市级科技重大专项、中国博士后科学基金等的支持。

[论文链接](#)

研究团队单位：上海药物研究所

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